

**Entwicklung und Habituation der  
P300 EKP-Komponente  
bei Kindern und Jugendlichen  
mit und ohne Migräne**

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Dr. phil.  
an der Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften  
der Universität Heidelberg

von  
**Ute Pfüller**

Heidelberg im September 2004

Für Magdalena

## **Danksagung**

Mein Dank gilt allen, die direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuerst möchte ich allen Kindern danken, die an dieser Studie teilgenommen haben, ohne ihr Engagement wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. Dr. Peter Fiedler danke ich für die Begutachtung der Arbeit und die Bewältigung organisatorischer Probleme.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Dr. Christoph Mundt bedanken, der die Rahmenbedingungen schuf, die diese Dissertation erst ermöglichten.

Insbesondere gilt mein Dank Herrn PD Dr. Matthias Weisbrod. Er schuf eine Arbeitsatmosphäre, die Freiräume für eigene Ideen und Ansichten ermöglicht und stand jederzeit als kompetenter Ansprech- und Diskussionspartner zur Verfügung. Bedanken möchte ich mich auch, daß er mir wertvolle Anregungen gab, jedoch stets für Ideen und Vorschläge von meiner Seite offen blieb und mich aus meinen eigenen Fehlern lernen ließ. Seine fachliche und menschliche Unterstützung haben diese Arbeit sehr bereichert.

Bei der Fakultät Heidelberg möchte ich mich für die Unterstützung, die dem Projekt im Rahmen des Forschungsschwerpunktes „Multidimensionalität des chronifizierenden Schmerzes“ zu Teil wurde, bedanken.

Frau Dr. Rieke Oelkers-Ax gilt mein Dank für die hervorragende Leitung der Arbeitsgruppe „Kopfschmerz. Physiologische Korrelate und Entstehungsdynamik“, in der vorliegende Arbeit entstand. Ihre klaren und präzisen Rückmeldungen waren für mich sehr hilfreich und motivierend.

Frau Dr. Ulrike Just, Dr. Stephan Bender sowie allen Wissenschaftlichen Hilfskräften des Projektes möchte ich für ihre Unterstützung und Kooperation danken.

Ein ganz herzliches Dankeschön gilt auch Kerstin Herwig. Trotz eigener Arbeitsüberlastung nahm sie sich viel Zeit, mich in die Kunst der EKP-Auswertung einzuarbeiten und hatte stets ein offenes Ohr für alle Sorgen und Nöte die eine Dissertation mit sich bringt.

Ein großes Danke geht – mal wieder – an Dipl.-Psych. Peter Parzer für seine Beratung hinsichtlich der statistischen Auswertung.

Bei Problemen mit der EDV konnte ich stets auf die Hilfe von Herrn Fritz Fellhauer zählen- Danke!

Für das gute Arbeitsklima, das anregende, aufmunternde und freundschaftliche Umfeld, das sie mit geschaffen haben, möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung Experimentelle Psychopathologie bedanken.. Die Hilfskräfte sowie die Diplomandinnen und Diplomanden unserer Abteilung möchte ich ausdrücklich einschließen.

Ohne die zahlreichen Gespräche und die konstruktive Zusammenarbeit wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Insbesondere möchte ich an dieser Stelle Anke von Böhl, Daniela Roesch-Ely, Tanja Gölz, Stefan Walther, Stefan Kaiser und Jaana Markela-Lerenc danken.

Claudia Kaufmann danke ich sehr für die Übernahme der mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Ganz herzlich möchte ich meinen Freundinnen und Freunden danken. Sie haben mich unterstützt, mir so Manches augenzwinkernd nachgesehen und mir mit aufmunternden Worten, einer Tasse Kaffee oder einem Glas Wein zur Seite gestanden. Stellvertretend seien an dieser Stelle Martin Erdmann, Marion Nkusi und Rebekka Schwiager genannt.

Meinen Eltern möchte ich für ihre tatkräftige Unterstützung danken. Sie haben, insbesondere in ihrer Rolle als engagierte Großeltern, maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>2 Migräne und andere primäre Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter</b> .....	<b>7</b>
<b>2.1 Klassifikation und Diagnostik von Kopfschmerz</b> .....	<b>8</b>
2.1.1 Klassifikation von Migräne.....	8
2.1.2 Probleme der Klassifikation primärer Kopfschmerzen im Kindesalter .....	11
2.1.3 Diagnostische Methoden bei Migräne im Kindes- und Jugendalter .....	13
<b>2.2 Epidemiologie von Migräne im Kindes- und Jugendalter</b> .....	<b>14</b>
2.2.1 Prävalenz und Inzidenz rekurrierender Kopfschmerzen .....	14
2.2.2 Prävalenz und Inzidenz von Migräne.....	16
2.2.3 Geschlechterunterschiede in Prävalenz und Kopfschmerzcharakteristika.....	16
<b>2.3 Beeinträchtigungen bei Kindern und Jugendlichen in Folge von Kopfschmerz</b> .....	<b>17</b>
<b>2.4 Ätiopathogenetische Modelle der Migräne</b> .....	<b>17</b>
<b>2.5 Therapie primärer Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter</b> .....	<b>21</b>
<b>2.6 Zusammenfassung: Migräne im Kindes- und Jugendalter</b> .....	<b>22</b>
<b>3 Das Ereignis Korrelierte Potential P300 im Kindes- und Jugendalter</b> .....	<b>24</b>
<b>3.1 Evozierte Potentiale</b> .....	<b>24</b>
<b>3.2 Das ereigniskorrelierte Potential P300</b> .....	<b>29</b>
<b>3.3 P300 und Altersentwicklung</b> .....	<b>32</b>
<b>3.4 P300 und Habituation</b> .....	<b>43</b>
<b>4 P300 und Migräne</b> .....	<b>52</b>

<b>5 Fragestellung und Hypothesen.....</b>	<b>64</b>
<b>6 Material und Methodik.....</b>	<b>66</b>
6.1 Versuchsteilnehmer.....	66
6.2 Operationalisierung.....	70
6.3 Untersuchungsablauf.....	71
6.4 Aufzeichnung der Daten .....	72
6.5 Datenaufbereitung.....	74
6.6 Statistische Auswertung .....	75
<b>7 Ergebnisse .....</b>	<b>81</b>
7.1 Entwicklung der P300.....	81
7.1.1 Verhaltensdaten.....	81
7.1.1.1 Fehlerhäufigkeit .....	81
7.1.1.2 Reaktionszeit .....	82
7.1.2 Elektrophysiologische Maße.....	86
7.1.2.1 Amplitude an der Elektrode Pz .....	91
7.1.2.2 Amplitude an der Elektrode Cz.....	94
7.1.2.3 Amplitude an der Elektrode Fz .....	96
7.1.2.4 Latenz an der Elektrode Pz.....	99
7.1.2.5 Latenz an der Elektrode Cz .....	103
7.1.2.6 Latenz an der Elektrode Fz.....	105
7.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Entwicklung der P300 .....	107
7.2 Habituation der P300 .....	109
7.2.1 Verhaltensdaten.....	109
7.2.1.1 Die Fehlerhäufigkeit im Verlauf .....	109
7.2.1.2 Habituation der Reaktionszeit .....	110

7.2.2 Elektrophysiologische Maße.....	113
7.2.2.1 Habituation der Amplitude an der Elektrode Pz .....	115
7.2.2.2 Habituation der Amplitude an der Elektrode Cz.....	117
7.2.2.3 Habituation der Amplitude an der Elektrode Fz .....	119
7.2.2.4 Habituation der Latenz an der Elektrode Pz.....	121
7.2.2.5 Habituation der Latenz an der Elektrode Cz .....	123
7.2.2.6 Habituation der Latenz an der Elektrode Fz.....	126
7.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Habituation .....	127
 <i>Exkurs: Ergebnisse der Untersuchungen zu CNV und VEP aus dem Projekt: „Kopfschmerz, Physiologische Korrelate und Entstehungsdynamik“.....</i>	
	129
 <b>8 Diskussion .....</b>	 <b>130</b>
8.1 <i>Altersabhängige Entwicklung des EKP P300 bei Kindern und Jugendlichen mit         und ohne Migräne .....</i>	<i>131</i>
8.2 <i>Habituation des EKP 300 in einem visuell evozierten oddball Paradigma bei         Kindern und Jugendlichen mit und ohne Migräne. ....</i>	<i>135</i>
8.3 <i>Einbindung in das Gesamtprojekt E1 „Kopfschmerz. Physiologische Korrelate         und Entstehungsdynamik“ .....</i>	<i>140</i>
 <b>9 Zusammenfassung.....</b>	 <b>142</b>
 <b>10 Literaturverzeichnis.....</b>	 <b>145</b>
 <b>11 Abbildungsverzeichnis .....</b>	 <b>159</b>
 <b>12 Tabellenverzeichnis.....</b>	 <b>163</b>
 <b>13 Anhang .....</b>	 <b>165</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
BIC	Bayesianisches Informationskriterium (Bayes Informations Criterium)
CNV	Contingente Negative Variation
CSD	Cortical Spreading Depression
EEG	Elektroencephalogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
EP	Evoziertes Potential
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
HEOG	Horizontales Elektroofokulogramm
IBI	Inter-Block-Intervall
IHS	International Headache Society
ISI	Inter-Stimulus-Intervall
MW	Mittelwert
n	negativ
p	positiv
PET	Positronenemissionstomographie
SD	Standardabweichung
target	seltener Reiz/ Zielreiz
VEOG	Vertikales Elektroofokulogramm
VEP	Visuell Evoziertes Potential

## 1 Einleitung

Primäre Kopfschmerzen, d.h. Migräne und Spannungskopfschmerz, gehören bereits im Kindesalter zu den häufigsten neurologischen Beschwerden. Über die letzten Jahrzehnte ist zudem eine steigende Prävalenz zu verzeichnen (Sillanpaa und Anttila, 1996) - etwa 8% der Einschulungskinder benötigen deshalb eine Behandlung (Haffner und Esther, 1998). Mehr als die Hälfte der kindlichen primären Kopfschmerzen chronifizieren ins Erwachsenenalter hinein (Bille, 1981). Dies bedeutet für die betroffenen Personen einen erheblichen Leidensdruck und ist außerdem mit immensen sozio-ökonomischen Kosten für die Gesellschaft verbunden (Langeveld, Koot *et al.*, 1997; Solomon, 1994).

Migränekranke stoßen jedoch in ihrer Umgebung häufig auf Unverständnis. Für viele Betroffene und deren Umgebung ist „Migräne eine Krankheit die keine ist“ (Neubauer und Ujlaky, 2002), eine Ansicht, die auch in Erich Kästners Kinderbuchklassiker Pünktchen und Anton zum Ausdruck kommt:

„Nach dem Mittagessen kriegte Frau Direktor Pogge Migräne. Migräne sind Kopfschmerzen, auch wenn man gar keine hat“ (Kästner, 1991, S.21)

Dagegen stellten Powers, Patton und Mitarbeiter (2003) fest, dass Kinder mit Kopfschmerz und Migräne über eine ähnlich schlechte Lebensqualität berichten wie Kinder, die von rheumatischen Erkrankungen oder gar Krebs betroffen sind!

Auch volkswirtschaftlich betrachtet ist Migräne eine unterschätzte Erkrankung. Diese Unterschätzung beruht vor allem darauf, dass der größte Teil der ökonomischen Folgekosten nur indirekt anfällt und daher wenig sichtbar ist. Schon bei einer niedrig angenommenen Prävalenzrate von 9,8%, summieren sich die jährlichen Gesamtkosten in Deutschland auf 6,72 Milliarden Euro (Neubauer und Ujlaky, 2002). Dabei verursachen die direkten Kosten von Migräne (Arztbesuche, Medikamente ...) jedoch nur ca. 8 % der Gesamtkosten, das heißt: lediglich 478 Millionen Euro fallen zu Lasten der Krankenkassen, während volkswirtschaftliche Kosten in der Höhe 6,24 Milliarden Euro in Form von Fehltagen zu verzeichnen sind (Neubauer und Ujlaky, 2002)

Trotz umfangreicher Forschung sind bzgl. der Pathophysiologie primärer Kopfschmerzen noch viele Fragen ungeklärt. Ergebnisse aus Studien mit evozierten Potentialen legen nahe, dass Migräne eine Störung der zerebralen Informationsverarbeitung, die mit kortikaler Hypersensitivität einhergeht, zu Grunde liegt. Als möglicher Mechanismus welcher kortikale Hypersensitivität vermittelt, wird eine gestörte Habituation bei Migräne-Patienten diskutiert, welche sich bei Erwachsenen in unterschiedlichen Paradigmen nachweisen ließ (Afra, Cecchini *et al.*, 1998; Kropp und Gerber, 1993; Wang und Schoenen, 1998). Bei Kindern und Jugendlichen wurden bislang diesbezüglich nur wenige Studien durchgeführt. Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie des Kopfschmerzes ist insbesondere im Kindesalter von großer Bedeutung, da das reifende Nervensystem weitreichende Veränderungen im Kindes- und Jugendalter zeigt.

In vorliegender Arbeit wird der Frage nachgegangen, inwieweit sich die postulierte Störung der zerebralen Informationsverarbeitung auch bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne abbilden läßt und ob sich ein Zusammenhang mit der zerebralen Reifung zeigt. Untersucht wird diese Fragestellung anhand des Ereigniskorrelierten Potentials P300, einer Komponente die als Korrelat zu verschiedenen kognitiven Prozessen, die Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen sowie die Orientierung auf einen Reiz einschließen, verstanden wird.

Im theoretischen Teil der Arbeit wird der aktuelle Forschungsstand zu Migräne im Kindes- und Jugendalter, sowie zur P300 mit besonderem Fokus auf deren Habituation und Entwicklung im Kindes- und Jugendalter dargestellt.

Daran schließt sich der empirische Teil mit Fragestellungen und Hypothesen, Studiendesign, Erläuterung der Untersuchungsdurchführung, sowie der Darstellung der Studienergebnisse an. Abschließend werden die Ergebnisse diskutiert und in das übergeordnete Projekt E1 „Kopfschmerz. Physiologische Korrelate und Entstehungsdynamik“ (Oelkers *et al.*) integriert.

## **2 Migräne und andere primäre Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter**

Es gibt Hinweise darauf, dass die Prävalenz von Kopfschmerzen bei Kindern während der letzten 30 Jahre deutlich zugenommen hat (siehe Kapitel 2.2). Schon im Vorschulalter klagten annähernd 20% der Kinder über gelegentliche Kopfschmerzen (Sillanpaa, Piekkala *et al.*, 1991), am Ende der Grundschulzeit hat weit mehr als die Hälfte aller Kinder nach skandinavischen und deutschen Studien Kopfschmerzerfahrungen. Insgesamt steigt die Kopfschmerzinzidenz bei Kindern mit steigendem Alter (Abu-Arafeh und Russell, 1994; Goldstein und Chen, 1982; Mortimer, Kay *et al.*, 1992). Die Lebenszeitprävalenz von Migräne nach den IHS-Kriterien liegt bei Kindern bis zum ca. 12. Lebensjahr zwischen 3,7 und 10,6%, darunter zwischen 1,5 und 2,8% Migräne mit Aura (Abu-Arafeh und Russell, 1994; Mortimer *et al.*, 1992) mit einem annähernd ausgeglichenen Geschlechtsverhältnis.

Untersuchungen an fast 7000 deutschen Schülern haben gezeigt, dass ca. 90% bis zum 12. Lebensjahr Kopfschmerzerfahrungen haben und dass es sich dabei in ca. 60% um Kopfschmerzen vom Spannungstyp und bei ca. 12% um Migräne handelt. Circa 30% der kindlichen Kopfschmerzen entziehen sich (noch) einer eindeutigen Klassifikation nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerz-Gesellschaft (IHS- International headache society, Pothmann, Frankenberg v. *et al.*, 1994). Geschlechtsunterschiede - speziell bei der Migräne - spielen im Kindesalter keine wesentliche Rolle (Goldstein und Chen, 1982; Lee und Olness, 1997).

Befunde zur Chronifizierung kindlicher Kopfschmerzen belegen eine Stabilität von ca. 60% ins Erwachsenenalter: Guidetti und Gaili (1998) zufolge werden nur ca. 30% der Betroffenen schmerzfrei. Eine ungünstige Prognose besteht bei Migräne sowie bei Mädchen und Frauen. Eine größere Schmerzhäufigkeit, -intensität und -frequenz, wie auch eine generelle Symptomzunahme ab der Adoleszenz beim weiblichen Geschlecht und ein Rückgang der Beschwerden bei Jungen ist jedoch auch bei anderen Schmerzstörungen zu beobachten (Hunfeld, Perquin *et al.*, 2001).

Stress wird als häufigster Kopfschmerztrigger sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern berichtet. Obwohl zahlreiche physiologische und psychische Triggerfaktoren

benannt werden, ist deren Wirkung wissenschaftlich kaum erwiesen. Die Befunde sind rein deskriptiv; Unterschiede zwischen den Kopfschmerzformen werden selten beschrieben.

Ausschlaggebend für die Therapiebedürftigkeit ist der mit den Kopfschmerzen verbundene Leidensdruck, der insbesondere dann angenommen werden kann, wenn die Kopfschmerzen häufig auftreten, stark sind, oder lange anhalten und zu wiederholtem Schulausfall oder regelmäßiger Schmerzmitteleinnahme führen. Der Leidensdruck bei Mädchen steigt dabei vor der Pubertät deutlicher als bei Jungen an (Metsahonkala, Sillanpaa *et al.*, 1998). Zusammenfassend ist die Kopfschmerzproblematik bereits im Kindes- und Jugendalter von weitreichender gesundheitspolitischer Bedeutung.

## **2.1 Klassifikation und Diagnostik von Kopfschmerz**

Kopfschmerzen können in primären (idiopathischen) und sekundären (symptomatischen) Kopfschmerz unterschieden werden. Sekundärkopfschmerzen sind das Symptom einer fassbaren Störung, z. B. nach Infektionen (z. B. Virusinfektion, Sinusitis), bei Sehfehlern, vaskulären Prozessen (z. B. Aneurysma), intrakraniellen raumfordernden Prozessen (z. B. Tumore, Zysten) oder nach traumatischer Schädigung. Diese bilden jedoch die weitaus seltenere Kopfschmerzform. Bei 95% der Kopfschmerzsymptomatik im Kindes- und Jugendalter handelt es sich um primären Kopfschmerz (Denecke und Kröner-Herwig, 2000). Unter den primären Kopfschmerzerkrankungen werden diejenigen Kopfschmerzen verstanden, die keine pathologischen Befunde in den üblichen klinischen und apparativen Untersuchungsmethoden aufweisen. D.h. primäre Kopfschmerzen sind eigenständige Erkrankungen und kein sekundäres Symptome (Göbel, 2004). Somit zählt Migräne zu einer Subkategorie der primären Kopfschmerzen.

### **2.1.1 Klassifikation von Migräne**

Zur Klassifikation von Migräne wurden die diagnostischen Kriterien der International Headache Society (IHS, 1988) herangezogen. Mittlerweile ist eine neue Auflage des Klassifikationssystems erschienen (IHS, 2004), auf etwaige Unterschiede zwischen den Versionen wird bei den spezifischen Ausführungen eingegangen. Die Klassifikation erfolgt

rein phänomenologisch, da die Ätiologie bisher noch nicht ausreichend geklärt ist (vgl. Kapitel 2.4). Die Einordnung primärer Kopfschmerzen erfolgt über Code 1 bis 4 (1 – Migräne; 2 – Kopfschmerz vom Spannungstyp; 3 – Clusterkopfschmerz und andere trigemino-autonome Kopfschmerzerkrankungen; 4 – Andere primäre Kopfschmerzen).

Die Klassifikation der Kopfschmerzformen Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura wird im Folgenden dargestellt.

### **Migräne ohne Aura**

Als Migräne ohne Aura (frühere Bezeichnung: einfache Migräne, common migraine, Hemikranie) wird ein attackenartig auftretender Kopfschmerz bezeichnet. Die diagnostischen Kriterien entsprechend der IHS-Konvention sind in Abbildung 2.1 dargestellt.

Etwa 30% der betroffenen Menschen bemerken Stunden bis Tage vor Beginn des Migräneanfalls bzw. der Migräneaura (siehe folgender Abschnitt) Hinweissymptome wie: Übelkeit, Erbrechen, Photophobie, Phonophobie, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Erschöpfung, allgemeine Irritierbarkeit, Euphorie und Konzentrationsstörungen, oder Vorboten, wie verminderte Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Schlafstörungen, manchmal Überaktivität, Euphorie, Grübelneigung, Reizbarkeit, Heißhunger und Ödeme (Göbel, 2004). Schlaf beendet oft die Migräneattacke.

Diese diagnostischen Kriterien gelten sowohl für Kinder- und Jugendliche als auch Erwachsene, mit folgenden Ausnahmen: Bei Kindern und Jugendlichen werden Anfälle auch dann berücksichtigt, wenn das Kind dabei einschläft und nach wenigstens zwei (< 15 Jahre) oder vier Stunden (ab 15 Jahren) kopfschmerzfrei erwacht. Außerdem kann bei Kindern bis 15 Jahren die Kopfschmerzdauer 2-48 Stunden betragen (nach IHS 2004: 1-72 Stunden): Für Jugendliche ab 15 Jahren ist die Kopfschmerzdauer auf 4-72 Stunden festgelegt (siehe Abbildung 2.1). Bei Kindern findet man auch so genannte „Bauchmigränen“, d. h. Migränesymptome treten gleichzeitig oder abwechselnd mit Bauchschmerzen auf (Oelkers-Ax und Resch, 2002).

<b>A</b>	<b>Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B und D erfüllen</b>
<b>B</b>	<b>Kopfschmerzdauer:</b>  Kinder unter 15 Jahren: 2-48 Stunden <sup>1</sup> Kinder über 15 Jahren: 4-72 Stunden
<b>C</b>	<b>Mindestens zwei der folgenden Kriterien:</b>  1) Unilaterale Lokalisation 2) Pulsierende Qualität 3) Mäßige bis schwere Intensität (Behinderung oder völlige Einschränkung der täglichen Aktivitäten) 4) Verstärkung bei körperlicher Aktivitäten, wie Treppensteigen
<b>D</b>	<b>Während der Kopfschmerzen mindestens eines der folgenden Kriterien:</b>  1) Übelkeit und/oder Erbrechen 2) Photophobie und Phonophobie
<b>E</b>	<b>Mindestens eines der folgenden Kriterien:</b>  1) Neurologischer Ausschluss von Kopfschmerz infolge von Traumata, vaskulärer Störung, intracranialen Störungen, Substanzabusus, Infektion, Stoffwechselstörungen und anderen Störungen (HNO, ophthalmologisch etc.) 2) Kein Hinweis auf Störung, aber weitere neurologische Abklärung erforderlich. 3) Neurologische Erkrankung liegt vor, aber Migräne tritt nicht im zeitlichen Zusammenhang auf.

<sup>1</sup>Nach (IHS, 2004): 1-72 Stunden

**Abbildung 2.1. IHS-Kriterien für Migräne ohne Aura (IHS, 1988, Code 1.1)**

### **Migräne mit Aura**

Vor oder während eines Migräneanfalls können bei bis zu einem Drittel der Patienten (Ziegler und Hassanein, 1990) zusätzlich zu den Kopfschmerz- und Begleitsymptomen reversible neurologische Symptome auftreten. Diese werden als „Aura“ bezeichnet. Dabei kann es sich um Sehstörungen (visuelle Phänomene, wie Flimmersehen, Schausfälle, Verzerrungen, Doppelbilder, Skotome), Hörstörungen (Pfeifen im Ohr), Paraesthesien sowie Sprachstörungen handeln. Die Kriterien zur Klassifikation einer Aura sind in Abbildung 2.2 abgebildet.

<b>A Mindestens zwei Attacken, welche das Kriterium B erfüllen</b>
<b>B Mindestens drei der folgenden vier Kriterien:</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1) Ein oder mehrere voll reversible Aurasymptome in Form fokaler cerebraler und/oder Hirnstammsymptome.</li><li>2) Mindestens ein Aurasymptom entwickelt sich graduell über mehr als vier Minuten oder zwei oder mehr Symptome treten in Folge auf.</li><li>3) Kein Aurasymptom dauert mehr als 60 Minuten. Wenn mehr als ein Aurasymptom auftritt, erhöht sich die akzeptierte Dauer proportional.</li><li>4) Kopfschmerz tritt in einem Intervall von 60 Minuten nach der Aura auf (kann aber auch eher oder gleichzeitig mit der Aura auftreten).</li></ol>
<b>C Mindestens eines der folgenden Kriterien:</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1) Neurologischer Ausschluss von Kopfschmerz infolge von Traumata, vaskulärer Störung, intracranialen Störungen, Substanzabusus, Infektion, Stoffwechselstörungen und anderen Störungen (HNO, ophthalmologisch etc.).</li><li>2) Kein Hinweis auf Störung, aber weitere neurologische Abklärung erforderlich.</li><li>3) Neurologische Erkrankung liegt vor, aber Migräne tritt nicht im zeitlichen Zusammenhang auf.</li></ol>

**Abbildung 2.2. IHS-Kriterien für Migräne mit Aura (IHS, 1988, Code 1.2)**

Die Begriffe klassische, ophthalmische oder hemiplegische Migräne sowie *migraine accompagnée* wurden früher synonym mit der Bezeichnung „Migräne mit Aura“ gebraucht (IHS, 2004).

### **2.1.2 Probleme der Klassifikation primärer Kopfschmerzen im Kindesalter**

Das IHS-Klassifikationssystem wurde primär für Kopfschmerzerkrankungen im Erwachsenenalter konzipiert und gilt seit 1988 auch als Standard in der Klassifikation von Kinderkopfschmerz. Bis 1988 waren verschiedene Konventionen verbindlich: Kriterien nach Prensky und Sommer (1979), nach Vahlquist (1955) sowie die Kriterien des Ad hoc Committee of Classification of Headache (Headache, 1962). Während die ursprünglichen Klassifikationen rein ätiologisch konzipiert waren, bezieht sich das aktuelle IHS-Klassifikationsschema auf phänomenologische Aspekte.

Die gegenwärtigen Diagnosekriterien für Migräne werden von vielen Autoren als nicht ausreichend sensitiv sowie die Kriterien für Spannungskopfschmerz als zu unspezifisch zur diagnostischen Einordnung von Kinderkopfschmerz kritisiert (Cano, Palomeras *et al.*, 2000; Wober-Bingol, 1995; Zambrino, Balottin *et al.*, 2000). Maytal und Mitarbeitern (Maytal, Young *et al.*, 1997) zufolge beträgt die Sensitivität der IHS-Kriterien für kindliche Migräne 27% und die Spezifität 92%. Die geringe Sensitivität resultiert daraus, dass altersspezifische Besonderheiten der Migränesymptomatik keine genügende Berücksichtigung finden. Zwischen den Diagnosekriterien für Migräne und Spannungskopfschmerz gibt es eine Überlappung. Die Diagnose von Spannungskopfschmerz wird häufig quasi nur per exclusionem einer Migräne gestellt. Die wichtigsten IHS-Kriterien zur Differentialdiagnostik von Migräne und Spannungskopfschmerz bei Kindern sind: Verstärkung des Schmerzes bei körperlicher Aktivität, das Ausmaß der Schmerzintensität und das Vorliegen von Übelkeit bzw. Erbrechen (Wober-Bingol, Wober *et al.*, 1995). Einige Kopfschmerzsymptome unterliegen einer Altersabhängigkeit und können bei kindlichem Kopfschmerz nicht oder wesentlich seltener diagnostiziert werden (Wober-Bingol, Wober, Karwautz *et al.*, 1996). In einer Prävalenzstudie an über 1000 arabischen Schülern (Bener, Uduman *et al.*, 2000) wurde beispielsweise eine Kopfschmerzdauer von zwei Stunden oder länger in 56%, Verstärkung des Schmerzes bei körperlicher Aktivität als häufigstes spezifisches Migränesymptom bei 47%, einseitiger Schmerz in 34%, Erbrechen in 48% und Phonophobie in nur 27% der Fälle gefunden. Die Kopfschmerzsymptome, ihre Frequenz und Dauer steigen mit zunehmendem Alter an, gastrointestinale Symptome nehmen hingegen ab. Die Variabilität in der Lokalisation ist ebenfalls altersabhängig - kindlicher Kopfschmerz ist auch beim Vorliegen einer Migräne meist frontal bilateral lokalisiert. Aurasymptome und Übelkeit treten eher ab dem Jugendalter auf (Wober-Bingol, Wober, Wagner-Ennsgraber *et al.*, 1996); Prodromalsymptome hingegen wurden von 85% der Kinder und Jugendlichen berichtet (Bille, 1962).

Eine Revision der aktuellen IHS-Konvention für kindlichen Kopfschmerz fand 2004 statt (IHS, 2004). Folgende, für die Diagnostik kindlicher Migräne als wesentlich geforderte

Punkte (Martin-Herz, Smith *et al.* 1999; Metsahonkala 1999b; Maytal, Young *et al.* 1997; Wöber-Bingol, Wöber *et al.* 1995a; Seshia & Wolstein, 1995) wurden neu aufgenommen: Reduktion der minimal akzeptierten Attackendauer auf eine Stunde, Akzeptanz von bilateraler Schmerzlokalisierung

Bei Anwendung dieser revidierten Kriterien würde eine weitaus größere Anzahl kindlicher Kopfschmerzen der Kategorie Migräne ohne Aura zugeordnet werden. Die Möglichkeit, dadurch eine größere Anzahl falsch positiver Diagnosen zu stellen, wiegt die Kosten der fehldiagnostizierten Nichtbehandlung von Migräne auf. Cano und Mitarbeiter (Cano *et al.*, 2000) erreichten nach probeweiser Anwendung der revidierten IHS-Kriterien (zusätzlich wurde bei Photo- und Phonophobie nur ein Symptom verlangt, diese werden nach der gegenwärtigen IHS-Klassifikation als „wahrscheinliche Migräne“ eingestuft) eine Erhöhung der Sensitivität für kindliche Migräne auf 66%.

### **2.1.3 Diagnostische Methoden bei Migräne im Kindes- und Jugendalter**

Die diagnostische Einordnung und Klassifikation der Schmerzen sollte nach einer umfangreichen Anamnese allgemeiner und schmerzbezogener Krankheitsfaktoren entsprechend der anerkannten Klassifikationskriterien erfolgen. Zur Kopfschmerzdiagnostik gehören immer die Erfassung auslösender und aufrechterhaltender Faktoren, eine Medikamentenanamnese (Wirkungen/Nebenwirkungen), die Exploration familiärer Hintergründe sowie die Familienanamnese bzgl. der Kopfschmerzen. Da Schmerz kein objektiv messbares, sondern ein nur subjektiv erfassbares Symptom ist, ist eine Selbstbeschreibung unerlässlich. Dies erweist sich aus der Beobachtung, dass Eltern die Kopfschmerzen ihrer Kinder oft unter- oder überschätzen (Just, 2003). Das diagnostische Gespräch sollte deshalb sowohl mit dem Kind oder Jugendlichen als auch den Eltern oder jeweiligem Erziehungsberechtigten erfolgen, um spezifische Informationen über das Schmerzerleben und -verhalten aus beiden Perspektiven zu erfassen (Denecke, Glier *et al.*, 1997). Im Anamnesegespräch sind neben der umfassenden Befragung eine Aufklärung und Beruhigung der Patienten und deren Eltern unerlässlich. Eine wichtige Entscheidungshilfe

für eine adäquate Diagnostik und Therapie ist die Erhebung einer Schmerzbaseline über 6-8 Wochen mittels eines Kopfschmerztagebuches (z.B. Pothmann, 1992).

Eine klinische Verhaltensdiagnostik ist unumgänglich, um psychosoziale Bedingungen und assoziierte Problembereiche (z. B. Schulprobleme, Angst, Depression) zu erfassen. Intelligenzdiagnostische Verfahren sind nur im Einzelfall indiziert. Wichtiger erscheinen eine Erfassung emotionaler Aspekte (wie z. B. eigener und familiärer Leistungsanspruch) und die Diagnostik internalisierend verarbeiteter Schulschwierigkeiten. Bei der Auswahl der psychodiagnostischen Erhebungsinstrumente im Kindes- und Jugendalter muss der kognitive Entwicklungsstand der Kinder berücksichtigt werden.

Eine neurologische Ausschlussdiagnostik (gründliche internistisch-neurologische Untersuchung) ist in jedem Fall erforderlich. Weiterführende apparative Diagnostik (EEG, bildgebende Verfahren) ist nur bei hinweisenden Symptomen, Anamneseinformationen oder Untersuchungsbefunden indiziert (Oelkers-Ax und Resch, 2002).

## **2.2 Epidemiologie von Migräne im Kindes- und Jugendalter**

### **2.2.1 Prävalenz und Inzidenz rekurrerender Kopfschmerzen**

Ein deutlicher Prävalenzanstieg für Kopfschmerz bei Kindern und Jugendlichen bei gleichzeitig sinkendem Inzidenzalter ist innerhalb der letzten Jahrzehnte mehrfach beschrieben worden. Diese Entwicklung wurde nicht nur in

- Deutschland (Pothmann *et al.*, 1994; Schmidt, Blanz *et al.*, 1992) und

- Europa (Finnland: Sillanpaa, 1983a; Virtanen, Aromaa *et al.*, 2002) – Niederlande:

(Bandell-Hoekstra, Abu-Saad *et al.*, 2001; Passchier und Orlebeke, 1985; Perquin,

Hazebroek-Kampschreur *et al.*, 2000) – Grossbritannien: (Abu-Arafeh und Russell, 1994;

Fearon und Hotopf, 2001; Zuckerman, Stevenson *et al.*, 1987) - Schweden: (Bille, 1962;

Carlsson, 1996; Egermark-Eriksson, 1982) – Spanien: (Palencia und Sinovas, 1997)

sondern auch

- weltweit beschrieben (Egger, Angold *et al.*, 1998; Lee und Olness, 1997; Pine, Cohen *et al.*, 1996) – Australien: (King und Sharpley, 1990) - Vereinigte Arabische Emirate: (Bener

*et al.*, 2000) - Taiwan: (Lu, Fuh *et al.*, 2000) - Saudi-Arabien: (Al Jumah, Awada *et al.*, 2002).

Innerhalb der ersten beiden Lebensjahrzehnte leiden 50-90% der pädiatrischen Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt an Kopfschmerzen (Ueberall, Denecke *et al.*, 2000). Dies konnte nicht nur in Inanspruchnahmepopulationen, sondern auch in epidemiologischen Studien bestätigt werden (Abu-Arafeh und Russell, 1994; Luka-Krausgrill und Reinold, 1996; Pothmann *et al.*, 1994). Eine US-amerikanische Längsschnittstudie an über 6000 Adoleszenten zeigte, dass mehr als 90% in den vergangenen zwölf Monaten Kopfschmerzen berichteten; 30% davon litten an wöchentlich und/oder häufiger wiederkehrenden Schmerzen (Rhee, 2000).

Bereits im Alter von drei Jahren wurden in einer Bevölkerungsstichprobe von 3% der Kinder Kopfschmerzen sowie von 9% Bauchschmerzen berichtet (Zuckerman *et al.*, 1987). Zwischen Kopf- und Bauchschmerzen besteht ein reziproker Alterszusammenhang (Schmidt *et al.*, 1992). Eine symptomatische Verbindung zwischen beiden Erkrankungen wird als „Bauchmigräne“ diskutiert (Bille, 1981).

Ab dem Zeitpunkt der Einschulung ist ein sprunghafter Prävalenzanstieg für Kopfschmerz zu verzeichnen (Abu-Arafeh und Russell, 1994; Anttila, Metsahonkala *et al.*, 1999; Bille, 1962; Metsahonkala, Sillanpaa *et al.*, 1997; Schmidt *et al.*, 1992). Fearon und Mitarbeiter (Fearon und Hotopf, 2001) berichten einen Anstieg häufiger Kopfschmerzen von 8% im Alter von sieben Jahren auf 15% im Alter von elf Jahren. Bei Kindern, welche bereits ein halbes Jahr vor der Einschulung an Kopfschmerzen litten, fanden Anttila und Mitarbeiter (Anttila *et al.*, 1999) einen Anstieg der Kopfschmerzfrequenz innerhalb der ersten Schulmonate um 20%. Ergebnisse einer aktuellen epidemiologischen Verlaufsstudie im Rhein-Neckar-Kreis ergaben eine Versechsfachung der Prävalenz starker Kopfschmerzen in der vierten Grundschulklasse im Vergleich zur Einschulungsstichprobe (Haffner, Parzer *et al.*, 2001). Kopfschmerz ist das am häufigsten berichtete Körpersymptom in dieser Studie.

### **2.2.2 Prävalenz und Inzidenz von Migräne**

Migränöser Kopfschmerz wird bereits bei Ein- bis Vierjährigen berichtet. Der durchschnittliche Beginn einer Migräneerkrankung wird jedoch im Alter von 4 bis 8 Jahren angegeben (Bille, 1981; Guidetti und Galli, 1998). Die geschätzten Prävalenzraten für Migräne im Kindesalter liegen derzeit weltweit bei ca. 8-15% (Abu-Arafeh, 2001; Bener *et al.*, 2000; Bille, 1962; Frankenberg und Pothmann, 1995; Pakalnis, 2001; Sillanpaa, 1983b) und unterscheiden sich somit nicht mehr wesentlich von denen Erwachsener (Launer, Terwindt *et al.*, 1999). In der ersten gut untersuchten schwedischen Populationsstudie von Bille (1962) hingegen lagen die Prävalenzraten für Migräne bei Kindern und Jugendlichen noch bei 4,5%.

Aurasymptome werden erst mit zunehmendem Alter berichtet. Punktprävalenzen für Migräne mit Aura liegen zwischen 2% und 8% (Abu-Arafeh und Russell, 1994; Bener *et al.*, 2000; Frankenberg und Pothmann, 1995; Guidetti und Galli, 1998; Mortimer *et al.*, 1992). Migräne mit Aura tritt seltener auf als Migräne ohne Aura, die Auftretenshäufigkeit bei Kindern und Jugendlichen weicht nicht wesentlich von der im Erwachsenenalter ab (Merikangas, Stevens *et al.*, 1994; Rasmussen, Jensen *et al.*, 1992).

### **2.2.3 Geschlechterunterschiede in Prävalenz und Kopfschmerzcharakteristika**

Vorpubertär sind die berichteten Prävalenzraten für beide Geschlechter gleich oder geringfügig höher für Jungen. Diese weisen einen früheren Kopfschmerzbeginn und eine höhere Remissionsrate auf als Mädchen z. B. (Guidetti, Galli *et al.*, 1998). Geschlechterunterschiede werden insbesondere für Migräne ab dem Alter von zwölf Jahren zugunsten einer deutlich höheren Kopfschmerzprävalenz bei Mädchen beschrieben (Abu-Arafeh, 2001; Breslau, Davis *et al.*, 1991; Egermark-Eriksson, 1982; Fearon und Hotopf, 2001; Kristjansdottir und Wahlberg, 1993; Lu *et al.*, 2000; McGrath, Speechley *et al.*, 2000; Palencia und Sinovas, 1997). Passchier und Orlebeke (1985) fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen Kopfschmerzprävalenz und Menarche.

Weiterhin konnte eine höhere Kopfschmerzfrequenz bei Mädchen mehrfach bestätigt werden (Frankenberg und Pothmann, 1995; King und Sharpley, 1990; Kristjansdottir und

Wahlberg, 1993; Passchier und Orlebeke, 1985; Sillanpaa, 1983b). Sillanpää (1983a) zufolge ist wöchentlicher Kopfschmerz bei Mädchen sogar zweimal so häufig wie bei Jungen.

### **2.3 Beeinträchtigungen bei Kindern und Jugendlichen in Folge von Kopfschmerz**

Kopfschmerz hat sowohl ökonomische als auch persönliche Konsequenzen. So werden bereits bei Kindern und Jugendlichen mit Kopfschmerzen mehr Fehlzeiten in der Schule im Vergleich zu Gesunden berichtet (Abu-Arafeh und Russell, 1994). Während gesunde Kontrollen im Durchschnitt 3,7 Schultage im Jahr aufgrund von Krankheit versäumten, waren es bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne rund 7,8 Tage, 2,7 Tage davon auf Grund der Migräne. Migräniker hatten ebenso mehr Schulausfall als Kinder und Jugendliche mit Spannungskopfschmerz (Karwautz, Wober *et al.*, 1999). In einer taiwanesischen Studie fehlten 27% der adoleszenten Migräniker im Durchschnitt 1-3 Tage pro Semester aufgrund der Kopfschmerzsymptomatik (Lu *et al.*, 2000). Dies ist signifikant mehr als bei Studenten mit nichtmigränösem Kopfschmerz. Während Bille (1962) signifikant mehr Schulausfall bei Mädchen mit Migräne berichtete, waren es in der Studie von Metsahonkala und Mitarbeitern (1997) mehr Jungen (Alter 11-12 Jahre), die aufgrund von Kopfschmerzen in der Schule fehlten.

### **2.4 Ätiopathogenetische Modelle der Migräne**

Schon sehr lange besteht die Vorstellung, dass der Ablauf einer Migräne zwei Phasen umfasst: Gefäßverengung und –erweiterung. (Wolff, 1963) nahm an, dass es zunächst zu einer Vasokonstriktion mit Minderperfusion und neurologischen Ausfällen (Aura) kommt, während der anschließende pulsierende Kopfschmerz auf eine kompensatorische Vasodilation zurück zu führen ist (Sartory und Diener, 2001).

Die trigeminovaskuläre Hypothese wurde von Moskowitz (1991) erstmals aufgebracht. Es wird angenommen, dass eine gestörte Wechselbeziehung zwischen dem Nervensystem und den Blutgefäßen vorliegt. Der Nervus Trigeminus bildet Synapsen sowohl zu größeren Blutgefäßen des Gehirns als auch zur Hirnhaut aus. Eine Aktivierung der sensorischen Endigungen (Nozizeptoren) der trigeminischen Systems ist für die Entstehung der Kopfschmerzen verantwortlich (Ebersberger, 2002). Trigeminalen Nervenfasern können durch unterschiedliche Trigger aktiviert werden und setzen dann verschiedene Neuropeptide frei (z.B. Calcium-Gene-Related Peptide, Neurokinin A, Substanz P, Vasoaktives intestinales Peptid). Diese Botenstoffe bewirken am Ort ihrer Freisetzung eine Gefäßerweiterung und es kommt zu einer erhöhten Gefäßwand-Durchlässigkeit (Göbel, 2004). Blutplasma kann in das umgebende Gewebe eindringen. Dies führt zu einer ‚Aufschwemmung‘ und einer sterilen ‚neurogenen‘ Entzündung rund um diese Gefäße, woraufhin afferente schmerzleitende C-Fasern in den Gefäßwänden stimulieren werden. Diese projizieren zum Trigeminskern zurück, der Migräne-Kopfschmerz tritt auf (Sartory und Diener, 2001).

Im Tierexperiment können diese Vorgänge durch eine Stimulation des Nervus Trigeminus ausgelöst werden (Moskowitz, Buzzi *et al.*, 1989).

Zur pathophysiologischen Erklärung der Aura werden zwei Mechanismen diskutiert, die vaskuläre und die neurogene Hypothese. Bei der vaskulären Hypothese wird davon ausgegangen, dass es primär zu einer Minderperfusion kommt, welche dann die neurologischen Ausfälle erklärt

Die neurogene Hypothese der Migräneaura stützt sich auf das Konzept der „cortical spreading depression“ (CSD) (Leao, 1944 zitiert nach Sartory 2001). Die CSD ist eine im Tierexperiment von einem beliebigen Punkt des Kortex auslösbare neuronale Excitationswelle, die sich vom Entstehungsfokus aus konzentrisch mit einer Geschwindigkeit von 2-3 mm/min von okzipital nach frontal über den Kortex ausbreitet. Durch die Aktivierung der kortikalen Neuronen kommt es zu einer Unterdrückung des EEG (Schaible und Ebersberger, 2002). Eine CSD bleibt in der Regel auf eine Kortexhälfte beschränkt (Ebersberger, 2002). Skotome und Fortifikationen während der Migräneaura

bewegen sich mit der gleichen Ausbreitungsgeschwindigkeit über das Gesichtsfeld des Patienten. PET-Untersuchungen bei Einzelpersonen stützten die Hypothese, dass eine Art „spreading depression“ auch beim Menschen der Aura unterliegt (Diener, 1997). Die Beziehung zwischen Aura und Kopfschmerz ist noch nicht vollständig geklärt (IHS, 2004).

Für einen genetischen Hintergrund sprechen Zwillingsstudien (Gervil, Ulrich *et al.*, 1999; Honkasalo, Kaprio *et al.*, 1995) sowie die kürzliche Entdeckung einer Genmutation bei der familiären hemiplegischen Migräne. Bei dieser speziellen Unterform der Migräne werden auf Grund einer Mutation des Chromosoms 19p13 pathologisch veränderte Calciumkanäle exprimiert (Ophoff, Terwindt *et al.*, 1997). Möglicherweise spielen auch Mutationen weiterer Ionenkanäle eine Rolle, wobei unter Umständen unterschiedliche Gene mit der Aura einerseits und Kopfschmerz und Begleitsymptomen andererseits in Verbindung stehen (Goadsby, Lipton *et al.*, 2002). Zumindest eine Vulnerabilität für Migräneattacken scheint vererbt zu werden, wobei es sich wahrscheinlich nicht um einen einfachen Erbgang handelt (Oelkers-Ax und Resch, 2002).

Für eine genetische Determinante in der Ätiologie der Migräne sprechen Befunde gemeinsamer Familienanamnesen (vgl. Kapitel 2.4). In einer Studie von Bener und Mitarbeitern (Bener *et al.*, 2000) hatten 47% der Kinder und Jugendlichen mit Migräne eine positive Familienanamnese hinsichtlich Migräne; bei 18% litten die Mütter und bei 7% die Väter ebenfalls an Migräne. Einige Autoren fanden familiäre Häufungen sogar bei 60-90% der Migräniker (Hernandez-Latorre und Roig, 2000; Lee und Olness, 1997; Lewis, Middlebrook *et al.*, 1996; Palencia und Sinovas, 1997; Sillanpaa, 1983b). Eine Konfundierung von Kopfschmerzen mit soziodemografischen Einflüssen kann weitgehend ausgeschlossen werden. So fanden verschiedene Autoren keine Zusammenhänge zwischen Kopfschmerzhäufigkeit und verschiedenen Schulformen (Pothmann *et al.*, 1994) sowie zwischen Kopfschmerz und sozialer Klasse (Bille, 1962; Kristjansdottir und Wahlberg, 1993; Launer *et al.*, 1999; Passchier und Orlebeke, 1985). Karwautz und Mitarbeiter (Karwautz *et al.*, 1999) fanden ebenfalls keine Unterschiede in psychosozialen Faktoren zwischen Kindern und Jugendlichen mit Migräne und gesunden Kontrollen. Insgesamt

werden psychosoziale Zusammenhänge eher mit Kopfschmerzen von Spannungstyp als mit Migräne diskutiert (Rasmussen, 1996).

In der gegenwärtigen Forschung wird Migräne als zerebrale Informationsverarbeitungs-Störung beschrieben, die mit vermutlich zumindest teilweise mit angeborener kortikaler Hypersensitivität assoziiert ist und durch erlernte Verhaltensmuster transformiert und aufrechterhalten wird (Gerber und Schoenen, 1998). Kortikale Hypersensitivität manifestiert sich bei Migränikern auch im kopfschmerzfreen Intervall klinisch (z.B. Überempfindlichkeit gegen Licht und Muster spezieller Ortsfrequenz, siehe Hay, Mortimer *et al.*, 1994; Marcus und Soso, 1989; Wilkins, Nimmo-Smith *et al.*, 1984) und neurophysiologisch (z.B. als Amplitudenerhöhung in evozierten und ereigniskorrelierten Potentialen, siehe Diener, Scholz *et al.*, 1989; Kropp und Gerber, 1993). Als möglicher Mechanismus, der kortikale Hypersensitivität vermittelt, wird u.a. eine gestörte Habituation der Migränepatienten diskutiert, die sich ebenfalls in verschiedenen EP und EKP zeigt (z.B. VEP, P300, CNV - Afra *et al.*, 1998; Kropp und Gerber, 1993; Wang und Schoenen, 1998). Gestörte Habituation bedeutet hierbei, dass bei andauernder Stimulation durch einen definierten Reiz die zerebralen Antworten der Migränepatienten an Intensität weniger abnehmen als bei gesunden Kontrollen, sich manchmal sogar noch steigern (Potentierung). Mit der Habituation fehlt ein physiologischer Mechanismus gegen einen Informationsoverflow (vgl. Kapitel 2).

Die Migräneattacke selbst wird schließlich durch eine Art „Überreizung“ ausgelöst, die auf verschiedenen Ebenen angesiedelt sein kann, wobei eine hohe interindividuelle Variabilität besteht bei zugleich großer intraindividuellem Konstanz. Es kann sich dabei um exogene Triggerfaktoren handeln, z. B. Substanzen (z.B. Thyramin in Rotwein und Käse, bestimmte Medikamente, chinesisches Essen) oder Sinnesreize (Flackerlicht, helle Sonne, bestimmte optische Muster, Lärm, Qualm etc.), oder um endogene Triggerfaktoren wie bestimmte Phasen bzw. Änderungen von endogenen Rhythmen (Menstruationszyklus, Änderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Rhythmus von Arbeit und Erholung) oder

emotionale Faktoren (positive wie Freude oder Erwartung, aber auch negative wie Wut oder Angst).

Die aufgeführten pathophysiologischen Prozesse werden auch bei kindlichem Kopfschmerz angenommen.

## **2.5 Therapie primärer Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter**

Im Chronifizierungsprozess können sowohl psychische Faktoren, als auch der Kopfschmerz selbst primäre Bedingung sein. In einer großen epidemiologischen Studie fanden Stewart und Mitarbeiter „Stress“ als einen eindeutigen Risikofaktor chronischer Kopfschmerzen (Katsarava, 2001). Die Konsequenzen von Kopfschmerz stellen wiederum Stressoren dar und verstärken sich im Sinne eines *circulus vitiosus*. Migräniker haben Angst vor einer erneuten Attacke bzw. davor „verrückt zu werden“ oder unter einem Hirntumor zu leiden. Diesen immensen Leidensdruck kennzeichnen sowohl die Studie von Bos (in Passchier und Andrasik, 1993) als auch Powers *et al.* (2003): Hier gaben Migräniker eine Beeinträchtigung ihres psychischen Wohlbefindens das denen von Krebspatienten entspricht. Dieser Befund verdeutlicht den enormen Handlungsbedarf. Eine wichtige Rolle in der Therapie chronischer Schmerzen spielt die Behandlung der Grunderkrankung bzw. der Krankheitsursache. Genau diese ist bei primären Kopfschmerz nicht ausreichend erklärt; primärer Kopfschmerz gilt als eine eigenständige Störung. Aufgrund unterschiedlicher ätiopathogenetischer Annahmen werden verschiedene Therapiekonzepte postuliert.

Eine Schmerztherapie sollte somatischen und psychischen Zusammenhängen Rechnung tragen. Primärer Kopfschmerz im Kindesalter ist erfahrungsgemäß ungenügend behandelt oder nicht einmal symptomatisch therapiert - eine Therapie und Sekundärprävention ist unabdingbar, um frühzeitig einer Schmerzchronifizierung entgegenzuwirken (Oelkers-Ax und Resch, 2002). Die Therapieansätze können in die beiden Gruppen medikamentöse und nicht medikamentöse Behandlungsansätze eingeteilt werden. Als wichtiger Grundsatz bei der medikamentösen Behandlung von kindlichem Kopfschmerz gilt die Bevorzugung von Monopräparaten in ausreichend hoher Dosierung (Evers, Pothmann *et al.*, 2002; Oelkers-Ax und Resch, 2002). In der nichtmedikamentösen Therapie von Kopfschmerzen im

Kindesalter werden v.a. Entspannungsverfahren (progressive Muskelrelaxation, Biofeedbackverfahren und kindgerechte Trainingsverfahren) empfohlen (Evers *et al.*, 2002; Ueberall *et al.*, 2000).

Ziel dieser Maßnahmen ist es, Risiken, wie der Gefahr eines medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes, analgetikabedingter Komplikationen (z. B. Nierenschädigung) sowie einer Abhängigkeitserkrankung infolge unkontrollierter Selbstmedikation, als dem größten Chronifizierungsrisiko, vorbeugen zu helfen.

Die Häufigkeit der Kopfschmerzattacken scheint durch therapeutische Maßnahmen am besten beeinflussbar zu sein, während Intensität und Dauer der Attacken weniger gut zu therapieren sind. Hinsichtlich der Migräneprophylaxe stellten Hermann und Mitarbeiter (1995) in einer Metaanalyse fest, dass verhaltenstherapeutische Interventionen inklusive physiologischer und kognitiver Entspannung beim kindlichen Kopfschmerz der medikamentösen Prophylaxe möglicherweise überlegen sind (vgl. auch Sartory, Muller *et al.*, 1998). Medikamente spielen dennoch in der Akuttherapie eine wesentliche Rolle, da langandauernde und schwere Kopfschmerzattacken die Entstehung sekundärer psychiatrischer Komorbiditäten möglicherweise begünstigen (Ueberall *et al.*, 2000).

## **2.6 Zusammenfassung: Migräne im Kindes- und Jugendalter**

Bei primärem Kopfschmerz handelt es sich um rekurrenden Kopfschmerz unklarer Ätiologie, der idiopathisch, d. h. ohne erkennbare Organschädigung auftritt. Seit 1988 existieren international verbindliche Klassifikationskriterien für Kopfschmerz (IHS, 1988). Migräne als eine bereits im Kindesalter auftretende Erkrankung wurde in den letzten Jahrzehnten wenig beachtet. Die Diagnose im Kindes- und Jugendalter erweist sich aufgrund der starken Variation der Kopfschmerzsymptome als schwierig.

Ein Anstieg der Kopfschmerzprävalenz ab dem Schulalter kann weltweit und nicht nur in den westlichen Industrienationen, beobachtet werden. So lagen die Prävalenzen in der Pionierarbeit von Bille (1962) noch bei 45%; derzeit berichten ca. 90% aller Schüler Kopfschmerzerfahrungen, 10-15% davon leiden an Migräne, 35-45% an Spannungskopfschmerz.

Während die Kopfschmerzprävalenz bei Kindern und Jugendlichen in den letzten Jahren deutlich angestiegen ist, blieben die Raten für Erwachsene stabil bei ca. 12-13% (Henry, 2000; Lipton, Stewart *et al.*, 2001; Merikangas, Angst *et al.*, 1990). Bei mehr als der Hälfte der betroffenen Kinder mit primären Kopfschmerzen findet eine Chronifizierung ins Erwachsenenalter hinein statt (Bille, 1981; Guidetti und Galli, 1998).

Pathogenetisch gilt primärer Kopfschmerz heute als Fehlregulation auf verschiedenen Ebenen des somatischen Systems. Psychosoziale Faktoren sind dabei auslösende und/oder aufrechterhaltende Bedingungen. Nach derzeitigem Forschungsstand gilt Migräne als reversible Hirnfunktionsstörung, deren Auftretensschwelle genetisch determiniert ist. Mechanismen, wie die cortical spreading depression, die für die Migräneaura verantwortlich gesehen werden, werden als Korrelate der Funktionsstörung betrachtet.

Modelle zur Migränepathophysiologie integrieren drei Ebenen: Auf Basis einer Vulnerabilität und habituellen neuronalen Übererregbarkeit initiieren möglicherweise psychosoziale Auslöser eine Migräneattacke, die in einer reversibel gestörten Hirnfunktion mit Hirnstammaktivierung resultiert. Dies bewirkt eine Minderung der absteigenden Kontrolle des antinozizeptiven Systems und eine Aktivierung der Gefäßregulationsmechanismen. Weder die vaskuläre Theorie als Teilaspekt der Migränegenese, noch die Vermutung muskulärer Verspannungen als Ursache des Spannungskopfschmerzes konnten ausreichend empirisch bestätigt werden.

Die Vielfalt der angebotenen Therapieverfahren spiegelt die Vielzahl der ätiologischen Annahmen (vgl. Kapitel 2.4) wider. Die Behandlung kindlicher Kopfschmerzen sollte multifaktoriell aufgebaut sein. Um den Patienten adäquat helfen zu können, werden nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien im Kombination mit geeigneten pharmakologischen Optionen empfohlen (Evers *et al.*, 2002; Oelkers-Ax und Resch, 2002; Ueberall *et al.*, 2000).

## **3 Das Ereignis Korrelierte Potential P300 im Kindes- und Jugendalter**

Das EEG ist die Darstellung eines elektrischen Spannungsverlaufes in der Zeit, wobei zwischen Spontanaktivität und evozierter Aktivität unterschieden wird. Unter Spontanaktivität werden die ununterbrochen an der Schädeloberfläche registrierbaren Spannungsschwankungen verstanden

### **3.1 Evozierte Potentiale**

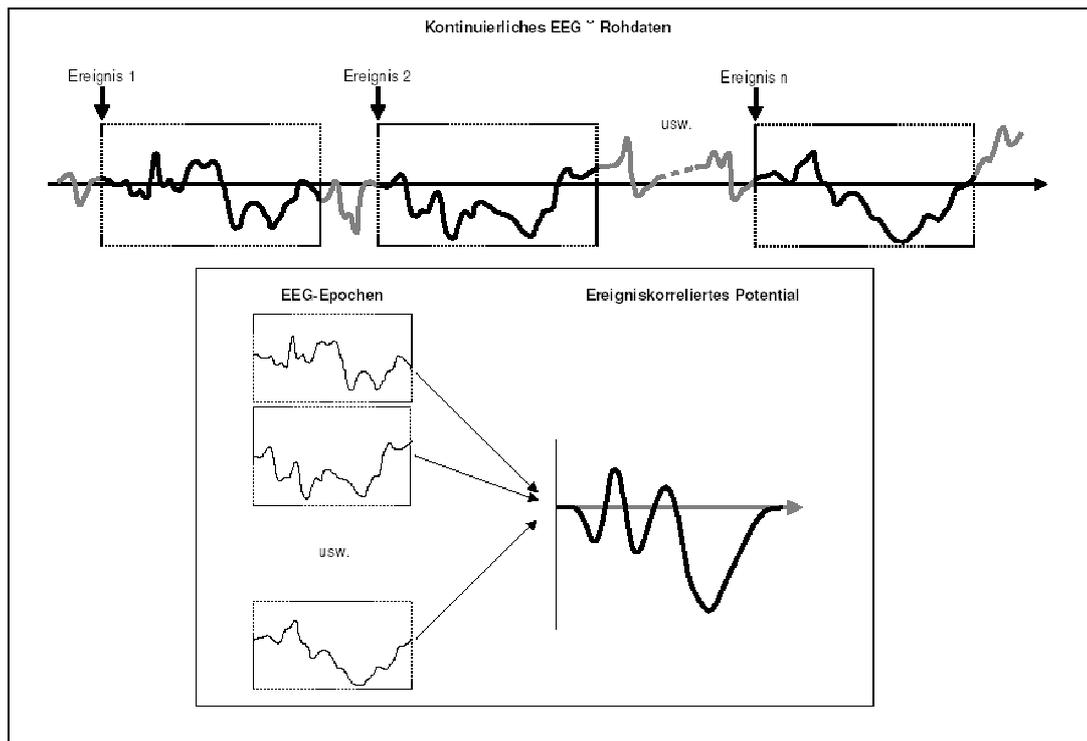
Das Gehirn wirkt nicht nur als Generator für die ständig herrschende Spontanaktivität, sondern es reagiert auch mit typischen Potentialverläufen auf bestimmte äußere und innere Ereignisse. Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) sind Ausdruck von hirnelektrischen Prozessen, die mit einem spezifischen Ereignis, wie der Verarbeitung eines Stimulus assoziiert sind (siehe Abbildung 3.1). Die Reize können auditiver, visueller oder somatischer Natur sein. Die EKP werden in frühe und späte Komponenten eingeteilt (vgl. Schandry, 1998). Als frühe Komponenten werden Komponenten im Latenzbereich bis zu unter 100 msec verstanden, die späten Komponenten liegen darüber. Frühe Komponenten der EKP unterscheiden sich von den späten dadurch, dass ihre intraindividuelle Varianz zu einem großen Teil durch die physikalischen Reizeigenschaften des Stimulus wie z.B. Modalität oder Intensität erklärbar ist. Die Varianz späterer Komponenten ist dagegen besser durch psychologische Konstrukte wie Aufmerksamkeit, Motivation, Wachheit, Informationsverarbeitungsstrategie, durch den Stimulus-Kontext sowie durch den sowie durch den Gesamtzustand und die Ausgangslage des kognitiven Apparates erklärbar und kann sogar in Abwesenheit eines Stimulus hervorgerufen werden (Shibasaki und Miyazaki, 1992).

Da die späten Komponenten im Gegensatz zu den frühen mehr von inneren Vorgängen und nicht von den äußeren, sensorisch wahrnehmbaren Reizeigenschaften determiniert sind,

werden sie auch als *endogene Komponenten* bezeichnet. Die frühen Komponenten werden dementsprechend als *exogene Komponenten* klassifiziert.

Die weit verbreitete Unterscheidung in frühe und späte Komponenten ist jedoch nicht trennscharf und dient eher der groben Orientierung. So sind schon im Latenzbereich ab 20 msec deutliche Effekte auf Grund der Variation der selektiven Aufmerksamkeit feststellbar. Umgekehrt ist z. B. die endogene Komponente P300 nicht unbeeinflusst von den physikalischen Eigenschaften der Stimuli (Hegerl, 1998).

Die durch ein Ereignis im Oberflächen-EEG hervorgerufenen Veränderungen (Signal) sind jedoch im Vergleich zur Hintergrundaktivität (Rauschen) sehr gering. Seine Höhe liegt etwa um einen Faktor 5 bis 20 geringer als der Amplitudenbereich des Spontan-EEG (Schandry, 1998). Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern, werden daher die EEG-Abschnitte, welche in derselben Stimulusbedingung aufgezeichnet wurden, gemittelt („averaging“). Man nimmt an, dass das ereigniskorrelierte Signal über alle gleichartigen Segmente weitgehend konstant, die Hintergrundaktivität jedoch zufällig ist. Mit zunehmender Anzahl der gemittelten Segmente sollte sich die nicht ereignisgekoppelte Hintergrundaktivität aufheben, während die zeitlich synchrone Hirnaktivität, die durch die Stimulusbedingung hervorgerufen wurde, sich immer deutlicher abbilden lässt (Hegerl, 1998; Regan, 1989; Rugg und Coles, 1996). Am gemittelten Signal lassen sich dann regelhaft auftretende Wellen als Komponenten des EKPs beschreiben (siehe Abbildung 3.1 und Abbildung 3.2).



**Abbildung 3.1: Extraktion Ereigniskorrelierter Potentiale aus dem fortlaufenden EEG (aus: Universität Trier, 2003). Die Mittelung reduziert das Signal-Rausch-Verhältnis, so dass die spezifische Reaktion erkennbar wird.**

Physiologisch liegt den Potentialänderungen der EKP eine synchrone Änderung der synaptischen Aktivität in bestimmten Hirnarealen zugrunde. Für das EEG sind vor allem die postsynaptischen Potentiale von kortikalen Pyramidenzellen von Bedeutung. Nur wenn ein Großteil der Neurone eines umschriebenen Kortexareals gleichzeitig aktiv ist, führt die Summation der elektrischen Aktivität zu messbaren Potentialschwankungen am Skalp (Gallinat und Hegerl, 1998).

Die Ableitung des EEGs erfolgt über an der Kopfhaut angebrachten Elektroden. Da bei einer EEG-Ableitung kein absoluter Nullpunkt existiert, werden die Messwerte relativ zu einer weiteren Elektrode, der Referenzelektrode bestimmt.

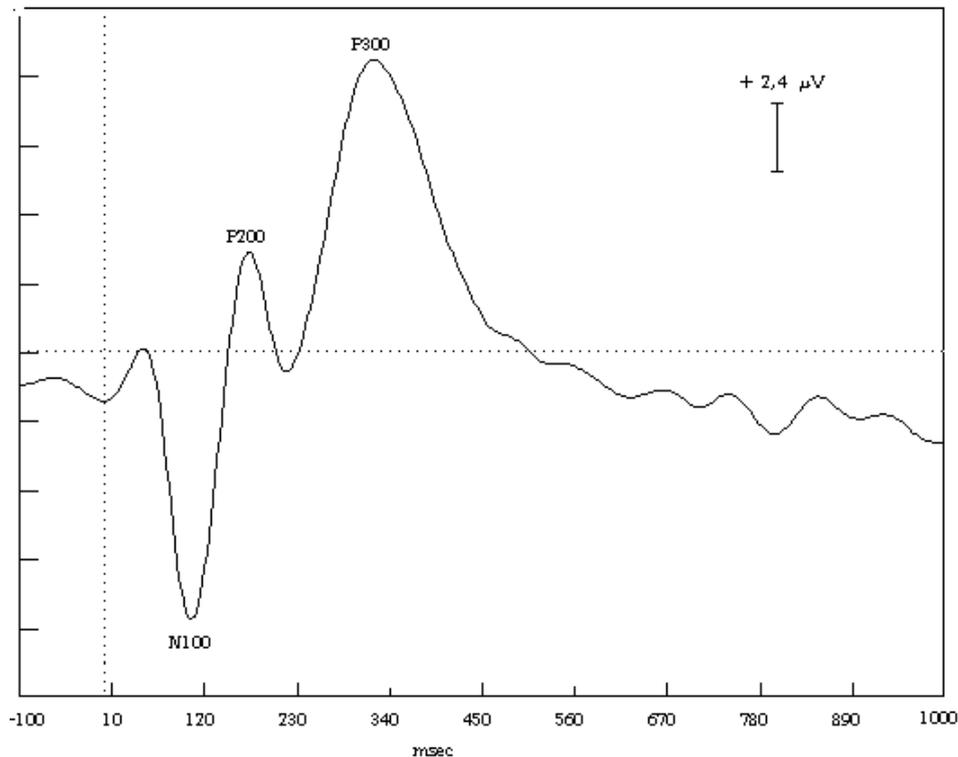
Neben der hirnelektrischen Aktivität kann auch elektrische Aktivität aus anderen Quellen (z.B. Muskelanspannung, Augenbewegungen) entstehen und das eigentlich interessierende Potential überlagern. Die Identifikation und weitgehende Eliminierung dieser Artefakte (z.B. Algorithmus zur Korrektur von Augenartefakten nach Gratton, Coles *et al.*, 1983,

sowie der Ausschluss artefaktbehafteter Segmente) stellt einen wichtigen Schritt in der Datenaufbereitung dar.

### Bestimmung einzelner Komponenten

Die üblichsten Kennwerte zur Beschreibung des evozierten Potentials sind die Richtung des Amplitudenausschlags nach positiv (P) oder negativ (N) sowie ihre Latenz. Weiterhin gehört zu einer umfassenden Beschreibung ihre Lokalisation.

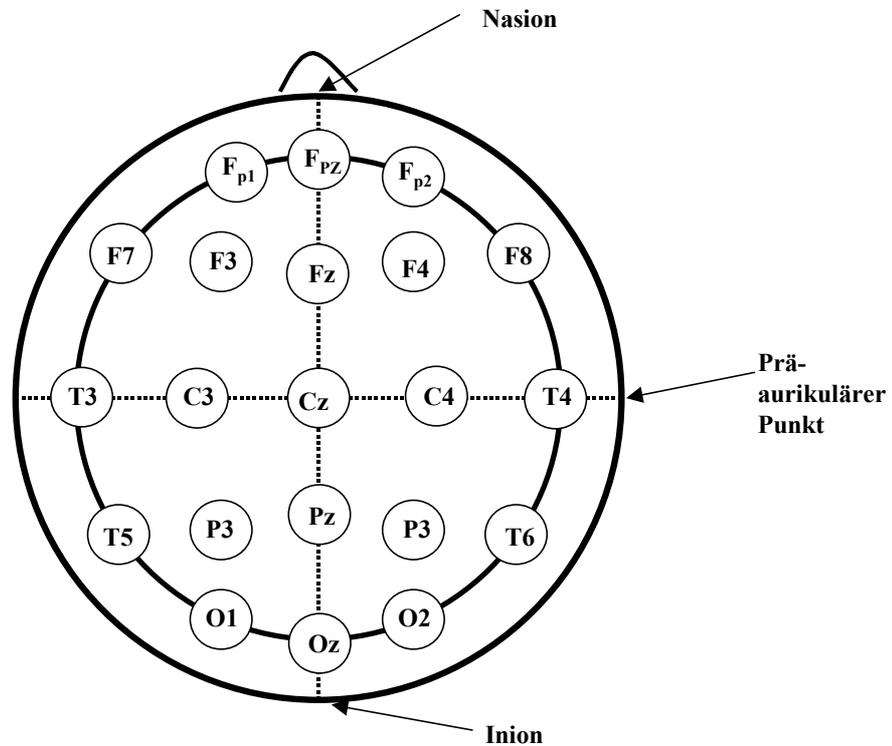
Zumeist werden die Amplitudenwerte als Abstand von einer Baseline (gemittelte Aktivität einer gewissen Zeitstrecke der Prästimulusaktivität) angegeben. Unter Latenz wird der zeitliche Abstand zwischen Reizbeginn und dem Amplitudenmaximum bzw. -minimum verstanden, siehe Abbildung 3.2.



**Abbildung 3.2:** Darstellung einer aus dem Grundelektroenzephalogramm herausgefilterten (average) Potentialkurve von ereigniskorrelierten Potentialen (EKP) mit den Potentialen N100, P200, P300. Die Komponenten wurden nach der Richtung des Ausschlags in negativ (N) und positiv (P) sowie ihrer Latenz in Millisekunden (msec) nach dem auslösenden Reiz benannt. Die Amplitude des Ausschlags wird in µV gemessen.

Als Standardsystem zur Elektrodenplatzierung hat sich das 10/20 System (Jasper, 1980) durchgesetzt (siehe Abbildung 3.3) bzw. eine modifizierte Version dieses Systems mit

äquidistanten Elektrodenabständen. Die Elektroden auf der Zentrallinie entsprechen sich in beiden Systemen.



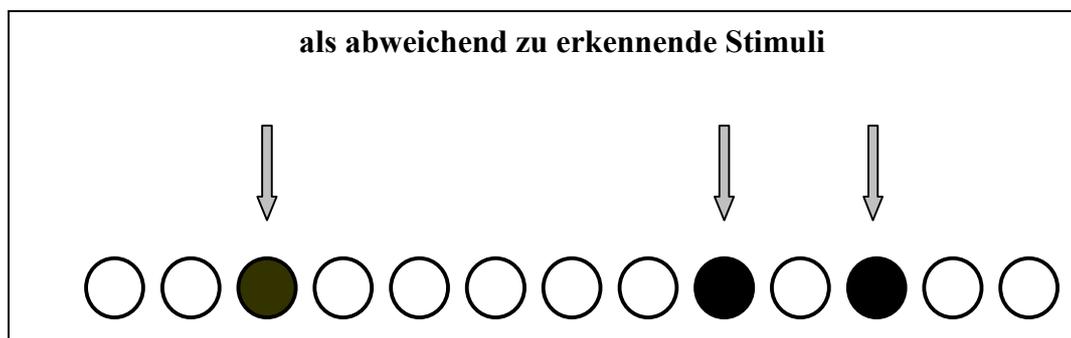
**Abbildung 3.3: Montage nach dem 10/20 System zum Platzieren von Elektroden. Alle Positionen sind definiert über die beiden Hauptachsen**

Die Auswertung der EKP-Daten erlaubt insbesondere Aussagen zur Art und zum zeitlichen Verlauf von Veränderungen der zerebralen Aktivierung bei kognitiven Verarbeitungsschritten. Im Vergleich zu anderen in der kognitiven Neurowissenschaft üblichen Verfahren wie der Positronenemissionstomographie (PET) oder funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) zeichnet sich das EEG durch eine hohe zeitliche Auflösung der zerebralen Aktivierung aus, die sich im Millisekunden-Bereich bewegt (Rugg und Coles, 1995). Ihre Grenzen liegen jedoch in den Aussagen zum Ort der Generierung, da der Ableitungsort der EKP nicht dem Ort der Potentialentstehung entspricht.

### 3.2 Das ereigniskorrelierte Potential P300

Das am besten untersuchte EKP ist die P300, die mit einer Latenz von ca. 300–900 msec, einer Amplitude zwischen 5 – 30  $\mu\text{V}$  und einem zentro-parietalen Maximum, nach unerwarteten, aufgabenrelevanten Stimuli in einer Stimulusreihe, aber auch im Rahmen anderer Paradigmen zur Darstellung kommt (Hegerl, 1998; Kugler, Taghavy *et al.*, 1993). Erstmals wurde die P300 1965 (Sutton, Braren *et al.*, 1965) beschrieben. Sie ist Teil einer Gruppe später Positivierungen (P3a, P3b, slow wave), wobei die P3b der P300 im engeren Sinn entspricht. Die P300 (siehe Abbildung 3.2) wird üblicherweise mit dem klassischen „Oddball-Paradigma“<sup>1</sup> evoziert. Das Oddball-Paradigma ist dadurch gekennzeichnet, dass innerhalb einer Serie gleichbleibender Reize („standard“) einige abweichende Reize („targets“) in zufälliger Reihenfolge mit geringer Wahrscheinlichkeit (meist zw. 15-20%) dargeboten werden. Die Probanden werden aufgefordert auf die abweichenden Reize zu reagieren (Tastendruck oder leises Mitzählen) während auf den Standardreiz keine Reaktion verlangt ist (siehe Abbildung 3.4).

Werden in einer Stimulusreihe einzelne Stimuli weggelassen, so wird das Fehlen des Stimulus auch mit einer P300 beantwortet, wohingegen frühere obligatorische Komponenten hierbei nicht zur Darstellung kommen. Die P3a hingegen tritt nach neuen, unerwarteten Ereignissen auf, auch wenn diese nicht aufgabenrelevant sind, und hat eine frontale Betonung sowie eine kürzere Latenz als die klassische P300 (P3b).



**Abbildung 3.4: Schematische Darstellung des Prinzips eines „oddball-Paradigmas“. Aus einer Reihe häufiger, gleicher (z.B. akustischer, visueller oder sensorischer) Reize (helle Kreise) sollen seltene, abweichende Reize (Zielreize, ausgefüllte Kreise) erkannt werden.**

<sup>1</sup> oddball: der Exzentriker; komischer Kauz

Von zahlreichen Forschergruppen wurde versucht, ein psychologisches Korrelat der P300 zu finden. Die Amplitude der P300 wurde mit der Auftretenswahrscheinlichkeit des Zielstimulus, den Verarbeitungsanforderungen, der Relevanz des Stimulus im spezifischen Untersuchungskontext, der Erwartungshaltung der Probanden, dem Ausmaß der Aufmerksamkeitszuwendung, der zur Verfügung stehenden Kapazität der Reizverarbeitung, der Schwierigkeit der Entscheidungsfindung, der subjektiven Sicherheit der Probanden hinsichtlich der Beurteilung des relevanten Stimulus sowie von Gedächtnisprozessen in Zusammenhang gesetzt (Hruby und Marsalek, 2003; Picton, 1992). Mit zunehmender Schwierigkeit der Reizdiskrimination verringert sich die P300-Amplitude und verlängert sich die P300-Latenz (Picton, 1992; Salisbury, O'Donnell *et al.*, 1994; Weisbrod, Winkler *et al.*, 1997). Neben diesen psychophysiologischen Parametern scheinen aber auch biologische Faktoren wie z.B. zirkardiane Rhythmen die Ausprägung der P300 zu beeinflussen (für eine umfassendere Darstellung siehe z.B. Picton, 1992; Picton, Stuss *et al.*, 1984; Polich und Kok, 1995).

Die Theorie zur P300 stellt das „context updating“ Modell von Donchin (1981) dar. Hier wird in der Context-Updating Theorie die P300 als elektrophysiologisches Korrelat einer ständigen Überprüfung der Repräsentation der Umwelt im Arbeitsgedächtnis betrachtet. Es wird davon ausgegangen, dass jedes Ereignis zum Aufbau eines mentalen Modells des Situationskontextes beiträgt. Stimmt der aktuelle Reiz mit dem Modell überein, wird das Modell stabilisiert; kommt es zum Widerspruch zwischen Reiz und Modell, wird neben notwendigen Verhaltensanpassungen auch das Modell verändert (updating). Je umfangreicher die erforderliche Modellrevision, umso größer ist die durch den aktuellen Reiz ausgelöste P300-Komponente im EKP (Hruby und Marsalek, 2003). Die Amplitude der P300 bestimmt sich also dadurch, wie stark die durch das interne Modell definierte Erwartung durch das eintreffende Ereignis verletzt wird (Sommer, 2000).

Die Latenz der P300 wurde als Indikation für die Dauer, die es bedarf, um einen Reiz zu analysieren und zu bewerten, angesehen. Von der Reaktionszeit auf einen Stimulus hingegen wird angenommen, dass sie sich aus der Summe der Zeit für die Stimulus-evaluation und der Zeit für antwortbezogene Prozesse ergibt. Gestützt wird dieses Konzept

durch die Beobachtung, dass eine Erschwerung der Stimulusbeurteilung, z.B. durch Erhöhung der Stimuluskomplexität oder Stimulusschärfe, sowohl P300-Latenz als auch die Reaktionszeit verlängert, während eine Erschwerung der Antwortauswahl die Reaktionszeit, nicht aber die P300-Latenz verlängert (Kugler *et al.*, 1993).

Dieses Modell steht mit anderen empirischen Daten nur teilweise in Einklang. So können z.B. bei einfachen Aufgaben die motorischen Reaktionen bereits vor der P300 erfolgen (Picton, 1992), so dass ein paralleles und nicht rein seriell ablaufendes Geschehen von Stimulusbeurteilungsprozessen und Antwort-bezogenen Prozessen postuliert wurde.

Die Ausprägung der P300 ist zumindest partiell genetisch determiniert. So korreliert die P300-Amplitude und auch die P300-Latenz zwischen Familienmitgliedern stärker als zwischen nicht verwandten Personen (Eischen und Polich, 1994). Noch aussagekräftiger hinsichtlich einer genetischen Beeinflussung der P300 sind Befunde von Zwillingsstudien, in denen gezeigt werden konnte, dass die P300 zwischen eineiigen ähnlicher als zwischen zweieiigen Zwillingsgeschwistern ist (Katsanis, Iacono *et al.*, 1997; O'Connor, Morzorati *et al.*, 1994; Polich und Burns, 1987; Rogers und Deary, 1991; Surwillo, 1980).

Während man früher von der Existenz modalitätsunabhängiger Generatoren für die P300 ausging (McCarthy und Wood, 1987), nimmt man heute zumindest teilweise unterschiedlichen Generatoren bei auditiver und visueller P300 an (für einen Überblick siehe Courchesne, 1990; Shibasaki und Miyazaki, 1992).

Auch wenn die exakten neuronalen Generatoren der P300 noch nicht erfasst sind, zeigen Daten aus intrakraniellen Ableitungen, neuromagnetischen Aufzeichnungen, und Oberflächenpotentiale von Menschen mit verschiedenen kortikalen Läsionen, dass wahrscheinlich multiple Hirnregionen, inklusive Frontallappen (McCarthy und Wood, 1987), dem temporo-parietalen Cortex (Menon, Ford *et al.*, 1997) und medialen Temporallappen (Halgren, Squires *et al.*, 1980; McCarthy, Wood *et al.*, 1989) zur am Skalp abgeleiteten P300 beitragen (Kutas, Iragui *et al.*, 1994). Bei akustischer Stimulation ist auch der Kortex im oberen Temporalbereich beteiligt (Hegerl und Frodl-Bauch, 1997). Der Hippokampus, der bei lokaler intrazerebraler Ableitung die größte P300 generiert, trägt

vermutlich wenig zu der an der Kopfhaut abgeleiteten P300 bei. Seine Kortexfläche ist klein und weist zudem eine komplexe räumliche Anordnung auf, so dass sich kein starkes, gerichtetes, bis zur Kopfhaut wirksames elektrisches Feld aufbauen kann (Hegerl, 1998).

### **3.3 P300 und Altersentwicklung**

Schon ab dem Alter von 5 Jahren lässt sich verlässlich eine P300 evozieren (Courchesne, 1978; Finley, Faux *et al.*, 1985; Goodin, Squires *et al.*, 1978; Martin, Barajas *et al.*, 1988). Während es jedoch zahlreiche Studien zur Entwicklung der P300 im Erwachsenenalter gibt (Polich, 1996), sind umfassende Untersuchungen zur Entwicklung der P300 in Kindheit und Jugend selten (Johnson, 1989).

Im Folgenden werden die Studien dargestellt, die sich mit der Entwicklung der visuellen und/oder der akustisch mittels oddball-Paradigma evozierten P300 bei Kindern und Jugendlichen (und z.T. auch bei Erwachsenen) beschäftigen. Zum Teil umfassen diese Studien noch andere Aspekte der P300 (z.B. novelty-P3, Hemisphärenunterschiede, frühere Komponenten), auf diese wird jedoch im folgenden Überblick nicht eingegangen, sondern ausschließlich die Ergebnisse bzgl. der ‚klassischen P300‘, mit einem besonderen Fokus auf die Elektrode Pz, erläutert.

Die ausführliche Erläuterung der Studien soll dem Leser ermöglichen, die z.T. sehr heterogenen Untersuchungsergebnisse besser nachvollziehen zu können. Diese eingehende Darstellung findet auch für den theoretischen Hintergrund der Kapitel: *P300 und Habituation* sowie *P300 und Migräne* statt. Am Ende des jeweiligen Kapitels findet sich eine Zusammenfassung der Ergebnisse. Leser welche nicht an einer so detaillierten Ausführung gelegen ist, können sich auf diese Zusammenfassung beschränken.

Wenn nicht extra erwähnt, so sind die Stichproben der vorgestellten Studien nach Alter und Geschlecht gematched. Segmente mit Augenartefakten wurden entweder aus der Analyse ausgeschlossen oder mit einem adäquaten Algorithmus bearbeitet. Die Datenaufzeichnung fand nach dem 10/20-System statt (siehe Kapitel 6.4). Der

Aufgabentyp ‚aktiv‘ bedeutet in diesem Zusammenhang das Drücken einer Taste als Reaktion auf den Zielreiz, ‚passiv‘ das Mitzählen der Zielreize.

Den ersten vier hier vorgestellten Studien liegt eine akustische Stimulation zu Grunde, den darauf folgenden vier eine visuelle. In der letzten dargestellten Untersuchungen werden beide Modalitäten zur Stimulation herangezogen.

74 Probanden zwischen 6 und 76 Jahren wurden von *Goodin et al.* (1978) mit einem auditorischen oddball-Paradigma untersucht, wobei die Versuchspersonen aufgefordert wurden, die seltenen Töne mitzuzählen. Die Amplituden und Latenz-Werte wurden aus den Differenzwellen von seltenen und häufigen Tönen ermittelt; die Latenz wurde als der Zeitpunkt festgelegt, zu dem sich die extrapolierten Geraden des Anstiegs und Abfalls des Potentials trafen. Die P300 Amplitude war definiert als der ‚peak-to-peak‘ Unterschied zwischen den EKPs N2 und P3.

Die Autoren berichten über eine deutliche Latenz-Abnahme bis zum Alter von 15 Jahren mit einem anschließenden langsamen Anstieg der Latenz bis 76 Jahre. Der Mittelwert der Latenz der 15-jährigen beträgt 294 msec. Die Steigung der Regressionsgerade in der Altersgruppe bis 15 Jahre liegt bei  $-18.4$  msec/Jahr ( $N=7$ ), die Steigung der Regressionsgerade bei den Versuchspersonen im Alter von 16-76 Jahre wird mit  $+1.8$  msec/Jahr beziffert.

Betrachtet man sich den Scatterplot Alter\*P300-Latenz (Abbildung 3, *Goodin et al.*, 1978) könnte man durchaus davon ausgehen, dass der steile Abfall der jüngeren bis ins Alter von 20 Jahren weiter geht. Jedoch besteht die Gruppe der 15-20-jährigen aus  $N=2$ , so dass Aussagen in diesem Altersbereich nur mit großem Vorbehalt geäußert werden sollten.

Auch die Amplitude wurde getrennt für die beiden Altersgruppen 6-15 Jahre und 16-76 Jahre berechnet. Für die jüngeren konnte lediglich eine Tendenz zur Amplituden-Zunahme mit steigendem Alter gefunden werden. Bei den Erwachsenen ergab sich eine signifikante Abnahme der Amplitude im Alter mit einer Rate von  $0.2$   $\mu$ V/Jahr.

*Ladish und Polich* (1989) evozierten die P300 durch ein akustisches oddball-Paradigma, wobei die Probanden die Wahrnehmung des targets durch das Bewegen eines Fingers anzeigen sollten. Jede der untersuchten Altersgruppen (5-9 Jahre, 10-14 Jahre und 15-19 Jahre) umfasste 12 Kinder. Neben der Altersentwicklung wurde auch die Variation der Target-Häufigkeit betrachtet (die Auftretenswahrscheinlichkeit des seltenen Reizes wurde zwischen 10%, 30% und 50 % variiert). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Altersgruppe und Amplitude an den Elektroden Fz, Cz und Pz, wenngleich auf deskriptiver Ebene eine deutlichere Ausprägung der Amplitude an den Elektroden Cz und Pz mit steigendem Alter erkennbar war.

Die Latenz nahm von einem Mittelwert von 384 msec in der jüngsten Altersgruppe auf einen Mittelwert von 303 msec bei den ältesten Versuchsteilnehmern signifikant mit dem Alter ab (Target-Wahrscheinlichkeit 10%; Elektrode Pz).

*Polich, Ladish et al.* (1990) untersuchten 50 Kontrollprobanden in der Altersspanne von 4-20 Jahren mit einem aktiven, akustischen oddball-Paradigma. Die Auftretenswahrscheinlichkeit des Zielreizes wurde zwischen 10 %, 20 % und 50 % variiert. Neben Analysen zur Altersentwicklung von Amplitude und Latenz an den Elektroden Pz, Cz und Fz fanden auch Untersuchungen zu den Variablen Kopfumfang (als Maß für die physiologische Entwicklung) und Gedächtnisspanne (Subtest ‚Zahlennachsprechen‘ aus der Wechsler Memory Scale, Wechsler, 1987) Eingang in die Untersuchung.

Bezüglich der Latenz ergab sich bei allen gewählten Stimulushäufigkeiten und den drei Elektroden ein mindestens auf dem 5%-Niveau signifikanter Zusammenhang mit dem Alter (je älter die Probanden umso kürzer die Latenz). Dies gilt sowohl wenn Alter als linearer, als auch als quadratischer Prädiktor in die Regressionsgleichung aufgenommen wurde. Gleichungen wurden nicht angegeben.

Die Aussagen zur Altersentwicklung der Amplitude der P300 sind weniger eindeutig. An der Elektrode Pz wurden signifikante Zusammenhänge mit dem Alter bei einer Stimuluswahrscheinlichkeit von 10 % (linear und quadratisch) und 30 % (linear) gefunden. An den Elektroden Cz und Fz ergab sich ausschließlich bei einer Stimuluswahrscheinlichkeit von 10 % ein linearer Zusammenhang zwischen Alter und Amplitude.

Insgesamt weisen die Ergebnisse auf einen Trend zur Amplitudenzunahme mit zunehmendem Alter hin. Auch hier wurden keine Gleichungen angegeben.

In einem weiteren Schritt fand neben der Variable Alter eine Aufnahme der Variablen Kopfumfang und Gedächtnisspanne in eine schrittweise Regression statt.

Die Modelle zur Latenz an allen drei Elektroden bei den Auftretenswahrscheinlichkeiten 30 % und 50 % resultieren in einer quadratischen Gleichung, mit der einzigen unabhängigen Variable Alter bzw.  $\text{Alter}^2$ ; Kopfumfang und Gedächtnisspanne finden keine Aufnahme. Lediglich bei einer Stimuluswahrscheinlichkeit von 10% werden diese Variablen – zusätzlich zu einem quadratischen Einfluss des Alters - berücksichtigt, wobei ihr Einfluss nicht konsistent bei den drei gewählten Elektroden ist. An Elektrode Pz und Fz wird die Gedächtnisspanne integriert, an Elektrode Cz hingegen der Kopfumfang. Angaben zum Ausmaß des Einflusses der jeweiligen Variablen sind nicht vorhanden.

Die Gleichungen zur Latenz bei einer Auftretenswahrscheinlichkeit des Zielreizes von 30 % werden folgendermaßen beziffert:

$$\text{Latenz-Pz: } Y_{LaPz} = -3.72 * \text{Alter} + 0.009 * \text{Alter}^2 + 639.63; R^2=.540; p<.001$$

$$\text{Latenz-Cz: } Y_{LaCz} = -3.54 * \text{Alter} + 0.009 * \text{Alter}^2 + 633.99; R^2=.525; p<.001$$

$$\text{Latenz-Fz: } Y_{LaFz} = -3.21 * \text{Alter} + 0.008 * \text{Alter}^2 + 611.72; R^2=.447; p<.001$$

Bei der Amplitude findet neben dem Alter keine der beiden anderen Variablen Eingang in das Modell. Bei einer Auftretenswahrscheinlichkeit des Zielreizes von 10% ergeben sich für alle drei Elektroden signifikante, lineare Zusammenhänge mit dem Alter (je älter die Probanden, desto ausgeprägter die Amplitude); bei einer Auftretenswahrscheinlichkeit des Zielreizes von 30 % ergibt sich ausschließlich an der Elektrode Pz ein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter:

$$\text{Amplitude-Pz: } Y_{AmPz} = 0.28 * \text{Alter} + 2.61; R^2=.272; p<.001$$

Weitere signifikante Zusammenhänge ergaben sich nicht.

*Fuchigami, Okubo et al. (1993)* untersuchten 175 Probanden im Alter zwischen 4-21 Jahren mittels eines aktiven auditiven oddball-Paradigmas. Die Latenz-Werte nahmen kontinuierlich bis zum Alter von 17 Jahren ab, wo sie dann Erwachsenen-Werte erreichten.

Die Autoren bildeten den Zusammenhang zwischen Alter und Latenz an der Elektrode Pz mit einer curvlinearen Beziehung ab:

$$Y_{La} = 510.41 - 17.518 * age + 0.429 * age^2; R^2 = .437, p < .001$$

Auch die Reaktionszeit konnte so am besten abgebildet werden, wobei die Reduktion der Reaktionszeit bis zum Alter von 18/19 Jahren ausgeprägter war als die der Latenz. Latenz und Reaktionszeit korrelierten mit  $r = .62$ . Trotz des kurvlinearen Zusammenhanges zwischen Alter und Latenz bzw. Reaktionszeit wurden ausgeprägte –lineare– Korrelationen festgestellt (Alter\*Latenz:  $r = -.64$ ; Alter\*Reaktionszeit:  $r = -.76$ ).

In Bezug auf die Amplitude an der Elektrode Pz zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Alter.

In einer Studie zur Entwicklung der visuell evozierten P300 von Courchesne (1978) nahmen 64 Versuchsteilnehmer im Alter von 6-36 Jahren, eingeteilt in die Altersgruppen 6-8 Jahre; 10-13 Jahre; 14-17 Jahre und 24-36 Jahre teil. Sie erhielten die Aufgabe, den seltenen Reiz (entweder der Buchstabe ‚A‘ mit der Auftretenswahrscheinlichkeit von 12% oder ‚B‘) zu zählen und den häufigen Reiz (entweder der Buchstabe ‚B‘ mit der Auftretenswahrscheinlichkeit von 88% oder ‚A‘) zu ignorieren<sup>2</sup>. Aufgezeichnet wurden Daten an den Elektroden Fz, Cz und Pz.

Es zeigte sich eine signifikante und stetige Latenz-Abnahme in den 4 Altersgruppen. Die Latenz der P300 war in der jüngsten Altersgruppe fast 300 msec länger als bei den Erwachsenen (Mw von ca. 400 msec). Reaktionszeit und Latenz korrelieren zu  $r = .76$ . Die Reaktionszeit nahm von 714 msec in der jüngsten Altersgruppe bis 430 msec in der Altersgruppe 24-36 Jahre kontinuierlich ab, die Latenzabnahme reichte von 867 msec – 417 msec.

---

<sup>2</sup> Anmerkung: Bei einer Nachtestung mit demselben Paradigma nach 4 Monaten mit N=11 Versuchsteilnehmern (6 Kinder zw. 6-8 Jahren und 5 Erwachsene) zeigte sich, daß beim Aufgabentyp ‚Tastendruck‘ sowohl die Kinder als auch die Erwachsenen höchstens 2% Fehler machten, während beim leisen Mitzählen den Erwachsenen wiederum höchstens 2%, den Kindern jedoch bis zu 25% Fehler unterliefen!

Die maximalen Amplituden-Ausprägungen fanden sich in allen Altersgruppen an der Elektrode Pz. Des Weiteren fand sich eine signifikante Abnahme der P3-Amplitude mit zunehmendem Alter.

*Mullis, Holcomb et al.* (1985) untersuchten 108 Probanden zwischen 8-90 Jahren in 9 Altersgruppen, die jeweils aus 6 weiblichen und 6 männlichen Probanden bestanden, mit einem visuellen oddball-Paradigma (Zielreiz: Buchstabensequenz ‚DTM‘ mit 16.6% Auftretenswahrscheinlichkeit; Standardreiz ‚RSC‘). In der Altersspanne bis 18 Jahre umfassten die einzelnen Gruppen Altersspannen von 2-3 Jahren. Bei den Erwachsenen waren die Altersspannen breiter gewählt. In der Altersspanne von 8-18 Jahren wurden N=48 Probanden untersucht. Bis zum Alter von 35 Jahren nahmen die Reaktionszeiten ab, in den höheren Altersgruppen stieg die Reaktionszeit wieder an. Weiterhin zeigte sich eine Abnahme der Latenz (untersuchte Elektroden: Fz, Cz; Pz und Oz) in dem Altersbereich von 8 bis 28 Jahren, bei den älteren Probanden stieg die Latenz wieder an. Die Beziehung zwischen P300-Latenz an Pz und dem Alter wurde über die gesamte Altersspanne mit einer quadratischen Gleichung angegeben:

$$\text{P3 Latenz an Pz: } Y_1 = 504.34 - 4.86 * (\text{age}) + 0.036 * (\text{age}^2).$$

Betrachtet man jedoch ausschließlich die Altersspanne 8–18 Jahre, dann dürfte man mit einer linearen Gleichung die Daten hinreichend abbilden können. Diese Analyse wurde jedoch nicht durchgeführt. Die Korrelation der Reaktionszeit mit der Latenz betrug  $r=.44$ , wobei die Reaktionszeit im Schnitt 10-100msec nach der Latenz lag.

Die Amplitude der P300 nahm bis zum Alter von ca. 30-35 Jahren zu und danach kontinuierlich ab. Es wurde eine Varianzanalyse mit dem Innersubjektfaktor Elektrode und den Zwischensubjektfaktoren Alter und Geschlecht durchgeführt. Der beschriebene Haupteffekt Alter erwies sich als signifikant, Geschlecht und die Alters\*Geschlecht-Interaktion zeigten keinen signifikanten Einfluss. Weiterhin ergab sich eine signifikante Alters\*Elektroden-Interaktion, die darauf zurückzuführen ist, dass in den 3 Altersgruppen von 8-15 Jahren die Amplitude an der Elektrode Fz signifikant kleiner ist als in den 5 Altersgruppen von 22-82 Jahren während die Amplitude an der Elektrode Pz in den 4 Altersgrup-

pen von 8-18 Jahren signifikant größer ist als in den 3 Altersgruppen von 39-82 Jahren. Eine Regression Alter\*Amplitude an Elektrode Pz entsprechend der Latenz (s.o.) wurde nicht durchgeführt.

Um normative Daten zu erhalten untersuchten *Joanna Katsanis und Kollegen* (Katsanis, Iacono *et al.*, 1996) 159 männliche erstgeborene Zwillinge zwischen 11-21 Jahren mit einem visuellen oddball-Paradigma (head-orientation-Paradigma nach Begleiter, Porjesz *et al.*, 1984) mit leichter und schwieriger Bedingung. Bei einer Varianzanalyse (4 Altersgruppen: 11-12 Jahre, 14-15 Jahre, 17-18 Jahre und 20-21 Jahre) zeigten sich sowohl für die Amplitude als auch die Latenz signifikante Haupteffekte für das Alter und die Bedingung (leicht/schwierig), jedoch keine Alters\*Bedingung-Interaktion. Auf Grund dieses Resultats wurden für die folgenden Berechnungen die Daten für die einfache und schwierige Bedingung zusammen analysiert.

Weitere Auswertungen mit polynomialen Regressionen führten zu dem Ergebnis, dass der Zusammenhang zwischen Alter und sowohl der P300-Amplitude als auch der Latenz am besten mittels eines linearen Modells abgebildet werden kann. Je älter die Probanden, desto kleiner bzw. kürzer waren P300-Amplitude und Latenz. Angaben zu Reaktionszeit wurden nicht gemacht. Die Regressionsgleichungen für Amplitude und Latenz an der Elektrode Pz wurden folgendermaßen aufgeführt:

$$\begin{array}{l} \text{Amplitude: } Y_a = (-.65) * \text{Alter} + 24.24 \mu\text{V}; \quad p < .0001; \quad r = .44 \\ \text{Latenz: } Y_l = (-11.42) * \text{Alter} + 664.87 \text{ msec}; \quad p < .0001; \quad r = .52 \end{array}$$

Um abzuklären ob diese Änderungen auf eine generelle Abnahme in der kortikalen Reaktivität zurückzuführen sind, wurden auch die Daten der häufigen Stimuli mit einbezogen. Die Autoren partialisierten die Werte der Amplitude in der neutralen Bedingung heraus und fanden weiterhin eine signifikante Partialkorrelation zwischen Alter und Amplitude ( $r = -0.40$ ;  $p < .0001$ ).

Während in der Studie von Katsanis *et al.* (1996) ausschließlich Jungen untersucht wurden, nahmen an der Studie von *Margot Taylor* (1988)  $N = 70$  Mädchen zwischen 7-18 Jahren (Alter in 2-Jahresgruppen zusammengefaßt) und  $N = 24$  junge Frauen (20-29 Jahre)

teil. Das verwendete visuelle oddball-Paradigma umfasste einen einfachen und einen schwierigen Aufgabentyp. Bei den einfachen Aufgaben war der Standard-Stimulus (Frequenz 80%) der Buchstabe ‚b‘ und der Target-Stimulus der Buchstabe ‚t‘, in der schwierigen Bedingung wurde wiederum der Buchstabe ‚b‘ als Standardreiz gewählt, Zielreiz bildete hingegen der Buchstabe ‚d‘. Die Versuchsteilnehmerinnen wurden aufgefordert so schnell wie möglich nach Erscheinen des Zielreizes eine bestimmte Taste zu drücken.

Es konnte eine Latenz-Abnahme mit zunehmendem Alter gefunden werden, wobei der Abfall in den Altersgruppen von 7-12 Jahren ausgeprägter war, als bei den älteren Probandinnen. Zudem war die Latenz im schwierigen Aufgabentyp länger als bei den einfachen Aufgaben. Weiterhin zeigte sich, dass die Latenz frontal geringere Werte als parietal aufwies.

Wie bei Katsanis *et al.* (1996), zeigte sich neben dem signifikanten Haupteffekt für Alter ein signifikanter Bedingungseffekt (die Latenzen sind in der schwierigen Bedingung länger als in der einfachen) und keine Alters\*Bedingungs-Interaktion. Auch die Reaktionszeit nahm, in etwa parallel zur Latenz, mit dem Alter ab. Der schwierigere Aufgabentyp brachte längere Reaktionszeiten mit sich.

Die Amplitude an der Elektrode Pz nahm bis zum Alter von ca. 12 Jahren zu (Mittelwert in der Altersgruppe 11-12= 29.84  $\mu$ V, einfache Bedingung), dann bis ins Erwachsenenalter hinein wieder ab (Mittelwert in der Gruppe der Erwachsene= 16.70  $\mu$ V, einfache Bedingung). Die Amplitude der P300 war am ausgeprägtesten an der Elektrode Pz, eine Ausnahme bildete die jüngste Altersgruppe (Amplitude an Elektrode Oz am ausgeprägtesten). Auf deskriptiver Ebene waren die Ausprägungen der Amplitude in der einfachen Bedingung stärker als in der schwierigen, dieser Haupteffekt erreichte jedoch nicht Signifikanzniveau.

Um die Entwicklung der P300 in der auditiven und visuellen Modalität direkt miteinander vergleichen zu können, nahmen 40 weibliche Probanden zwischen 7 – 20 Jahren sowohl an einem auditorischen als auch einem visuellen oddball-Paradigma teil (Johnson, 1989). Die Stimuli bestanden aus hohen und tiefen Tönen bzw. den Buchstaben ‚X‘ und ‚O‘. Aufgabe

war, auf den seltenen Stimulus entweder mit dem Drücken einer Taste oder leisem Mitzählen zu reagieren

Amplitude: Sowohl in der visuellen als auch in der auditiven Stimulation waren die Amplitude der P300 bei der Aufgabe ‚Taste drücken‘ ausgeprägter als beim Mitzählen. Weiterhin zeigte sich bei den Reaktionszeit-Aufgaben, dass die Amplitude der P300 durch visuelle Stimulation größer war als durch akustische (eine Ausnahme hiervon bildete die Gruppe der 7-jährigen).

Während sich beim Aufgabentyp ‚Mitzählen‘ kein Zusammenhang zwischen Amplitude der P300 und Alter feststellen ließ, zeigte sich eine signifikante Amplituden-Abnahme mit steigendem Alter in den Reaktionszeit-Aufgaben. Es wurden keine quadratischen Zusammenhänge zwischen Alter und Amplitude der P300 in den beiden Modalitäten gefunden. Die beiden signifikanten –linearen– Regressionsgleichungen in der Reaktionszeitaufgabe wurden wie folgt angegeben:

$$\text{P300 Amplitude, Modalität visuell: } Y_{av} = 41.59 - 1.24 * \text{age}; p < .005; r = -.53$$

$$\text{P300 Amplitude, Modalität akustisch: } Y_{aa} = 30.41 - 1.11 * \text{age}; p < .005; r = -.48$$

Die Steigung der Geraden ist für beide Modalitäten vergleichbar, auch wenn die Höhe der Geraden unterschiedlich ist.

Vergleiche an den Elektroden Fz, Cz und Pz zeigten, dass in beiden Modalitäten die P300 am größten über der Elektrode Pz, dann über Cz und am geringsten ausgeprägt über der Elektrode Fz ist.

Latenz: Bei der Latenz hingegen wurden deutliche Unterschiede zwischen den beiden Modalitäten gefunden. Eine Varianzanalyse mit den Innersubjektfaktoren Modalität (akustisch/visuell) und Aufgabentyp (mitzählen/Taste drücken) erbrachte einen Haupteffekt für die Modalität (die akustisch evozierten Latenzen der P300 sind früher als die visuellen), einen Haupteffekt für Aufgabentyp (die Latenzen in der Reaktionszeitaufgabe waren früher als beim Mitzählen) und eine signifikante Modalitäts\* Aufgabentyp-Interaktion (die Latenz-Abnahme zwischen dem Aufgabentyp ‚Mitzählen‘ und ‚Tastendruck‘ war in der akustischen Stimulation ausgeprägter).

Die Latenz nahm bei allen vier Aufgabentypen signifikant mit zunehmendem Alter ab, wobei die Latenz-Abnahme in der auditorischen Modalität beinahe doppelt so stark war wie in der visuellen (siehe Tabelle 3.1).

Weiterhin wurden von den Autoren quadratische Gleichungen angegeben, welche mehr Varianzaufklärung mit sich brachten als die linearen Regressionen. In der auditiven Modalität betrug der Zuwachs 17.3%, in der visuellen Modalität 8.8% (jeweils für beide Aufgabentypen zusammen berechnet).

**Tabelle 3.1: Lineare Regressionsgleichungen der P300-Latenz mit dem Prädiktor Alter (Angaben in msec) für die akustische und visuelle Stimulation (nach Johnson, 1989)**

	Auditorische Stimulation	Visuelle Stimulation
<b>Gesamtstichprobe</b>		
<b>Zählen</b>	$Y_{\text{lat}} = 869 - 30.39*(\text{age}); r = -.81^{***}$	$Y_{\text{lvz}} = 666 - 13.83*(\text{age}); r = -.69^{***}$
<b>Tastendruck</b>	$Y_{\text{lat}} = 715 - 22.47*(\text{age}); r = -.80^{***}$	$Y_{\text{lvz}} = 623 - 12.44*(\text{age}); r = -.63^{***}$
<b>Jüngere Versuchsteilnehmerinnen (7-11 Jahre)</b>		
<b>Zählen</b>	$Y_{\text{lat}} = 1178 - 61.10*(\text{age}); r = -.84^{***}$	$Y_{\text{lvz}} = 802 - 27.76*(\text{age}); r = -.59$
<b>Tastendruck</b>	$Y_{\text{lat}} = 941 - 45.30*(\text{age}); r = -.79^{***}$	$Y_{\text{lvz}} = 731 - 22.67*(\text{age}); r = -.52$
<b>Ältere Versuchsteilnehmerinnen (12-20 Jahre)</b>		
<b>Zählen</b>	$Y_{\text{lat}} = 460 - 4.61*(\text{age}); r = -.28$	$Y_{\text{lvz}} = 576 - 8.05*(\text{age}); r = -.45^*$
<b>Tastendruck</b>	$Y_{\text{lat}} = 468 - 6.81*(\text{age}); r = -.40$	$Y_{\text{lvz}} = 449 - 1.62*(\text{age}); r = -.10$

\* $p > .05$ ; \*\* $p > .005$ ; \*\*\* $p < .0005$

Als dritte Möglichkeit zur Analyse des Zusammenhangs zwischen P300-Latenz und Alter wurde die von anderen Arbeitsgruppen (Courchesne, 1990; Goodin *et al.*, 1978) aufgeführte Unterteilung der Altersgruppen angewendet und zwei separate lineare Regressionen für die Altersgruppen 7-11-jährige und 12-20-jährige durchgeführt. Wie in Tabelle 3.1 ersichtlich sind zwischen den beiden Altersgruppen substantielle Unterschiede sowohl in den Steigungen als auch in den Höhenlage der Regressionsgeraden zu verzeichnen. Insgesamt zeigte sich, dass die Steigungen der Regressionsgeraden für die Probandinnen im Alter von 6-11 Jahren in etwa doppelt so steil waren wie die Regressionsgeraden der Gesamtstichprobe.

Analysen zur Reaktionszeit zeigten Ergebnisse, die zum großen Teil denen der Latenz entsprechen. Die Regressionsanalyse für die Gesamtgruppe ist in beiden Stimulationsbedingungen höchst signifikant (da Reaktionszeiten nur beim Aufgabentyp ‚Taste drücken‘

und nicht beim ‚Mitzählen‘ aufgezeichnet werden konnten, beziehen sich die Aussagen zur Reaktionszeit nur auf diese). Bei Unterteilung in zwei Altersgruppen zeigten sich wiederum ausgeprägtere Steigungen bei den 6-11-jährigen. Im Gegensatz zur Latenz sind jedoch die Regressionsgeraden der Reaktionszeiten für beide Modalitäten recht ähnlich. Quadratische Gleichungen wurden nicht angegeben.

Neben dem Resultat, dass sich die visuelle und auditive P300 unterschiedlich entwickeln, zeigten die Autoren auch, dass Änderungen der P300-Latenz mit dem Alter nicht auf messbare Unterschiede in den vorangehenden Komponenten zurückzuführen sind.

**Zusammenfassend** lässt sich feststellen, dass sich in allen vorliegenden Studien sowohl eine Abnahme der Latenz als auch der Reaktionszeit (wo erhoben) von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter finden ließ. Weniger eindeutig sind die Resultate bzgl. der Quantifizierung dieses Zusammenhanges. Auf Grund des geringen Stichprobenumfangs wurden z.T. die Probanden in Altersgruppen unterschiedlichen Umfangs eingeteilt, was keine detaillierte Beschreibung des kontinuierlichen Entwicklungsverlaufs erlaubt (Courchesne, 1978; Ladish und Polich, 1989; Taylor, 1988). Während in der Studie von Katsanis *et al.* (1996) ein linearer Zusammenhang zwischen Alter und Latenz der P300 gefunden wurden, führten andere Arbeitsgruppen (Fuchigami *et al.*, 1993; Mullis *et al.*, 1985; Polich *et al.*, 1990) quadratische Gleichungen als beste Darstellung auf. Goodin *et al.* (1978) teilten die untersuchte Stichprobe in zwei Altersgruppen und fanden so signifikante lineare Schätzungen. Johnson *et al.* (1989) führten alle drei genannten Analysemethoden durch und ermittelten auch für alle eine signifikante Latenz-Abnahme mit zunehmenden Alter, wobei die quadratische Gleichung und die Unterteilung in zwei Altersgruppen die Daten besser abbildeten als die lineare Regression für die Gesamtgruppe.

Inwieweit sich die Entwicklung der Latenz der P300 in der visuellen und akustischen Modalität unterscheidet, lässt sich auf Grund der aufgeführten Studien nicht eindeutig feststellen. Die einzige Studie in welcher die beiden Modalitäten direkt verglichen wurden (Johnson, 1989) ermittelte Entwicklungsunterschiede in der Latenz der P300 zwischen akustischer und visueller Stimulation. Hier erwiesen sich die in der akustischen Modalität

ermittelten Steigungen der Regressionsgeraden für die 6-11-jährigen, verglichen mit der Regressionsgeraden in der visuellen Modalität, als doppelt so steil. Demgegenüber stehen jedoch die Ergebnisse der Studie von Katsanis *et al.* (1996) die statt des von Johnson (1989) ermittelten quadratischen Zusammenhang in der visuellen Modalität eine lineare Regression als beste Abbildung des Zusammenhangs von Alter und Latenz berechneten.

Zurückgeführt werden die Latenzverkürzungen der P300 auf Änderungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (bei Kindern ist diese länger als bei jungen Erwachsenen, Courchesne, 1977, 1978; Mullis *et al.*, 1985)

Im Gegensatz zu den Daten von Latenz und Reaktionszeit gab es weniger Übereinstimmung bzgl. der Entwicklung der P300-Amplitude. In einigen Studien fand sich kein Zusammenhang zwischen Alter und Amplitude der P300 (Fuchigami *et al.*, 1993; Johnson, 1989; Ladish und Polich, 1989), in anderen nahm die Amplituden mit dem Alter eher zu (Goodin *et al.*, 1978; Mullis *et al.*, 1985; Polich *et al.*, 1990) und in wieder anderen zeigte sich eine signifikante Amplituden-Abnahme mit steigendem Alter bei Kindern und Jugendlichen/jungen Erwachsenen (Courchesne, 1978; Johnson, 1989; Katsanis *et al.*, 1996).

### **3.4 P300 und Habituation**

Werden Probanden wiederholt Blöcke von oddball-Paradigmen präsentiert, kann es zu einer Habituation von P300-Amplitude und Latenz kommen. Theoretischen Hintergrund für diese Habituation bildet die Annahme, dass die P300-Komponente das so genannte ‚context-updating‘ widerspiegelt (siehe Kapitel 3.2). Nur wenn die Aufgabensituation merklich automatisiert wird, kommt es zu einer Abnahme der P300-Amplitude, da durch die Automatisierung weniger Ressourcen für die Durchführung der Aufgabe benötigt werden und so die beobachtete Habituation statt finden kann.

Die P300-Amplitude bildet die gebunden Aufmerksamkeitsressourcen für eine bestimmte Aufgabe ab (Isreal, Chesney *et al.*, 1980; Kramer, Sirevaag *et al.*, 1987; Kramer, Wickens *et al.*, 1985; Sommer, Matt *et al.*, 1990; Wickens, Kramer *et al.*, 1983). Das bedeutet, wenn weniger Ressourcen benötigt werden, da das ‚updating‘ des Stimulus automatisiert wird (Donchin, Karis *et al.*, 1988), kann es zu einer Habituation der P300-Amplitude kommen.

Diese Sichtweise ähnelt den Modellen welche für den Orientierungs-Reflex herangezogen werden, da eine Fehlanpassung zwischen den externalen Ereignissen aus der Umwelt und dem internalen neuronalen Modell eine Reorientierung des Aufmerksamkeitsfokus mit sich bringen (Kimmel, van Olst *et al.*, 1979; Rohrbaugh, 1984; Sokolov, 1977) welche der P300 entspricht (Donchin, 1981). Während jedoch deutliche Habituationseffekte schon während der ersten Stimulus-Wiederholungen bei typischen Orientierungs-Phänomenen wie z.B. Herzschlag oder Hautleitfähigkeit auftreten (Siddle, 1991; Siddle, Bond *et al.*, 1987; Verbaten, Roelofs *et al.*, 1986) werden für eine Habituation der P300-Komponente eine große Anzahl von Stimuli benötigt (Lammers und Badia, 1989; Polich, 1989a; Strayer und Kramer, 1990).

Geht man von der Annahme der gebundenen Aufmerksamkeitsressourcen aus, so sind sowohl die Modalität der herangezogenen Stimuli (hier v.a. akustisch oder visuell) und die geforderte Reaktion (Tastendruck oder Mitzählen) von Bedeutung, da das Drücken einer Taste weniger kognitive Ressourcen beansprucht als das Mitzählen der Stimuli, besonders bei kleineren Kindern.

Auf Grund der Dominanz des visuellen Inputs bei Aufmerksamkeitsprozessen, nimmt man an, dass visuelle Stimuli mehr Aufmerksamkeitsressourcen benötigen als auditorische (Jodo und Inoue, 1990; Klein, 1977; Posner, Nissen *et al.*, 1976; Pritchard, Brandt *et al.*, 1986). Dementsprechend wird gefolgert, dass die auditorisch evozierte P300 eher habituiert als die visuelle.

Vergleicht man die beiden Aufgabenstellungen ‚Taste drücken‘ und ‚leises Mitzählen‘ so sollte es bei der aktiven Reaktion eher zu einer Habituation kommen. Zählen beansprucht, wenn immer mehr Stimuli aufgenommen werden müssen, mehr Aufmerksamkeit, da das Merken der aktuellen Zahl im Arbeitsgedächtnis Aufmerksamkeitsressourcen beansprucht, auch wenn gerade kein Zielreiz erscheint (Lew und Polich, 1993). Die Reaktion ‚Tastendruck‘ hingegen kann schneller automatisiert werden, benötigt also weniger Aufmerksamkeitsressourcen und ermöglicht demzufolge eine frühere Habituation.

Weiterhin wird dem Inter-Block-Intervall (IBI) eine wichtige Rolle bei der Habituation der P300 zugeschrieben, wobei es keine eindeutigen Angaben bzgl. der optimalen Größe des IBIs gibt und Habituationseffekte bei Inter-Block-Intervallen zwischen 2 Minuten und

einer Woche gefunden wurden (Geisler und Polich, 1994; Kinoshita, Inoue *et al.*, 1996; Pritchard *et al.*, 1986; Wesensten, Badia *et al.*, 1990).

Im Folgenden findet eine Darstellung von Untersuchungsergebnissen zur Habituation der P300-Komponente im oddball-Paradigma statt. Wie auch bei der Erläuterung der Studien zur Altersentwicklung der P300 (siehe Kapitel 3.3) sollen auch hier für diese Arbeit wesentliche Studien –zuerst diejenigen mit akustischer, dann die mit visueller Stimulation und schließlich eine Studie welche die Habituation der P300 in beiden Modalitäten untersucht – beschrieben werden. Im Anschluss an diese ausführliche Erläuterung findet eine Zusammenfassung der Forschungsergebnisse zur Habituation der P300 statt.

*Polich* (1989a) ging in einer umfangreichen Studien u.a. folgenden Fragen nach: i) kommt es bei einem aktiven, akustischen oddball-Paradigma mit 10 wiederholten Blöcken zu einer Habituation der P300? und ii) Stellen die Habituationseffekte eine sensorische Ermüdungserscheinung dar, oder führt ein Stimuluswechsel zu einer Dishabituation?

An Experiment I nahmen 24 studentische Probanden teil. Es fand eine kontinuierliche Ableitung statt, wobei 10 Blöcke mit jeweils in etwa 20 Zielreizen gebildet wurden. Die Auftretenswahrscheinlichkeit des Zielreizes lag bei 20%, Auswerte-Elektrode stellte Cz dar und das Inter-Stimulus-Intervall (ISI) betrug 2 Sekunden.

Die Fehlerraten wiesen keinen Zusammenhang zum Verlauf auf, anders jedoch die Amplitude der P300. Hier zeigte sich eine signifikante Abnahme zwischen Block 1-4 und Block 6-10. Für die Latenz konnten wiederum keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Blöcken verzeichnet werden, auch wenn ein Haupteffekt für Block auf Trendniveau ( $p=.07$ ) auf eine insgesamt Latenz-Zunahme hinweist.

An Experiment II nahm eine Gruppe von 16 Studenten teil. Die Untersuchungsbedingungen entsprechen denen von Experiment I, bis auf folgende Änderungen: zur Auswertung wurden die Elektroden Fz, Cz und Pz herangezogen, weiterhin verwendete man zwei unterschiedliche Zielreize (in abwechselnder Reihenfolge: Block 1-9 Ton mit 2000 Hz, Block 10-15 tiefer Ton mit 500 Hz).

An allen drei Elektroden kam es von Block 1 zu 9 und Block 10 zu 15 zu einer signifikanten Amplituden-Abnahme, zudem ergab sich eine signifikante P300-Amplituden-Zunahme von Block 9 zu Block 10 (Stimuluswechsel). Die Latenz betreffend waren die Resultate nicht so deutlich. Für die Elektrode Fz stellte Polich eine signifikante Latenz-Zunahme im Verlauf fest ( $p > .02$ ). Dieser Zusammenhang gilt nicht für die Elektroden Pz und Cz ( $p$  jeweils  $> .10$ ).

*Lammers und Badia* (1989) zogen zur Untersuchung der Habituation der P300 folgendes Design heran: 40 erwachsenen Probanden wurden bei einer akustischen Stimulation 5 Blöcke mit jeweils 35 Zielreizen (Auftrittswahrscheinlichkeit 20%) präsentiert. Das IBI betrug 20 Sekunden, das ISI 1.5 sec. Die Probanden waren aufgefordert die Zielreize sowohl zu zählen als auch bei ihrem Auftreten eine bestimmte Taste zu drücken. Neben der Gruppierung in Blöcke nahmen *Lammers et al.* auch eine Unterteilung in Subblöcke vor (jeweils 5 Zielreize bildeten einen Subblock). Die Hauptanalyse (Varianzanalyse mit den Faktoren Block und Subblock) wurde mit den Daten der Elektrode Cz durchgeführt. Es zeigte sich eine Amplituden-Abnahme über die 5 Läufe (1 vs 3/4/5; 2 vs 4/5 und 3 vs 5). Innerhalb der Blöcke fand auch eine Amplituden-Abnahme statt. Für die Latenz ergab sich eine Zunahme, sowohl über die Blöcke hinweg (1 vs 3/4/5 und 3 vs 5) als auch innerhalb der Blöcke. Zwischen den Blöcken ergab sich eine Art Dishabituation bzw. Erholung.

Mit einer Substichprobe ( $N=11$ ) fand der Versuch (nur über die Blöcke, nicht innerhalb der Blöcke) auch an den Elektroden Fz und Pz statt. Die multivariate Varianzanalyse zur Amplitude an den Elektroden Pz, Cz und Fz ergab einen Haupteffekt für Lauf (die Amplitude ist in Block 1 und 2 ausgeprägter als in Block 3-5), einen Haupteffekt für Elektrode (Amplitude an Elektrode Cz ausgeprägter als an Elektrode Fz) jedoch keine signifikante Interaktion. Die Analysen zur Latenz ergaben einen auf Trendniveau liegenden Haupteffekt für Lauf (Latenzzunahme über die Blöcke hinweg) und einen signifikanten Haupteffekt für Elektrode (Latenz an Pz kürzer als an Fz), während die Lauf\*Elektroden-Interaktion keine Signifikanz- oder Trendniveau erreichte.

Um der Frage nachzugehen wie sich die Habituation der P300 zwischen den beiden Aufgabentypen ‚Taste drücken‘ und ‚leise mitzählen‘ unterscheidet, führten *Lew und Polich* (1993) einen direkten Vergleich durch. Die Autoren boten 24 studentischen Versuchsteilnehmern 4 Blöcke mit jeweils ungefähr 20 Zielreizen dar. Die Auftretenswahrscheinlichkeit lag bei 20%, das IBI betrug 30 Sekunden. Die Probanden sollten a) die Anzahl der Zielreize leise mitzählen bzw. b) auf den Zielreiz mit einem Tastendruck zu reagieren. Die beiden Bedingungen wurden abwechselnd als erste dargeboten. Zur statistischen Analyse zog man die Elektroden Fz, Cz und Pz heran. Insgesamt wurden 4 Blöcke à 20 Zielreize pro Bedingung ermittelt, eine Anzahl welche die Autoren als ausreichend zur Untersuchung der Habituation bezeichnen.

Es zeigten sich weder für die Fehlerraten noch für die Reaktionszeit signifikante Verlaufs- oder Bedingungseffekte.

Hinsichtlich der Amplitude der P300 ergaben sich folgende Resultate: die Amplitude nahm für beide Bedingungen von frontal nach parietal zu. Für die aktive Bedingung war weiterhin eine Abnahme der Amplitude von Block 1 zu Block 2 und zu Block 3 zu verzeichnen. Die Werte von Block 3 und Block 4 blieben nahezu konstant. Weniger eindeutig zeigte sich das Ergebnis in der Zähl-Bedingung. Auch hier erbrachte die Varianzanalyse einen signifikanten Haupteffekt für Block, die Amplituden-Veränderung bildete jedoch eher ein Zick-Zack-Muster ab. Das bedeutet, eine Amplituden-Abnahme fand von Block 1 zu Block 2 und von Block 3 zu Block 4 statt, von Block 2 zu Block 3 kam es jedoch zu einer Potentierung, wobei jedoch insgesamt gesehen die Amplitude der P300 von Block 1 eine höhere Auslenkung aufweist als diejenige von Block 4.

Bzgl. der Latenz der P300 zeigte sich erwartungsgemäß, dass in der aktiven Bedingung die P300 eher auftrat als beim Zählen, sowie eine Latenz-Abnahme von parietal nach frontal. Signifikante Unterschiede zwischen den 4 Blöcken ergaben sich nicht.

Bei der folgenden Studie von *Pan, Takeshita et al.* (2000) an welcher 16 erwachsene Männer teilnahmen, wurde die Habituation der P300 zwischen einem single-Stimulus-Paradigma und dem oddball-Paradigma verglichen. Dargestellt werden hier ausschließlich die Ergebnisse zum oddball-Paradigma. Wie in der vorausgehend dargestellten Studie von

Lew und Polich (1993) verwendete man hier akustische Stimuli und analysierte die Elektroden FZ, Cz und Pz. Die Auftretenswahrscheinlichkeit des Zielreizes betrug auch hier 20%; jeweils 20 artefaktfreie Segmente bildeten einen Block. Anders als beim Design von Lew und Polich erhob man die Daten von 6 Blöcken. Das ISI war 3 Sekunden, das IBI 40 Sekunden lang und es gab ausschließlich den Aufgabentyp ‚Taste drücken‘.

Hinsichtlich der Fehlerraten und Reaktionszeiten zeigten sich keine signifikanten Effekte im Verlauf. Weiterhin ergaben sich keine signifikanten Habituationseffekte für die Amplitude der P300, während sich jedoch eine signifikante Zunahme der Latenz ergab. Angaben zu post-hoc Tests und Elektrodeneffekten machten die Autoren nicht.

*Carillo-de-la-Penna und Garcia-Larrea (1999)* variierten die Auftretenswahrscheinlichkeit des Zielreizes (25% vs 10%) bei einem akustischen oddball-Paradigma. Jeweils N=11 bzw. N=10 erwachsene Probanden nahmen an jeweils einer der beiden Bedingungen teil. Die Versuchsteilnehmer sollten die Anzahl der Zielreize (N=20) leise mitzählen, das Intervall zwischen den beiden Blöcken betrug 2-3 Minuten, das ISI wurde zwischen 1125-1375 msec variiert, analysierte Elektroden sind Fz, Cz und Pz.

In beiden Bedingungen ergaben sich weder für die Amplitude noch für die Latenz der P300 Habituationseffekte. Es zeigte sich in der 25%-Bedingung, dass die Amplitude der P300 kleiner und die Latenz länger war als in der 10%-Bedingung. Weiterhin ergab sich für beide Bedingungen ein signifikanter Elektrodeneffekt dahingehend, dass sowohl die Amplitude als auch die Latenz der P300 von frontal nach parietal zunahmen.

Während in den vier bislang vorgestellten Studien akustische Stimuli zum Hervorrufen der P300 Verwendung fanden, liegen den folgenden beiden Untersuchungen visuelle Stimuli zu Grunde.

*Geisler und Polich (1994)* zogen Schachbrettmuster (Zielreiz) und horizontale Linien (Standardreiz), als Stimuli heran. 24 junge Erwachsene nahmen an der Studie teil, ihre Aufgabe bestand darin, beim seltenen Reiz (Auftrittswahrscheinlichkeit 20%) mit dem Drücken einer Taste zu reagieren. Jeweils 20 artefaktfreie Zielreize bildeten einen der

insgesamt 6 Blöcke. Ein neuer Block begann nach 20 Minuten. Wie bei den vorangegangenen Studiendesigns fand auch hier die Analyse an den Elektroden Fz, Cz und Pz statt.

Hinsichtlich der Amplitude der P300 konnten keine Effekte für den Verlauf festgestellt werden, wohl aber die bekannten Amplituden-Zunahme von frontal nach parietal.

Bei der Latenz zeigte sich, dass es zu einer signifikanten Zunahme von Block 1 zu Block 3, Block 4, Block 5 und Block 6 kam. Die anderen Blöcke unterschieden sich in ihren Latenz-Werten nicht signifikant. Die Latenz-Zunahme von frontal nach parietal lag auf Trendniveau ( $p < .10$ ).

Auch *Ravden und Polich* (1998) verwendeten ein aktives, visuelles oddball-Paradigma (Schachbrettmuster und horizontale Linien). 20 jungen Erwachsenen wurden 10 Blöcke mit jeweils 50 Stimuli präsentiert. Da die Autoren davon ausgehen, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Stimulus im Rahmen des oddball-Paradigmas keinen Einfluss auf die Habituation ausübt (Polich, 1989a), wählte man eine Auftretenswahrscheinlichkeit von 50%. Die Probanden sollten auf die beiden Stimuli mit dem Drücken auf eine Taste reagieren. Ein Block benötigte jeweils 6 Minuten, die IBI lag bei 4 Minuten. Auch hier wertete man die Daten an den Elektroden Fz, Cz und Pz statistisch aus.

Hinsichtlich der Fehlerraten und Reaktionszeiten ergaben sich keine Verlaufseffekte.

Die Amplitude der P300 nahm von frontal nach parietal zu, zudem wurde in der Varianzanalyse mit den Faktoren Block und Elektrode ein Haupteffekt für Block und eine Elektroden\*Block-Interaktion ermittelt. Post-hoc Vergleiche zeigten, dass während an Elektrode Fz eine Amplituden-Abnahme im Verlauf statt fand, diese Abnahme an der Elektrode Cz nur noch in abgeschwächter Form auftrat und an der Elektrode Pz gänzlich fehlte.

Hinsichtlich der Latenz der P300 geben die Autoren an, keine reliablen Ergebnisse gefunden zu haben.

Einen direkten Vergleich der Habituation der P300 bei akustischer vs visueller Stimulation nahmen *Romero und Polich* (1996) vor. 16 studentische Probanden nahmen sowohl an einem aktiven auditorischen als auch einem aktiven visuellen oddball-Paradigma teil. Die

Stimuli bestanden wiederum aus Schachbrettmustern (Zielreiz) und horizontalen Linien bzw. Tönen von 2000 Hz (Zielreiz) und 1000 Hz. 20 artefaktfreie Zielreize bildeten je einen von insgesamt 4 Blöcken. Das IBI lag bei 30 Sekunden, statistisch ausgewertet wurden die Daten an den Elektroden Fz, Cz und Pz.

Weder die Fehlerraten noch die Reaktionszeit zeigten einen signifikanten Verlaufs- oder Modalitäts-Effekt.

Eine Varianzanalyse mit den Faktoren Modalität, Block und Elektrode erbrachte folgende Ergebnisse: die Amplituden der P300 in der akustischen Modalität sind kleiner als diejenigen in der visuellen; die Amplitude der P300 nimmt über die Blöcke hinweg ab. Das Fehlen einer Modalität\*Block-Interaktion ( $p < .60$ ) zeigt, dass diese Amplituden-Abnahme für beide Modalitäten gilt. Post-hoc Tests zeigen signifikante Unterschiede zwischen den beiden ersten Blöcken und Block 3 sowie zwischen Block 2 und Block 4.

Die Latenz der P300 ist in der akustischen Modalität kürzer als in der visuellen, weiterhin ist eine Latenz-Zunahme von frontal nach parietal zu verzeichnen. Es wurden jedoch keine Änderungen im Verlauf oder eine signifikante Modalitäts\*Block-Interaktion ermittelt.

*Zusammenfassung:* Bei den acht hier vorgestellten Studien zur Habituation der P300 im oddball-Paradigma wurden in fünf Studien akustische, in zweien visuelle und in einer sowohl akustische als auch visueller Stimuli herangezogen. Die Probanden der Studien waren in der Regel junge Erwachsene, Untersuchungen zur Habituation der P300 bei Kindern konnten nicht gefunden werden. Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass bei den Untersuchungen in welchen über Verhaltensdaten berichtet wurde, weder die Fehlerraten noch die Reaktionszeiten signifikante Änderungen im Verlauf aufweisen (Lew und Polich, 1993; Pan *et al.*, 2000; Polich, 1989a; Ravden und Polich, 1998; Romero und Polich, 1996).

Die Resultate zu den elektrophysiologischen Daten erwiesen sich als sehr heterogen. Bei der Amplitude der P300 sind die Habituationseffekte nicht ganz eindeutig. Klar zeigt sich, dass bei dem aktiven Aufgabentyp (,Taste drücken‘) die Habituation deutlicher ausgeprägt ist als beim stillen Mitzählen (Lew und Polich, 1993). Weiterhin hat es den Anschein, dass akustische Stimulation eher zu einer Habituation führt (Lammers und Badia, 1989; Lew

und Polich, 1993; Polich, 1989a; Romero und Polich, 1996) als visuelle (Geisler und Polich, 1994), wobei es sowohl bei visueller Stimulation zu Habituationseffekten kam (Ravden und Polich, 1998; Romero und Polich, 1996) als auch bei akustischer Stimulation Habituationseffekte ausblieben (Carrillo-de-la-Pena und Garcia-Larrea, 1999; Pan *et al.*, 2000).

In fünf der Studien zeigten sich die Werte der Latenz der P300 unbeeinflusst von einer wiederholten Darbietung des oddball-Paradigmas (Carrillo-de-la-Pena und Garcia-Larrea, 1999; Lew und Polich, 1993; Polich, 1989a; Ravden und Polich, 1998; Romero und Polich, 1996) bei den anderen Untersuchungen (zwei akustische, eine visuelle Stimulation) ergab sich eine signifikante Latenz-Zunahme im Verlauf (Geisler und Polich, 1994; Lammers und Badia, 1989; Pan *et al.*, 2000).

Ein weiterer Faktor, dessen potentieller Einfluss auf die Habituation der P300 diskutiert wird, ist das IBI. In den hier vorgestellten Studien liegt der Range des Inter-Block-Intervalls zwischen 0 Sekunden (fortlaufende Stimulation) und 4 Minuten. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Habituation und der Länge des IBI ist jedoch nicht erkennbar.

Betrachtet man Amplitude und Latenz gemeinsam so lässt sich auch hier bislang kein klares Muster erkennen. Eine Amplituden-Habituation ist in den vorgestellten Studien keineswegs durchgängig von einer Latenzveränderung begleitet oder umgekehrt.

Auf Grund der unterschiedlichen Studiendesigns fällt es schwer, die divergenten Resultate eindeutig den unterschiedlichen Stimulationsbedingungen zu attribuieren. Kontrollierte Studien mit gemeinsamen Standards der Stimulationsbedingungen, wie sie in Ansätzen von Lammers und Badia (1989), Lew und Polich (1993) sowie von Romero und Polich (1996) durchgeführt wurden, wären nötig, um zu klaren Aussagen zu kommen.

## 4 P300 und Migräne

Die Untersuchung von EKP bei Personen die unter Kopfschmerzen (insbesondere unter Migräne) leiden ist in zahlreichen Artikeln dokumentiert. Bevorzugt wurde bei den frühen Komponenten *Visual Evoked Potentials* (VEPs), bei den eher späten Komponenten die *Contingente Negative Variation* (CNV) und z.T. auch die P300-Komponente (entweder visuell oder auditorisch evoziert) analysiert.

Das VEP stellt ein exogenes Potential dar, welches zumeist mittels alternierender Schachbrettmuster evoziert wird. Bei jeder Alternierung generiert das visuelle System des Probanden elektrische Aktivität welche mit dem EEG erfasst wird.

Studien zu VEPs bei Migräne zeigten verschiedene Auffälligkeiten: Amplitudenerhöhung (Connolly, Gawel *et al.*, 1982; Lehtonen, Hyyppa *et al.*, 1979), Verlängerung der N2-Komponente (Oelkers, Grosser *et al.*, 1999b) sowie eine gestörte Habituation. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Migräne eine Störung der zerebralen Informationsverarbeitung zu Grunde liegt, die mit - zumindest teilweise - angeborener kortikaler Hypersensitivität einhergeht (Gerber und Schoenen, 1998). Als möglicher Mechanismus, der kortikale Hypersensitivität vermittelt, wird u.a. eine gestörte Habituation bei Migränepatienten diskutiert.

Die CNV ist ein EKP, welches sich langsam im Intervall zwischen einem Warnstimulus (S1) und einen damit verbundenen imperativen Stimulus (S2), der eine motorische oder mentale Antwort erfordert, aufbaut. Es wird angenommen, dass die CNV-Amplitude Erwartung, Aufmerksamkeit, Vorbereitung, Motivation und Bereitschaft widerspiegelt (Gerber und Kropp, 1993; Hegerl, 1998). Resultate aus Studien zur CNV zeigen bei Migränikern im Vergleich zu Kontrollen und Patienten mit Spannungs-Kopfschmerz eine erhöhte Amplitude (Bocker, Timsit-Berthier *et al.*, 1990; Maertens de Noordhout, Timsit-Berthier *et al.*, 1986) und eine mangelnde Habituation bei aufeinander folgender Stimulation (Kropp und Gerber, 1993; Wang, Schoenen *et al.*, 1995). Auch bei Kindern

mit Migräne war die CNV-Amplitude im schmerzfreien Intervall erhöht (Besken, Pothmann *et al.*, 1993).

Neben den dargestellten Befunden zu VEPs und CNV weisen auch die Untersuchungen zur P300 bei Migräne Auffälligkeiten auf, die jedoch z.T. widersprüchlich sind. Diese Studien sollen im Folgenden erläutert werden. Wie in den vorangegangenen Kapiteln (siehe Kapitel 3.3 und 3.4) findet nach der ausführlichen Darstellung der Studien eine Zusammenfassung des Forschungsstandes zur P300-Komponente bei Migräne statt.

Bei der Studie von *Gallai, Firenze et al.* (1988) nahmen 25 Jugendliche (Altersdurchschnitt 15.6 Jahre  $\pm$  1.4 Jahre) mit Migräne, diagnostiziert nach den Kriterien eines „ad hoc Kommittees“ (Friedman, Finley *et al.*, 1962) und 20 gesunde Kontrollprobanden (Altersdurchschnitt 15.3 Jahre,  $\pm$  1.3 Jahre) an einem aktiven, akustischen oddball-Paradigma teil. Die Auftretenswahrscheinlichkeit für den Zielreiz betrug 25%, insgesamt wurden jeweils 200 Reize dargeboten. Die Reizpräsentation fand einmal im schmerzfreien Intervall (Baseline-Bedingung) und einmal nach Injektion von Histamin (40 gamma) statt. Dargestellt werden die Ergebnisse an der Elektrode Cz.

Latenz und Amplitude der P300 bei Gesunden und Migränepatienten unterscheiden sich im schmerzfreien Intervall nicht (Latenz-Migräniker: 308.5 msec,  $\pm$  19 msec vs Latenz-Gesunde: 312.4 msec,  $\pm$  16.5 msec; Amplitude-Migräniker: 10.2  $\mu$ V,  $\pm$  1.9  $\mu$ V vs Amplitude-Gesunde: 10.4  $\mu$ V,  $\pm$  2.1  $\mu$ V).

Auch nach der Gabe von Histamin unterschieden sich die Latenz-Werte beider Gruppen nicht im Vergleich zur Baseline. Bei den Migränepatienten erwies sich jedoch die Amplitude der P300 nach der Histamin-Injektion als signifikant erhöht (15.9  $\pm$  1.6  $\mu$ V), während diese Veränderung bei den gesunden Probanden nicht auftrat.

*Schoenen, Jamaart et al.* (1989) führten zwei Untersuchungen zum oddball-Paradigma bei Patienten mit Migräne durch. Die Stimuli bestanden aus Tönen von 100 Hz und 3000 Hz (Auftretenswahrscheinlichkeit des Zielreizes: 20%). Die Aufgabe der Probanden war, die seltenen Töne mit zu zählen.

An der ersten Versuchsanordnung nahmen 20 erwachsenen Migräniker im schmerzfreien Intervall teil. Die Autoren geben an, dass sich weder die Werte der Latenz noch der Amplitude der P300 an der Elektrode Cz von Kontrollwerten unterschieden.

An der zweiten Untersuchung nahmen 14 erwachsene Patientinnen (11 Migräne mit Aura und 3 Migräne ohne Aura) teil, welche weder 7 Tage vor noch 7 Tage nach der Ableitung an Migräne litten. Als Kontrollprobanden nahmen 8 nach Alter abgegliche gesunde Frauen teil. Auch hier konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bzgl. Latenz und Amplitude der P300 an der Elektrode Cz ermittelt werden.

*Drake, Pakalnis et al.* (1989) zeichneten die Daten von 30 erwachsenen Migräne-Patienten im schmerzfreien Intervall und von 20 Kontrollprobanden auf. Zur Stimulation verwendeten die Autoren ein akustisches oddball-Paradigma (Töne mit 1000 HZ und 3000 HZ, die Auftretenswahrscheinlichkeit des Zielreizes lag bei 20%, das ISI betrug 1.1 Sekunden), die Aufgabe der Probanden war, die seltenen Reize mitzuzählen.

Von den Autoren werden Analysen zu Daten der Elektrode Cz beschrieben. Die beiden Gruppen unterschieden sich sowohl hinsichtlich der Latenz als auch der Amplitude der P300, wobei nur die Unterschiede zur P300-Amplitude signifikant sind. Die Probanden mit Migräne wiesen längere Latenzen und kleinere Amplituden der P300 auf.

Die Fragestellung der im folgendem dargestellten Studie deckt sich zwar nur partiell mit der vorliegenden Arbeit, die hierbei relevanten Aspekte sollen jedoch vorgestellt werden.

*Mazzotta, Alberti et al.* (1995) untersuchten 15 erwachsene Probanden (10 Frauen, 5 Männer) mit Migräne ohne Aura und 15 Probanden mit Spannungs-Kopfschmerz (Diagnosen nach IHS), der Einbezug einer Kontrollgruppe fehlt. Die Ableitung fand sowohl im Kopfschmerzf freien Intervall (mindestens eine Woche nach dem letzten Anfall), als auch während eines spontanen Kopfschmerz-Anfalls statt. Zur Stimulation zogen die Autoren ein aktives, auditorisches oddball-Paradigma mit 160 Stimuli heran. Der häufige Ton (80%) wurde mit 1000Hz, der seltene Ton (20%) mit 2000Hz dargeboten, das ISI lag bei einer Sekunde, Aufgabe der Probanden war es auf den seltenen Ton mit einem Tastendruck zu reagieren. Die Ergebnisse beziehen sich auf die Elektroden Fz, Cz und Pz.

Im kopfschmerzfreen Intervall zeigten sich weder in der P300-Latenz (Migräne ohne Aura:  $332.5\text{msec} \pm 20.1\text{msec}$ ; Spannungskopfschmerz:  $328.1\text{msec} \pm 23.0\text{msec}$ ) noch der P300-Amplitude (Migräne ohne Aura:  $10.8\mu\text{V} \pm 4.2\mu\text{V}$ ; Spannungskopfschmerz:  $11.4\mu\text{V} \pm 5.3\mu\text{V}$ ) signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kopfschmerz-Gruppen.

Bei den Probanden mit Migräne ohne Aura ergaben sich während des Kopfschmerz-Anfalls eine längere P300-Latenz und größere P300-Amplitude als in der Untersuchung im schmerzfreen Intervall. Latenz und Amplitude der P300-Komponente änderte sich bei den Probanden mit Spannungs-Kopfschmerz zwischen dem schmerzfreen Intervall und dem Kopfschmerz-Attacke nicht signifikant.

Angaben zu Reaktionszeit fehlen.

Wang et al. (1995) führten eine Studie zum auditiven Oddball-Paradigma durch. Es nahmen 41 erwachsene Probanden (34 Frauen, 7 Männer) an der Untersuchung teil. Die Gesamtstichprobe teilt sich auf in: 21 gesunde Probanden und 20 Probanden mit der Diagnose Migräne ohne Aura (nach IHS).

Die Patienten litten seit 3-20 Jahren unter Migräne (mit durchschnittlich 1-12 Migräne-Attacken im Monat). Seit wenigstens 7 Tagen vor der Untersuchung hatten sie keine Medikamente genommen. Die Ableitung fand mindestens 7 Tage nach dem letzten Anfall statt.

Die Reize bestanden aus gut unterscheidbaren tiefen (Aufretenswahrscheinlichkeit 80%, 800 Hz) und hohen Tönen (1470 Hz), auf die mit einem Tastendruck reagiert werden sollte. Das ISI lag bei einer Sekunde. Insgesamt wurden für jeden Teilnehmer 30 artefaktfreie Zielreize analysiert (Elektroden Fz, Cz, und Pz). Die Amplitude der P300 wurde definiert als: die höchste positive Auslenkung nach der P3a, im Zeitfenster von 300-600 msec. Die P300 konnte bei 17 Patienten an der Elektrode Fz und bei je 19 Patienten an Cz und Pz gesetzt werden. Bei 12 Kontrollprobanden wurde die P300 an der Elektrode Fz, bei 15 an der Elektrode Cz und bei 17 an der Elektrode Pz gesetzt.

Im Vergleich zu den gesunden Teilnehmern wiesen die Migränepatienten längere P300-Latenzen auf. Dieser Unterschied wurde jedoch nur an Pz signifikant (Migräne:  $362\text{ msec} \pm 40\text{ msec}$ , Kontrollen  $336\text{ msec} \pm 22\text{ msec}$ ;  $p=0.033$ ). Die Amplitudenwerte lagen bei den

Probanden mit Migräne im Durchschnitt unter denen der gesunden Kontrollprobanden. Diese Differenz erwies sich ausschließlich an der Elektrode Cz als statistisch signifikant (Migräne:  $3 \mu\text{V} \pm 1 \mu\text{V}$ , Kontrollen  $8 \mu\text{V} \pm 7 \mu\text{V}$ ;  $p=0.031$ ). Weiterhin hatten die Migränepatienten signifikant längere Reaktionszeiten als die gesunden Untersuchungsteilnehmer ( $M_w 435 \text{ msec} \pm 176 \text{ msec}$  vs  $340 \text{ msec} \pm 64 \text{ msec}$ ,  $p=0.026$ ). Den Migränikern unterliefen signifikant mehr Fehler als den Kontrollprobanden ( $M_w 1.4 \pm 2.4$  vs  $0.2 \pm 0.4$ ,  $p=0.034$ ). Während bei den Migränepatienten die Anzahl der Fehler positiv mit der Reaktionszeit korrelierte (Spearman's  $r=0.77$ ,  $p<0.001$ ) fand sich bei den Kontrollprobanden keine signifikante Korrelation. Für keine der beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Reaktionszeit und der P300-Latenz.

*Evers, Bauer et al. (1997)* präsentierten 30 erwachsenen Kontrollprobanden, 77 Personen mit Migräne mit Aura und 31 Personen mit Migräne und ohne Aura ein visuelles oddball Paradigma (Diagnosen nach IHS). Die Migräne-Patienten litten seit mindestens einem Jahr unter Kopfschmerzen. Der Untersuchungstermin fand an einem kopfschmerzfremden Tag statt, wenigstens ein Tag vor der Untersuchung durften keine Medikamente mehr eingenommen werden. Die Stimuli bestanden aus roten Lichtblitzen (Lichtstärke 6 Candela) bzw. weissen Lichtblitzen (Lichtstärke 17 Candela). Es wurden insgesamt 400 Stimuli präsentiert, ihre Auftretenswahrscheinlichkeit lag bei 15% bzw. 85%, das ISI betrug 1800 msec. Aufgabe der Probanden war, auf den seltenen Stimulus mit dem Drücken einer Taste zu reagieren. Statistisch analysiert wurden die Daten der Elektroden Fz, Cz und Pz. Zur Auswertung der Zielreize griffen die Autoren auf zwei Vorgehensweisen zurück: i) Bestimmung von Reaktionszeit, Amplitude und Latenz für die gesamte Stimulation (60 Stimuli); ii) zur Erfassung von Habituationseffekten, fand anschließend eine Auswertung getrennt jeweils für die erste und die zweite Hälfte der Stimuli statt (Habituation). Da sich keine signifikanten Unterschiede in Amplitude und Latenz an den drei Elektroden Fz, Cz und Pz fanden, stellen die Autoren ausschließlich die Resultate zur Elektrode Pz dar. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Reaktionszeit in den untersuchten Gruppen.

Probanden mit Migräne mit Aura zeigten deutlich höhere Amplitudenwerte der P300 ( $Mw\ 63 \pm 22\mu V$ ) als Probanden mit Migräne ohne Aura ( $Mw\ 54 \pm 19\mu V$ ); diese unterscheiden sich wiederum signifikant von den gesunden Kontrollprobanden ( $Mw\ 47 \pm 18\mu V$ ). Die Latenz-Werte zwischen den Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Migräne mit Aura  $421\ msec \pm 34\ msec$ ; Migräne ohne Aura  $413\ msec \pm 40\ msec$ ; Kontrollprobanden  $408\ msec \pm 33\ msec$ ). Wie erwartet fand sich eine signifikante Korrelation von Alter und P300-Latenz, nicht jedoch von Krankheitsdauer und P300-Latenz.

Beim Vergleich der Latenz-Werte zwischen der ersten und zweiten Hälfte der Stimulation ergab sich bei den Kontrollprobanden eine signifikante Latenzverlängerung von  $399\ msec$  auf  $417\ msec$ , während sich bei beiden Migränegruppen die Latenz signifikant verkürzte (Migräne mit Aura: von  $428\ msec$  auf  $414\ msec$ , Migräne ohne Aura: von  $421\ msec$  auf  $405\ msec$ ).

Das Habitationsdefizit der Patienten mit Migräne zeigt sich auch an der P300-Amplitude. Bei Probanden mit Migräne mit und ohne Aura konnte eine signifikante Zunahme der P300 Amplitude während des zweiten Laufs beobachtet werden (Zunahme im Durchschnitt um  $3.9\ \mu V \pm 10.4\ \mu V$ ), während bei gesunden Kontrollen eine P300-Amplitudenabnahme von durchschnittlich  $2.6\mu V$  ( $SD\ 16.6\ \mu V$ ) stattfand. Bezüglich der Reaktionszeit ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Blöcken bzw. zwischen den Gruppen.

Beschreibend konnte festgestellt werden, dass bei 42% der Migräne-Patienten zugleich sowohl eine Abnahme der P300 Latenz als auch eine Zunahme der P300 Amplitude im zweiten Lauf statt fand. Nur 6 % der Kontrollprobanden zeigte dieses Phänomen. Weiterhin beobachteten die Autoren eine Abnahme der P300 Latenz bei 75% der Migräne-Patienten, jedoch nur bei 16% der gesunden Probanden.

An folgender Studie von *Evers, Bauer et al.* (1998) nahmen: 18 Probanden mit Migräne ohne Aura (Altersrange, 6-17 Jahre), 9 Probanden mit Migräne mit Aura (Altersrange, 13-17 Jahre), 18 Probanden mit Spannungs-Kopfschmerz (Altersrange, 7-17 Jahre), sowie 24

nach Alter und Geschlecht angegliche gesunde Kontrollprobanden im Alter zwischen 6-17 Jahren teil.

Die Diagnose wurde nach den Kriterien der IHS gestellt, der Kopfschmerz bestand seit mindestens einem Jahr. Die Untersuchung fand an einem kopfschmerzfremden Tag statt, wenigstens einen Tag vor der Untersuchung durften keine Medikamente mehr eingenommen werden.

Es fand eine Präsentation eines aktiven, visuellen oddball-Paradigmas mit zwei Blöcken à 200 Stimuli statt. Die Stimuli bestanden aus roten Lichtblitzen (Lichtstärke 6 Candela) bzw. weißen Lichtblitzen (Lichtstärke 17 Candela). Die Auftretenswahrscheinlichkeit der Stimuli lag bei 15% bzw. 85%. Aufgabe der Probanden war, auf den seltenen Stimulus mit dem Drücken einer Taste zu reagieren. Die Autoren stellen die Daten der Elektrode Pz und zur Reaktionszeit vor. Analog zu Evers (1997) wurde die Auswertung der Zielreize auf zwei verschiedene Arten durchgeführt: i) Bestimmung von Reaktionszeit, Amplitude und Latenz für die gesamte Stimulation (60 Stimuli); ii) zur Erfassung von Habituationseffekten getrennte Auswertung für die Stimuli von Block 1 und Block 2.

Es zeigten sich bei keiner der Analysen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen Migräne mit und ohne Aura. Dieses Resultat entspricht anderen Studien (Schoenen, 1992), weshalb die Autoren die beiden Migräne-Gruppen zusammen fassten und diese mit den Daten der Kontrollprobanden und der Probanden mit Spannungskopfschmerz verglichen. Bei Betrachtung der Gesamtmaße (siehe Tabelle 4.1) ergeben sich weder für die Reaktionszeit noch die P300-Latenz signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Lediglich in der P300-Amplitude zeigten die Patienten mit Migräne signifikante höhere Werte als die Kontrollprobanden. Der zu erwartende negative Zusammenhang zwischen Alter und Latenz der P300 (siehe Kapitel 3.3) konnte bestätigt werden ( $r=-.64$ ;  $p<.001$ ), es ergab sich jedoch nur eine geringe positive Korrelation zwischen Alter und Amplitude der P300 ( $r=.09$ ).

**Tabelle 4.1: Amplituden und Latenzen der P300, sowie Reaktionszeit (aus Evers , 1998)**

	Kontrollen (n=24)			Migräne (n=27)			Spannungskopfschmerz (n=18)		
	Block 1	Block 2	Gesamt	Block 1	Block 2	Gesamt	Block 1	Block 2	Gesamt
<b>Amplitude (<math>\mu</math>V)</b>	49 $\pm 7$	48 $\pm 13$	48 $\pm 7$	67 $\pm 26$	75 $\pm 26$	72 $\pm 24$	55 $\pm 25$	56 $\pm 21$	56 $\pm 22$
<b>Latenz (msec)</b>	452 $\pm 78$	462 $\pm 76$	457 $\pm 76$	436 $\pm 55$	425 $\pm 50$	431 $\pm 57$	459 $\pm 62$	476 $\pm 68$	465 $\pm 63$
<b>Reaktions- zeit (msec)</b>	477 $\pm 70$	470 $\pm 72$	473 $\pm 71$	488 $\pm 87$	478 $\pm 90$	479 $\pm 84$	525 $\pm 109$	531 $\pm 118$	530 $\pm 110$

Analysiert man die beiden präsentierten Blöcke getrennt, so zeigen 85% der Patienten mit Migräne eine Abnahme der P300-Latenz vom ersten zum zweiten Block (durchschnittliche Abnahme 11.0 msec  $\pm$  21.6 msec) wohingegen bei 79% der Kontrollprobanden und 78% der Probanden mit Spannungs-Kopfschmerz eine Latenzverlängerung auftrat (durchschnittliche Zunahme 16.8 msec  $\pm$  33.3 msec). Dieser Unterschiede zwischen Migräne-Patienten einerseits und Kontrollprobanden und Probanden mit Spannungs-Kopfschmerz andererseits erwies sich als höchst signifikant. Auch die Reaktionszeit war bei den Patienten mit Migräne im zweiten Lauf signifikant kürzer. Bezüglich der P300-Amplitude wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden.

Das Ausmaß der Abnahme der P300-Latenz zum zweiten Lauf - gemessen als Differenz zwischen den Latenzwerten von Block 1 und Block 2 - nimmt bei Patienten mit Migräne mit dem Alter zu (Korrelation von Alter und Differenzwert:  $r=.58$ ;  $p<.003$ ). Weder für die Kontrollprobanden noch für die Personen mit Spannungs-Kopfschmerz ergab sich diesbezüglich ein signifikanter Zusammenhang.

Die Autoren (Evers *et al.*, 1998) kommen zum Schluss, dass die defizitäre kognitive Habituation bei Migränikern, wie man es bei Erwachsenen beobachten konnte (Bocker *et al.*, 1990; Evers *et al.*, 1997; Kropp und Gerber, 1993; Maertens de Noordhout *et al.*, 1986) auch bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne anzutreffen ist. Die bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne im schmerfreien Intervall signifikant erhöhte Amplitude der P300 im Vergleich zu den nach Alter und Geschlecht gemachten Kontrollprobanden (s.o.), könnte für ein höheres Ausmaß an selektiver Aufmerksamkeit während des schmerzfreen Intervalls sprechen (Hoffmann, 1990). Der dargestellte Verlust an Habituation ist nicht

unabhängig vom Alter, da ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verkürzung der P300-Latenz und dem Alter festgestellt werden konnte. So kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass die spezifische kognitive Verarbeitung bei Migräne abhängig von der Reifung des Gehirns ist und sich vor der Pubertät nur in wenigen Fällen entwickelt hat. Einschränkend muss zu diesem Ergebnis gesagt werden, dass aus dem im Artikel abgebildeten Scatterplot der Migräniker (Abbildung 1, Evers *et al.*, 1998) der Eindruck erweckt wird, dass der signifikante Zusammenhang zwischen Alter und Latenzabnahme weit überdurchschnittlich von dem einzigen 6-jährigen Probanden mit Migräne beeinflusst wird. Auch 7- und 8-jährige Probanden mit Migräne sind nicht in der Stichprobe enthalten, so dass sich der ermittelte Zusammenhang für die restliche Stichprobe der Migräniker (Altersrange 9-17) vermutlich deutlich unterscheiden würde.

*Siniatchkin, Kropp et al.* (2003) zogen ein Design zur Untersuchung von sowohl des P50-Gatings als auch der Habituation in einem oddball-Paradigma heran.

20 Frauen mit Migräne ohne Aura (Diagnose nach IHS, die Frauen durften mindestens 5 Tage vor bzw. nach der Ableitung nicht unter Migräne leiden) und 20 Kontrollprobandinnen nahmen an der Studie teil.

Wie im klassischen oddball-Paradigma sollten die Probandinnen einen seltenen akustischen Reiz (Auftrittswahrscheinlichkeit 1:3) zählen. Es wurden jedoch nicht wie sonst üblich einzelne Töne, sondern Tonpaare präsentiert (Zielreiz 1000 HZ, Standardreiz 2000Hz). Der erste Ton wird als ‚Konditionierungs-Stimulus‘ der zweite als ‚Test-Stimulus‘ bezeichnet, das ISI liegt bei 500 msec präsentiert Die Abstände zwischen den einzelnen Tonpaaren lagen zwischen 8-12 Sekunden. Insgesamt fand die Aufzeichnung der Daten von 120 Stimuluspaaren statt. Für die Zielreize wurden 2 Blöcke à 20 Stimuli gebildet (dies Einteilung wurde jeweils getrennt für den Konditionierungs- und den Test-Stimulus vorgenommen). Dargestellt werden von den Autoren die Daten der Elektrode Cz. Auf Ergebnisse zur P50 wird bei dieser Darstellung nicht eingegangen, sondern auf den Originalartikel verwiesen (*Siniatchkin et al.*, 2003).

Die Amplituden der P300 der Zielreize unterscheiden sich in Block 1 zwischen den beiden Gruppen nicht. Lediglich beim Test-Stimulus weisen die Kontrollprobanden auf Trend-Niveau ( $p=.096$ ) höhere Amplituden auf.

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der Auswertung der Daten des Zielreizes ein Haupteffekt für den Verlauf (Konditionierungs-Stimulus:  $p=.002$ , Test-Stimulus:  $p=.08$ ) und eine Gruppen\*Verlaufs-Interaktion ( $p>.001$  für beide Stimulus-Typen). Während die P300-Amplitude bei gesunden Kontrollprobanden von Block 1 zu Block 2 abnahm, fand bei den Patienten mit Migräne eine Amplituden-Zunahme statt. Dieses Ergebnis gilt sowohl für den Konditionierungs- als auch den Test-Stimulus.

Bei den P300-Latenzen zeigten sich keine Gruppenunterschiede.

**Zusammenfassend** lässt sich feststellen, dass in der Literatur sehr heterogene Ergebnisse zur P300-Komponente bei Migräne zu finden sind. Bei einfacher Auswertung der Latenz der P300 fanden einige Autoren keine Unterschiede zwischen Kontrollprobanden und Migränikern (Evers *et al.*, 1998; Evers *et al.*, 1997; Gallai *et al.*, 1988; Schoenen *et al.*, 1989). Im Gegensatz dazu erwiesen sich in den Studien von Drake *et al.* (1989) und Wang *et al.* (1995) die Latenzwerte der P300 bei Patienten mit Migräne signifikant länger als in der Kontrollgruppe. Eine mögliche Interpretation dieser Latenz-Verlängerung wäre, dass Migräniker länger für ihre automatischen und/oder willentlichen mentalen Prozesse als gesunde Personen benötigen, wenn es um externale Stimuli geht (Wang *et al.*, 1995).

Noch uneinheitlicher sind die Resultate zur Amplitude der P300: Gallai *et al.* (1988) und Schoenen *et al.* (1989) fanden keine signifikanten Unterschiede, bei Evers *et al.* (1998; 1997) waren die Amplituden der Migräniker stärker ausgeprägt, wohingegen sie in den Studien von Drake *et al.* (1989) und bei Wang *et al.* (1995) kleiner als bei den Kontrollprobanden waren. In der Studie von Siniatchkin *et al.* (2003) zeigten sich entweder keine Amplituden-Unterschiede oder aber auf Trendniveau kleinere Amplituden bei den Patienten mit Migräne.

Bei drei der vorgestellten Studien fand eine Analyse der Reaktionszeit statt (Evers *et al.*, 1998; Evers, Bauer *et al.*, 1999; Wang *et al.*, 1995). Ausschließlich bei Wang *et al.* (1995)

ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Diagnose und Reaktionszeit (Migräniker weisen längere Reaktionszeiten auf als Kontrollen).

Bei weiteren drei Studien wurde die Habituation der P300-Komponente untersucht (Evers *et al.*, 1998; Evers *et al.*, 1997; Siniatchkin *et al.*, 2003). Bei allen Untersuchungen fanden sich Auffälligkeiten in der Migränegruppe im Vergleich zu Kontrollprobanden.

Bei beiden Studien, in denen Angaben zur Habituation der Latenz stehen (Evers *et al.*, 1998; Evers *et al.*, 1997), zeigte sich bei Kontrollprobanden eine Latenzverlängerung im Verlauf, bei den Probanden mit Migräne jedoch eine Latenz-Verkürzung. In diesen beiden Arbeiten wurden auch die Reaktionszeiten im Verlauf analysiert. Bei Evers *et al.* (1998) wo Jugendliche Probanden an der Studie teilnahmen, ergab sich für Migräniker eine signifikante Verkürzung der Reaktionszeit von Block 1 zu Block 2. Bei Evers *et al.* (1997), welche erwachsene Personen untersuchten, fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Reaktionszeit.

Signifikante Gruppenunterschiede zwischen Kontrollprobanden und Migränikern hinsichtlich der Habituation der P300-Amplitude ergaben sich in den beiden Studien, welche erwachsene Probanden untersuchten (Evers *et al.*, 1997; Siniatchkin *et al.*, 2003). Während bei Kontrollprobanden die Amplitude der P300 abnahm, zeigte sich bei den Patienten mit Migräne eine Zunahme dieser Komponente.

So könnte die Habituation einen adaptiven Mechanismus der kognitiven Verarbeitung widerspiegeln, welcher den Kortex bei gesunden Kontrollpersonen vor sensorischer Überlastung schützt, während die Personen mit Migräne nicht in der Lage sind, ihre Informationsverarbeitung den Anforderungen aus der Umwelt anzupassen (Giffin und Kaube, 2002). In der einzigen Studie, welche die die P300-Komponente bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne untersuchte (Evers *et al.*, 1998), zeigte sich der Verlust an Habituation bei Migräne in Abhängigkeit vom Alter bzw. der Reifung des Gehirns.

Auch wenn die Ergebnisse der vorgestellten Studien heterogen und die zu Grunde liegenden Stichprobengrößen in der Regel relativ gering sind, so gibt es doch immer wieder Hinweise auf eine auffällige Informationsverarbeitung die sich in der P300-Komponente abbildet. Die Ergebnisse lassen sich jedoch noch nicht problemlos zu einem

einheitlichen Ganzen integrieren. Besonders bei Kindern und Jugendlichen, wo die Varianz der Daten in der Regel weit ausgeprägter ist als bei gesunden Erwachsenen, sind Studien mit größeren Fallzahlen zur Klärung des Fragenkomplexes nötig.

## 5 Fragestellung und Hypothesen

Die Fragestellungen der vorliegenden Studie lassen sich in zwei Themenkomplexe aufgliedern:

- Fragen zur *altersabhängigen Entwicklung des EKP P300* in einem visuell evozierten oddball Paradigma bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Migräne sowie
- Fragen zur *Habituation des EKP P300* in einem visuell evozierten oddball Paradigma bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Migräne

Da bislang noch keine ausreichende Datenbasis hinsichtlich der *Altersentwicklung* der P300 bei gesunden Kindern und Jugendlichen existiert, soll geklärt werden wie sich der Zusammenhang mit dem Alter gestaltet.

Bei den Verhaltensdaten (Fehler und Reaktionszeit) sowie der Latenz des EKPs P300 werden mit zunehmendem Alter weniger Fehler, kürzere Reaktionszeiten und kürzere Latenzen erwartet. Hinsichtlich der Amplitude des EKP P300 wird eine Untersuchung des Zusammenhangs mit dem Alter stattfinden.

Die Untersuchungen zu den elektrophysiologischen Daten umfassen jeweils die drei für das EKP P300 aussagekräftigsten Elektroden Pz, Cz und Fz.

Die Art des Zusammenhangs der aufgeführten abhängigen Variablen mit dem Alter (linear, quadratisch oder um den Faktor Altersgruppe erweiterte linear) soll ermittelt werden.

Weiterhin wird angenommen, dass sich die Werte der Migräniker bei diesen Fragestellungen nicht von denen der Kontrollprobanden unterscheiden.

Bezüglich der *Habituation* wird für die Kontrollgruppe keine Veränderungen der Verhaltensdaten (Fehler und Reaktionszeit) im Verlauf erwartet. Im Gegensatz dazu werden Veränderungen von Lauf 1 zu Lauf 3 in den elektrophysiologischen Werten antizipiert und zwar eine Verlängerung der P300-Latenz und eine Verminderung der P300-

Amplitude. Weiterhin soll ermittelt werden, ob die erwarteten Veränderungen im Zusammenhang mit dem Lebensalter stehen.

Bei den Probanden mit Migräne wird von einem defizienten Habituationmuster ausgegangen (siehe Kapitel 3.4 und 4): Da hierzu bislang in dieser Altersgruppe noch keine Studien mit ausreichender Stichprobengröße existieren, sollen Art und Ausmaß dieser erwarteten Defizite erfasst und dargestellt werden.

## 6 Material und Methodik

### 6.1 Versuchsteilnehmer

#### **Diagnostische Ein- und Ausschlusskriterien**

Gesunde Kontrollkinder im Altersbereich zwischen 6 und 18 Jahren, die keine Verwandten ersten Grades mit positiver Kopfschmerzanamnese besaßen (die genetische Komponente der Migräne gilt als gesichert, wenn auch die genauen Gene noch umstritten sind (Gerber und Schoenen, 1998), sowie Kinder mit primären episodischen Kopfschmerzen (entsprechend den IHS-Diagnosen 1.1, 1.2, 2.1, siehe Kapitel 2.1.1) wurden rekrutiert. Doppeldiagnosen waren zulässig, die Zuordnung erfolgte in die jeweils höherrangige Gruppe (Migräne mit Aura höher als Migräne ohne Aura, Migräne ohne Aura höherrangig als Spannungskopfschmerz). Um die Sicherheit der Diagnose zu gewährleisten betrug die Mindest-Krankheitsdauer ein Jahr, zudem mussten mindestens 3 Kopfschmerzattacken in den letzten 3 Monaten aufgetreten sein (das bedeutet, noch keine Remission eingetreten). Eine schulmedizinische pharmakologische Kopfschmerzprophylaxe (z. B. mit Beta-blockern) stellte ein Ausschlusskriterium dar.

Die Rekrutierung der Kopfschmerzpatienten erfolgte durch Zeitungsanzeigen sowie über die Ambulanz der Neuropädiatrie der Kinderklinik. Gesunde Kontrollkinder wurden ebenfalls über Zeitungsanzeigen sowie über das Intranet des Klinikums rekrutiert. Für die Analyse der P300-Komponente wurden neben den Kontrollprobanden ausschließlich Kinder und Jugendliche mit der Diagnose Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura entsprechend den IHS-Diagnosen 1.1 und 1.2 (siehe Kapitel 2.1.1 und Tabelle 6.1) in die Stichprobe aufgenommen. Insgesamt nahmen 80 gesunde Kontrollprobanden und 99 Kinder und Jugendliche mit Migräne an einer Ableitung zur P300-Komponente teil. Alle Probanden sowie deren Erziehungsberechtigte wurden über die Studie aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung in die Untersuchung (siehe Anhang). Es stand ihnen jederzeit frei, die Teilnahme an der Studie zu beenden.

**Tabelle 6.1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie**

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Alter 6-18 Jahre</b></li> <li>• <b>Kopfschmerz seit mindestens einem Jahr</b></li> <li>• <b>3-18 Attacken in den letzten drei Monaten</b></li> <li>• <b>IHS-Codes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>1.1 Migräne ohne Aura</b></li> <li><b>1.2 Migräne mit Aura</b></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Andere Kopfschmerzformen (IHS, 1988, übrige Codes)</b></li> <li>• <b>Internistische und neurologische Grunderkrankungen</b></li> <li>• <b>Medikamentöse Migräneprophylaxe im letzten halben Jahr</b></li> <li>• <b>Andere Dauermediation</b></li> </ul>

Die EEG-Aufzeichnungen wurden im kopfschmerzfremden Intervall mit mindestens 72 Stunden Abstand zur letzten und nächsten Attacke durchgeführt. Da es Hinweise auf eine Änderung im Habitationsverhalten kurz vor einem Migräneanfall gibt (Evers, Quibeldey *et al.*, 1999; Siniatchkin *et al.*, 2003), ist es wichtig sicherzustellen, dass sich die Probanden nicht direkt vor ihrer nächsten Attacke befanden. Nach durchgeführter EEG-Ableitung mussten rückwirkend 16 Probanden (8 Migräne ohne Aura und 8 Migräne mit Aura) von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden, da sie innerhalb dieses Zeitraumes Kopfschmerzen bekamen. Dies wurde überprüft, indem die Probanden ein Kopfschmerztagebuch (nach Pothmann, 1992) führten. Bei 5 Kindern (4 Migräne mit Aura und 1 Migräne ohne Aura), die dazu bereit waren, wurde die Ableitung wiederholt. Sie waren anschließend kopfschmerzfremd.

Um sicher zu stellen, dass die Kinder und Jugendlichen die ihnen gestellte Aufgabe sicher beherrschten, mussten mindestens 66% der Reaktionen korrekt sein (d.h. keine Reaktion auf den häufigen Stimulus bzw. Tastendruck innerhalb 100-1000 msec nach Reizrepräsentation beim Target). Dies führte zum Ausschluss von N=3 Probanden (zwei 9-jährige Kontrollprobanden und ein 6-jähriger Proband mit Migräne ohne Aura)

82 Kinder und Jugendliche mit Migräne sowie 78 gesunde Kontrollprobanden konnten so eingeschlossen werden. Bezüglich der Zusammensetzung der Stichprobe nach den Gesichtspunkten Alter, Geschlecht und IHS-Differentialdiagnosen, siehe Tabelle 6.2.

**Tabelle 6.2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Stichprobe**

	N	Geschlecht (M:W)	Alter MW $\pm$ SD (in Jahren)	Range (in Jahren)
Kontrollen	78	41:37	11,11 $\pm$ 3,27	6-18
Migräne ohne Aura (IHS 1.1)	58	34:24	10,69 $\pm$ 3,06	6-18
Migräne mit Aura (IHS 1.2)	24	11:13	12,50 $\pm$ 3,59	6-18
Gesamt	163	86:74	11.17 $\pm$ 3,28	6-18

74 % der Kopfschmerzpatienten meldeten sich auf Zeitungsanzeigen, die restlichen 26 % kamen über die neuropädiatrische Ambulanz (Vorstellungsgrund: primärer episodischer Kopfschmerz). Die Kinder und Jugendlichen erhielten am Ende der Untersuchungen eine Aufwandsentschädigung von 50 DM. Zusätzlich bestand für alle Teilnehmer das Angebot an einem ca. einstündigen Beratungsgespräch mit einer Psychologin der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie teilzunehmen. Die Stichprobe der Kopfschmerzpatienten stellt somit eine klinische Stichprobe dar, die entweder die Vorstellung beim Arzt oder die Motivation zur Beantwortung der Zeitungsanzeigen voraussetzte. Die Alters- und Geschlechtsverteilung konnte recht gut zwischen den Diagnosegruppen abgeglichen werden. Gruppenunterschiede hinsichtlich des Alters wurden mit einer univariaten Varianzanalyse, die zur Geschlechtsverteilung mit dem Chi<sup>2</sup>-Test berechnet. Die drei Gruppen unterscheiden sich bezüglich der Geschlechterverteilung nicht signifikant, jedoch auf Trendniveau hinsichtlich des Alters [ $F(2,157)=2.66$ ;  $p=0.073$ ]. Dieser Trend scheint auf die Probanden mit Migräne mit Aura zurückzugehen, was mit der Beobachtung überstimmt, dass Aurasymptome erst mit zunehmenden Alter auftreten (siehe Kapitel 2.2.2).

Durch eine körperliche Untersuchung wurden andere neurologische und somatische Erkrankungen sowie sekundäre (symptomatische) Kopfschmerzen ausgeschlossen (ein Proband wurde aufgrund von Innenohrschwerhörigkeit ausgeschlossen).

Die klinischen Charakteristika der Kopfschmerzpatienten sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

**Tabelle 6.3: Klinische Charakteristika der Kopfschmerzpatienten nach IHS-Differentialdiagnosen.**

	<b>Intensität (numerische Schätzsкала 1-10)</b>	<b>Dauer einer Attacke (Stunden)</b>	<b>Dauer der Erkrankung (Jahre)</b>	<b>Leidensdruck (numerische Schätzsкала 1-10)</b>
<b>Migräne ohne Aura</b>	8,7 ± 4,4	7,8 ± 11,8 (Median 6 h)	3,7 ± 2,6 J	7,7 ± 2,1
<b>Migräne mit Aura</b>	8,8 ± 4,4	8,7 ± 9,7 h (Median 6 h)	4,1 ± 3,6 J	6,5 ± 1,9

Es zeigte sich, dass sich – entsprechend einer klinischen Stichprobe – vor allem Patienten mit höherem Leidensdruck/Intensitäten meldeten (siehe Tabelle 6.3). Ein Drittel der Patienten zeigte – in guter Übereinstimmung mit anderen klinischen Stichproben (Guidetti und Galli, 1998) – klinisch relevante ( $T > 64$ ) emotionale Probleme oder Verhaltensauffälligkeiten, vor allem internalisierende Störungen (Just, Oelkers *et al.*, 2003). Diese wurden dimensional mit der Child Behaviour Checklist (CBCL, Achenbach, 1991) erfasst. Mindestens ein Drittel der Kopfschmerzpatienten litten wöchentlich oder häufiger an Kopfschmerzattacken (siehe Tabelle 6.4).

**Tabelle 6.4: Häufigkeit von Kopfschmerzattacken bei den Kopfschmerzpatienten nach IHS-Differentialdiagnosen.**

	<b>Bis zu 1x / Monat</b>	<b>mehrmals / Monat</b>	<b>Wöchentlich</b>	<b>Häufiger</b>
<b>Migräne ohne Aura</b>	47,0 %	8,2 %	30,6 %	12,2 %
<b>Migräne mit Aura</b>	44,4 %	16,7 %	27,8 %	11,1 %

Die Kopfschmerzpatienten nahmen zum Untersuchungszeitpunkt wie bisher ihre Akutmedikation (meist ASS oder Paracetamol, selten Ibuprofen, Metamizol oder Ergotaminderivate, selten in Kombination mit Antiemetika) ein, eine schulmedizinische pharmakologische Kopfschmerzprophylaxe (z. B. durch Betablocker) erfolgte nicht. Eine Versuchsperson nahm Magnesium ein (Migräne ohne Aura). Zwei Patienten (Migräne ohne Aura) nahmen homöopathische Medikamente (höhere Potenzierungen) ein. Vier Patienten unterzogen sich einer Akupunktur (3 Migräne ohne Aura, 1 Migräne mit Aura) und vier einer psychologischen Behandlung (Bioresonanz, Psychotherapie, familientherapeutische Kopfschmerzgruppe, Eurhythmie – alle Migräne ohne Aura). Da die Suche

nach erfolgreichen Therapien ein Charakteristikum der Kopfschmerzpatienten darstellt, wurden diese alternativen Therapien, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zu keinem Therapieerfolg im Sinne einer Beseitigung der Beschwerden/ausreichende klinische Besserung bei den jeweiligen Versuchspersonen geführt hatten, nicht als Ausschlusskriterium betrachtet.

## 6.2 Operationalisierung

Das Untersuchungsparadigma bestand aus einem kindgerechten visuellen oddball Paradigma. Den Probanden wurde die in etwa 12\*12 cm große Abbildung eines Kuckucks vor einer Uhr korrekt ausgerichtet (Standardreiz) oder aber um 180° gedreht (Zielreiz) in pseudorandomisierter Reihenfolge dargeboten (siehe Abbildung 6.1). Die Kinder und Jugendlichen bekamen entweder folgende Anleitung vorgelesen oder aber lasen sie selber: Der verrückt gewordene Kuckuck: Jetzt musst Du unseren Kuckuck aus der Uhr beobachten! Er spielt gerne Streiche. Deswegen taucht er in einer Reihe von Bildern immer wieder falsch herum auf, weil er die Bilder umgedreht hat. Deine Aufgabe ist nun, immer wenn ein solcher Fehler sich eingeschlichen hat, ganz schnell die linke Maustaste zu drücken! So kannst Du uns Bescheid zu sagen, damit wir später die Bilder wieder richtig sortieren können.



**Abbildung 6.1: Stimulationsmaterial im verwendeten Paradigma, das 1., 2. und 4 Bild stellen Standardreize dar, das 3. und 5. Bild Zielreize.**

Das Inter-Stimulus-Intervall variierte zwischen 1.35 und 1.65 sec. Insgesamt fand eine Präsentation von 3 Blöcken mit jeweils 160 Standard- und 40 Zielreizen statt. Das Inter-Block-Intervall lag zwischen 3-4 Minuten. In dieser Zeit fand eine Datensicherung statt und die Probanden konnten sich erholen.

Die Probanden wurden gebeten ein weißes Kreuz auf einem 1 Meter entfernten Computerbildschirm auf Augenhöhe zu fixieren, wobei der Kopf auf eine Kinnstütze ruhig aufgelegt wurde. Dies diente dazu Augenartefakte zu minimieren und eine visuelle Kontrolle der motorischen Reaktion zu unterbinden. Weiterhin sollten die Versuchsteilnehmer das Blinzeln möglichst vermeiden. Berechnung der Reaktionszeit erfolgte mit einem Mastrigger.

Vor der ersten Aufzeichnung fand ein Probedurchlauf statt bis die Probanden mit der Aufgabe vertraut waren und diese sicher bewältigen konnten.

### **6.3 Untersuchungsablauf**

#### **Kontext der Studie**

Die vorliegende Studie zum EKP P300 entstand im Teilprojekt E1 „Kopfschmerz. Physiologische Korrelate und Entstehungsdynamik“ (Oelkers *et al.*) des von der medizinischen Fakultät Heidelberg von 1999 bis 2002 geförderten Forschungsschwerpunktes „Multidimensionalität des chronifizierenden Schmerzes“. Dabei handelt es sich um eine neurophysiologische und psychologische Studie mit der Zielsetzung, zusätzliche objektive diagnostische Kriterien und neurophysiologische Marker für die Diagnostik primärer Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter zu entwickeln.

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine Querschnittsstudie an einer Populationsstichprobe von Kindern und Jugendlichen mit primären Kopfschmerzen im Vergleich mit gesunden Kontrollen.

Die zum Setzen der Elektroden sowie zur Korrektur/Überprüfung der Elektrodenwiderstände benötigte Zeit betrug ca. 1 –1.5 Stunden. Während dieser Zeit fanden weitere Daten wie z.B. Händigkeit, Sozialdaten etc. erhoben. Die gesamte Sitzung beinhaltete drei Paradigmen (siehe Kapitel 4) die in folgender Reihenfolge präsentiert wurden:

Um das parvo- und das magnozelluläre System selektiv anzusprechen, umfasste die neurophysiologische Untersuchung die Ableitung von Musterumkehr-*VEPs* in Anlehnung an Diener (Diener *et al.*, 1989). Es wurden vier verschiedene Mustergrößen (0,5, 1, 2 und 4 Zyklen/Sehwinkelgrad (cpd)) bei hohem Kontrast herangezogen.

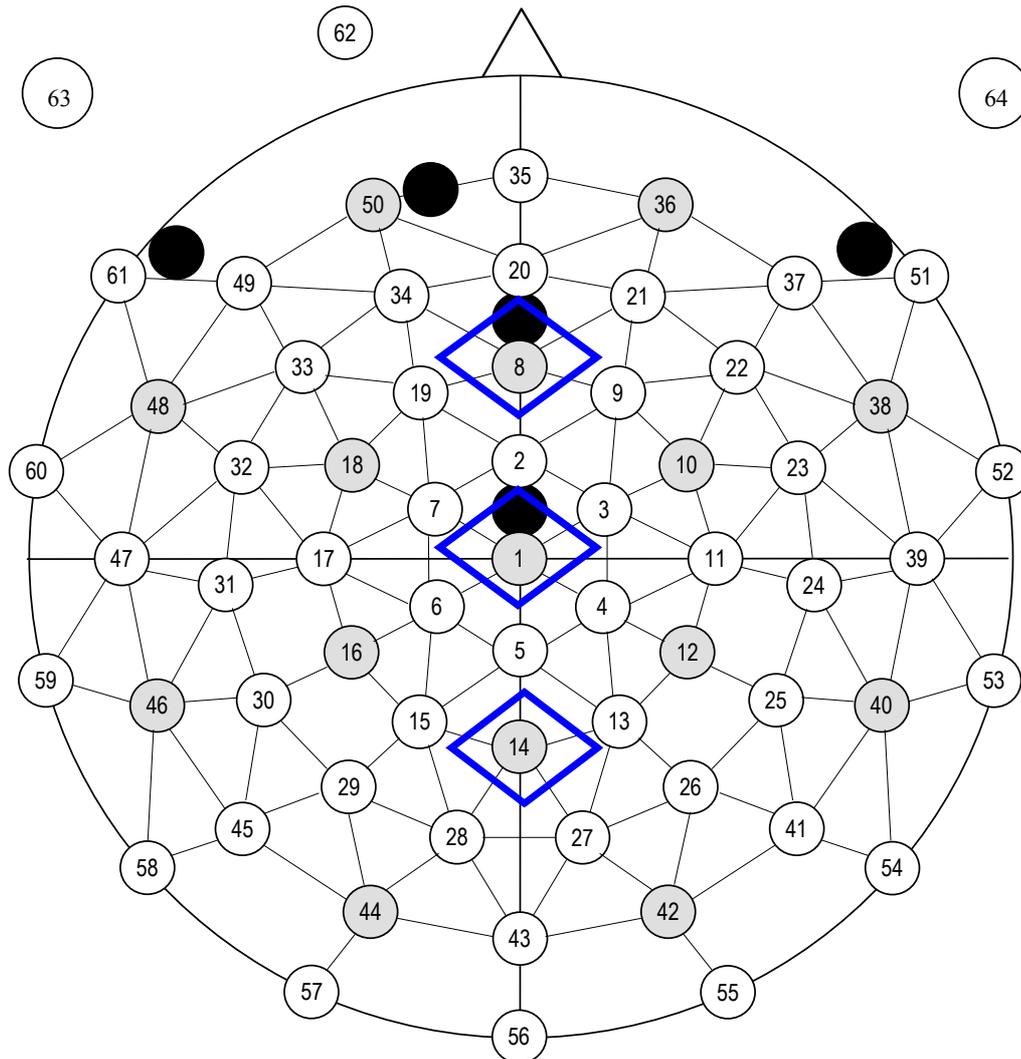
Die *CNV* wurde mit einem bei Kindern bereits eingesetzten akustischen Paradigma (Kropp, Kirbach *et al.*, 1999) evoziert.

Für die *P300* wurde ein kindgerechtes visuelles oddball-Paradigma herangezogen (siehe Kapitel 6.2.).

Zur Untersuchung der Habituation fanden bei allen drei Versuchsordnungen zwischen drei und fünf Blockwiederholungen statt. Zwischen den einzelnen Paradigmen hatten die Studienteilnehmern Zeit zum Erholen, so dass die gesamte Ableitung ca. 1.5 Stunden in Anspruch nahm (ca. 20-25 Minuten davon entfallen auf das EKP P300).

## **6.4 Aufzeichnung der Daten**

Die Elektroden wurden über eine äquidistante Elektrodenhaube (Falk Minow Systems) am Skalp platziert. Die Elektroden auf der Zentrallinie entsprechen denen des 10/20-Systems (Jasper, 1980). Entsprechend des Kopfumfangs der Kinder und Jugendlichen standen drei dehnbare Hauben (52, 54 und 56 cm) zur Verfügung. In Abbildung 6.2 sind die zur Analyse der *P300* herangezogenen Elektroden markiert. Das Anbringen des gesamten Elektroden war für Fragestellungen aus den anderen Paradigmen nötig. Als Referenz diente die Elektrode zwischen Elektrode 1 und Elektrode 2 (siehe Abbildung 6.2). Augenbewegungen wurden mittels der Elektroden 50 und 62 (vertikale Augenbewegungen, VEOG) und 63/64 (horizontale Augenbewegungen, HEOG) registriert.



**Abbildung 6.2: Die äquidistante Montage der verwendeten Elektrodenhaube (FMS, München). Zur Analyse des EKP P300 wurden die auf der Zentrallinie liegenden Elektroden 14 (Elektrode Pz), 1 (Elektrode Cz) und 8 (Elektrode Fz) herangezogen**

Die EEG-Aufzeichnung fand mit 64 gesinterten Silber-Silberchlorid Elektroden statt. Durch Vorbehandlung der Kopfhaut mit einer Elektrodenpaste und anschließendem Aufbringen von Elektrodengel konnte der Übergangswiderstand zur Kopfhaut auf unter 10 k $\Omega$  gesenkt werden.

Die große Anzahl an gesetzten Elektroden ist nötig um Fragestellungen zur Quellenlokalisierung im Rahmen der CNV und der VEP nachgehen zu können. Bzgl. des EKPs P300 wurden die drei auf der Zentrallinie liegenden ‚klassischen‘ Elektroden aufgenommen: die frontal liegende Elektrode 8 (=Fz), zentral Elektrode 1 (=Cz) und

parietal die am häufigsten im Zusammenhang mit der P300 diskutierte Elektrode 14 (=Pz), siehe Abbildung 6.2.

Das EEG-Signal wurde mit zwei Synamps-Verstärkern (Neuroscan Inc.) kontinuierlich aufgezeichnet und mit einem Faktor 500 verstärkt. Folgende Filtereinstellungen wurden herangezogen: Ein Tiefpassfilter von 40 Hz mit einer Steilheit von 24 dB/Oktave und Notchfilter 50 Hz. Die Analog-Digital-Wandlungsrate betrug 250 Hz. Für die Weiterverarbeitung wurden die Daten auf der Festplatte des Rechners gespeichert und nach Beendigung der Untersuchung auf CDs gesichert.

## 6.5 Datenaufbereitung

Die weitere Datenaufbereitung fand offline mit der Software BrainVision Analyzer 1.04 (Brain Products GmbH) statt. Zunächst wurde das Roh-EEG mit 16 Hz tiefpassgefiltert und dann in Segmente (200 msec vor – 1200 msec nach Reizdarbietung) unterteilt.

Darauf folgte die Baselinekorrektur. Als Nulllinie des Segments diente die mittlere Amplitude 200 msec vor dem Stimulus. Ausschließlich Trials mit einer korrekten Antwort innerhalb von 0.2 - 1 Sekunde nach Reizdarbietung wurden in die weitere Analyse eingeschlossen.

Augenartefakte wurden durch den Algorithmus von Gratton and Coles (Brain Vision Analyzer, Gratton *et al.*, 1983), der für Blinzler und Augenbewegungen getrennte Faktoren für die jeweilige Versuchsperson individuell berechnet bereinigt. Daran anschließend fand eine „Average-Reference-Transformation“ statt. Dies bedeutet, der gemittelte Wert aller Elektroden (bis auf die Augenelektroden) dient als Referenz, was eine möglichst referenzunabhängige Analyse ermöglicht (Picton, Bentin *et al.*, 2000). Artefakt-kontaminierte Trials wurden automatisch ausgeschlossen, sofern die Amplitude mehr als 150  $\mu\text{V}$  betrug oder Sprünge mit einem Gradienten von über 180 $\mu\text{V}$  bei aufeinander folgenden Abtastpunkten auftraten, da solch extremen Amplituden sowie plötzliche Sprünge im physiologischen EEG selbst bei Kindern nicht zu erwarten sind und deshalb als Artefakte ausgeschlossen werden können. Eine manuelle Artefaktkorrektur schloss sich an.

Eine erneute Baseline-Korrektur wurde durchgeführt, da die Artefakterkennung und die Bildung einer neuen Referenz zu einer Verschiebung der Baseline führen können. Im letzten Schritt der EEG-Aufbereitung wurden die Segmente getrennt für die Standard- und Zielreize gemittelt, um damit das zugehörige ereigniskorrelierte Potential extrahieren zu können (Rugg und Coles, 1995). Die P300-Parameter wurden in der vom Zielreiz evozierten Potentialkurve bestimmt, dabei standen bei allen Probanden mindestens 25 und höchstens 40 Segmente zur Mittelung zur Verfügung. Dies ermöglicht eine Trennung des Signals vom Hintergrundrauschen und die Extraktion stabiler EKP-Komponenten (Cohen und Polich, 1997).

Zur Ermittlung der gewählten Parameter wurden die für die P300-Komponente gebräuchlichsten Elektroden Pz, Cz und Fz (siehe Abbildung 6.2) herangezogen (Polich, 1996).

Als Peak-Latenz der P300 galt der Zeitpunkt, an dem die maximale Auslenkung im Zeitfenster von 300-900 msec nach Präsentation des Zielreizes auftrat. Als Maß für die Ausprägung der P300 wurde die gemittelte Amplitude in einem 48 msec langen Fenster, dessen Mittelpunkt der jeweilige Peak bildete, herangezogen. Bei gleich hoher Auslenkung wurde der spätere Gipfel gewählt (Polich, 1989b, 1998).

Konnte keine P300 identifiziert werden oder lag eine Phasenumkehr vor (nur an Elektrode Cz), wurde der Proband von der weiteren statistischen Analyse der P300-Amplitude und -Latenz ausgeschlossen.

Die Vorgehensweise war für alle drei Elektroden identisch, mit der Ausnahme, dass in Zweifelsfällen an Elektrode Cz oder Fz, die Amplitude an der Elektrode Pz als Referenz für die Latenz herangezogen wurde (Polich, 1989b, 1998).

## **6.6 Statistische Auswertung**

Bislang liegt für das visuell aktive oddball Paradigma noch keine ausreichende Datenbasis vor um auf altersbezogene Normen bei gesunden Kontrollkindern und jungen Erwachsenen zurückgreifen zu können. Deshalb wurden für eine grundlegende Beschreibung der Entwicklung der P300 bei Kontrollkindern im Alter von 6-18 Jahren in einem ersten

Schritt ausschließlich die Daten der Kontrollprobanden im ersten Lauf untersucht. Daran anschließend fand die Analyse der Daten sowohl mit den Kontroll- als auch mit den Migräne-Kindern im ersten Lauf statt.

Als interessierende abhängige Größen gingen folgende Variablen ein (immer bezogen auf den Zielreiz): Fehlerhäufigkeit, Reaktionszeit, Amplitude an den Elektroden Pz, Cz und Fz, sowie Latenz an den Elektroden Pz, Cz und Fz, d.h. für jede der acht hier aufgeführten Variablen wurden separate Berechnungen durchgeführt.

Die Gruppe der Migräniker umfasst sowohl Probanden mit der Diagnose Migräne mit Aura als auch Migräne ohne Aura, da keine Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen zu erwarten waren (Evers *et al.*, 1998; Schoenen, 1992).

### **Auswertungsschema**

Grundsätzlich wurde zwischen nonparametrischer und parametrischer statistischer Datenverarbeitung unterschieden. Ausschließlich bei der Variable zur Fehlerhäufigkeit musste auf Grund eines ausgeprägten Deckeneffektes nonparametrische Verfahren verwendet werden. Bei allen anderen herangezogenen Variablen konnten nach Analyse der Datenstruktur parametrische Verfahren eingesetzt werden. Auf diese soll nun eingegangen und die nonparametrische Auswertung im Anschluss daran erläutert werden.

Wurde Alter nicht als kontinuierliche Variable in das Modell aufgenommen, fand eine Einteilung in zwei Gruppen statt. Da die Pubertät Einfluss auf viele biologische Parameter hat, wurden die Kinder folgendermaßen in zwei Altersgruppen eingeteilt (6-11 Jahre: Präpubertät und frühe Pubertät und 12-18 Jahre: Pubertät und Postpubertät).

Um den Zusammenhang zwischen Alter und der jeweils zu untersuchenden abhängigen Variable zu erfassen und quantitativ abzubilden, wurden für den ersten Lauf die drei in der Literatur diskutierten Modelle herangezogen: i) eine lineare Regression, ii) eine quadratische Regression mit dem Prädiktor Alter, iii) eine lineare Regression mit der Erweiterung um den Faktor Altersgruppe, d.h. es wurde analysiert ob sich die Steigungen

der linearen Regressiongeraden für die Kinder in der Altersgruppe 6-11 Jahre und die der Jugendlichen in der Altersgruppe 12-18 Jahren signifikant unterschieden.

Um bei den drei Modellen in der Gruppe der Kontrollprobanden zu entscheiden, welches das geeignetste darstellt, wurde jeweils das Bayesianische Informationskriterium (Bayes Informations Criterion - BIC) berechnet. Hierbei wird sowohl die Reststreuung als auch die Parameteranzahl berücksichtigt, da ein alleiniger Focus auf die Varianzaufklärung in der Regel Modelle mit einer größeren Parameteranzahl bevorzugt. Je kleiner das BIC umso besser gilt das Modell (StataCorp., 2003).

Das so ausgewählte Modell wurde dann als Referenz gewählt und bei der Gesamtgruppe (Kontrollen und Migräniker) analysiert, ob sich die Migräniker von den Kontrollprobanden unterscheiden. Konnte für keines der drei Modelle Signifikanz- oder Trendniveau erreicht werden, so fand ein Mittelwertsvergleich (Varianzanalyse) zwischen den beiden Gruppen ohne Berücksichtigung des Alters statt.

Auf Grund des ausgeprägten Deckeneffekts bei den beiden Variablen zur Fehlerhäufigkeit wurde hier auf den non-parametrischen Kruskal-Wallis-Test zurückgegriffen. Da eine Aufnahme des Faktors Alter als kontinuierliche Variable nicht möglich war, fand eine Unterteilung der Probanden in die oben aufgeführten Altersgruppen 6-11 Jahre und 12-18 Jahre statt. In Schritt 1 fand ein Vergleich der Fehlerhäufigkeit zwischen den jüngeren und den älteren Kontrollprobanden statt. In einem weiteren Schritt wurden innerhalb der beiden Altersgruppen die zwei Diagnosegruppen miteinander verglichen.

Nach der Auswertung der Daten des ersten Laufs wurden die Daten im Verlauf betrachtet. Analog zum Vorgehen bei Lauf 1 fand auch bei der Analyse der Habituation zuerst eine Auswertung der Daten der Kontrollprobanden statt, bevor in einem weiteren Schritt die Migräniker ins Modell aufgenommen wurden.

Zur Analyse der Habituation wurde zunächst für jeden Probanden ein individueller Habitationswert ermittelt. Die Vorgehensweise war, für die abhängigen Variablen individuelle Regressionsgeraden für die Werte aus den drei Läufen zu ermitteln. Der Steigungskoeffizient bildet die Veränderung von einem Lauf zum nächsten ab. Ein

negativer Wert bedeutet eine Abnahme der Werte über die drei Läufe, ein positiver entsprechend eine Potentierung. Eine Ausnahme hiervon bildet der Steigungskoeffizient der Amplitude an der Elektrode Fz, da die Auslenkung der Amplitude negativ ist und eine Abnahme der Auslenkung dem zu Folge einen Anstieg der Regressionsgeraden mit sich bringt.

Der so ermittelte individuelle Steigungskoeffizient dient als individuelles Maß für die Habituation.

Als abhängige Variable wurden entsprechend die individuellen Steigungskoeffizienten der Reaktionszeit, der Amplituden an den Elektroden Pz, Cz und FZ sowie der Latenzen an den Elektroden Pz, Cz und Fz herangezogen.

Da auch bei der Habituation noch keine gesicherten Erkenntnisse zu Art und Ausmaß bzgl. des Zusammenhangs mit dem Alter bestehen, wurden die drei oben aufgeführten Regressionsmodelle (linear, quadratisch, linear mit zwei Altersgruppen) bei den Kontrollprobanden durchgeführt und an Hand ihres Bayesianischen Informationskriteriums bewertet. Auch hier wurden die so ausgewählten Modelle dann zur Analyse der Gesamtgruppe herangezogen und dementsprechend um den Faktor Diagnose erweitert.

Wie auch bei der Analyse zu Lauf 1 fand bei einem fehlendem Einfluss der Variable Alter eine Varianzanalyse mit dem Zwischensubjektfaktor Diagnose statt.

Es wird ausschließlich über Haupteffekte und Interaktion in Zusammenhang mit dem Faktor Lauf berichtet. Reine Alters- und Diagnose-Effekte werden ausführlich in den Analysen zum ersten Lauf (s.o.) dargestellt.

In Übereinstimmung zur Analyse der Fehlerhäufigkeit in Lauf 1 fand auch bei der Verlaufsuntersuchung eine nonparametrische Datenanalyse statt. Verglichen wurden in den 4 Gruppen (jüngere und ältere Kontrollen, jüngere und ältere Migräniker) jeweils die Daten im Verlauf und – getrennt nach Altersgruppe – die Fehlerhäufigkeit in den einzelnen Läufen zwischen den beiden Diagnosegruppen.

Da ein allgemeingültiges Ausschlusskriterium wegen der potentiellen Altersentwicklung der abhängigen Variablen nur unzulänglich möglich war, fand eine visuelle Inspektion der Daten statt. Die visuelle Inspektion der Daten ist bei den vorliegenden Datensatz insofern gut durchführbar, da sich die interessierenden Variablen 2-dimensional darstellen lassen. Auf Ausreißer und ihren eventuellen Einfluss wird an den betreffenden Stellen eingegangen

Konnte in einem ersten Schritt keine Altersabhängigkeit festgestellt werden (s.o.), so fand im Hintergrund die Analyse mit einem Ausschlusskriterium von  $\pm 2SD$  vom Diagnosegruppen-Mittelwert statt. Auf die Resultate der im Hintergrund durchgeführten Analysen wird aus Gründen der Übersichtlichkeit nur dann eingegangen, wenn sich substantielle Unterschiede ergeben.

Diese Vorgehensweise wurde gewählt um zum einem dem explorativen Charakter der Studie Rechnung zu tragen und um zum anderen die Gefahr eines überproportionalen Einflusses von Ausreißerwerten entgegen zu wirken.

War bei der Varianzanalyse die Voraussetzung der Varianzhomogenität nicht erfüllt, so kam der nonparametrische Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz.

**Tabelle 6.5: Anzahl der Probanden in Lauf 1 und bei den Analysen zur Habituation bei den abhängigen Variablen.**

	Lauf 1		Habituation	
	Kontrollen (N)	Migräniker (N)	Kontrollen (N)	Migräniker (N)
<b>Verhaltensdaten</b>	78	81	75	81
<b>Amplitude/Latenz an Elektrode Pz</b>	73	78	69	74
<b>Amplitude/Latenz an Elektrode Cz</b>	56	55	46	45
<b>Amplitude/Latenz an Elektrode FZ</b>	51	64	32	43

In die Analysen zu Lauf 1 gehen jeweils die Daten aller Versuchspersonen ein, bei den Berechnungen zum Verlauf können nur die Daten der Probanden herangezogen haben, die Werte in allen drei Läufen haben (siehe Tabelle 6.5).

Eine Kontrolle der Variable Geschlecht wurde im Hintergrund durchgeführt (Korrelation der abhängigen Variablen mit der Variable Geschlecht); da jedoch weder ein signifikanter Effekt zu erwarten war noch auftrat (Carrillo-de-la-Pena und Garcia-Larrea, 1999), sind aus Gründen der Datenreduktion ausschließlich die Analysen ohne den Faktor Geschlecht aufgeführt.

Für alle durchgeführten Analysen wurde das Signifikanzniveau a priori auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq .05$  gesetzt. Ein statistischer Trend wurde auf  $p \leq .10$  festgelegt.

## 7 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel 7.1 werden die Ergebnisse zur Altersentwicklung der P300 erläutert, in dem sich anschließenden Kapitel 7.2 findet eine Darstellung der Befunde zur Habituation der P300-Komponente statt.

### 7.1 Entwicklung der P300

Den Anfang des Kapitels bildet die Darlegung der Verhaltensdaten (Fehlerhäufigkeiten und die Reaktionszeiten). Darauf folgen die Ergebnisse zu den Elektrophysiologischen Daten, welche sich in die beiden Bereiche: Amplituden und Latenzen gliedert. Eine Ergebniszusammenfassung schließt das Kapitel 7.1 ab.

#### 7.1.1 Verhaltensdaten

##### 7.1.1.1 Fehlerhäufigkeit

###### **Kontrollen**

Da die Anzahl der Segmente bei den Probanden nicht immer genau gleich ist, wurde die Anzahl der korrekten Antworten an der Gesamtzahl der Segmente relativiert (korrekte Antworten/ [korrekte Antworten + falsche Antworten]). Dieser Wert gibt den prozentualen Anteil der richtigen Antworten an. Da hierbei ein deutlicher Deckeneffekt vorliegt (siehe Tabelle 7.1), wird zur Auswertung der nonparametrische Kruskal-Wallis-Test herangezogen. Den jüngeren Kindern unterlaufen signifikant mehr Fehler [ $H=15.474$ ;  $df=1$ ;  $p<.001$ ].

###### **Gesamtgruppe**

Vergleicht man den prozentualen Anteil der richtigen Antworten in Lauf 1 zwischen den zwei Diagnosegruppen (siehe Tabelle 7.1) so ergibt sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Wie auch in der Analyse der Kontrollkinder zeigt sich bei Einbezug der Migräniker, dass den jüngeren Probanden mehr Fehler unterlaufen als den älteren [ $H=22.988$ ;  $df=1$ ;  $p<.001$ ]. Vergleicht man die Fehlerhäufigkeit getrennt für die jüngere

und ältere Gruppe, so ergeben sich auf Trendniveau mehr Fehler bei den jüngeren Kontrollkindern im Vergleich zu den jüngeren Migräne-Kindern [ $H=2.986$ ;  $df=1$ ;  $p=.084$ ]. Der entsprechende Vergleich bei den älteren Probanden erreicht weder Signifikanz- noch Trend-Niveau (siehe Tabelle 7.1).

**Tabelle 7.1: Prozentualer Anteil der richtigen Reaktionen auf den Zielreiz, getrennt für Alters- und Diagnosegruppen**

Prozentualer Anteil der richtigen Reaktionen auf den Zielreiz	Altersgruppe	Diagnose	Mw	Sd	Range	N	
	6-11 Jahre	Kontrollen		.93	.09	.67 - 1	38
		Migräne		.96	.04	.85 - 1	47
		Gesamt		.95	.07	.67 - 1	85
	12-18 Jahre	Kontrollen		.99	.02	.92 - 1	40
		Migräne		.99	.02	.92 - 1	34
		Gesamt		.99	.02	.92 - 1	74

### 7.1.1.2 Reaktionszeit

Mittelwert, Standardabweichung und Range für die Reaktionszeit in Lauf 1 sind für Kontrollprobanden und Migräniker in Tabelle 7.2 dargestellt.

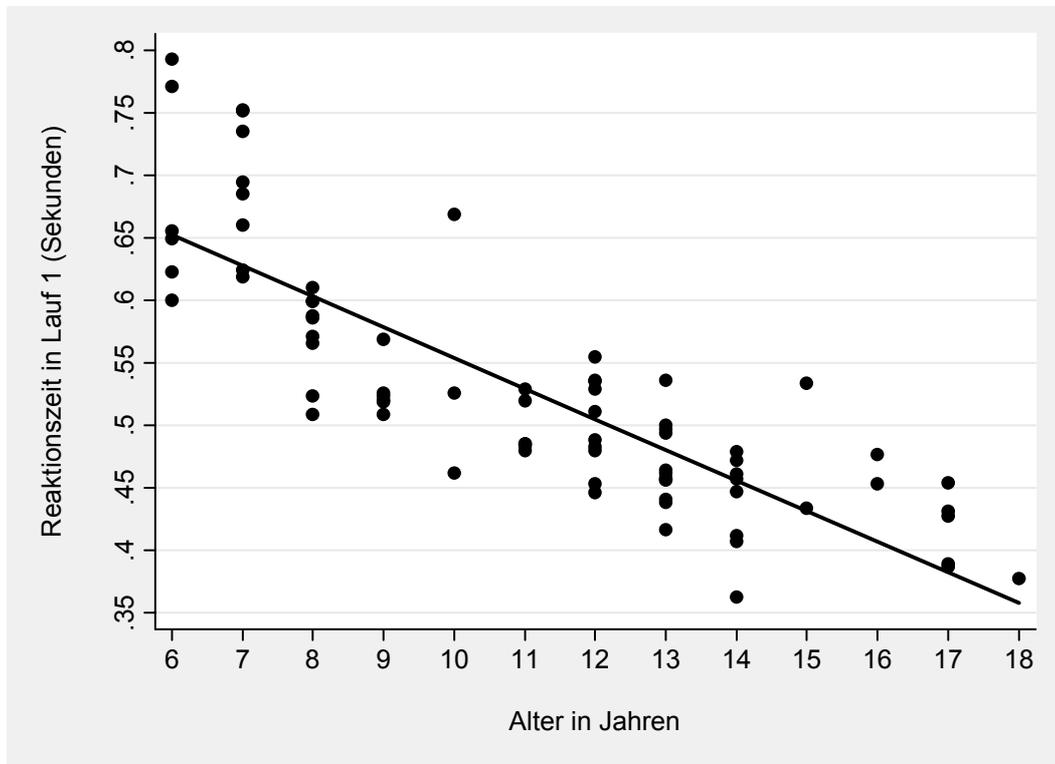
**Tabelle 7.2: Reaktionszeit in Lauf 1, getrennt nach Alters- und Diagnosegruppen**

Reaktionszeit in Lauf 1 (msec)	Altersgruppe	Diagnose	Mw	Sd	Range	N	
	6-11 Jahre	Kontrollen		594	90	462 - 794	38
		Migräne		567	67	427 - 729	47
		Gesamt		579	79	427 - 794	85
	12-18 Jahre	Kontrollen		462	46	363 - 555	40
		Migräne		468	66	373 - 633	34
		Gesamt		465	56	363- 633	74

### Kontrollen

Im nächsten Schritt wurde der Zusammenhang zwischen dem Alter und der Reaktionszeit mittels einer linearen Regression untersucht (siehe Abbildung 7.1). Es zeigt sich eine

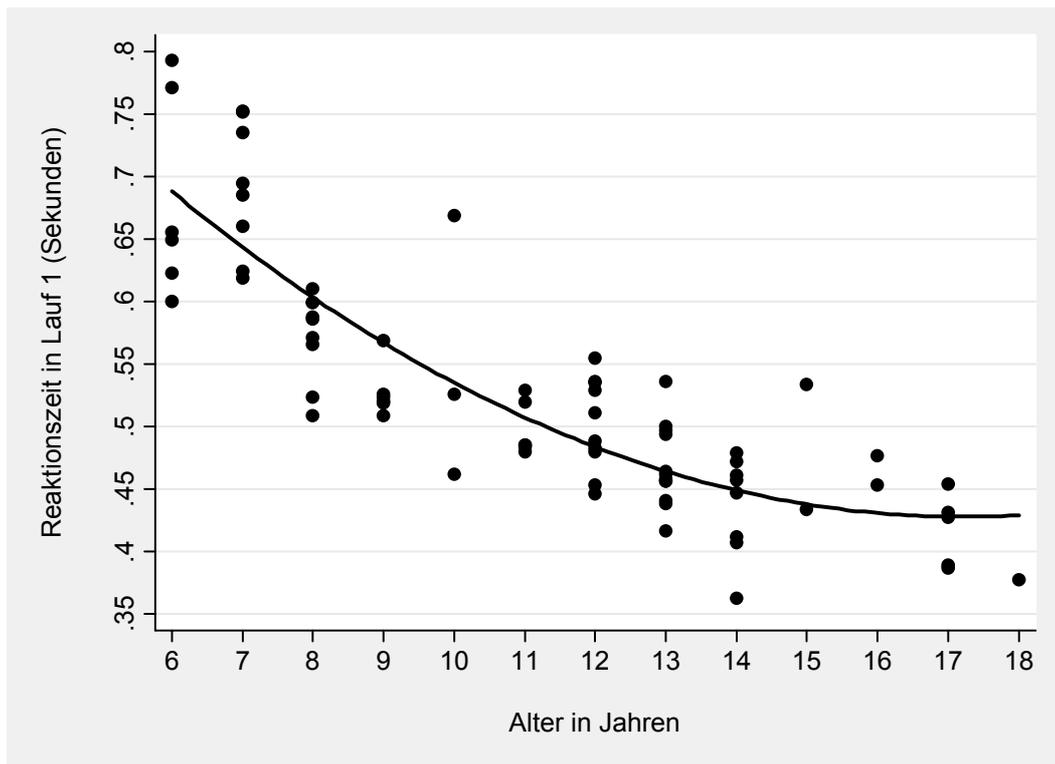
signifikante Abnahme der Reaktionszeit von -25 msec pro Lebensjahr [ $R^2=.686$ ,  $p<.001$ ;  $F(1,76)=169.15$ , Standardfehler der Schätzung=.054]<sup>3</sup>.



**Abbildung 7.1: Reaktionszeit in Lauf 1 in Bezug auf das Alter für die Kontrollprobanden, mit linearer Regressionsgeraden.**

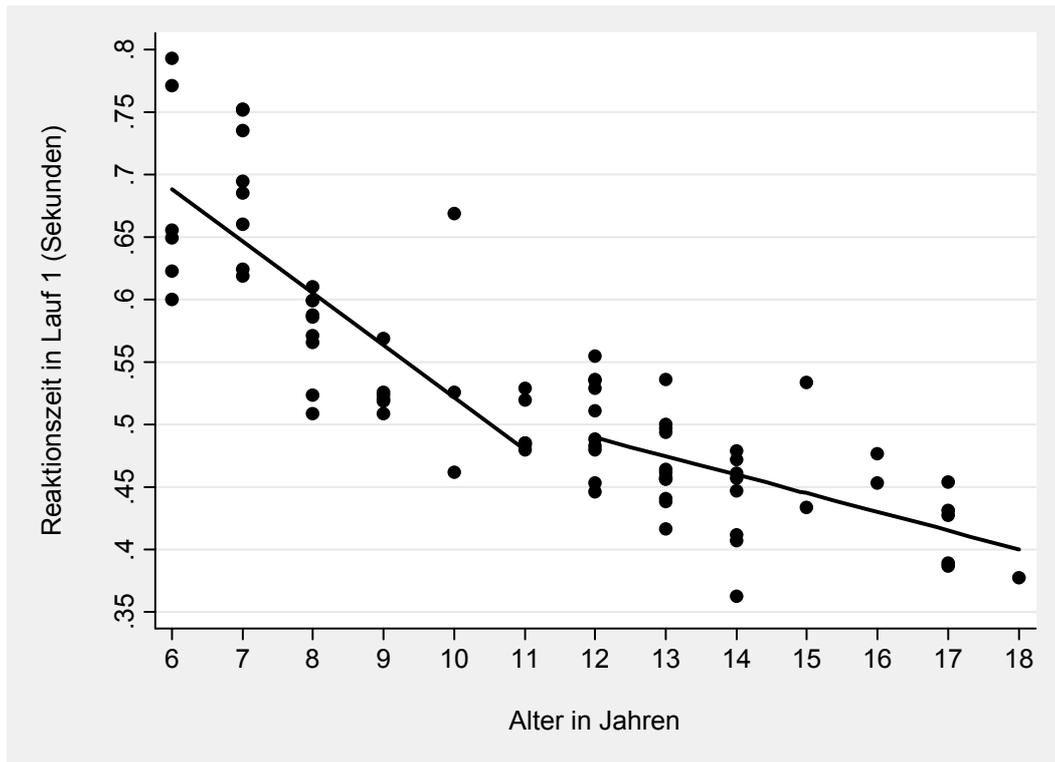
Wird Alter als quadratische Komponente mit ins Modell aufgenommen, erhält man folgendes Ergebnis:  $R^2=.738$ ,  $p<.001$ ;  $F(2,75)=109.29$ , Standardfehler der Schätzung=.050, siehe Abbildung 7.2. Das bedeutet einen Zuwachs der Varianzaufklärung von 5.2%. Die Regressionsgleichung lautet folgendermaßen:  $Y_{Rt} = 1.043 - 0.071 * \text{Alter} + 0.002 * \text{Alter}^2$ .

<sup>3</sup> Der Standardfehler der Schätzung gibt an, um wieviel man mit diesem Modell im Schnitt 'daneben' liegt



**Abbildung 7.2: Reaktionszeit in Lauf 1 in Bezug auf das Alter für die Kontrollprobanden, mit quadratischer Schätzung.**

Betrachtet man die Steigungen der Regressionsgeraden für die beiden Altersgruppen getrennt, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied [ $F(1,74)=16.06$ ;  $p<.001$ ] für die jüngeren im Vergleich zu den älteren Kontrollen. Wie in der quadratischen Gleichung zeigt sich auch hier ein Zuwachs an Varianzaufklärung (5.1%) im Vergleich zum linearen Gesamtmodell [ $R^2=.737$ ,  $p<.001$ ;  $F(3,74)=72.97$ , Standardfehler der Schätzung=.050]. Der Steigungskoeffizient für die jüngeren Kontrollkinder liegt bei -42 msec/Lebensjahr, bei den älteren erweist er sich mit einem Abfall von -15 msec/Lebensjahr als deutlich flacher (siehe Abbildung 7.3).



**Abbildung 7.3: Reaktionszeit in Lauf 1 in Bezug auf das Alter für die Kontrollprobanden, mit zwei getrennten linearen Regressionsgeraden für die beiden Altersgruppen**

Nach dem Bayesianischen Informationskriterium stellt das quadratische Modell die beste Passung zwischen Reaktionszeit und Alter bei den untersuchten Kontrollprobanden dar. Dieses Modell wird dementsprechend bei der Analyse der Gesamtgruppe herangezogen.

### **Gesamtgruppe**

Das ausgewählte quadratische Modell ist auch in der Gesamtgruppe signifikant [ $R^2=.650$ ,  $p=.004$ ;  $F(5,153)=59.67$ , Standardfehler der Schätzung .053)]. Während Alter weiterhin als signifikante Einflussgröße besteht, zeigt weder der Faktor Diagnose noch eine Interaktion mit dem Alter signifikanten Einfluss (siehe Abbildung 7.4), d.h. die Entwicklung der Reaktionszeit mit dem Alter unterscheidet sich nicht auf Grund der Diagnose.

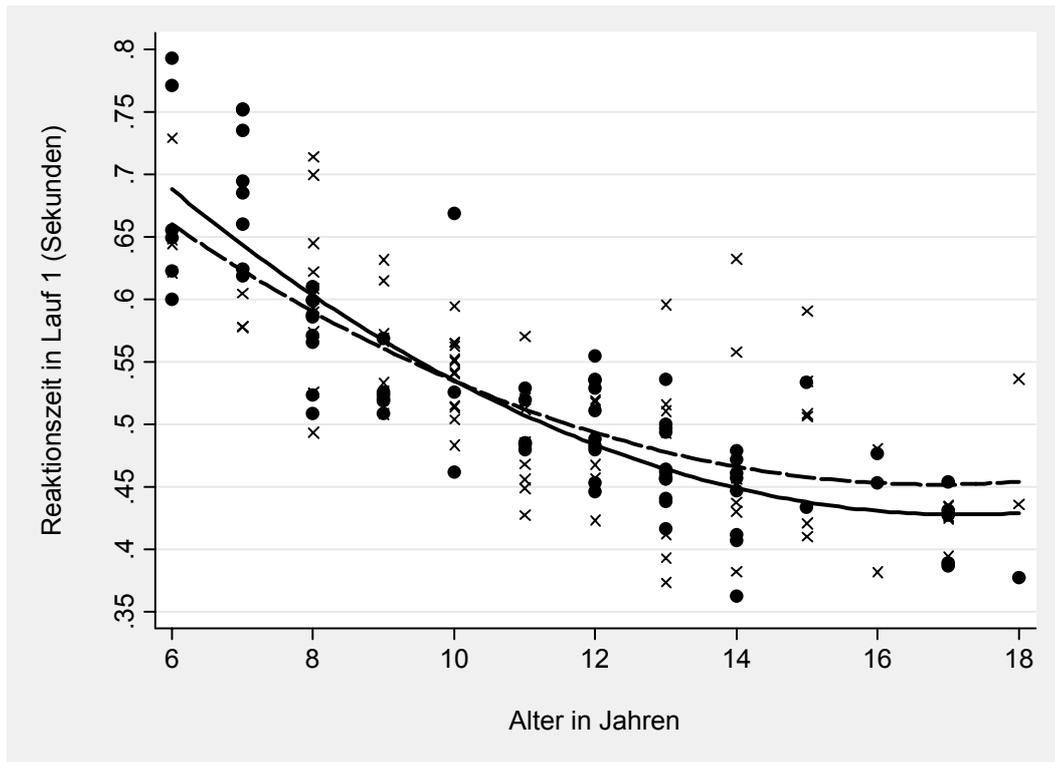


Abbildung 7.4. Reaktionszeit in Lauf 1 in Bezug auf das Alter für Kontrollen (• und —) und Migräniker (x und - - -) mit quadratischer Schätzung.

### Reaktionszeit und Latenz der P300

An allen drei Untersuchten Elektroden liegt für die Kontrollprobanden eine signifikante Korrelation von Reaktionszeit und Latenz vor. Diese ist am ausgeprägtesten parietal (Elektrode Pz:  $r=.77$ ,  $p<.001$ ) und nimmt nach frontal ab (Elektrode Cz:  $r=.74$ ,  $p<.001$ ; Elektrode Fz:  $r=.40$ ,  $p=.004$ ). Die Zusammenhänge bleiben auch unter Einbezug des Faktors Alters signifikant. Bei Einschluss der Gruppe der Migräniker ergeben sich hinsichtlich des Zusammenhangs von Reaktionszeit und Latenz der P300 keine signifikanten oder auf Trendniveau liegenden Diagnose-Effekte.

#### 7.1.2 Elektrophysiologische Maße

In die statistischen Analysen wird Alter als kontinuierliche Variable in das Modell aufgenommen. Fände dazu analog die Darstellung der Grand Averages für die Probanden nach Lebensjahr statt, so würde das für jede zu beschreibende Gruppe, Elektrode und die

drei Läufe jeweils 13 (Altersrange 6-18 Jahre) überlagerte Kurven bedeuten ( $2*3*3*13=234!$ ). Zu Gunsten einer besseren Übersichtlichkeit (und dementsprechend einem gewissen Verlust an detaillierter Information) findet eine Einteilung in folgende, schon beschriebene Gruppen statt: jüngere (6-11 Jahre) und ältere (12-18 Jahre) Altersgruppe sowie die Diagnosegruppen: Kontrollen und Migräniker.

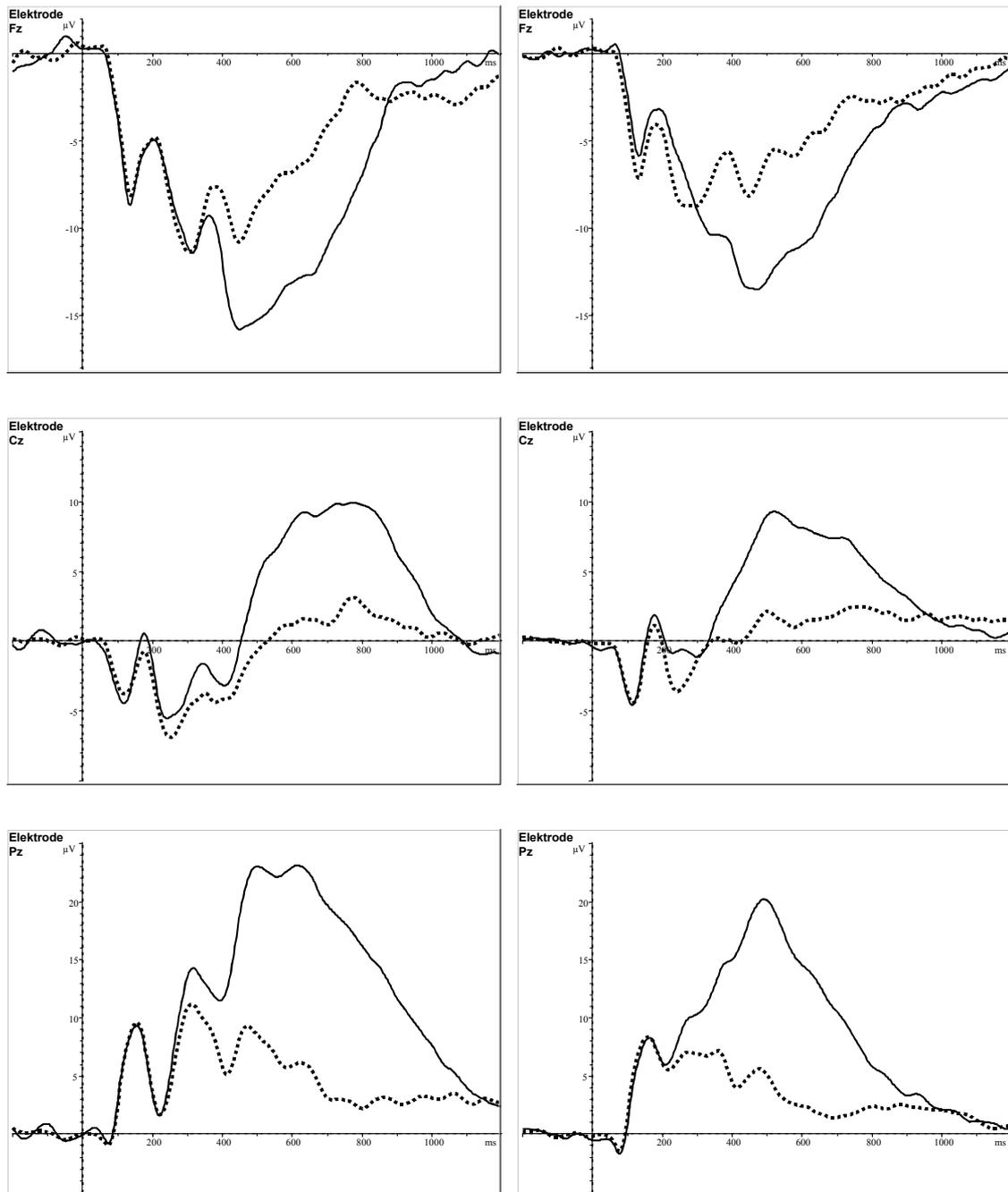
In Abbildung 7.5 finden sich in der linken Spalte die Grand Averages der jüngeren (6-11 Jahre) in der rechten Spalte die der älteren (12-18 Jahre) Kontrollprobanden.

Für beide Gruppen ist an allen drei gewählten Elektroden im Zeitfenster von 300-800 msec nach Reizpräsentation deutlich eine P300 zu erkennen. Bei den älteren trennt sich der Kurvenverlauf von Ziel- und Standardreiz zwischen 200-300 msec, bei den jüngeren geschieht dies nach ca. 400 msec. Bei den jüngeren Probanden ist der P300-Gipfel deutlich breiter, dies gilt besonders für die Elektroden Pz und Cz, zu Grunde liegt dem, eine größere Varianz in den individuellen Averages.

Die Auslenkung der Amplitude ist bei den Kindern ausgeprägter als bei den Jugendlichen, was besonders an den Elektroden Fz und Pz zu sehen ist.

An der für die Auswertung der P300 ‚klassischen‘ Elektrode Pz, ist der bei Erwachsenen typische Kurvenverlauf des EKP P300 auch bei den Jugendlichen (Altersgruppe 12-18 Jahre) zu finden. Die Komponenten P180, N200 und schließlich bei ca. 500 msec der P300 Gipfel (das im Vergleich zur Nomenklatur später auftreten der Komponenten ist auf das visuelle Stimulationsmateriel zurückzuführen, vgl. Kapitel 2).

Nicht so eindeutig gelingt die Zuordnung der Komponenten bei den Kindern (6-11 Jahre). Wie in anderen Studien (Henderson, McCulloch *et al.*, 2000; Mullis *et al.*, 1985; Polich *et al.*, 1990; Thomas und Nelson, 1996) zeigt sich vor der P300-Komponente ein zusätzlicher Gipfel. Während sich in der älteren Gruppe die Kurven von Standard- und Zielreiz nach der N200 trennen, kann man bei den Kindern eine deutliche Trennung der beiden Kurven erst bei etwa 300 msec verzeichnen. Die klar erkennbare P300-Komponente ist bei den Kindern zweigipflig.



Zielreiz —————; Standardreiz .....

**Abbildung 7.5. Grand Averages der Kontrollprobanden. In der linken Spalte finden sich die Kurven für die jüngere, in der rechten für die ältere Altersgruppe.**

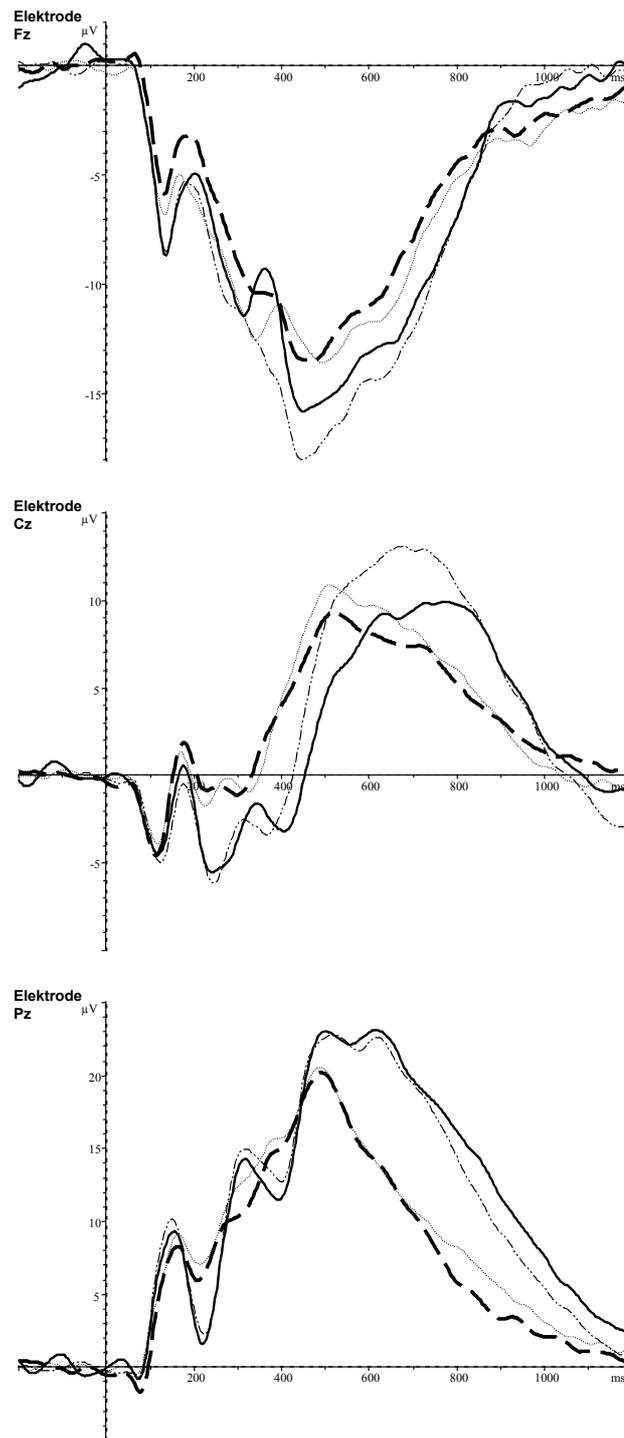
In Abbildung 7.6 sind die Kurven der Grandaverages für den ersten Lauf 1, jeweils separat für die beiden Alters- und Diagnosegruppen abgebildet.

Innerhalb der Altersgruppen zeigt sich eine deutliche Parallelität zwischen Kontrollprobanden und Migränikern die an den drei gewählten Elektroden unterschiedlich ausgeprägt ist (es wird ausschließlich die P300-Komponente beschrieben).

Frontal, an der Elektrode Fz ist die P300 bei den jüngeren Probanden in den beiden Diagnosegruppen sehr ähnlich, bei den älteren ist der Gipfel der Grand Averages mit ca.  $-18 \mu\text{V}$  um etwa  $3 \mu\text{V}$  ausgeprägter als bei den Kontrollprobanden, der zeitliche Verlauf unterscheidet sich jedoch nicht sichtbar.

An der Elektrode Cz ist die Auslenkung der P300-Komponente sowohl bei den jüngeren als auch die älteren Migränikern stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe, dies gilt besonders für die jüngeren Probanden. Die Kurvenverläufe der älteren Versuchsteilnehmer sind schmalgipfliger als die der jüngeren, dies gilt unabhängig von der Diagnose.

Die P300-Komponente an der Elektrode Pz erscheint in den Gruppen nahezu deckungsgleich. Bei den älteren Kontrollprobanden und älteren Migränikern ist ein Kurvenverlauf wie bei Erwachsenen zu sehen (s.o.), insbesondere bei der P300-Amplitude sind die Kurven kaum zu unterscheiden. Der bei den jüngeren Kontrollprobanden beschriebene zweigipflige Kurvenverlauf der P300-Amplitude (s.o.) tritt auch bei den jüngeren Migränikern auf.



Kontroll-jung: ———;      Migräniker-jung: - · - · - · ;  
 Kontrollen-alt: - - - - ,      Migräniker-alt: ········;

**Abbildung 7.6: Grand Averages der Kontrollprobanden und Migräniker, getrennt für die jüngere und die ältere Altersgruppe.**

### 7.1.2.1 Amplitude an der Elektrode Pz

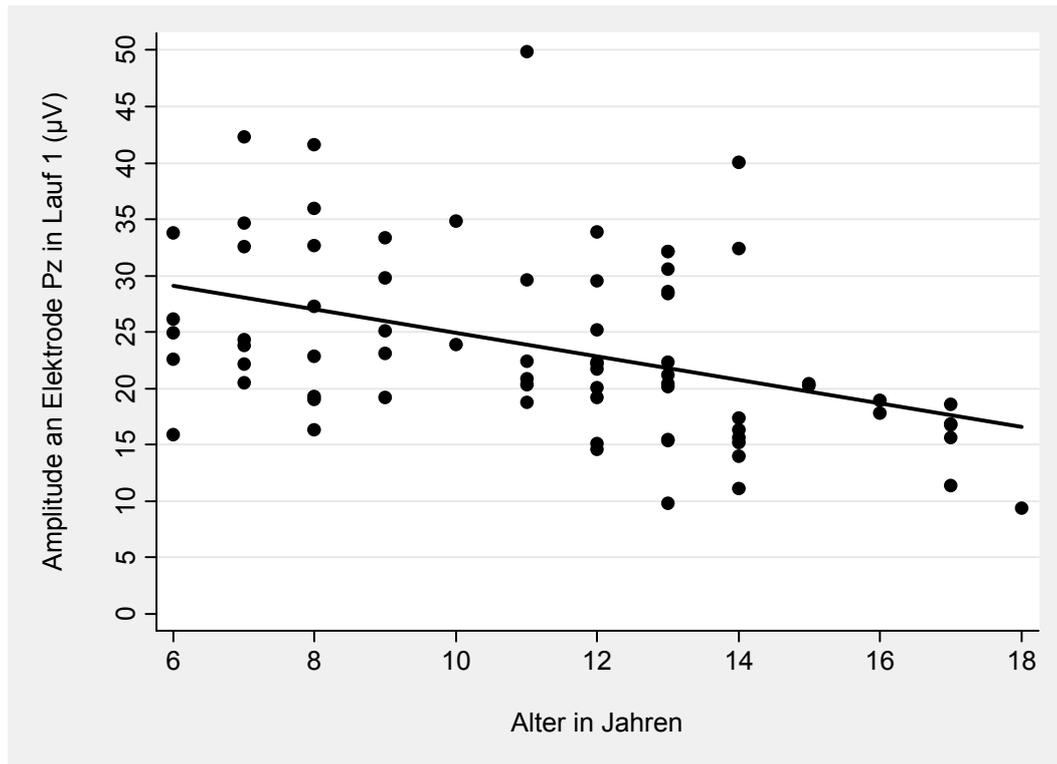
#### Kontrollen

Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen Alter und Amplitude der Elektrode Pz mittels einer linearen Regression untersucht (siehe Abbildung 7.7), je älter die Probanden, umso geringer ist die Ausprägung der Amplitude an der Elektrode Pz (siehe Tabelle 7.2).

**Tabelle 7.3: Deskriptive Darstellung der Amplitudenwerte in Lauf 1 für die Elektrode Pz getrennt nach Alters- und Diagnosegruppe**

Altersgruppe	Diagnose	Mw ( $\mu\text{V}$ )	Sd ( $\mu\text{V}$ )	Range ( $\mu\text{V}$ )	N
6-11 Jahre	Kontrollen	26.96	8.07	15.86 - 49.90	33
	Migräne	26.02	6.08	11.89 - 43.48	45
12-18 Jahre	Kontrollen	20.70	7.21	9.35 - 40.07	40
	Migräne	21.36	6.82	10.88 - 33.26	33

Die Regressionsgleichung ist höchst signifikant [ $R^2=.161$ ;  $p<.001$ ;  $F(1,71)=14.87$ ; Standardfehler der Schätzung =7.491]. Alter korreliert mit der Amplitude an Pz mit  $r=-.416$ . Dies bedeutet eine Abnahme der Amplitude von  $-1.045 \mu\text{V}$  pro Lebensjahr. Das Bayesianische Informationskriterium beträgt 507.72.



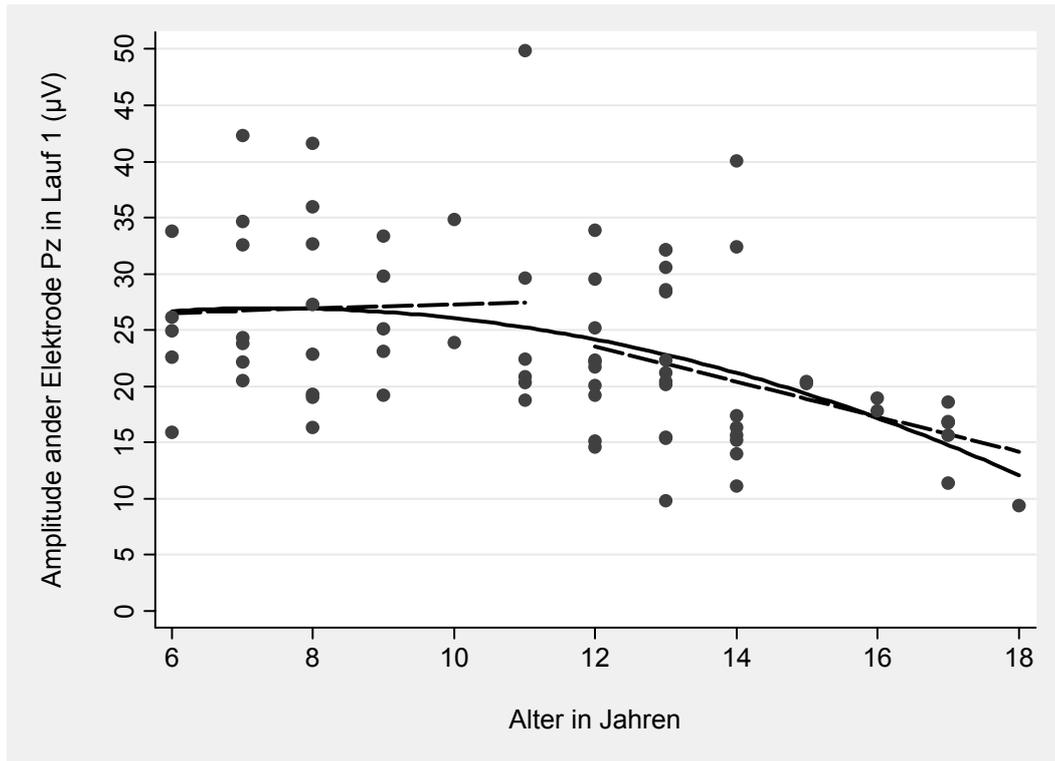
**Abbildung 7.7: Amplitude an der Elektrode Pz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter für die Kontrollprobanden, mit linearer Regressionsgeraden.**

Die Regressionsgeraden für die jüngere und ältere Gruppe unterscheiden sich auf Trendniveau [ $F(81,69) = 2.88$ ;  $p = .094$ ], während die Steigung der Regressionsgeraden bei den 6-11-jährigen  $0.187 \mu\text{V}/\text{Lebensjahr}$  beträgt, liegt sie bei den älteren bei  $-1.560 \mu\text{V}$  pro Lebensjahr (siehe Abbildung 7.8). Der Zuwachs an Varianzaufklärung liegt im Vergleich zur Gesamtregression bei 1.4% [ $R^2 = .175$ ;  $p = .001$ ;  $F(3,69) = 6.09$ ; Standardfehler der Schätzung = 7.430]. Das Bayesianische Informationskriterium für das Modell ist 513.02.

Auch mittels der quadratischen Schätzung (siehe Abbildung 7.8) wird nur unerheblich mehr Varianz aufgeklärt [ $R^2 = .182$ ;  $p < .001$ ;  $F(2,70) = 8.99$ ; Standardfehler der Schätzung = 7.401]. Das Bayesianische Informationskriterium liegt bei 509.20.

Somit wird als Modell für die Gesamtgruppe die lineare Regression gewählt (für eine Erläuterung des Bayesianischen Informationskriteriums siehe Kapitel 6.6).

Auch unter Ausschluss des einzelnen Ausreißerwertes bei den 11-jährigen wird dasselbe Modell gewählt. Weiterhin unterscheidet sich die Regressionsgleichung nur minimal, so dass auf einen Ausschluss dieses Probanden verzichtet wurde.



**Abbildung 7.8: Amplitude an der Elektrode Pz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter, Kontrollprobanden. Die Graphen stellen die quadratische Schätzung und die lineare Regression mit dem Zusatzfaktor Altersgruppe dar.**

### Gesamtgruppe

In einem nächsten Schritt wurden die Migräniker in die Analyse eingeschlossen. Das Gesamtmodell ist höchst signifikant [ $R^2=.157$ ;  $p<.001$ ;  $F(3,147)=10.31$ , Standardfehler der Schätzung=6.855]. Der Alterseffekt bleibt weiterhin eine signifikante Einflussgröße [ $F(1,147)=17.56$ ;  $p<.001$ ], während weder Diagnose noch die Diagnose\*Alters-Interaktion Signifikanzniveau erreichen (siehe Abbildung 7.9 und Tabelle 7.3).

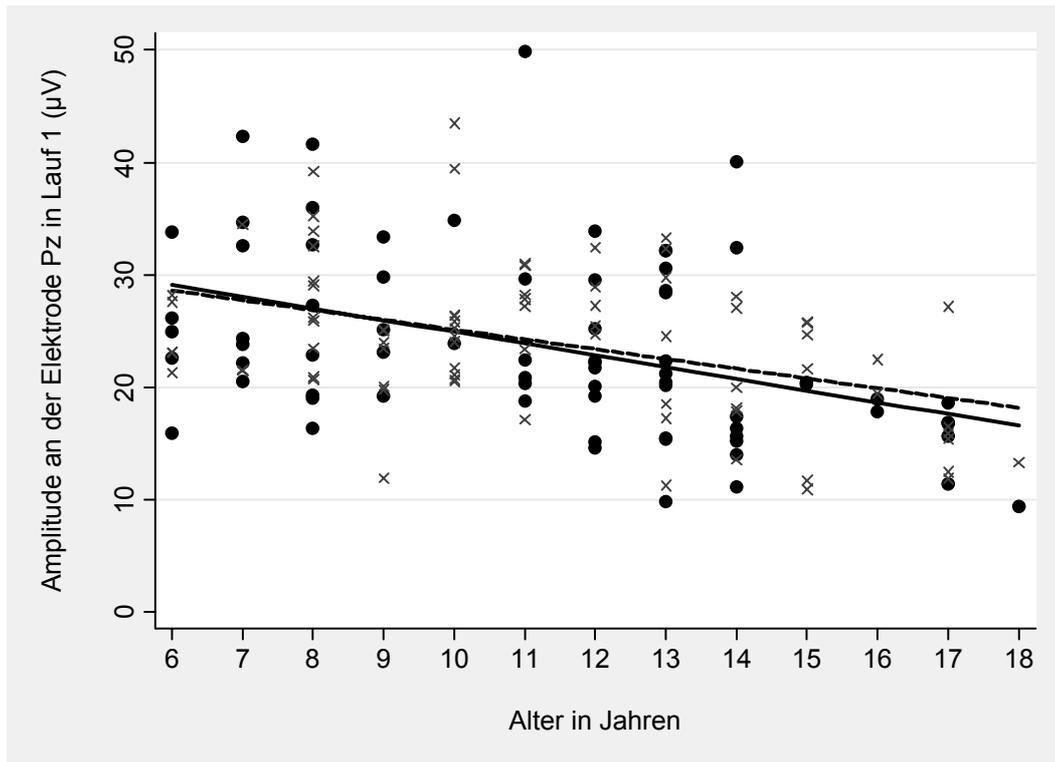


Abbildung 7.9: Amplitudenwerte an der Elektrode Pz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter, getrennt für die beiden Diagnosegruppen (Kontrollen: ●, —; Migräniker: x, - - -).

### 7.1.2.2 Amplitude an der Elektrode Cz

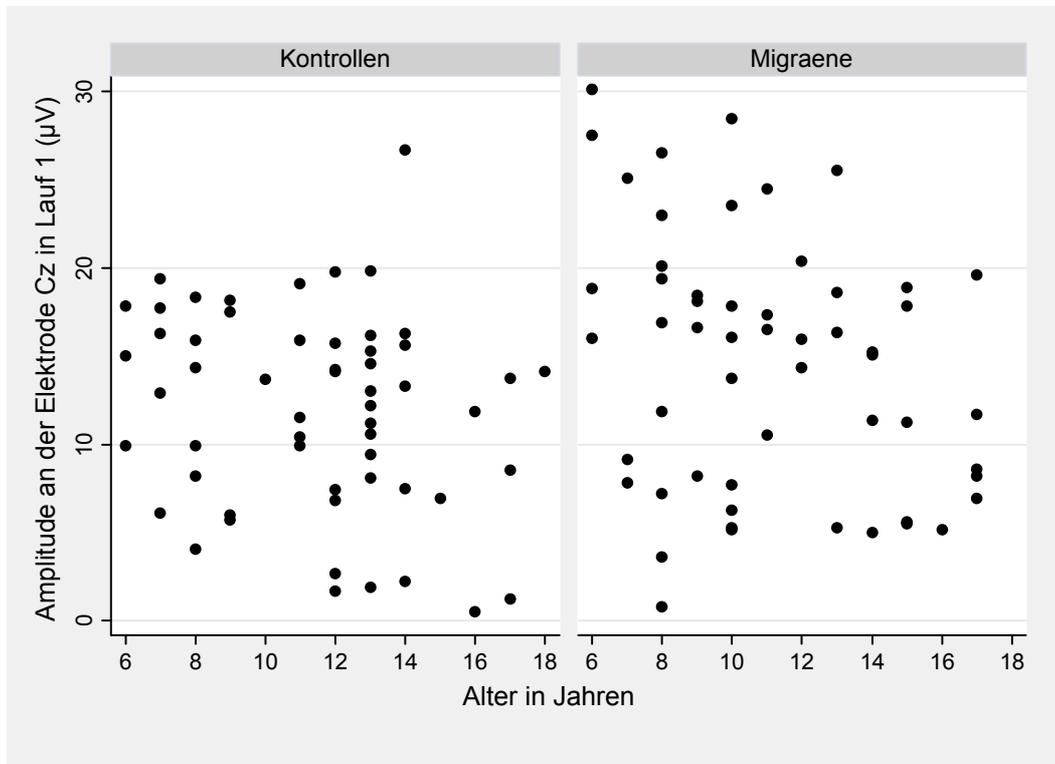
#### Kontrollen

Das Regressionsmodell für die Kontrollprobanden mit der abhängigen Variablen Amplitude an der Elektrode Cz und dem Prädiktor Alter erreichte für keine der Schätzungen (linear, quadratisch und linear mit Zusatzfaktor Altersgruppe) Signifikanzniveau, siehe Abbildung 7.10 und Tabelle 7.4.

Tabelle 7.4: Deskriptive Darstellung der Amplitudenwerte in Lauf 1 für die Elektrode Cz getrennt nach Alters- und Diagnosegruppe

Altersgruppe	Diagnose	Mw (µV)	Sd (µV)	Range (µV)	N
6-11 Jahre	Kontrollen	13.09	4.77	4.08 - 19.39	24
	Migräne	15.71	7.89	.82 - 30.11	33
12-18 Jahre	Kontrollen	11.05	6.16	.53 - 26.70	32
	Migräne	12.85	6.00	4.99 - 25.53	22

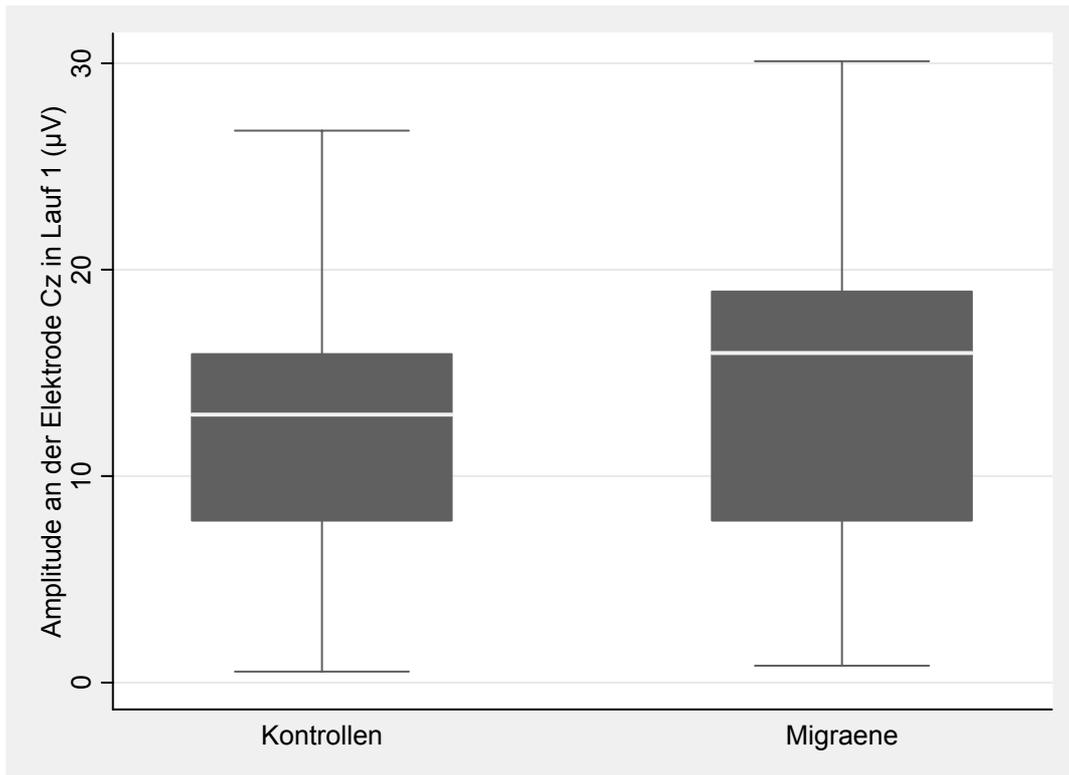
Dem zur Folge wird eine Varianzanalyse mit dem Gruppierungsfaktor Diagnose zum Vergleich der Variable Amplitude an der Elektrode Cz im ersten Lauf herangezogen.



**Abbildung 7.10: Amplitude an der Elektrode Cz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter, getrennt für die beiden Diagnosegruppen**

### Gesamtgruppe

Da die Voraussetzung der Varianzhomogenität bei vorliegender Variable verletzt ist, wird auf den nonparametrischen Kruskal-Wallis-Test zurückgegriffen. Die Amplitude an der Elektrode Cz ist bei der Kontrollgruppe niedriger als bei den Migränikern [ $H=3.800$ ,  $df=1$ ;  $p=.051$ ]. Wird das Ausschlusskriterium von  $\pm 2$  Standardabweichungen von Diagnosegruppen-Mittelwert herangezogen, erreicht der Unterschied nur noch Trendniveau [ $H=3.409$ ,  $df=1$ ;  $p=.065$ ], siehe Abbildung 7.11.



**Abbildung 7.11: Amplitudenwerte an der Elektrode Cz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter, getrennt für die beiden Diagnosegruppen**

### 7.1.2.3 Amplitude an der Elektrode Fz

#### **Kontrollen**

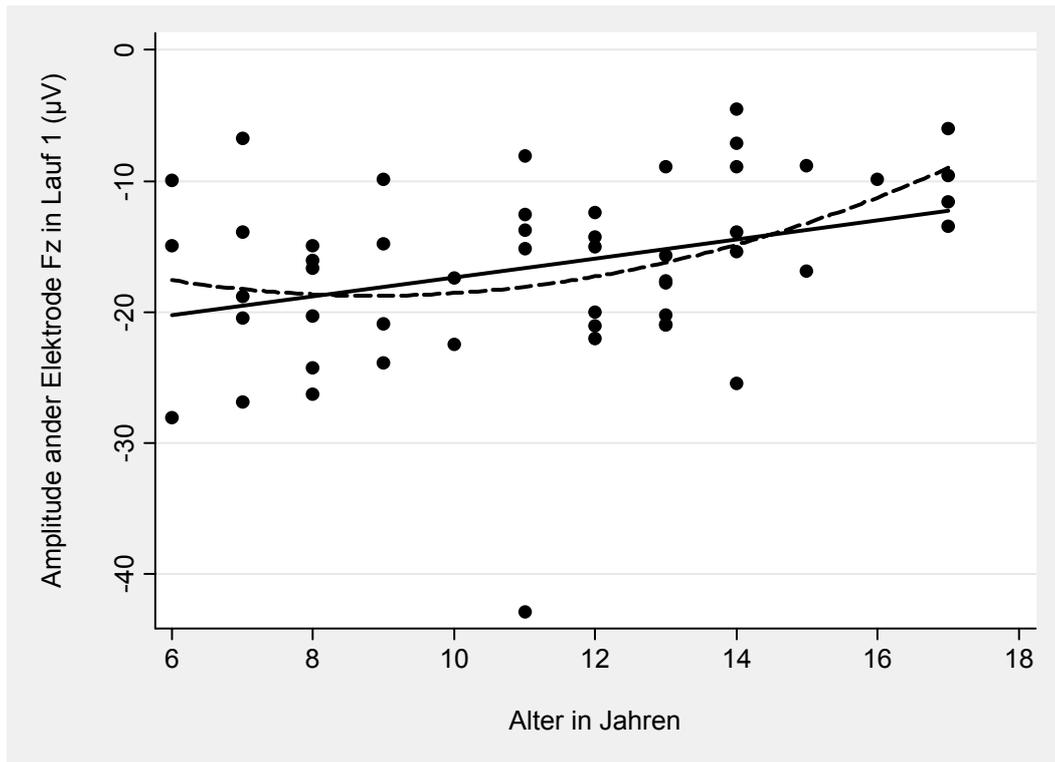
Es ergibt sich mittels linearer Regression ein signifikanter Einfluss des Alters auf die abhängige Variable Amplitude an der Elektrode Fz [ $R^2=.094$ ,  $p=.016$ ;  $F(1,49)= 6.19$ ; Standardfehler der Schätzung =6.598)], siehe Abbildung 7.12 und Tabelle 7.5. Das Bayesianische Informationskriterium beträgt 343.01. Auffällig ist ein Ausreißer bei den 11-jährigen, der jedoch keinen übermäßig starken Einfluss auf die Gleichung ausübt (eine Regression ohne diesen Probanden unterscheidet sich nur minimal von der Ausgangsrechnung). Die Korrelation von Alter und Amplitude an der Elektrode Fz liegt bei  $r=.335$ . Die Abnahme der Amplitude beträgt  $0.724 \mu\text{V}$  pro Lebensjahr [ $F(1,49)=6.19$ ;  $p=.016$ ].

**Tabelle 7.5: Deskriptive Darstellung der Amplitudenwerte in Lauf 1 für die Elektrode Fz getrennt nach Alters- und Diagnosegruppe**

Altersgruppe	Diagnose	Mw ( $\mu\text{V}$ )	Sd ( $\mu\text{V}$ )	Range ( $\mu\text{V}$ )	N
6-11 Jahre	Kontrollen	-18.39	7.74	-42.87 – (-6.74)	25
	Migräne	-20.20	5.48	-31.55 – (-7.39)	38
12-18 Jahre	Kontrollen	-14.56	5.57	-25.44 – (-4.51)	26
	Migräne	-15.35	5.94	-27.92 – (-5.57)	26

Wie auch an der Elektrode Pz unterscheiden sich die Steigungen der Regressionsgeraden für die beiden unterschiedlichen Altersgruppen auf Trendniveau ( $p=.098$ ). Der Zuwachs an Varianzaufklärung liegt im Vergleich zur Gesamtregression bei 1.6% [ $R^2=.110$ ;  $p=.038$ ;  $F(3,47)=3.05$ ; Standardfehler der Schätzung =6.542], Bayesianisches Informationskriterium = 347.87. Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt bei den jüngeren Kontrollprobanden  $-0.196 \mu\text{V}/\text{Lebensjahr}$ , bei den älteren  $1.665 \mu\text{V}/\text{Lebensjahr}$ .

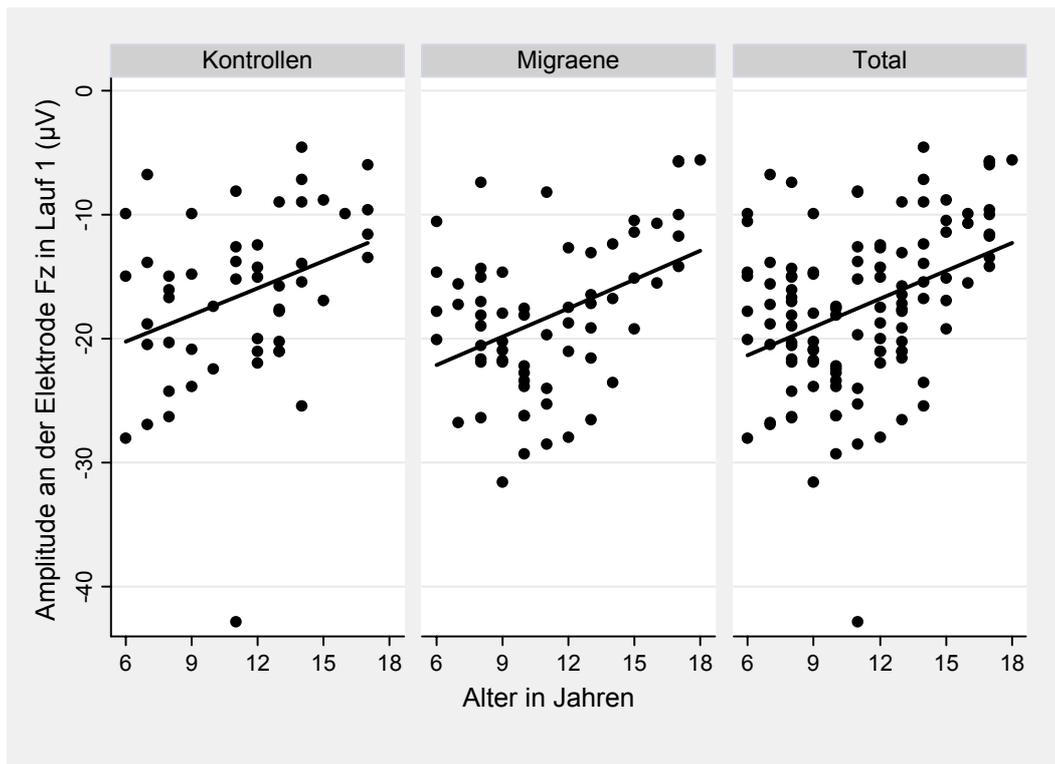
Mittels der quadratischen Schätzung (siehe Abbildung 7.12) wird (wiederum im Vergleich zur Gesamtregression) 2.9% mehr Varianz aufgeklärt [ $R^2=.123$ ;  $p=.016$ ;  $F(2,48)=4.52$ ; Standardfehler der Schätzung =6.491]. Das Bayesianische Informationskriterium wird mit 344.21 beziffert, somit ist an der Elektrode FZ wie auch bei der Analyse der abhängigen Variablen Amplitude an den Elektrode Pz das lineare Modell zu präferieren.



**Abbildung 7.12: Amplitudenwerte an der Elektrode FZ in Lauf 1, in Bezug auf das Alter, Kontrollgruppe; die Graphen stellen die lineare und quadratische Schätzung dar.**

### Gesamtgruppe

Auch bei dieser Analyse zeigt sich kein signifikanter Einfluss des Faktors Diagnose oder eine signifikante Diagnose\*Alters-Interaktion. Das Gesamtmodell [ $R^2=.133$ ,  $p<.001$ ;  $F(3,111)=6.84$ ; Standardfehler der Schätzung=6.082] und der Faktor Alter [ $F(1,111)=7.30$ ;  $p=.008$ ] sind wie in der Analyse mit Kontrollprobanden höchst signifikant (siehe Abbildung 7.13).



**Abbildung 7.13: Amplitude an der Elektrode Fz in Beziehung zum Alter, getrennt nach Diagnosegruppe, inklusive linearer Regressionsgerade.**

#### ***7.1.2.4 Latenz an der Elektrode Pz***

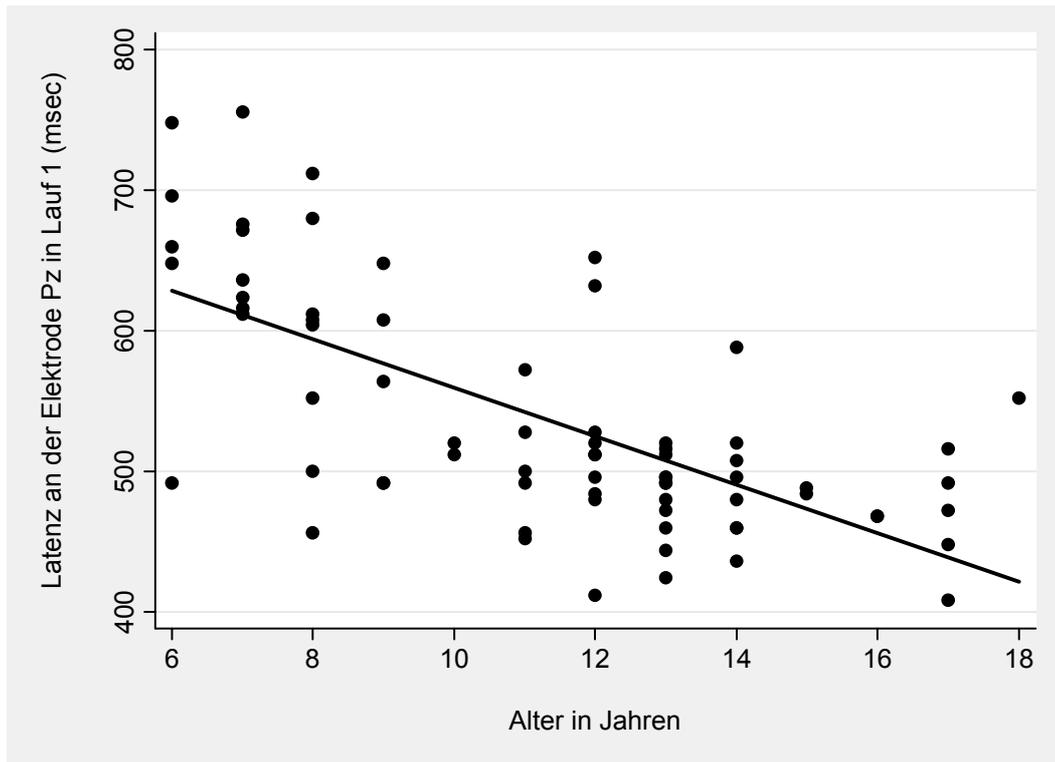
In Tabelle 7.6 sind deskriptive Maße für die einzelnen Latenzwerte an den Elektroden Pz, Cz und Fz in Lauf 1, getrennt für Kontrollen und Migräniker in den beiden Altersgruppen dargestellt.

**Tabelle 7.6: Deskriptive Darstellung der Latenzwerte in Lauf 1 für die Elektrode Pz, Cz und Fz; getrennt nach Alters- und Diagnosegruppe**

Elektrode	Altersgruppe	Diagnose	Mw (msec)	Sd (msec)	Range (msec)	N
Pz	6-11 Jahre	Kontrollen	587.76	87.49	452 - 756	33
		Migräne	553.78	82.58	444 - 832	45
	12-18 Jahre	Kontrollen	494.40	49.40	408 - 652	40
		Migräne	470.79	44.41	364 - 536	33
Cz	6-11 Jahre	Kontrollen	650.67	119.05	472 - 864	24
		Migräne	630.30	111.53	452 - 868	33
	12-18 Jahre	Kontrollen	531.62	60.81	448 - 680	32
		Migräne	514.73	71.86	384 - 672	22
Fz	6-11 Jahre	Kontrollen	533.12	97.87	400 - 712	25
		Migräne	529.89	106.63	332 - 824	38
	12-18 Jahre	Kontrollen	499.54	86.64	424 - 788	26
		Migräne	459.69	59.29	344 - 536	26

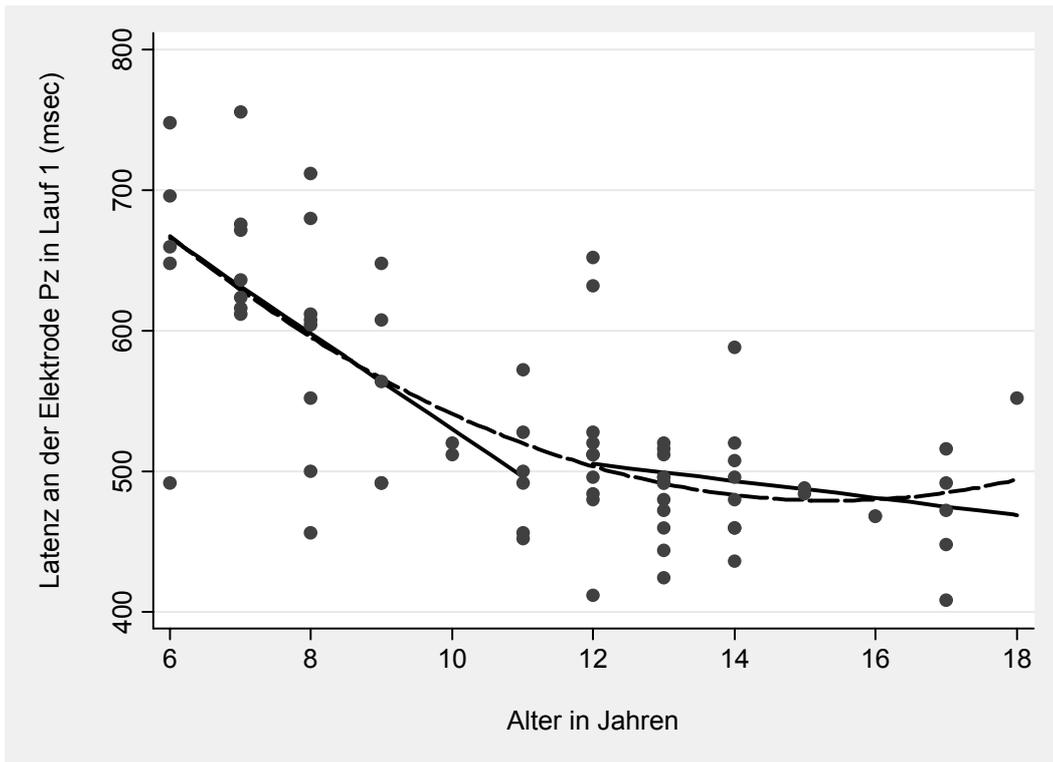
### Kontrollen

Die Regression mit der abhängigen Variable Latenz an Elektrode Pz ist höchst signifikant [ $R^2=.447$ ,  $p<.001$ ;  $F[1,71]$ , Standardfehler der Schätzung=61.823]. Die jüngeren Probanden weisen signifikant längere Latenzen als die älteren auf, die Steigung der Regressionsgerade beträgt -17.210, was der jährlichen Abnahme der Latenz in msec entspricht. Alter und Latenz korrelieren zu  $r=-.674$  ( $p<.001$ ), siehe Abbildung 7.14 und Tabelle 7.6. Das Bayesianische Informationskriterium wird mit 815.86 beziffert.



**Abbildung 7.14: Latenz an der Elektrode Pz im ersten Lauf in Bezug auf das Alter, mit linearer Regressionsgeraden.**

Die Steigung der Regressionsgeraden der beiden untersuchten Altersgruppen ist signifikant verschieden ( $p < .001$ ). Bei den 6-11-jährigen liegt eine Abnahme von 33.963 msec/Lebensjahr vor, diese Abnahme beträgt bei den Jugendlichen nur noch -6.070 msec/Lebensjahr [ $R^2 = .516$ ,  $p < .001$ ;  $F(3,69) = 26.62$ ; Standardfehler der Schätzung = 57.819]. Der Gewinn an Varianzaufklärung in Bezug auf das Gesamtmodell beträgt somit 6.9% (siehe Abbildung 7.15), das Bayesianische Informationskriterium wird mit 812.58 beziffert. Auch die quadratische Gleichung (siehe Abbildung 7.15) erweist sich als höchst signifikant [ $R^2 = .521$ ,  $p < .001$ ;  $F(2,70) = 40.11$ ; Standardfehler der Schätzung = 57.561]. Die Regressionsgleichung lautet:  $Y_{LaPz} = 985.177 - 65.840 \cdot \text{Alter} + 2.142 \cdot \text{Alter}^2$ . Das Bayesianische Informationskriterium beträgt 808.69, damit wird die quadratische Gleichung zur Analyse der Gesamtgruppe herangezogen.



**Abbildung 7.15: Latenz an der Elektrode Pz im ersten Lauf in Bezug auf das Alter. Die Graphen stellen die linearen Regressionsgeraden getrennt für die beiden Altersgruppen (—) und die quadratische Schätzung (— —) dar.**

### Gesamtgruppe

Bei Einschluss der Probanden mit Migräne bleibt das quadratische Gesamtmodell weiterhin signifikant [ $R^2=.503$ ;  $p<.001$ ;  $F(5,145)=31.41$ , Standardfehler der Schätzung=57.659]. Die einzig signifikante Einflussgröße in diesem Modell bildet der Faktor Alter [ $F(2,145)=39.97$ ;  $p<.001$ ], während der Faktor Diagnose oder eine Alters\*Diagnose Interaktion kein Signifikanz- oder Trendniveau erreichen (siehe Abbildung 7.16).

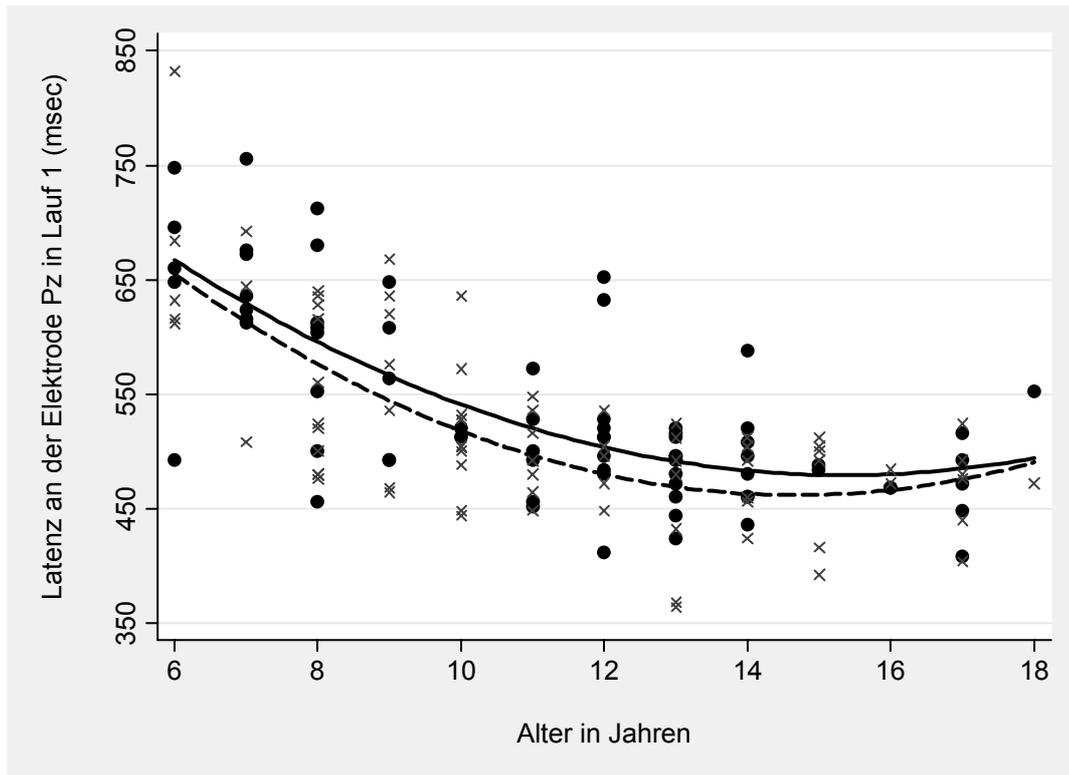


Abbildung 7.16: Latenz an der Elektrode Pz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter mit quadratischer Regressionskurve, getrennt für Kontrollprobanden (• und —) und Migräniker (x und - - -).

### 7.1.2.5 Latenz an der Elektrode Cz

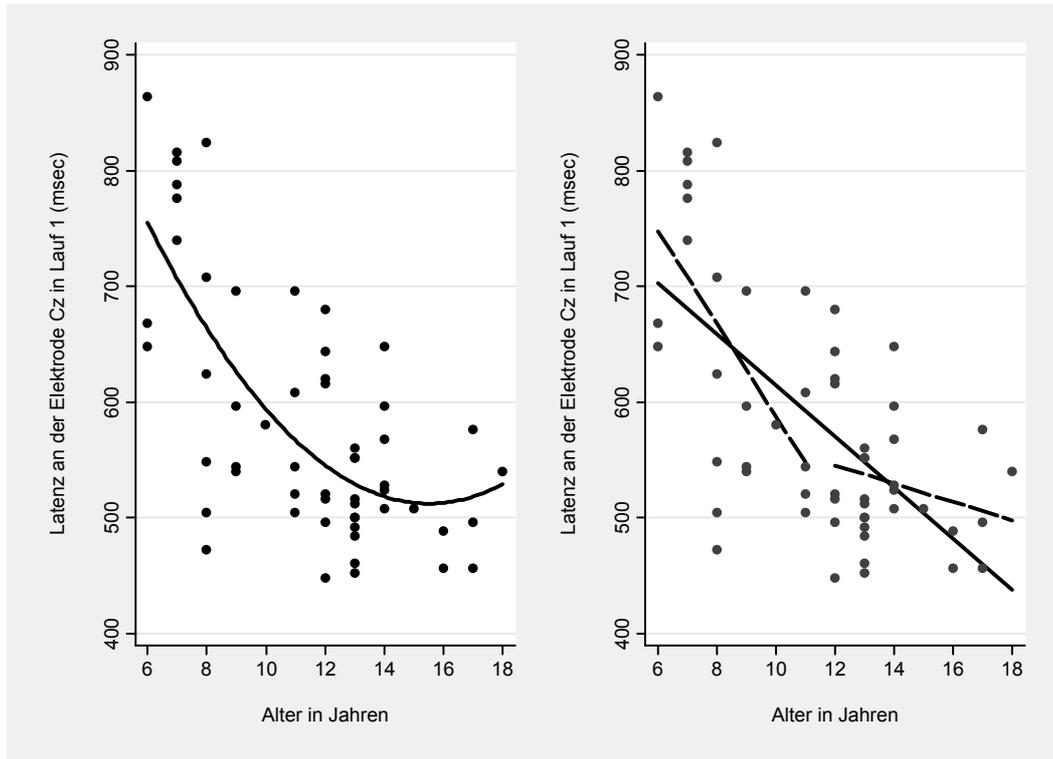
#### Kontrollen

Im ersten Lauf nimmt die Latenz an der Elektrode Cz signifikant mit dem Alter ab [ $R^2=.409$ ;  $p<.001$ ;  $F(1,54)=39.00$ ; Standardfehler der Schätzung=82.63]. Die Abnahme beträgt pro Lebensjahr 22.13 msec (siehe Abbildung 7.17), das Bayesianische Informationskriterium liegt bei 659.34. Die Korrelation von Latenz an der Elektrode Cz und dem Alter beträgt  $r=-.648$ .

Betrachtet man die Altersgruppen getrennt, so zeigt sich wie an der Elektrode Pz auch hier eine signifikant unterschiedliche Steigung der Regressionsgeraden zwischen den beiden Altersgruppen (-40.142 msec/Lebensjahr bei den jüngeren vs -7.953 msec/Lebensjahr bei den älteren Kontrollprobanden;  $p<.001$ ). Sowohl mit diesem Modell als auch mit der quadratischen Schätzung wird deutlich mehr Varianz als im linearen Gesamtmodell aufgeklärt [lineare Regression mit 2 Altersgruppen:  $R^2=.452$ ;  $p<.001$ ;  $F(3,52)=16.15$ ;

Standardfehler der Schätzung =79.50; quadratische Regression:  $R^2=.472$ ;  $p<.001$ ;  $F(2,53)=25.58$ ; Standardfehler der Schätzung =78.08]. Die quadratische Gleichung wird wie folgt angegeben:  $Y_{LaCz} = 1157.876 - 83.229 * \text{Alter} + 2.682 * \text{Alter}^2$

Während in der um den Faktor Altersgruppe erweiterten linearen Regression das Bayesianische Informationskriterium 660.96 beträgt, liegt es in der quadratischen Gleichung bei 655.97 und ist somit vorzuziehen.



**Abbildung 7.17: Latenz an der Elektrode Cz im ersten Lauf in Bezug auf das Alter; in der linken Abbildung ist quadratische Regressions-schätzungen eingetragen. In der rechten Abbildung werden die linearen Regressionsgeraden für die gesamte Kontrollgruppe ( — ) und die beiden Altersgruppen ( - - - ) dargestellt.**

### Gesamtgruppe

Die gewählte Analyse der abhängigen Variable Latenz an der Elektrode Cz und Alter als quadratischer Einflussgröße sowie dem Gruppierungsfaktor Diagnose ist in der Gesamtgruppe signifikant [ $R^2=.449$ ;  $p<.001$ ;  $F(5,105)=18.92$ , Standardfehler der Schätzung=81.259]. Wiederum zeigt sich Alter als signifikante Einflussgröße [ $F(2,105)=23.62$ ;  $p<.001$ ]. Es ergibt sich weder für den Hauptfaktor Diagnose noch für

eine Diagnose\*Alters-Interaktion Effekte die Signifikanz – oder aber auch Trendniveau erreichen, siehe Abbildung 7.18.

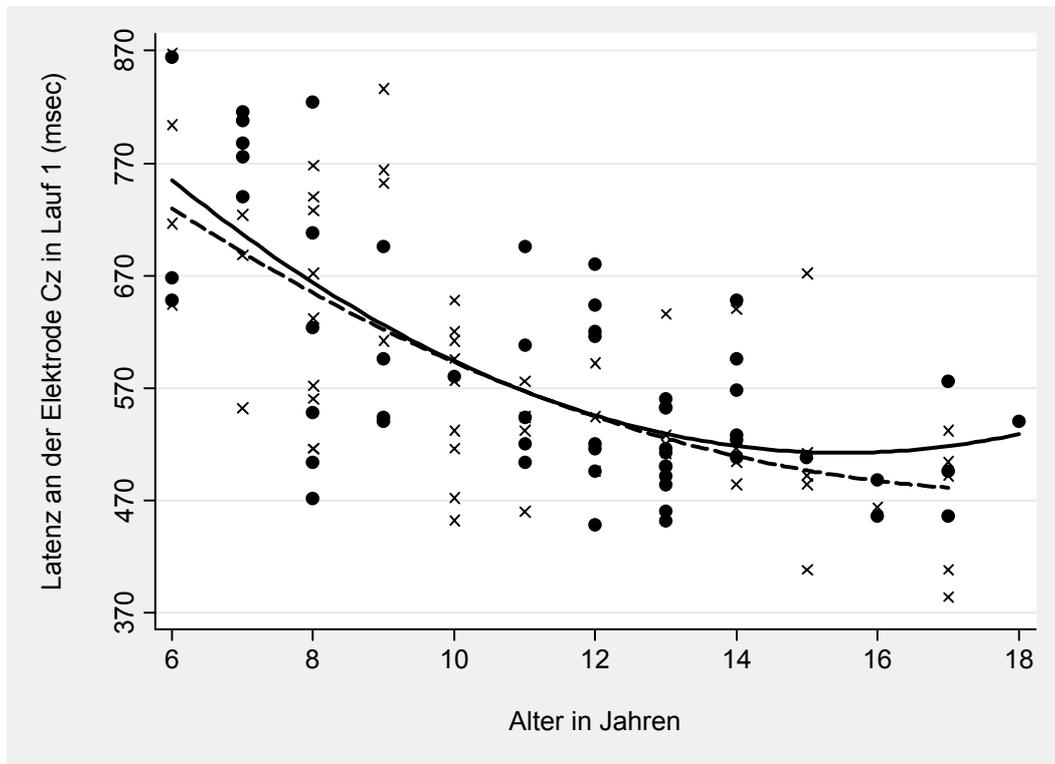


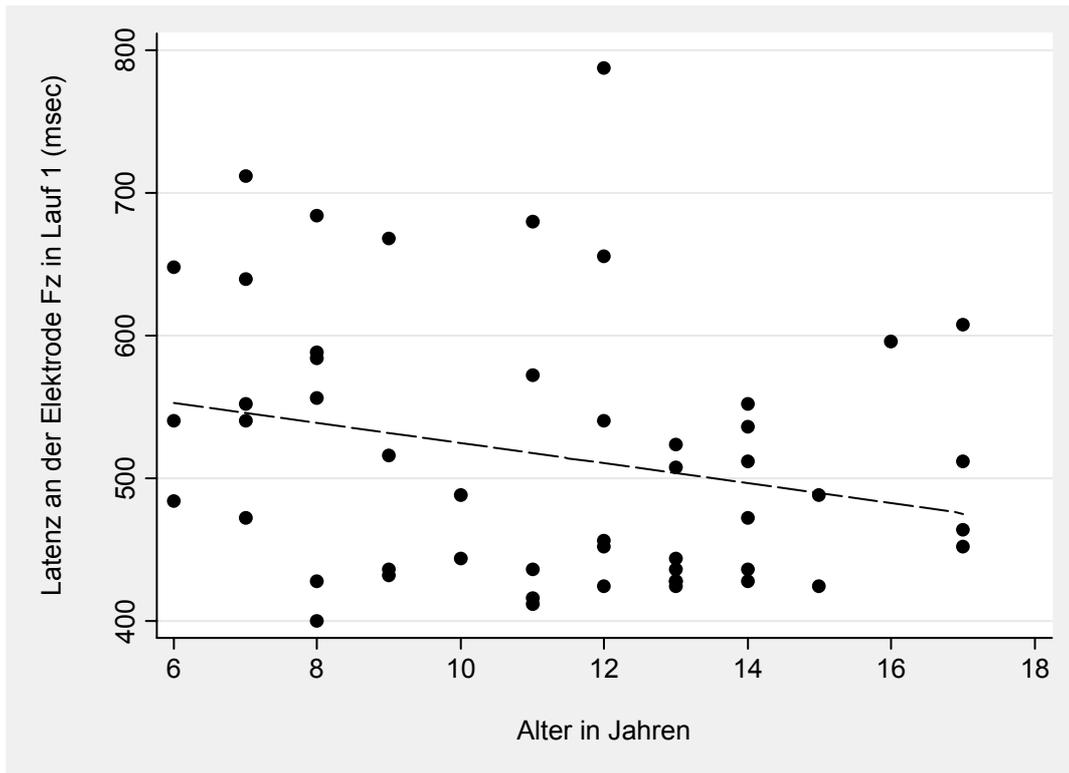
Abbildung 7.18 Latenz an Elektrode Cz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter. Die Regressionsgeraden sind getrennt für die zwei Diagnosegruppen eingetragen (Kontrollen: ●, —; Migräniker: x, - - -).

### 7.1.2.6 Latenz an der Elektrode Fz

#### Kontrollen

Der Zusammenhang zwischen Alter und Latenz an der Elektrode Fz liegt lediglich auf Trend-Niveau [ $R^2=.040$ ;  $p=.086$ ;  $F(1,49)=3.08$ ; Standardfehler der Schätzung=91.071]. Die Abnahme der Latenz liegt bei -7.054 msec pro Lebensjahr (siehe Abbildung 7.19), die Korrelation von Alter und Latenz an der Elektrode Fz beträgt  $r=.243$ .

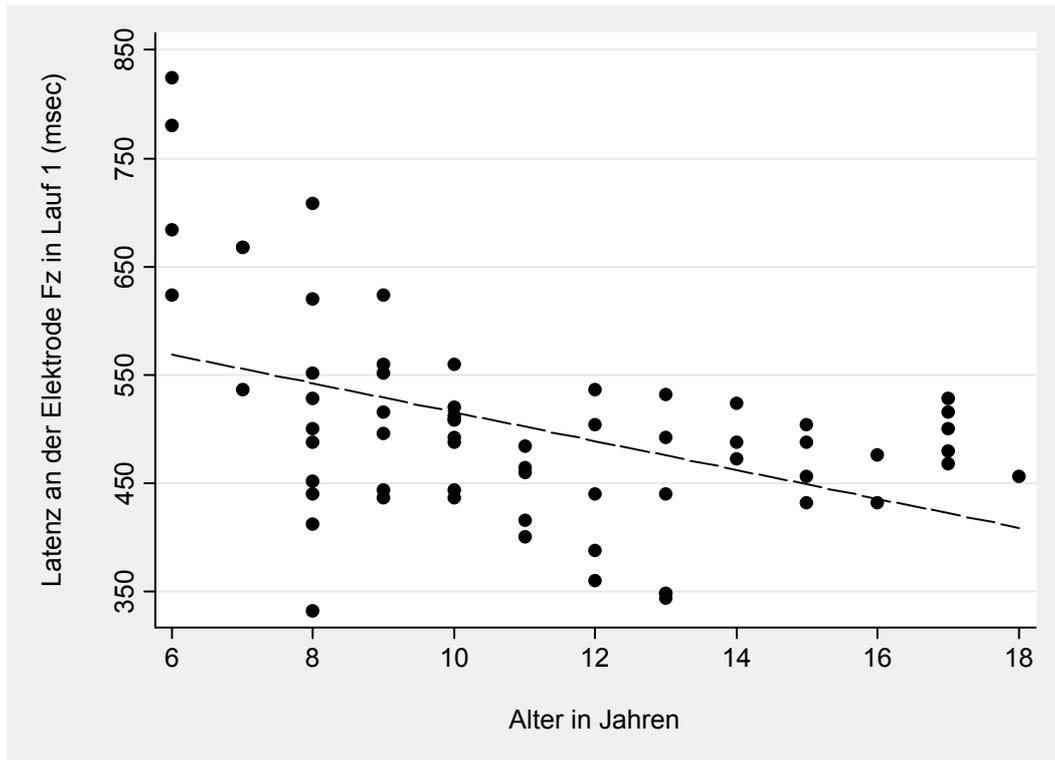
Die Gleichung mit dem zusätzlichen Faktor Altersgruppe und die quadratische Schätzung verfehlten sowohl das Signifikanz- als auch das Trend-Niveau. Auch auf Grund des Bayesianischen Informationskriteriums wird für die folgende Auswertung das einfache lineare Modell verwendet.



**Abbildung 7.19: Latenz an der Elektrode Fz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter mit linearer Regressionsgeraden, Kontrollen.**

### Gesamtgruppe

Das Modell in welches die Probanden mit Migräne zusätzlich aufgenommen werden, erreicht Signifikanzniveau [ $R^2=.125$ ;  $p<.001$ ;  $F(3,111)=6.43$ ; Standardfehler der Schätzung=88.597]. Während der Hauptfaktor Diagnose und die Diagnose\*Alters-Interaktion keine signifikanten Einflussgrößen für die abhängige Variable Latenz an Elektrode Fz in Lauf 1 darstellen, liegt der Einfluss des Alters auf Trendniveau [ $F(1,111)=3.25$ ;  $p<.074$ ], siehe Abbildung 7.20 und Tabelle 7.6.



**Abbildung 7.20: Latenz an der Elektrode Fz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter mit linearer Regressionsgeraden, Migräniker.**

Da die lineare Regression der Kontrollgruppe nur auf Trendniveau liegt, wurde auch eine Varianzanalyse ohne Einbezug des Alters durchgeführt. Die beiden Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Latenz an Elektrode Fz weder auf Signifikanz- noch auf Trendniveau.

### 7.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Entwicklung der P300

Es zeigte sich, dass den jüngeren Kontrollprobanden mehr Fehler unterliefen als den älteren. Bei den Kindern in der Altersgruppe von 12- 18 Jahren ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen. In der jüngeren Altersgruppe (6-11 Jahre) traten bei den Kontrollen auf Trendniveau mehr Fehler als bei den Migränikern ( $p=.084$ ) auf.

In Tabelle 7.7 werden die Regressionsgleichungen für die Kontrollgruppe der vorangegangenen Analysen tabellarisch dargestellt. Bezüglich der Kontrollgruppe wurde bei allen untersuchten abhängigen Variablen – bis auf die Amplitude an der Elektrode Cz – eine Altersabhängigkeit auf Signifikanz- oder Trendniveau festgestellt (siehe Tabelle 7.7).

Betrachtet man ausschließlich die Modelle welche Signifikanzniveau erreichen, so ergeben sich sowohl für die Reaktionszeit als auch für die Latenzen ein quadratischer Zusammenhang mit dem Alter. Je älter die Probanden umso kürzer ist ihre Reaktionszeit bzw. Latenz. Die Korrelation von Reaktionszeit und Latenz liegt zwischen  $r=.769$  an der Elektrode Pz,  $r=.740$  an der Elektrode Cz und  $r=.400$  an der Elektrode Fz.

Für die Amplitudenwerte erwies sich jeweils die einfache lineare Regression als das passendste Modell. Je jünger die Probanden umso ausgeprägter ist die Auslenkung der Amplitude.

Bei der Erweiterung der Stichprobe um die Gruppe der Migräniker kann bei keinem der Modelle, welche den Prädiktor Alter im Modell aufgenommen haben, ein auf Signifikanz- oder Trendniveau liegender Einfluss des Faktors Diagnose festgestellt werden.

Lediglich im Mittelwertsvergleich der Amplitude an der Elektrode Cz liegen die Werte der Migräniker signifikant höher, als die der Kontrollen. Bei Ausschluss eines Ausreisserwertes liegt der Unterschied nur noch auf Trendniveau.

**Tabelle 7.7: Regressionsgleichungen für die abhängigen Variablen Reaktionszeit, Amplitude und Latenz an den Elektroden PZ, Fz und CZ (Kontrollprobanden)**

	Regressionsgleichung in Lauf 1 Kontrollgruppe			Einfluss des Faktors Diagnose
<b>Reaktionszeit</b>	$Y_{RT} =$	1.043 - 0.071 * Alter + 0.002 * Alter <sup>2</sup>	p<.001	n.s.
<b>Amplitude an Elektrode Pz</b>	$Y_{AmPz} =$	35.371 - 1.045 * Alter	p<.001	n.s.
<b>Amplitude an Elektrode Cz</b>	$Y_{AmCz} =$	16.136 - 0.368 * Alter	p=.130	Kon < Mig, p=.051*
<b>Amplitude an Elektrode Fz</b>	$Y_{AmFz} =$	24.579 + 0.724 * Alter	p=.016	n.s.
<b>Latenz an Elektrode Pz</b>	$Y_{LaPz} =$	985.177 - 65.840 * Alter + 2.142 * Alter <sup>2</sup>	p<.001	n.s.
<b>Latenz an Elektrode Cz</b>	$Y_{LaCz} =$	1157.876 - 83.229 * Alter + 2.682 * Alter <sup>2</sup>	p<.001	n.s.
<b>Latenz an Elektrode Fz</b>	$Y_{LaFz} =$	595.255 - 7.054 * Alter	p=.086	n.s.

\*ohne Ausreißer p=.065

## 7.2 Habituation der P300

In Analogie zur Auswertung der Daten von Lauf 1 findet auch in Bezug auf die Habituation zuerst die nonparametrische Analyse der Fehlerhäufigkeit statt. In Anschluss daran werden die parametrischen Analysen vorgenommen.

Um mögliche Habituationseffekte in den drei Läufen zu erfassen wurde für jeden Versuchsteilnehmer für die abhängigen Variablen ein individueller Steigungskoeffizient berechnet, welcher als Habituationsmaß verwendet wird (Kapitel 6.6). Wie in den Analysen zu Lauf 1 wird an Hand der Daten der Kontrollprobanden für jede der sieben abhängigen Variablen (individueller Steigungskoeffizient der Reaktionszeit, der Amplitude an der Elektrode Pz, Cz und Fz sowie der Latenz an der Elektrode Pz, Cz und Fz) in einem ersten Schritt das nach dem Bayesianischen Informationskriterium beste Modell selektiert. Danach werden auch die Probanden mit Migräne in das ausgewählte statistische Modell aufgenommen.

### 7.2.1 Verhaltensdaten

#### 7.2.1.1 Die Fehlerhäufigkeit im Verlauf

Den jüngeren Versuchsteilnehmern unterlaufen in allen drei Läufen signifikant mehr Fehler als den älteren. Für alle vier Gruppen (jüngere und ältere Kontrollen, jüngere und ältere Migräniker) wurde separat analysiert, ob sich die Fehlerhäufigkeit im Verlauf signifikant ändert (siehe Tabelle 7.8). Dies ist für keine der vier Gruppen der Fall. Vergleicht man innerhalb der Altersgruppen (6-11 Jahre und 12-18 Jahre) die Daten der einzelnen Läufe zwischen den Diagnosegruppen, so ergeben sich auch für Lauf 2 keine signifikanten oder auf Trend-Niveau liegenden Unterschiede. Im dritten Lauf unterlaufen den jüngeren Kontrollkindern auf Trendniveau mehr Fehler als den jüngeren Migränikern [ $H=2.839$ ;  $df=1$ ;  $p=.092$ ]. Dieser Trend wurde auch für Lauf 1 gefunden (siehe Kapitel 7.1.1.1).

**Tabelle 7.8: Prozentualer Anteil der richtigen Reaktionen auf den Zielreiz (Mittelwert und Standardabweichung), getrennt für Alters- und Diagnose-Gruppe.**

Altersgruppe	Lauf	Kontrollen	Migräniker
6-11 Jahre	1	.93± .09	.96 ± .04
	2	.95 ± .07	.96 ± .05
	3	.93 ± .08	.96 ± .04
12-18 Jahre	1	.99 ± .02	.99 ± .02
	2	.99 ± .01	.99 ± .02
	3	.99 ± .01	.98 ± .04

### 7.2.1.2 Habituation der Reaktionszeit

Die Reaktionszeiten der Kontrollprobanden und Migräniker in den drei Läufen und das daraus resultierenden Habituationsmaß ‚Steigungskoeffizient‘ sind, getrennt nach Diagnose und Altersgruppe, in Tabelle 7.9 dargestellt. Negative Werte des Steigungskoeffizienten kennzeichnen eine Verminderung, positive eine Verlangsamung der Reaktionszeit in den drei Läufen.

**Tabelle 7.9: Reaktionszeiten in den drei Läufen für die beiden Alters- und Diagnose-Gruppen**

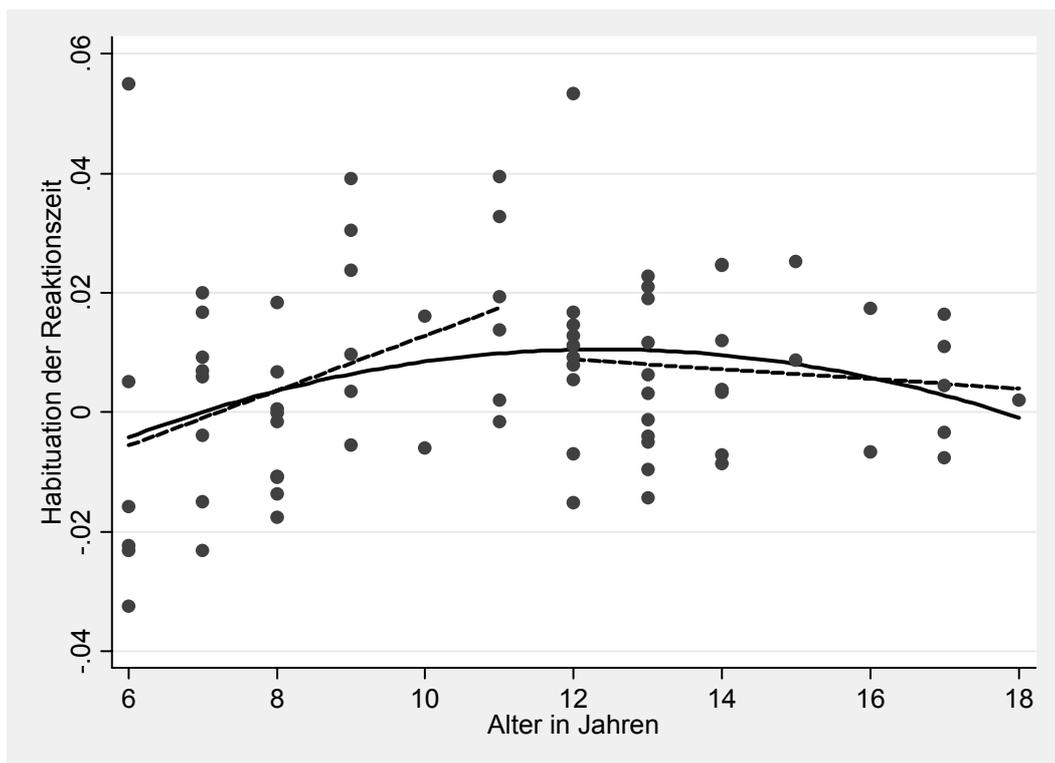
Diagnose	Altersgruppe (Jahre)	N	Reaktionszeit (msec) Mw ± SD			Steigungskoeffizient (msec) / Mw ± SD
			Lauf 1	Lauf 2	Lauf 3	
Kontrollen	6-11	37	.60 ± .09	.60 ± .09	.60 ± .08	.01 ± .02
Migräne	6-11	47	.57 ± .07	.57 ± .07	.57 ± .07	-.01 ± .02
Kontrollen	12- 18	38	.46 ± .05	.46 ± .05	.47 ± .05	.01 ± .01
Migräne	12- 18	34	.47 ± .07	.48 ± .07	.49 ± .08	.01 ± .02

### Kontrollgruppe

Das einfache lineare Modell mit der abhängigen Variable individueller Steigungskoeffizient in der Reaktionszeit und dem Prädiktor Alter erreicht kein Signifikanzniveau. Der in Abbildung 7.21 gut erkennbare umgekehrt u-förmige Zusammenhang zwischen der Habituation der Reaktionszeit und dem Alter bildet sich auch in den beiden folgenden statistischen Modellen ab: Sowohl die quadratische Gleichung [ $R^2=.079$ ,  $p=.051$ ;  $F(2,72)=3.11$ , Standardfehler der Schätzung=.016)] als auch die um den Faktor

Altersgruppe erweiterte lineare Regression [ $R^2=.109$ ,  $p=.041$ ;  $F(3,71)=2.90$ , Standardfehler der Schätzung  $=.016$ ] erreichen Signifikanzniveau. Die Gleichung für das Modell mit Alter als quadratischer Komponente lautet:  $Y_{RtSlope} = -0.045 + 0.090 * \text{Alter} - 0.001 * \text{Alter}^2$ . Die Steigungskoeffizienten für die jüngeren Kontrollen im erweiterten linearen Modell betragen  $.005$  msec/Lauf, für die älteren  $-.001$  msec/Lauf. Das bedeutet, bei den jüngeren Kindern ergibt sich eine leichte Zunahme, bei den älteren eine leichte Abnahme der Reaktionszeit über die drei Läufe. Nach dem Bayesianischen Informationskriterium wird das quadratische Modell herangezogen.

Betrachtet man Abbildung 7.21 fällt bei den 6-jährigen ein Ausreißerwert auf, bei Herausnahme dieses Probanden fällt weiterhin die Wahl auf das quadratische Modell, so dass auf einen Ausschluss des Probanden verzichtet wurde.



**Abbildung 7.21: Habituation der Reaktionszeit in Bezug auf das Alter, Kontrollgruppe. Die Graphen stellen die linearen Regressiongeraden getrennt für die beiden Altersgruppen (— — —) und die quadratische Schätzung (————) dar.**

### Gesamtgruppe

Das ausgewählte quadratische Modell ist auch in der Gesamtgruppe signifikant [ $R^2=.077$ ,  $p=.004$ ;  $F(5,150)=3.58$ , Standardfehler der Schätzung  $=.017$ ]. Während Alter weiterhin als signifikante Einflussgröße besteht, zeigt der Faktor Diagnose keinen signifikanten bzw. auf Trendniveau liegenden Einfluss (siehe Abbildung 7.22). Das bedeutet, Migräne- und Kontrollkinder unterscheiden sich in ihrem Habituationsverhalten in der Variable Reaktionszeit nicht.

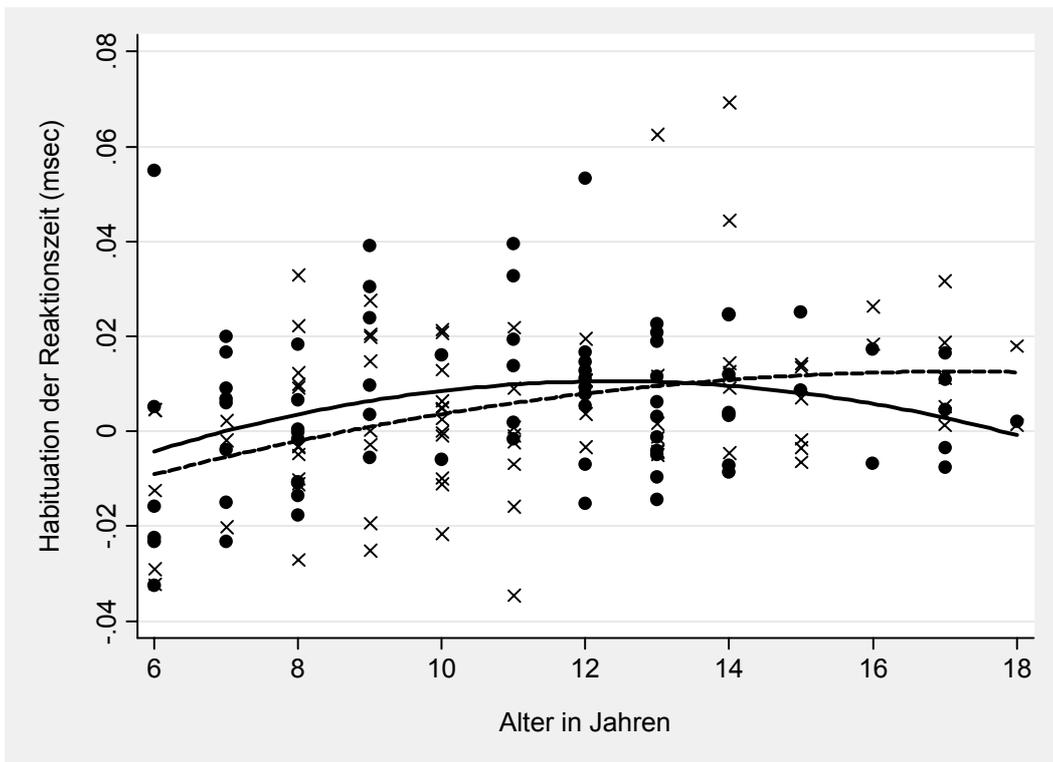


Abbildung 7.22: Habituation der Reaktionszeit mit quadratischer Schätzung für Kontrollprobanden und Migräniker (Kontrollen: ●, —; Migräniker: x, - - -).

### 7.2.2 Elektrophysiologische Maße

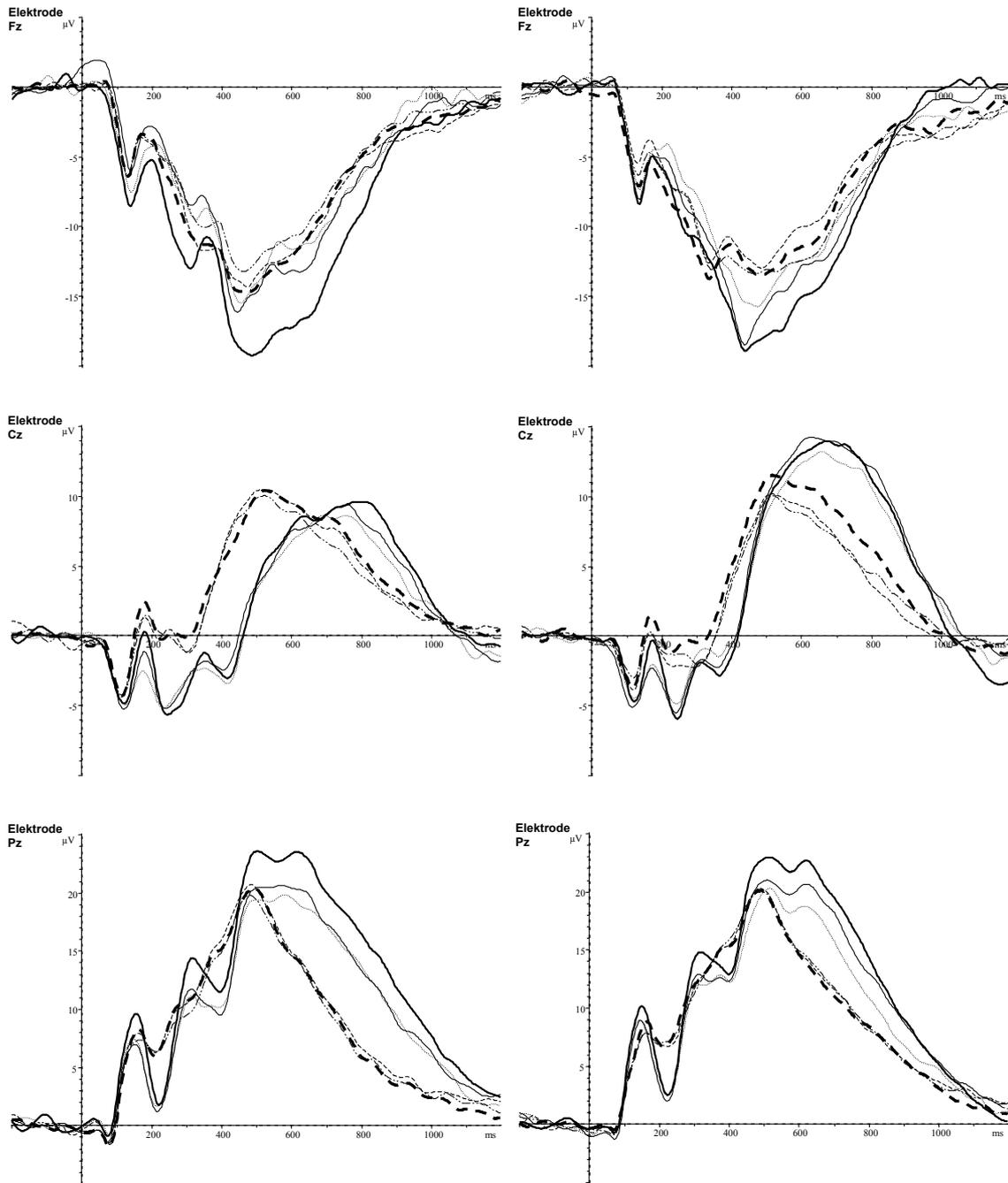
In Abbildung 7.23 sind die Kurven der Grand Averages an den Elektroden Fz, Cz und Pz in den drei Läufen, getrennt für die vier Gruppen: Kontrollprobanden 6-11 Jahre; Kontrollprobanden 12-18 Jahre, Migräniker 6-11 Jahre und Migräniker 12-18 Jahre dargestellt.

An der frontalen Elektrode Fz ist für die beiden jüngeren Altersgruppen eine deutliche Abnahme der Amplitude erkennbar. Während bei den jüngeren Kontrollprobanden die stärkere Abnahme von Lauf 1 zu Lauf 2 statt findet, ist die ausgeprägtere Amplituden-Abnahme bei den jüngeren Migränikern von Lauf 2 zu Lauf 3 zu finden. Die Amplituden-Abnahme ist bei den beiden älteren Gruppen nicht so ausgeprägt. Eine deutliche Veränderung in der Latenz (Verkürzung) tritt in der jüngeren Kontrollgruppe von Lauf 1 zu Lauf 2 auf.

An der zentralen Elektrode Cz nimmt in allen vier Gruppen die Amplitude von Lauf 1 zu Lauf 3 ab.

An der parietalen Elektrode Pz ist die abgebildete Amplituden-Abnahme nur bei den jüngeren Probanden deutlich sichtbar. Während bei den jüngeren Kontrollen –wie an der Elektrode FZ – die ausgeprägtere Amplitude-Abnahme von Lauf 1 zu Lauf 2 statt findet, scheint die Amplitude bei den jüngeren Migränikern eher gleichmäßig zu habituieren.

Die Kurven der drei Grand Averages der älteren Probanden unterscheiden sich kaum, bei den älteren Migränikern ist eine sichtbare Unterscheidung des P300-Gipfels fast nicht mehr möglich.



Jüngere Probanden: Lauf 1: —————; Lauf 2: ————; Lauf 3: ···········  
 Ältere Probanden: Lauf 1: - - - - -; Lauf 2: — — —; Lauf 3: — ·· — ·· —

**Abbildung 7.23: Kurven der Grand Averages für die drei Läufe, in der linken Spalte sind die Kurven der Kontrollen, in der rechten die der Migräniker abgebildet.**

### 7.2.2.1 Habituation der Amplitude an der Elektrode Pz

In Tabelle 7.10 sind deskriptive Maße für die Amplitudenwerte an der Elektrode Pz in den drei Läufen und die Steigungskoeffizienten, separat nach Diagnose und Altersgruppe dargestellt.

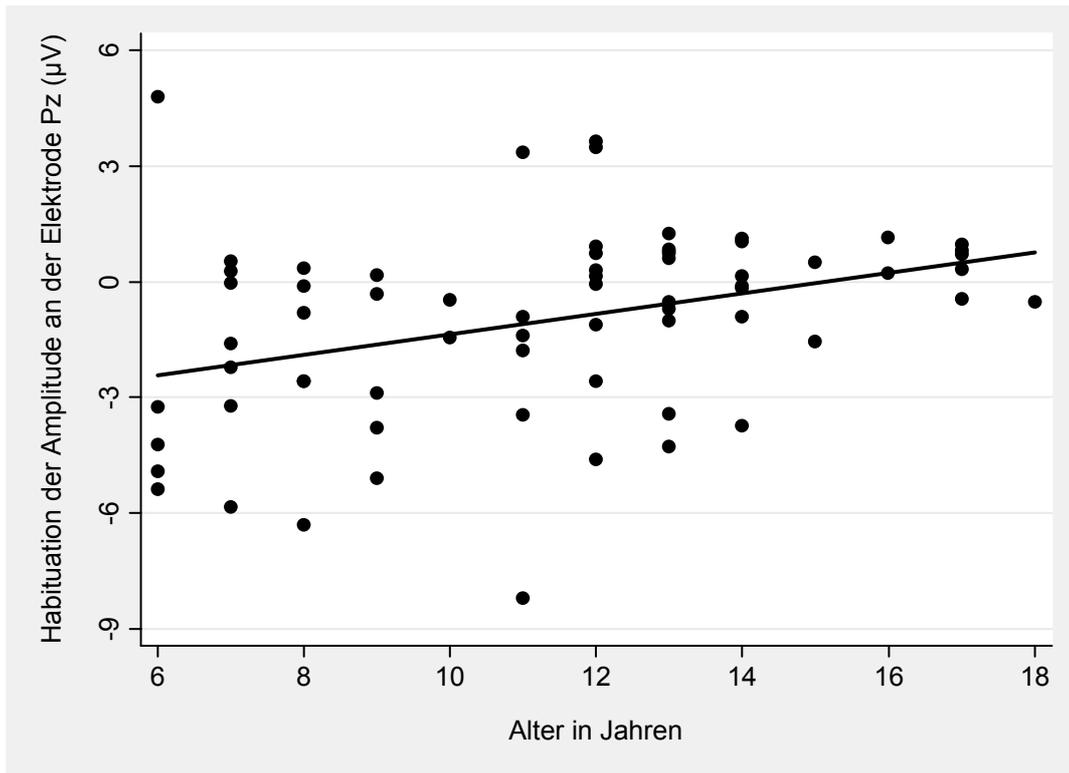
**Tabelle 7.10: Amplitudenwerte in den drei Läufen und Steigungskoeffizient an der Elektrode Cz, getrennte Darstellung für die beiden Diagnose und Altersgruppen.**

Diagnose	Altersgruppe (Jahre)	N	Amplitude an der Elektrode Pz ( $\mu\text{V}$ ) Mw $\pm$ SD			Steigungskoeffizient ( $\mu\text{V}$ ) / Mw $\pm$ SD
			Lauf 1	Lauf 2	Lauf 3	
Kontrollen	6-11	31	27.56 $\pm$ 7.95	24.38 $\pm$ 6.61	23.47 $\pm$ 6.37	-2.04 $\pm$ 2.76
Migräne	6-11	43	26.10 $\pm$ 6.21	24.02 $\pm$ 6.55	22.76 $\pm$ 6.04	-1.67 $\pm$ 2.57
Kontrollen	12- 18	38	20.97 $\pm$ 7.30	21.49 $\pm$ 7.57	20.67 $\pm$ 7.20	-.15 $\pm$ 1.76
Migräne	12- 18	31	21.01 $\pm$ 6.88	21.11 $\pm$ 7.64	21.11 $\pm$ 6.88	-.05 $\pm$ 1.57

#### Kontrollgruppe

Bei den Kontrollen zeigen sich alle drei getesteten Modelle als signifikant. Nach dem Bayesianischen Informationskriterium erweist sich das einfach lineare Modelle als das beste, dieses soll im Folgenden dargestellt werden.

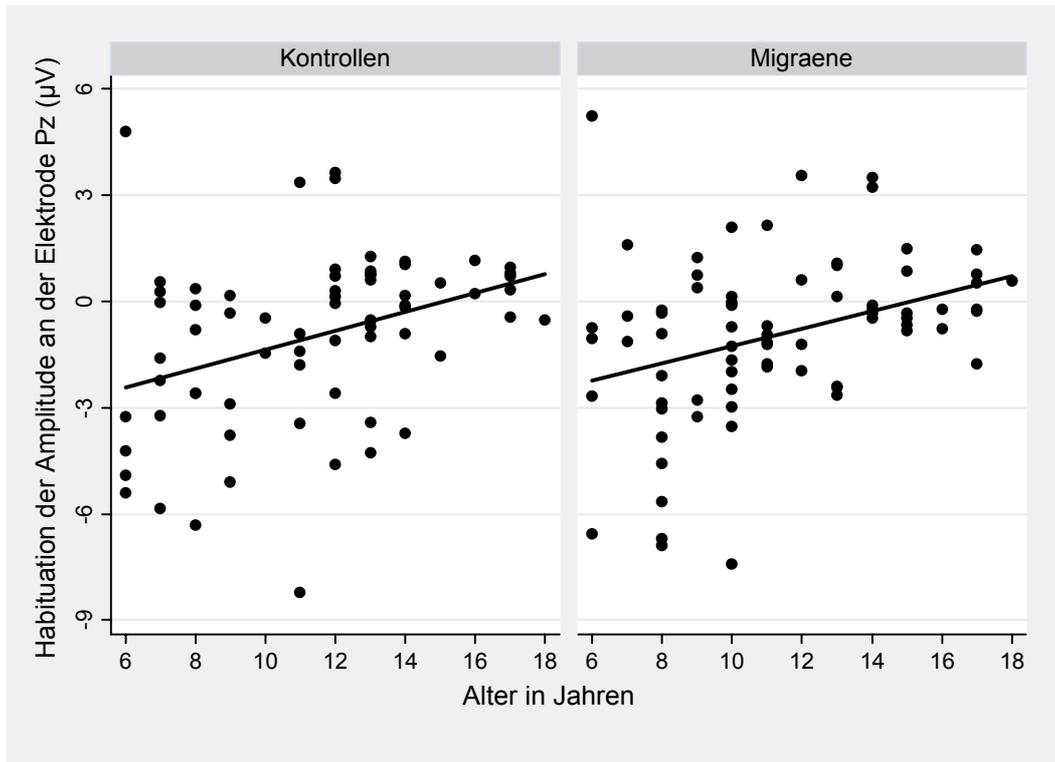
Es ergab sich eine signifikante Zunahme des Steigungskoeffizienten von  $0.265\mu\text{V}$  pro Lebensjahr [ $R^2=.114$ ,  $p=.003$ ;  $F(1,67)=9.77$ , Standardfehler der Schätzung= $2.298$ ]. Das bedeutet, je jünger die Kinder, umso ausgeprägter ist die Habituation. Ab dem Alter von etwa 15 Jahren scheint in der untersuchten Altersgruppe keine Habituation mehr statt zu finden (siehe Abbildung 7.24 und Tabelle 7.10).



**Abbildung 7.24: Habituation an der Elektrode Pz in Bezug auf das Alter für die Kontrollprobanden, mit linearer Regressionsgeraden.**

### Gesamtgruppe

Die um den Faktor Diagnose erweiterte lineare Regression in der Gesamtgruppe bleibt signifikant [ $R^2=.104$ ,  $p<.001$ ;  $F(3,139)=6.50$ , Standardfehler der Schätzung =2.261)], dies ist auf den Einfluss des Prädiktors Alter zurückzuführen. Ein signifikanter Einfluss des Faktors Diagnose bzw. eine signifikante Diagnose\*Alters-Interaktion sind jedoch nicht festzustellen (siehe Abbildung 7.25 und Tabelle 7.10).



**Abbildung 7.25: Habituation der Amplitude an der Elektrode Pz in Bezug auf das Alter, mit linearer Regressionsgeraden, getrennt für die beiden Diagnosegruppen**

### 7.2.2.2 Habituation der Amplitude an der Elektrode Cz

In Tabelle 7.11 sind Mittelwerte und Standardabweichungen für die Amplitudenwerte in den drei Läufen und die Steigungskoeffizienten der beiden Diagnosegruppen dargestellt.

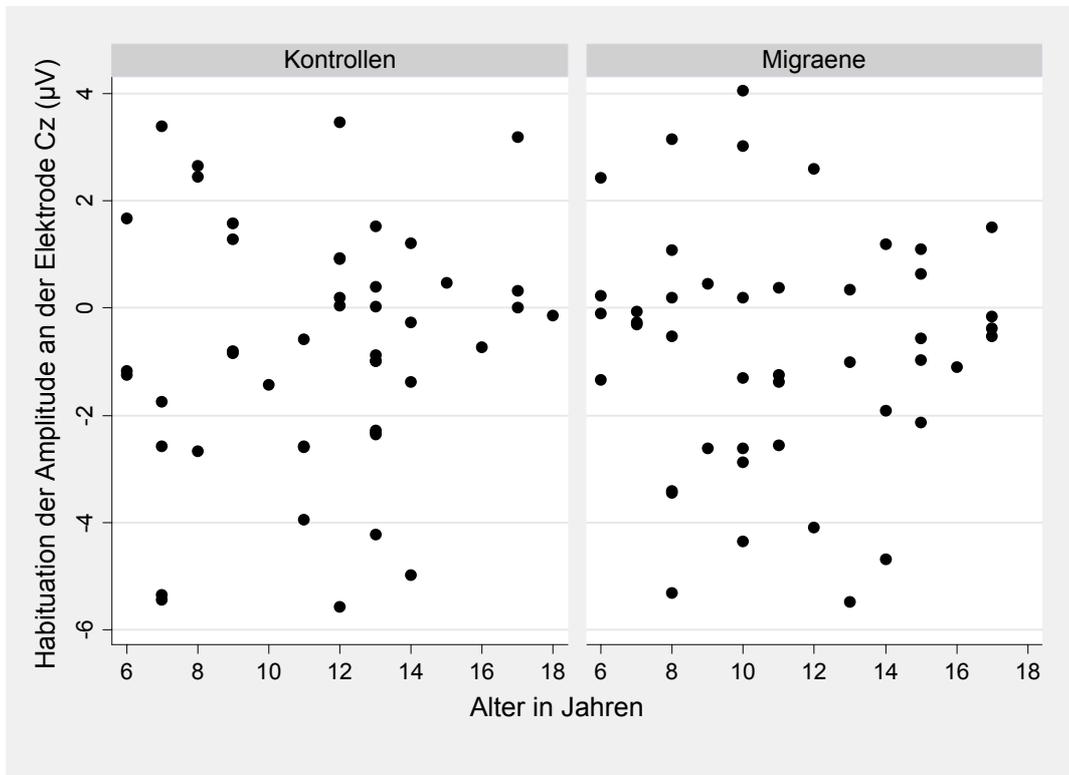
**Tabelle 7.11: Amplitudenwerte in den drei Läufen und Steigungskoeffizient an der Elektrode Cz, getrennte Darstellung für die beiden Diagnosegruppen.**

Diagnose	N	Amplitude an der Elektrode Cz ( $\mu\text{V}$ ) Mw $\pm$ SD			Steigungskoeffizient ( $\mu\text{V}$ ) / Mw $\pm$ SD
		Lauf 1	Lauf 2	Lauf 3	
Kontrollen	46	12.81 $\pm$ 5.30	12.24 $\pm$ 5.00	11.30 $\pm$ 4.96	-0.75 $\pm$ 2.30
Migräne	45	15.77 $\pm$ 7.14	15.18 $\pm$ 7.38	14.25 $\pm$ 6.41	-0.76 $\pm$ 2.22

#### Kontrollen

An der Elektrode Cz wurde für keines der drei Modelle ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Habituationsvariable festgestellt (siehe Abbildung 7.26).

Der Mittelwert der Kontrollprobanden ist jedoch signifikant von Null verschieden [einseitiger t-Test:  $t(45) = -2.199, p = .016$ ]<sup>4</sup>, siehe Abbildung 7.26.

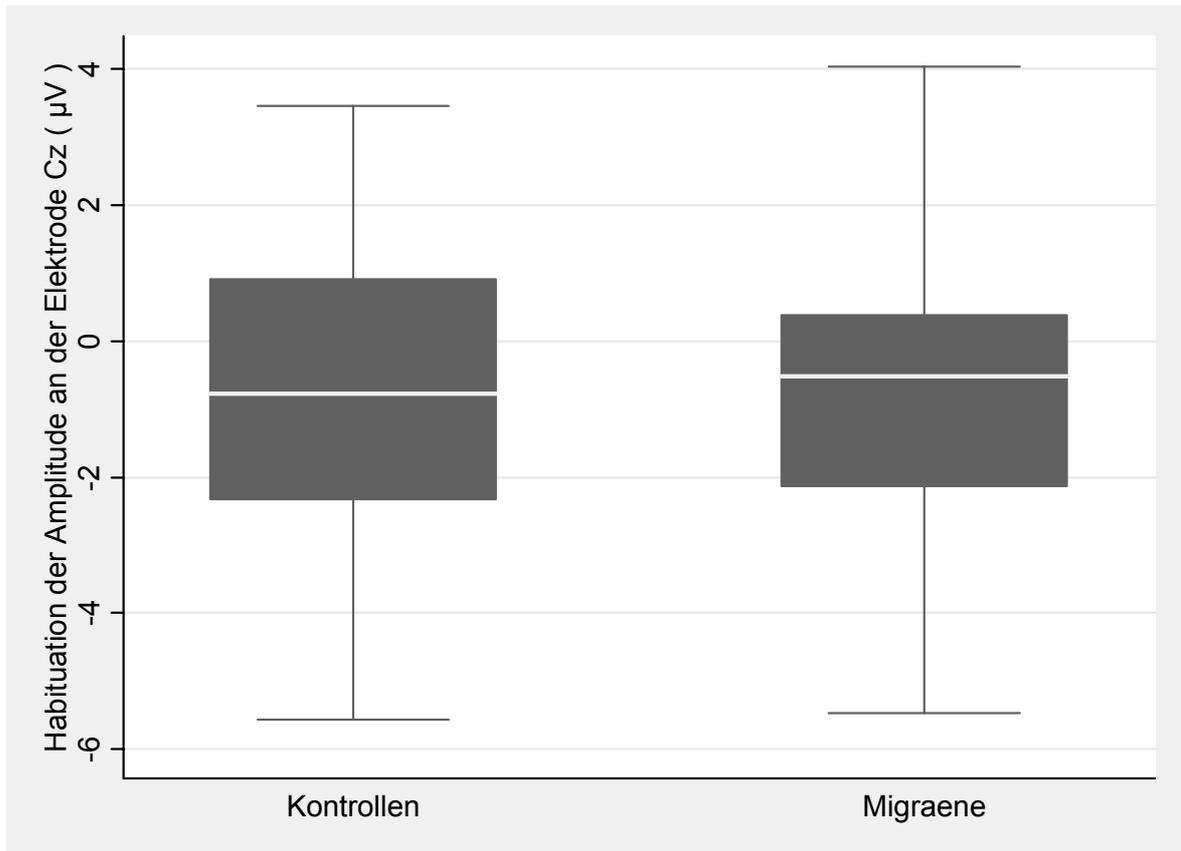


**Abbildung 7.26: Habituation der Amplitude an der Elektrode Cz in Bezug auf das Alter, getrennt für die beiden Diagnosegruppen**

### Gesamtgruppe

Auf Grund eines fehlenden Zusammenhangs zwischen Alter und der abhängigen Variable Habituation der Amplitude an der Elektrode Cz bei der Kontrollgruppe, wurde in der Gesamtstichprobe ein Gruppenvergleich ohne Aufnahme der Variable Alter durchgeführt. Die beiden Gruppen unterscheiden sich in der Varianzanalyse nicht [ $F(1,89) = 0.00, p = .978$ ], siehe Abbildung 7.27.

<sup>4</sup> Einseitiger t-Test, da es sich um eine gerichtete Frage handelt

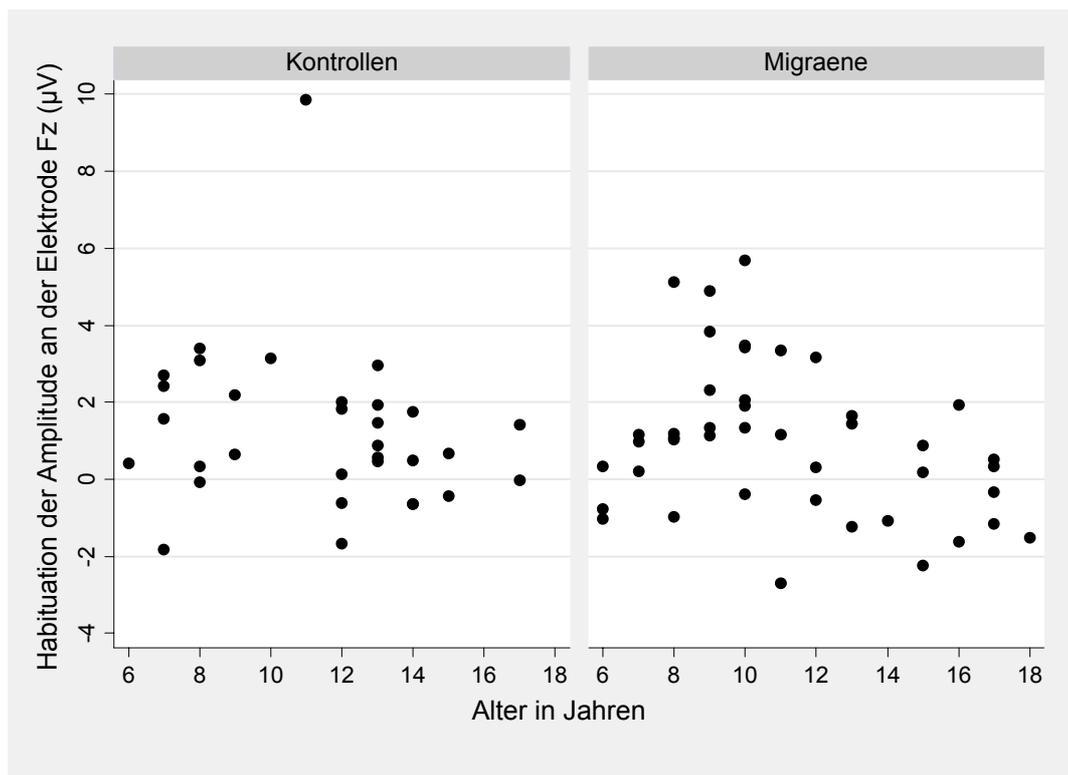


**Abbildung 7.27: Habituation der Amplitude an der Elektrode Cz, getrennt für die beiden Diagnosegruppen**

### 7.2.2.3 Habituation der Amplitude an der Elektrode Fz

#### **Kontrollgruppe**

Bei Analyse der Habituationsvariable an der Elektrode Fz erwies sich einzig das um den Faktor Altersgruppe erweiterte Modell als signifikant [ $R^2=.374$ ,  $p=.001$ ;  $F(3,28)=7.17$ , Standardfehler der Schätzung 1.650]. Auch nach dem Bayesianischen Informationskriterium fällt die Wahl auf dieses Modell. Betrachtet man jedoch den Scatterplot der Habituationsvariablen der Amplitude an der Elektrode Fz in Bezug auf das Alter, so fällt ein Ausreißerwert bei den 11-jährigen ins Auge.



**Abbildung 7.28: Habituation der Amplitude an der Elektrode Fz in Bezug auf das Alter, getrennt für die beiden Diagnosegruppen**

Beim Durchführen der oben genannten Analysen ohne diesen Ausreißerwert, der mehr als 2.5 Standardabweichungen über dem Altersgruppenmittelwert liegt, erreicht keines der Modelle Signifikanz- oder Trendniveau. Die weiteren Analysen werden ohne diesen Ausreißerwert ausgeführt.

Die Variable Habituation an der Elektrode Fz ist bei den Kontrollprobanden signifikant von Null verschieden [ $t(30) = 3.924, p < .001$ ]<sup>5</sup>.

**Tabelle 7.12: Amplitudenwerte in den drei Läufen und Steigungskoeffizient an der Elektrode Fz, getrennte Darstellung für die beiden Diagnosegruppen.**

Diagnose	N	Amplitude an der Elektrode Fz (µV) Mw ± SD			Steigungskoeffizient (µV) Mw ± SD
		Lauf 1	Lauf 2	Lauf 3	
Kontrollen*	31	-17.58 ± 5.55	-16.29 ± 6.04	-15.61 ± 4.69	.98 ± 1.40
Migräne	43	-18.80 ± 6.21	-17.76 ± 6.14	-16.86 ± 5.84	.971 ± 1.96

\*ohne Ausreißerwert

<sup>5</sup> Wie in Kapitel 6.6 erläutert, bedeuten bei der Amplitude an der Elektrode FZ - im Gegensatz zu den anderen untersuchten Variablen - positive Werte eine Habituation (=Abnahme der Auslenkung)

### Gesamtgruppe

Der Gruppenvergleich (Kontrollen vs Migräniker) mit der abhängigen Variable Habituation der Amplitude an der Elektrode Fz ist nicht signifikant (siehe Abbildung 7.29).

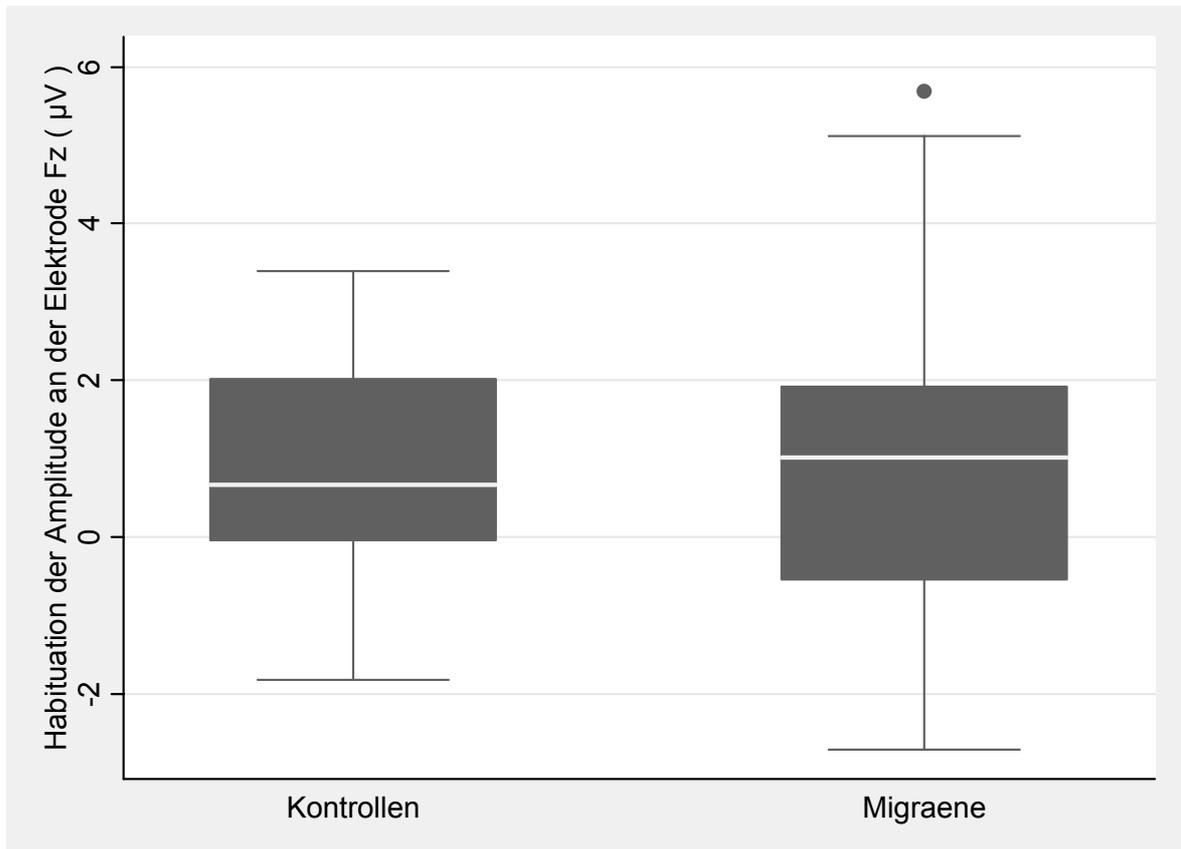


Abbildung 7.29: Habituation der Amplitude an der Elektrode Fz, getrennt für die beiden Diagnosegruppen

#### 7.2.2.4 Habituation der Latenz an der Elektrode Pz

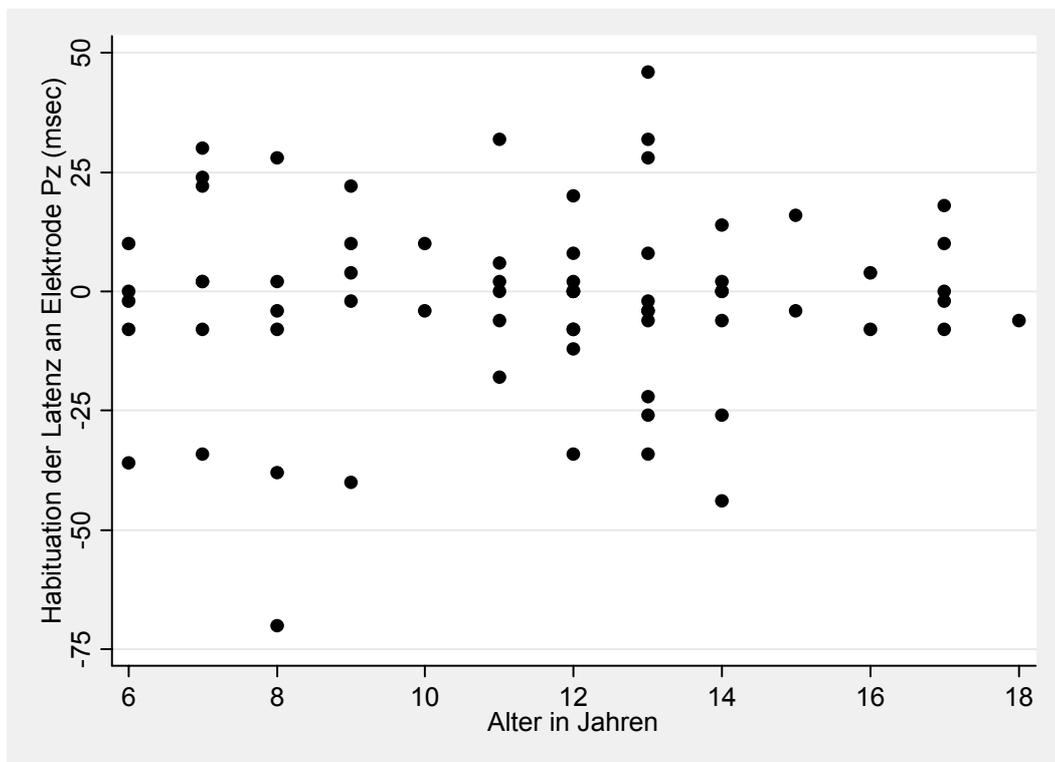
In Tabelle 7.13 sind Mittelwerte und Standardabweichungen für die Latenzen in den 3 Läufen, sowie der sich daraus ergebende Steigungskoeffizient, getrennt für die beiden Diagnosegruppen, abgebildet.

**Tabelle 7.13: Latenzen in den drei Läufen und Steigungskoeffizient, getrennte Darstellung für die beiden Diagnosen an der Elektrode Pz**

Diagnose	N	Latenz an der Elektrode Pz (msec) Mw ± SD			Steigungs-koeffizient (msec) / Mw ± SD
		Lauf 1	Lauf 2	Lauf 3	
Kontrollen	69	534.96 ± 82.92	525.22 ± 78.34	531.25 ± 83.444	-1.85 ± 20.06
Migräne	74	520.11 ± 78.91	518.70 ± 77.59	515.89 ± 74.06	-2.11 ± 22.27

### Kontrollgruppe

In Abbildung 7.30 sind die Habituationswerte der Latenz an der Elektrode Pz in Bezug auf das Alter für die Kontrollgruppe dargestellt.



**Abbildung 7.30: Habituation der Latenz an der Elektrode Pz in Bezug auf das Alter, Kontrollprobanden.**

Weder für die lineare, noch für quadratische bzw. für die um den Faktor Altersgruppe erweiterte lineare Regression konnten signifikante oder auf Trendniveau liegende Resultate erzielt werden. Das bedeutet der Faktor Alter bildet bei diesen drei getesteten Modellen keine wesentliche Einflussgröße. Dem zur Folge wird bei dem Vergleich mit der Gruppe der Migräniker auf den Faktor Alter verzichtet und eine Varianzanalyse herangezogen.

Der Habituationwert der Latenz an der Elektrode Pz ist in der Kontrollgruppe nicht signifikant von Null verschieden [ $t(68) = -0.768$ ,  $p = .223$ ], siehe Abbildung 7.31 und Tabelle 7.13

### Gesamtgruppe

Die Mittelwerte der Habitationsvariable: Steigungskoeffizient der Latenz an der Elektrode PZ unterscheiden sich nicht zwischen der Kontroll- und Migränegruppe [ $F(1,141) = 0.00$ ;  $p = .943$ ], siehe Abbildung 7.31.

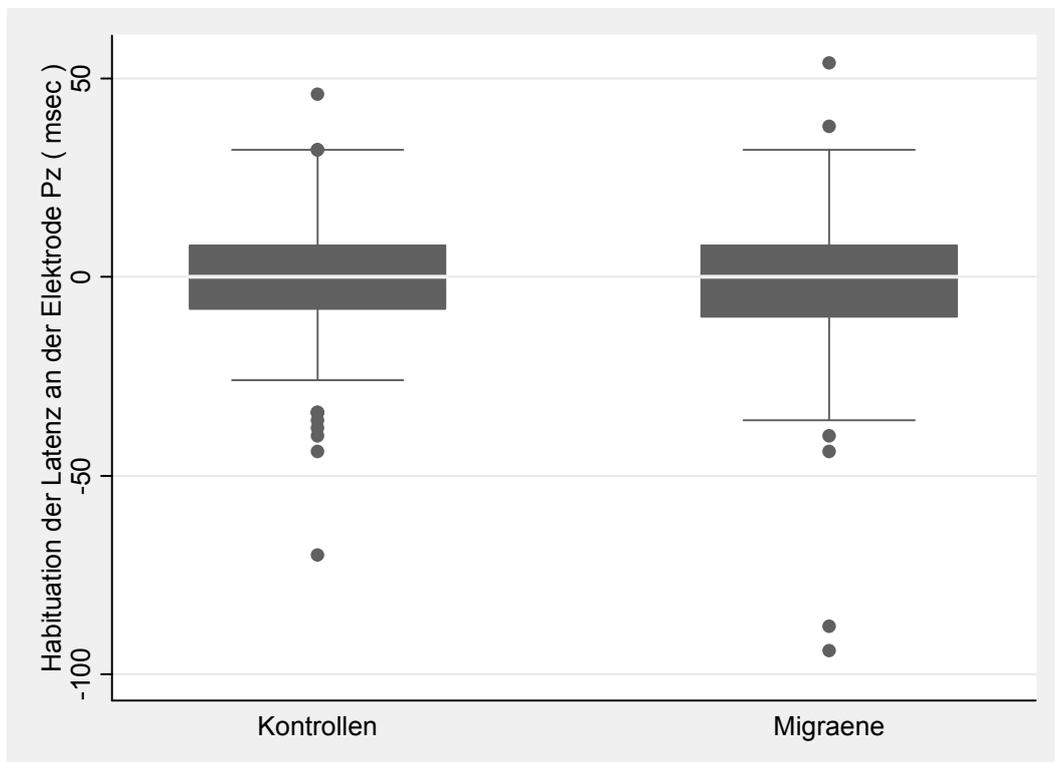


Abbildung 7.31: Habituation der Latenz an Elektrode Pz, getrennt für die beiden Diagnosegruppen.

#### 7.2.2.5 Habituation der Latenz an der Elektrode Cz

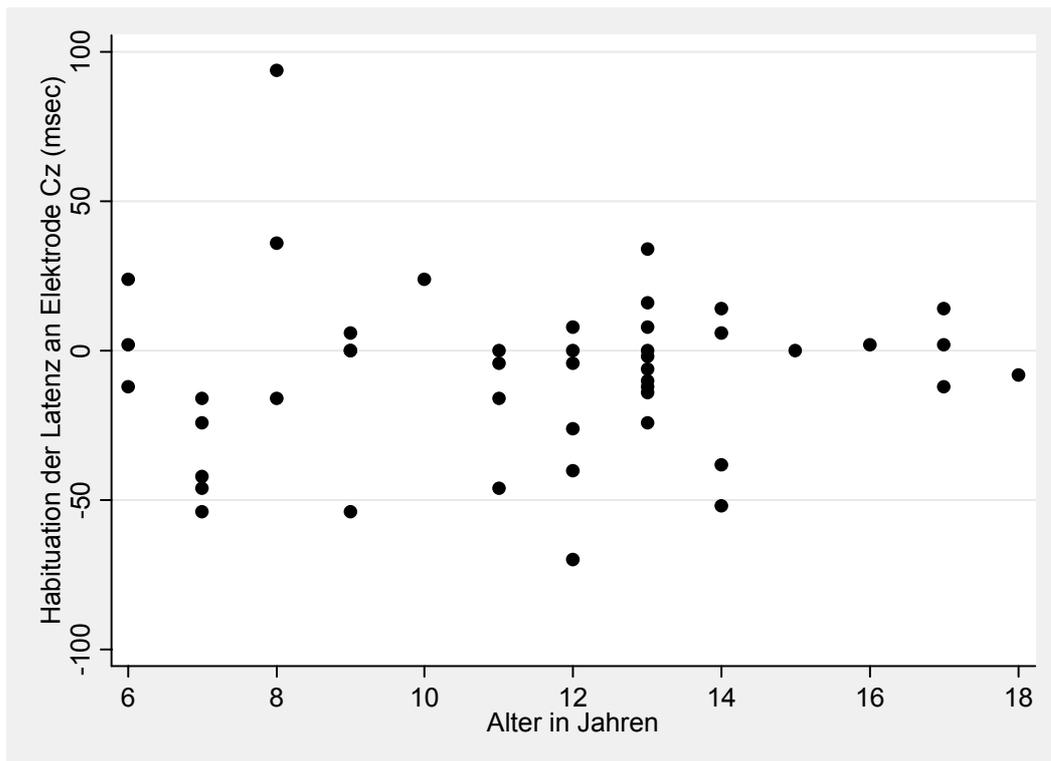
In Tabelle 7.14 sind für die Elektrode CZ deskriptive Maße der Latenzen in den drei Läufen und des Steigungskoeffizienten, getrennt für Kontrollprobanden und Migräniker, aufgeführt.

**Tabelle 7.14: Latenzen in den drei Läufen und Steigungskoeffizient, getrennte Darstellung für die beiden Diagnosen an der Elektrode Cz.**

Diagnose	N	Latenz an der Elektrode Cz (msec) Mw ± SD			Steigungskoeffizient (msec) / Mw ± SD
Kontrollen	46	586.78 ± 111.08	565.22 ± 111.05	571.22 ± 104.02	-7.78 ± 28.46
Migräne	45	583.82 ± 115.81	576.98 ± 104.85	594.67 ± 109.21	5.42 ± 31.86

### Kontrollgruppe

Auch bei den Analysen zur Habituation der Latenz an der Elektrode Cz konnte bei den Kontrollprobanden in den getesteten Modellen kein Signifikanz- oder Trendniveau festgestellt werden. Dies bedeutet, dass Alter in den zur Habituation der Latenz an der Elektrode Cz, keinen wesentlichen Einfluss ausübt (siehe Abbildung 7.32 und Tabelle 7.14).



**Abbildung 7.32: Habituation der Latenz an der Elektrode Cz in Bezug auf das Alter, Kontrollprobanden.**

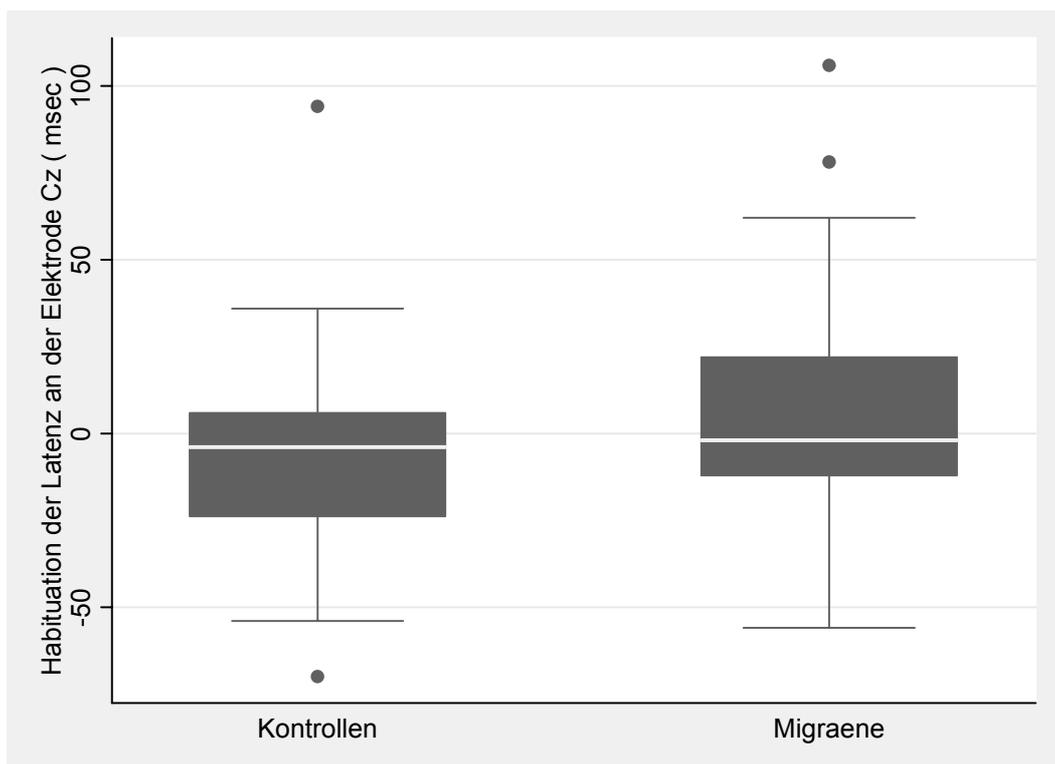
Die Habituation der Latenz an der Elektrode Cz ist in der Kontrollgruppe signifikant von Null verschieden [t(45)= -1.855, p=.035]. Da der Mittelwert der Habituation der Latenz an der Elektrode Cz bei den Kontrollprobanden negativ ist, bedeutet dies, dass es tatsächlich

zu einer Habituation und nicht etwa zu einer Potentierung kommt (siehe Abbildung 7.33. und Tabelle 7.14).

### Gesamtgruppe

Der Gruppenunterschied bzgl. der Habituation an der Elektrode Cz erreicht Signifikanzniveau [ $F(1,89)=4.35$ ;  $p=.040$ ]. Die Werte der Kontrollkinder sind niedriger als die der Migränekinder (siehe Abbildung 7.33 und Tabelle 7.14). Während es bei den Kontrollen zu einer Latenzabnahme an der Elektrode Cz in den drei Läufen kommt, findet bei den Migränikern eine Latenzzunahme statt.

Führt man die Varianzanalyse mit dem gewählten Ausschlusskriterium  $\pm 2$  Standardabweichungen vom Gruppenmittelwert durch (siehe Kapitel 6.6), verfehlt das Modell knapp Signifikanzniveau [ $F(1,85)=3.70$ ;  $p=.058$ ].



**Abbildung 7.33: Habituation der Latenz an Elektrode Cz, getrennt für die beiden Diagnosegruppen.**

**7.2.2.6 Habituation der Latenz an der Elektrode Fz**

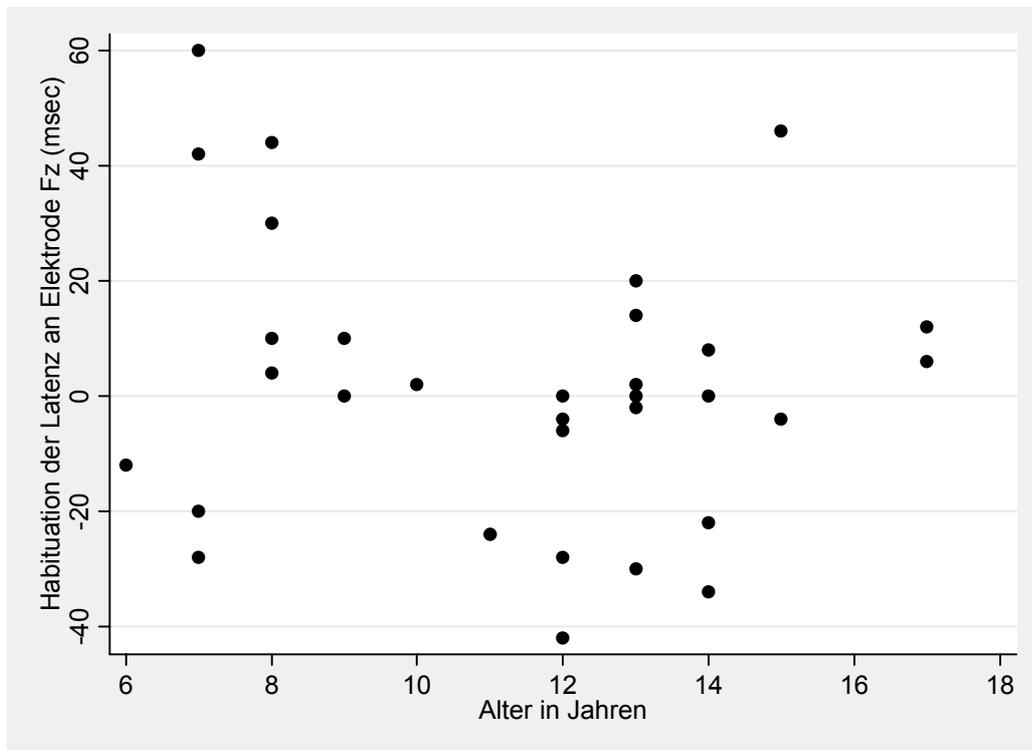
In Tabelle 7.15 sind Mittelwerte und Standardabweichungen für die Latenzen in den drei Läufen und die Steigungskoeffizienten der beiden Diagnosegruppen dargestellt.

**Tabelle 7.15: Latenzen in den drei Läufen und Steigungskoeffizient, getrennte Darstellung für die beiden Diagnosen an der Elektrode Fz.**

Diagnose	N	Latenz an der Elektrode Fz (msec) Mw ± SD			Steigungskoeffizient (msec) / Mw ± SD
Kontrollen	32	518.50 ± 95.29	517.50 ± 87.13	521.87 ± 110.71	1.69 ± 24.33
Migräne	44	496.93 ± 93.08	484.65 ± 85.76	500.00 ± 90.81	1.53 ± 35.55

**Kontrollgruppe**

In Übereinstimmung zu den Analysen bzgl. der Habituation der Latenz an den Elektroden Pz und Cz bei den Kontrollprobanden, erweist sich auch an der Elektrode Fz keines der getesteten Modelle als signifikant oder auf Trendniveau liegend (siehe Abbildung 7.34). Weiterhin kann kein von Null signifikant unterschiedlicher Steigungskoeffizient bei den Kontrollen gefunden werden (siehe Abbildung 7.35 und Tabelle 7.15).



**Abbildung 7.34: Habituation der Latenz an der Elektrode Fz in Bezug auf das Alter, Kontrollprobanden.**

## Gesamtgruppe

Beim Vergleich der Steigungskoeffizienten der Latenz an der Elektrode Fz zwischen den beiden Gruppen der Kontrollen und Migräniker ergeben sich keine signifikanten oder auf Trendniveau liegenden Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen.

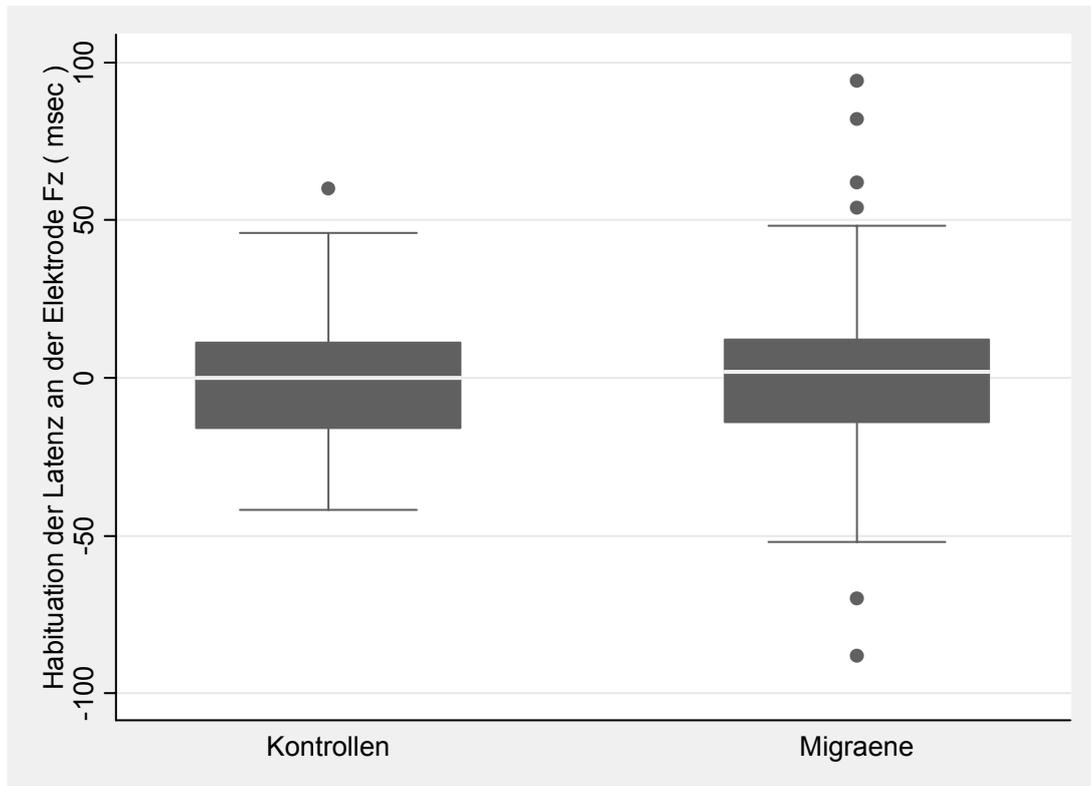


Abbildung 7.35: Habituation der Latenz an der Elektrode Fz, getrennt für die beiden Diagnosegruppen

### 7.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Habituation

Die Fehlerhäufigkeit ändert sich nicht im Verlauf. Wie in den Analysen zum ersten Lauf zeigt sich auch im dritten Lauf, dass den jungen Kontrollkindern auf Trendniveau mehr Fehler unterlaufen als den jüngeren Migränikern. In der Altersgruppe der 12-18-jährigen finden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Bei der Reaktionszeit ergibt sich in der Kontrollgruppe ein umgekehrt u-förmiger Zusammenhang mit dem Alter. Die jüngsten und ältesten Probanden zeigen die niedrigsten Werte. Ein signifikanter Einfluss des Faktors Diagnose findet sich nicht.

Auch in Bezug auf die Habituation der Amplitude an der Elektrode Pz lässt sich in der Kontrollgruppe ein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter feststellen. Je jünger die Kinder, umso ausgeprägter ist die Habituation. In der untersuchten Stichprobe lässt sich ab dem Alter von ca. 15 Jahren keine Habituation mehr beobachten.

Weder für die Habituation der Amplitude an der Elektrode Cz noch an der Elektrode Fz ergeben sich in der Kontrollgruppe in den Modellen mit dem Prädiktor ‚Alter‘ Ergebnisse auf Signifikanz- oder Trendniveau.

Alle drei Mittelwerte der Amplituden-Habituation sind in der Kontrollgruppe signifikant von Null verschieden, d.h. unabhängig vom Alter findet eine Habituation der Amplitudenwerte statt.

Auch mit Hilfe der drei Modelle zur Habituation der Latenz an den Elektroden Pz, Cz und Fz konnte in der Kontrollgruppe kein Zusammenhang mit dem Prädiktor Alter aufgedeckt werden. Im Kontrast zu den Habituationswerten der Amplituden, sind die Steigungskoeffizienten der Latenz an den Elektroden Pz und Fz nicht signifikant (oder auf Trendniveau) von Null verschieden, d.h. es fand hier keine Habituation der Latenz statt.

Einzig an der Elektrode Cz findet sich eine signifikante Habituation der Latenz in der Kontrollgruppe.

Die Variable Habituation der Latenz an der Elektrode Cz stellt auch die einzige Variable in den parametrischen Analysen zur Habituation dar, wo sich ein signifikanter oder auf Trendniveau liegender Einfluss der des Faktors Diagnose ergibt (siehe Tabelle 7.16). Während es bei den Kontrollprobanden zu einer Habituation der Latenz an der Elektrode Cz kommt, findet sich bei den Migränikern eine Potentierung. Dieser Effekt erreicht bei Anwendung der Ausschlusskriterien von  $\pm 2$  Standardabweichungen vom Gruppenmittelwert nur noch Trendniveau.

**Tabelle 7.16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zur Habituation der P300 an den Elektroden Pz, Cz und Fz.**

Abhängige Variable	Zusammenhang zwischen Alter und abhängiger Variable in der Kontrollgruppe	Habituation in der Kontrollgruppe	Einfluss des Faktors Diagnose
Reaktionszeit	quadratisches Modell		n.s.
Amplitude PZ	einfaches lineares Modell	p<.001**	n.s.
Amplitude CZ	kein sign. Modell	p=.016.	n.s.
Amplitude FZ	kein sign. Modell	p<.001	n.s.
Latenz PZ	kein sign. Modell	n.s.	n.s.
Latenz CZ	kein sign. Modell	p=.035	p=.040*
Latenz FZ	kein sign. Modell	n.s.	n.s.

\*Ohne Ausreißer p=.058

\*\*Da bei keinem der anderen Modelle ein signifikanter Einfluss des Prädiktors Alters zu verzeichnen war, wurde zur besseren Vergleichbarkeit der Daten auch zur Habituation Amplitude an der Elektrode Pz eine Varianzanalyse mit dem Zwischensubjektfaktor Diagnose durchgeführt. Die beiden Gruppen unterscheiden sich in der Varianzanalyse nicht [ $F(1,141)=0.00$ ,  $p=.902$ ], der Mittelwert der Kontrollprobanden ist jedoch signifikant von Null verschieden [einseitiger t-Test:  $t(68)=-3.403$ ,  $p<.001$ ].

### **Exkurs: Ergebnisse der Untersuchungen zu CNV und VEP aus dem Projekt: „Kopfschmerz, Physiologische Korrelate und Entstehungsdynamik“**

Auch bei den beiden anderen Paradigmen zeigte sich eine ausgeprägt Altersabhängigkeit der neurophysiologischen Parameter (Amplituden, Latenzen).

Präpubertär unterscheiden sich die Kinder mit Migräne hinsichtlich der N2-Latenz im VEP nicht von Kontrollkindern, da sich die N2-Latenzverschiebung bei Stimulation mit Mustern hoher Ortsfrequenz, die bei erwachsenen Migränikern als typisch beschrieben wurde, auch bei gesunden Kontrollkindern zeigt. Ab der Pubertät hingegen, lässt sich diese Abweichung für die Migräniker reproduzieren.

Andererseits verhalten sich die Grundschul Kinder mit Migräne bezüglich der CNV wie viel ältere gesunde Kinder, machen aber dann mit steigendem Alter keine wesentliche Entwicklung mehr mit.

## 8 Diskussion

Zahlreiche Ergebnisse aus Studien mit EPs und EKPs legen nahe, dass Migräne eine Störung der zerebralen Informationsverarbeitung zugrunde liegt, die – mit zumindest teilweise – angeborener kortikaler Hypersensitivität einhergeht (Bocker *et al.*, 1990; Connolly *et al.*, 1982; Gerber und Schoenen, 1998; Kropp *et al.*, 1999; Lehtonen *et al.*, 1979; Oelkers, Grosser *et al.*, 1999a). Als möglicher Mechanismus, der kortikale Hypersensitivität vermittelt, wird u. a. eine gestörte Habituation bei Migränepatienten diskutiert, die in verschiedenen Paradigmen aufgezeigt werden konnte (Afra *et al.*, 1998; Kropp und Gerber, 1993; Wang und Schoenen, 1998). Die meisten Untersuchungen zur Reiz- und Informationsverarbeitung bei Migräne wurden bisher an Erwachsenen durchgeführt. Es gibt jedoch auch Hinweise darauf, dass diese Informationsverarbeitungsstörung Resultat einer funktionellen Reifungsstörung ist (Evers *et al.*, 1998; Kropp *et al.*, 1999; M. Siniatchkin, P. Kropp *et al.*, 2000).

Untersuchungen an Kindern mit Migräne erlauben nicht nur eine Beurteilung zerebraler Entwicklungs- und Reifungsprozesse, sondern auch einen Einblick in das frühe Stadium einer häufig chronifizierenden Schmerzerkrankung.

Ziel vorliegender Studie war es der Frage nachzugehen, inwiefern sich die postulierte Störung der zerebralen Informationsverarbeitung bei Migränikern im schmerzfreen Intervall im EKP P300 (Drake *et al.*, 1989; Wang *et al.*, 1995) und insbesondere deren Habituation (Evers *et al.*, 1998; Evers *et al.*, 1997; Siniatchkin *et al.*, 2003), auch bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren abbilden läßt. Das EKP P300 ist eine Komponente, die u.a. nach unerwarteten, aufgabenrelevanten Stimuli in einer Stimulusreihe auftritt. Sie wird als Korrelat zu verschiedenen kognitiven Prozessen verstanden, die Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen sowie die Orientierung auf einen Reiz einschließen (siehe Kapitel 3.2.).

Da auch bei gesunden Kindern im untersuchten Altersbereich von 6-18 Jahren noch viele Unklarheiten zu dem gewählten Paradigma - insbesondere bei visueller Stimulation - bestehen, fand zuerst eine ausführliche Analyse der Daten der Kontrollprobanden statt. In Anschluss daran wurden die Daten der Migräniker in die Analysen aufgenommen.

In Analogie zur statistischen Datenanalyse (siehe Kapitel 7) findet auch die Diskussion der Ergebnisse in folgender Reihenfolge statt:

1. Erörterung der Ergebnisse zur *altersabhängigen Entwicklung des EKP P300* in einem visuellen oddball Paradigma bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Migräne sowie
2. Erörterung der Ergebnisse zur *Habituation des EKP P300* in einem visuellen oddball Paradigma bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Migräne

Innerhalb dieser Abschnitte wird jeweils vor Einbezug der Migräniker auf die Daten der Kontrollprobanden eingegangen.

Abschließend findet eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse von allen drei elektrophysiologischen Studien des Projektes: „Kopfschmerz. Physiologische Korrelate und Entstehungsdynamik“ (siehe Kapitel 6.3) statt.

## **8.1 Altersabhängige Entwicklung des EKP P300 bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Migräne**

Das zentrale Nervensystem unterliegt im Kindesalter grundlegenden entwicklungsbedingten Veränderungen (z.B. Reifung von Transmittersystemen und der aufsteigenden Bahnen der Basalganglien, Myelinisierung, Ausbildung von Synapsen etc.), die sich über die Adoleszenz zum Teil bis ins Erwachsenenalter fortsetzen. Befunde aus elektrophysiologischen Studien zeigen bei Migränikern bereits im Kindesalter Auffälligkeiten (Evers *et al.*, 1998; Kropp *et al.*, 1999; M. Siniatchkin, P. Kropp *et al.*, 2000), was auf eine Reifungsstörung hinweist.

### **Kontrollprobanden**

Den jüngeren Kontrollprobanden (Altersgruppe 6-11 Jahre) unterliefen mehr Fehler als den älteren (12-18 Jahre). Dabei waren auch in der jüngeren Altersgruppe im Durchschnitt 93% der Antworten korrekt (Probanden die weniger als 66% der Aufgaben korrekt hatten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, dies trifft für zwei 9-jährige Probanden zu). Somit ist die Aufgabenbewältigung im gesamten Altersbereich als ausreichend zu betrachten.

Auf der Verhaltensebene nimmt die einfache Reaktionszeit von durchschnittlich 686 msec bei den 6-jährigen auf durchschnittlich 378 msec bei den 18-jährigen ab. Das nach dem Bayesianischen Informationskriterium beste Modell, um den Zusammenhang zwischen Alter und Reaktionszeit abzubilden, stellt die quadratische Gleichung dar. Das heißt der Zuwachs an Schnelligkeit in der motorischen Verarbeitung ist hier präpubertär deutlicher als in der Pubertät.

Auch in Bezug auf die Latenz ergab sich bei den Kontrollprobanden eine signifikant quadratische Abnahme mit dem Alter (Elektroden Pz und Cz). Die Latenzabnahme ist bis zum Alter von 11-12 Jahren ausgeprägter als bei den älteren Kontrollprobanden. Bei den 17- und 18-jährigen zeigt sich sogar eine leichte Zunahme der Latenz.

Im Gegensatz dazu erwies sich der Zusammenhang zwischen der Amplitude und dem Alter der Kontrollprobanden – wo signifikant (Elektroden Pz und Fz) - als linear. Die Auslenkung der P300 nimmt mit dem Alter ab.

Für die jüngeren Kinder scheint die Aufgabe schwieriger und somit die kognitive Belastung insgesamt höher zu sein, jedoch waren auch sie in der Lage, die Aufgabe sehr gut zu bewältigen. Für die P300-Komponente gilt, dass sich mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit die P300-Amplitude verringert und die P300-Latenz verlängert (Hruby und Marsalek, 2003; Picton, 1992; Weisbrod *et al.*, 1997). Da vorliegende Aufgabe für die jüngeren Kinder etwas anspruchsvoller ist als für die älteren, könnte es sein, dass sich bei einer individuellen Anpassung des Schwierigkeitsgrades der Zusammenhang zwischen Amplitude und Alter als noch ausgeprägter erweist, während im Gegensatz dazu evtl. die

Latenzabnahme im untersuchten Altersbereich weniger steil ist (die Aufgabe wäre bei einer individuellen Anpassung des Schwierigkeitsgrades für die jüngeren einfacher bzw. schwieriger für die älteren). Gesicherte Studien zur Interaktion von Alter und Aufgabenschwierigkeit zur P300 bei Kindern und Jugendlichen fehlen jedoch bislang (Pearce, Crowell *et al.*, 1989; Picton, Cerri *et al.*, 1986).

Insgesamt ergänzen die Ergebnisse dieser Untersuchung die bislang ermittelten Resultate zur P300 im Kindes- und Jugendalter, z. T. ergaben sich jedoch auch Unterschiede.

Bei einigen der dargestellten Studien zur Altersentwicklung der P300 war die Anzahl der teilnehmenden Probanden zu gering, um Alter als kontinuierliche Variable in das statistische Modell aufzunehmen (Courchesne, 1978; Ladish und Polich, 1989; Mullis *et al.*, 1985; Taylor, 1988). Statt dessen fand eine Zuteilung der Versuchsteilnehmer in Altersgruppen statt, was jedoch keine Aussage über die Form des Zusammenhangs zulässt. In drei Studien fand der Vergleich zwischen linearer und quadratischer Modellanpassung für die untersuchten abhängigen Variablen in Bezug auf das Alter statt (Fuchigami *et al.*, 1993; Johnson, 1989; Katsanis *et al.*, 1996).

Bei Fuchigami *et al.* (1993) erwiesen sich, wie in vorliegender Studie, die Zusammenhänge zwischen Alter und Latenz bzw. Reaktionszeit als quadratisch, während der Zusammenhang von Alter und Amplitude kein Signifikanzniveau erreichte. Nach welchen Kriterien die Auswahl der statistischen Modell statt fand, wurde nicht angegeben. Möglicherweise ist das unterschiedliche Ergebnis auf die Altersverteilung der Stichprobe (4-21 Jahre) zurückzuführen. Insbesondere die ganz jungen Probanden könnten dafür verantwortlich sein, da eine verlässliche Ableitung der P300-Komponente erst mit einem Alter von 5-6 Jahren beschrieben ist (Courchesne, 1978; Finley *et al.*, 1985; Goodin *et al.*, 1978; Martin *et al.*, 1988).

Im Gegensatz dazu untersuchte Katsanis *et al.* (1996) Kinder und Jugendliche im Alter von 11-21 Jahren mittels eines visuellen oddball Paradigmas und fanden – sowohl für die Amplitude als auch die Latenz - ausschließlich Signifikanz für Linearität, nicht aber für einen quadratischen Zusammenhang der analysierten abhängigen Variablen mit dem Alter.

Auch hier könnte der gewählte Altersrange die Ursache für die von vorliegender Studie abweichenden Ergebnisse sein. In der hier vorgestellten Studie ist die stärkste Latenzabnahme bis ca. zwölf Jahren zu finden, eine Altersgruppe, die bei Katsanis *et al.* (1996) nur am Rande eingeschlossen ist.

Am vergleichbarsten mit vorliegender Studie, sowohl in Bezug auf die zu Grunde liegende Stichprobe als auch auf die Anwendung statistischer Modelle, ist diejenige von Johnson (1989). Dort ergab sich für die visuelle Modalität bei Probanden im Altersbereich von 7-20 Jahren für die Amplitude ein linearer Zusammenhang mit dem Alter. Für die Latenz zeigten sich hingegen sowohl für die lineare, die quadratische und die in zwei Altersgruppen unterteilte (7-11 und 12-20 Jahre) lineare Regression Signifikanzniveau. Eine Modellselektion fand nicht statt.

Das bedeutet, die divergierenden Resultate können wahrscheinlich zu einem großen Teil auf die Alterszusammensetzung der untersuchten Stichprobe und die gewählten Analysemethoden zurückgeführt werden. In vorliegender Untersuchung konnte mit Hilfe des Bayesianischen Informationskriteriums und einer großen Stichprobe (N=78) die Unterschiede in den verschiedenen Studien aufgedeckt und nach einem objektivem Kriterium ein „bestes“ Modell selektiert werden.

Die lineare Abnahme der Amplitude mit dem Alter in vorliegender Studie lässt vermuten, dass auch die der Amplitude zugrunde liegenden Prozesse (vgl. Kapitel 3.2) eher einem gleichmäßigen Reifungsprozess in der analysierten Altersspanne unterliegen. Die gefundenen quadratischen Zusammenhänge von Alter und Latenz, sowie von Alter und Reaktionszeit, können als Hinweis darauf, dass die Reifung hinsichtlich der Latenz der P300 auch in qualitativ unterschiedlichen Entwicklungsschritten verläuft, interpretiert werden.

Dieser Reifungsprozess findet seine Entsprechung in Piagets Stadien der kognitiven Entwicklung (Wendt, 1997), d.h. ein Kind durchläuft nicht nur quantitativ sondern qualitativ unterschiedliche intellektuelle Entwicklungsstadien.

Mit etwa 6 Jahren lernen Kinder, verschiedene Dimensionen zu integrieren und konkrete „mentale Operationen“ durch reversible logische Verknüpfungen vorzunehmen. Zum Beispiel entwickelt sich das Verständnis für die Konstanz des Volumens beim Umschütten

von Wasser aus einem hohen schmalen in ein tiefes breites Glas (konkret-operationale Phase). Eine verlässliche Ableitung der P300 mittels oddball Paradigma lässt sich bereits ab 5-6 Jahren erfassen (Courchesne, 1978; Finley *et al.*, 1985; Goodin *et al.*, 1978; Martin *et al.*, 1988).

Schließlich löst sich das Kind ab 12 Jahren von der konkreten Realität und ist in der Lage, abstrakte Hypothesen aufzustellen und zu bearbeiten (formales Denken). Die Abnahme von Latenz und Reaktionszeit findet am ausgeprägtesten bis zum Alter von etwa 12 Jahren statt, bei den Jugendlichen ist diese Abnahme wesentlich geringer ausgeprägt.

### **Gesamtgruppe**

Im Vergleich der Kontrollprobanden mit den Migräne-Patienten zeigte sich, dass bei den jüngeren Kindern mit Migräne auf Trendniveau weniger Fehler auftraten als bei den jüngeren Kontrollen (nicht jedoch bei den älteren Versuchsteilnehmern). Dies könnte auf eine höhere Motivation bei den jüngeren Migränikern zurückzuführen sein. Die Reaktionszeiten unterscheiden sich zwischen Kontrollprobanden und Migränikern nicht.

Auch auf elektrophysiologischer Ebene (Amplitude und Latenz jeweils an den Elektroden Pz, Cz und Fz) konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Lediglich bei der Amplitude an der Elektrode Cz liegt der Mittelwert der Migräniker über dem der Kontrollen. Dieses Ergebnis ist sehr zurückhaltend zu bewerten, da die Signifikanz bei Herausnahme eines Ausreisserwertes verschwindet.

## **8.2 Habituation des EKP 300 in einem visuell evozierten oddball**

### **Paradigma bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Migräne**

Bislang findet sich nur eine publizierte Studie zur Habituation der P300 bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne (Evers *et al.*, 1998). Studien, welche die Habituation bei gesunden Kindern und Jugendlichen in einem visuellen oddball Paradigma untersuchten, sind meines Wissens nicht publiziert.

So galt es anhand der umfangreichen Stichprobe von Kontrollprobanden ein Referenzmodell bzgl. der Habituation bei Kindern und Jugendlichen zu ermitteln, um dieses im Anschluss mit den Daten der Migräniker zu vergleichen.

### **Kontrollprobanden**

Die Fehlerhäufigkeit ändert sich für die gesamte Kontrollgruppe nicht im Verlauf. Das heißt die Probanden konnten die Aufgabe konstant auf hohem Niveau bewältigen, die Leistung wurde nicht durch Faktoren wie Ermüdung oder Langeweile beeinträchtigt.

Die Habituation der Reaktionszeit und ihr Zusammenhang mit dem Alter ist umgekehrt u-förmig. Während sich die Reaktionszeit bei den 6-8-jährigen verlangsamt, nimmt sie bei den Probanden im Altersbereich von 9-15 Jahren im Verlauf ab. Bei den ältesten Probanden ergeben sich kaum Veränderungen der Reaktionszeit im Verlauf.

Bezüglich der Amplitude ergab sich an der für das EKP P300 prominentesten Elektrode Pz ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Habituation. Je jünger die Kontrollprobanden sind, desto ausgeprägter ist die Amplitudenreduktion im Verlauf. Zwischen 16-18 Jahren findet keine Amplitudenreduktion im Verlauf mehr statt. An den beiden anderen einbezogenen Elektroden Fz und Cz konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Habituation und Alter ermittelt werden. Für die gesamte Kontrollgruppe - ohne Berücksichtigung des Alters - ergab sich für alle drei untersuchten Elektroden eine signifikante Habituation der Amplitude.

Für die Habituation der Latenzen an den Elektroden Pz, Cz und Fz ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Alter. Auch für die Gesamtgruppe – wiederum ohne Einbezug des Faktors Alter – ergab sich an den Elektroden Pz und Fz keine signifikante Habituation um Verlauf.

Lediglich an der Elektrode Cz ergab sich für die Kontrollgruppe eine signifikante Latenzabnahme. Dieser Befund ist vorsichtig zu bewerten. Die postulierten Generatoren der P300 sind nicht so oberflächennah, als dass derartige Unterschiede in den drei analysierten Elektroden plausibel sind. Weiterhin steht das Ergebnis an dieser Elektrode in Kontrast zu anderen Studien, wo entweder keine signifikante Habituation der Latenz zu verzeichnen war (Carrillo-de-la-Pena und Garcia-Larrea, 1999; Lew und Polich, 1993; Polich, 1989a; Ravden und Polich, 1998; Romero und Polich, 1996) oder aber es im

Verlauf zu einer Latenzverlängerung kam (Geisler und Polich, 1994; Lammers und Badia, 1989; Pan *et al.*, 2000). So ist dieses Resultat zur Habituation an der Elektrode Cz eher als Zufallsbefund einzustufen. In zukünftigen Studien sollte jedoch ein besonderes Augenmerk auf diesen Parameter gelegt werden.

Insgesamt kann zu den elektrophysiologischen Daten festgestellt werden, dass die Kontrollprobanden die Aufgabe gut bewältigen konnten und es zu einer Habituation der Amplitude nicht jedoch zu einer Habituation der Latenz bei visueller Stimulation kam.

In der Literatur fanden sich heterogene Ergebnisse zur Habituation im oddball-Paradigma bei gesunden Erwachsenen (siehe Kapitel 3.4). Dennoch zeigte sich in zwei der drei gefundenen Studien zur Habituation im visuellen oddball-Paradigma eine Amplituden-Abnahme bei gleichzeitigem Fehlen einer Latenz-Habituation (Ravden und Polich, 1998; Romero und Polich, 1996). Ein Ergebnis welches auch in vorliegender Studie auftritt. Diese beiden Studien wurden jedoch bei jungen Erwachsenen durchgeführt.

Das bedeutet, die bei Erwachsenen ermittelte Amplituden-Habituation bei gleichzeitiger Latenz-Konstanz in einem visuellen oddball-Paradigma fand sich auch bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-18 Jahren. Zudem konnte an der für die P300-Komponente bedeutsamsten Elektrode Pz ein linearer Zusammenhang von Alter und Habituation der Amplitude ermittelt werden. Je jünger die Kinder, umso ausgeprägter ist die Amplitudenabnahme.

Im Rahmen der context-updating-Theorie von Donchin (1981) interpretiert heißt dies, dass es bei den jüngeren Probanden zu einer stärkeren Abnahme der zur Aufgabenbewältigung herangezogenen Ressourcen kommt als bei den älteren. Auch bei den VEPs erwies sich die Habituation bei den jüngeren Probanden ausgeprägter als bei den älteren (Oelkers-Ax, Parzer *et al.*, eingereicht).

Da die Latenz nicht habituiert und auch die Habituation der Reaktionszeit keinen linearen Zusammenhang mit dem Alter zeigt, kann Ermüdung als Ursache für den linearen Zusammenhang von Habituation und Alter an der Elektrode Pz weitgehend ausgeschlossen

werden. Ob die ausgeprägtere Amplituden-Habituation an der Elektrode Pz der jüngeren Probanden darauf zurückzuführen ist, dass für sie die Aufgabe schwieriger ist als für die älteren Probanden, läßt sich hier nicht klären. Um dieser Frage nachzugehen sollte, wie schon in der Erörterung der Ergebnisse zum ersten Lauf vorgeschlagen, bei zukünftiger Forschung ein individuelles Maß für Aufgabenschwierigkeit eingeführt werden. Da hier jedoch das Ziel ist, Daten für das „klassische“ oddball-Paradigma zu erheben und es zudem auch den jüngeren Probanden gelang, die Aufgaben gleichbleibend gut zu auszuführen, können die erhobenen Daten auch zur Ermittlung der Habituation als repräsentativ für ein visuelles oddball-Paradigma gelten.

### **Gesamtgruppe**

Wie in den Analysen zur Fehlerhäufigkeit im Verlauf zeigten sich auf Trendniveau Unterschiede zwischen Migränikern und Kontrollen. Analog zu Lauf 1 unterliefen den jüngeren Migränikern auf Trendniveau weniger Fehler als den jüngeren Kontrollprobanden. Dieser Unterschied fand sich im zweiten Lauf nicht. Dieses Ergebnis ist somit nicht als Verlaufsunterschied zu werten, sondern als Trend, der sich in unterschiedlich Deutlichkeit in der gesamten Studie zeigt.

Da die Analysen zur Fehlerhäufigkeit auf Grund eines starken Deckeneffekts mit nonparametrischen Methoden (siehe Kapitel 6.6) durchgeführt wurden, können Aussagen zum Alter als kontinuierlicher Variable nicht getroffen werden.

Der Vergleich der abhängigen Variablen Reaktionszeit, Amplitude und Latenz an den Elektroden Pz, Cz und Fz zwischen Migränikern und Kontrollprobanden wurde durchgeführt, indem das bei der Analyse der Kontrollprobanden gewählte statistische Modell um den Faktor ‚Diagnose‘ erweitert wurde.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Diagnosegruppen ergaben sich hinsichtlich der Reaktionszeit nicht.

Auch die Analysen zur Habituation der Amplitude konnte an keiner der drei analysierten Elektroden signifikante oder auf Trendniveau liegende Differenzen auf Grund des Faktors Diagnose hervorbringen. Das bedeutet zum einem, dass der lineare Zusammenhang

zwischen Habituation an der Amplitude Pz und dem Alter auch für die Migräniker gefunden wurde, zum anderen erwies sich bei den durchgeführten Varianzanalysen zur Amplitudenhabituation der Zwischensubjektfaktor ‚Diagnose‘ als nicht signifikant.

Hinsichtlich der Latenz trat an der Elektrode Cz ein signifikanter Gruppenunterschied auf, jedoch nicht an den Elektroden Pz und Fz. Dieses signifikante Resultat – welches bei Anwendung der Ausschlusskriterien von  $\pm 2SD$  vom Diagnose-Gruppenmittelwert (siehe Kapitel 6.6) lediglich auf Trendniveau liegt – ist eher auf die oben beschriebenen Auffälligkeiten in der Kontrollgruppe und nicht auf die Migräniker zurückzuführen.

Die Ergebnisse vorliegender Studie decken sich auf den ersten Blick nicht mit denen von Evers *et al.* (1998). Sie ermittelten eine signifikant unterschiedliche Habituation der P300-Latenz der Migräniker im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Weiterhin wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Habituation der Latenz, jedoch ausschließlich bei den Migränikern, ermittelt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die spezifische kognitive Verarbeitung bei Migränikern altersabhängig ist und sich vor der Pubertät nur in wenigen Fällen entwickelt (Evers *et al.*, 1997).

Die herangezogene Stichprobe von Evers *et al.* (1997) unterscheidet sich jedoch deutlich von vorliegender. Auch wenn sich der Altersrange entspricht, so ist die Anzahl der Probanden mit Migräne mit  $N=27$  erkennbar geringer als in dieser Studie ( $N=78$ ). Besonders ausgeprägt sind die Differenzen im Altersbereich von 6-12 Jahren. Hier liegt das  $N$  der Probanden mit Migräne in der Studie von Evers *et al.* bei fünf. Ein einziger 6-jähriger Proband mit Migräne ist in die Studie eingeschlossen (7- und 8-jährige fehlen gänzlich). Dementsprechend überproportional ist der Einfluss der jüngeren Probanden, insbesondere des 6-jährigen, in Gleichungen, die den Faktor Alter einbezogen haben. In vorliegender Studie wurde großer Wert darauf gelegt, eine Stichprobe aufzunehmen, in welcher alle Altersgruppen gleichmäßig vertreten sind. Dies ist zwar nicht perfekt, jedoch hinreichend gelungen, wie man in den Scatterplots der Ergebnisdarstellungen sehen kann.

Unterschiede zwischen vorliegender Studie und der von Evers *et al.* (1997) können demzufolge aus der Altersverteilung in den herangezogenen Stichproben resultieren. Dem publizierten Scatterplot ist zu entnehmen, dass sich die Daten vorliegender Studie und der

von Evers *et al.* im Altersbereich ab 12 Jahren, d.h. wo eine ausreichende Datenbasis besteht, entsprechen.

Zusammengefasst bedeutet dies, dass keine statistisch bedeutsamen Unterschiede in der Habituation zwischen den Kontrollprobanden und Migränikern gefunden wurden. Die Hypothese der defizienten Habituation bei Migränikern, wie sie bei Erwachsenen (Evers *et al.*, 1998; Evers *et al.*, 1997; Siniatchkin *et al.*, 2003) und auch in einer Studie bei Kindern (Evers *et al.*, 1998) auftrat, ließ sich in vorliegender Studie mit einer umfangreichen Stichprobe nicht bestätigen.

### **8.3 Einbindung in das Gesamtprojekt E1 „Kopfschmerz. Physiologische Korrelate und Entstehungsdynamik“**

Vorliegende Studie ist eingebettet in das Projekt E1 „Kopfschmerz. Physiologische Korrelate und Entstehungsdynamik“ (Oelkers *et al.*) des von der medizinischen Fakultät Heidelberg von 1999 bis 2002 geförderten Forschungsschwerpunktes „Multidimensionalität des chronifizierenden Schmerzes“ (siehe Kapitel 6.3).

Hinsichtlich der beiden anderen im Teilprojekt E1 untersuchten Paradigmen ergaben sich zusammenfassend folgende Resultate:

Im VEP lässt sich die bei Erwachsenen gefundene N2-Verlängerung bei Stimulation mit Schachbrettmustern hoher Ortsfrequenz bei Kindern mit Migräne ab der Pubertät reproduzieren. Bei jüngeren Kindern sind die Latenzzeiten noch physiologisch verlängert, so dass sich Kinder mit Migräne nicht mehr von Kontrollen, möglicherweise bedingt durch einen Decken-Effekt, unterscheiden. Eine kurze N2-Latenzzeit bei hoher Ortsfrequenz ist typisch für eine Aktivität des konturverarbeitenden parvozellulären visuellen Systems, die Latenzverkürzung während der Pubertät bei gesunden Kindern bildet wahrscheinlich Reifungsprozesse des parvozellulären Systems ab. Bei Kindern mit Migräne findet sich eine solche Latenzverkürzung nicht, was für gestörte Reifungsprozesse, möglicherweise des parvozellulären Systems, spricht (Oelkers-Ax *et al.*, 2004).

Bezüglich der CNV verhalten sich Grundschul Kinder mit Migräne wie viel ältere gesunde Kinder, machen aber dann mit steigendem Alter keine wesentliche Entwicklung mehr mit (Bender, Weisbrod *et al.*, 2002).

Bei der P300 konnten zwischen Migränikern und Kontrollen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den untersuchten Variablen ermittelt werden.

Diese Ergebnisse lassen neue Schlüsse zur Pathophysiologie der Migräne zu. Sie legen nahe, dass Migräne mit einer Reifungsstörung spezifischer Informationsverarbeitungssysteme einhergeht. Hinweise auf eine solche Reifungsstörung ergeben sich aus den Ergebnissen für das visuelle System (möglicherweise parvozelluläres System) und die CNV (Handlungsbereitschaft). Im Gegensatz dazu scheinen die der endogenen Komponente P300 unterliegenden Reifungsprozesse bei Migränikern ungestört abzulaufen.

## 9 Zusammenfassung

Primäre Kopfschmerzen stellen schon im Kindes- und Jugendalter ein erhebliches gesundheitliches Problem dar, mehr als die Hälfte der kindlichen Kopfschmerzen chronifizieren ins Erwachsenenalter hinein.

Ergebnisse aus Studien mit evozierten Potentialen legen nahe, dass Migräne eine Störung der zerebralen Informationsverarbeitung insbesondere der Habituation zu Grunde liegt, wobei diese Resultate meist aus Untersuchungen mit erwachsenen Versuchsteilnehmern stammen. Es gibt jedoch auch Hinweise darauf, dass diese Informationsverarbeitungsstörung Resultat einer funktionellen Reifungsstörung ist.

In vorliegender Studie wurde der Frage nachgegangen, inwieweit sich die postulierte Störung der zerebralen Informationsverarbeitung auch bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne im EKP P300 findet und ob ein Zusammenhang mit dem Alter besteht.

Da bislang auch für gesunde Kinder und Jugendliche keine breite Datenbasis zur Verfügung steht, wurden in einer vorgeschalteten Analyse Referenzmodelle anhand der Daten der gesunden Kinder und Jugendlichen berechnet.

82 Kinder und Jugendliche mit Migräne, diagnostiziert nach den Kriterien der IHS im Alter von 6 bis 18 Jahren, sowie 78 nach Alter und Geschlecht abgegliche Kontrollprobanden nahmen an der Studie teil. Zur Stimulation wurde ein kindgerechtes visuelles oddball-Paradigma herangezogen. Die Datenanalysen fanden zum einen für den ersten Lauf statt, was der „klassischen“ Auswertung entspricht und zum anderen in Bezug auf die Habituation.

Für die Kontrollprobanden ergaben sich im ersten Lauf folgende Ergebnisse: Den jüngeren Kindern unterliefen mehr Fehler als den älteren. Der Zusammenhang von Alter und Reaktionszeit läßt sich am besten curvilinear, mit einer steileren Abnahme der Reaktionszeit bis zum Alter von ca. 12 Jahren, beschreiben. Auch bzgl. der Latenz der P300 (Objektkategorisierung) ergaben sich präpubertär ausgeprägtere Latenzabnahmen als pubertär.

In Bezug auf die Amplitude erweist sich jedoch die Veränderung im untersuchten Altersbereich als linear. Je älter die Probanden, umso geringer ist die Amplituden- auslenkung. Dies bedeutet, die Amplitude der P300, die mit Prozessen wie der bewussten Aufmerksamkeitszuwendung die für die Aufgabenbewältigung nötig sind, in Verbindung gebracht wird, nimmt kontinuierlich im untersuchten Altersbereich ab.

Bei der Analyse der *Habituation* zeigte sich, dass die Kontrollprobanden die Aufgabe konstant gut bewältigen konnten. Die Habituation der Reaktionszeit weist einen umgekehrt u-förmigen Zusammenhang mit dem Alter auf. Während bei den jüngeren und älteren Kontrollen kaum eine Veränderung der Reaktionszeit im Verlauf zu verzeichnen ist, wird die Reaktionszeit im mittleren untersuchten Altersbereich etwas langsamer.

Bei der Latenz ergaben sich keine signifikanten Habituationseffekte im Zusammenhang mit dem Alter. Ausschliesslich an der Elektrode Cz traten Habituationseffekte auf, welche jedoch zurückhaltend zu bewerten sind. Bezüglich der Amplitude fand an allen drei untersuchten Elektroden eine Habituation statt. An der Elektrode Pz ergab sich zusätzlich ein linearer Zusammenhang von Habituation und Alter; je jünger die Probanden, desto ausgeprägter stellt sich die Habituation dar.

Die Hinzunahme des Bayesianischen Informationskriteriums ermöglichte die Selektion eines „besten“ Modells nach objektiv nachvollziehbaren Kriterien.

In anderen Studien zur Entwicklung der P300 bei Kindern und Jugendlichen fand entweder ausschließlich die Testung eines einzigen statistischen Modells statt, oder es wurden verschiedene Modelle rein deskriptiv dargestellt. In vorliegender Arbeit kam mit dem Bayesianischen Informationskriterium erstmals ein Verfahren zum Einsatz, dass es erlaubt zu entscheiden, welches der Modelle die Daten am effizientesten abbildet. Damit können scheinbar widersprüchliche Ergebnisse vorheriger Studien zu großen Teilen aufgeklärt und integriert, sowie auch erweitert werden.

Bei *Einschluss der Migräniker* zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, dies gilt sowohl für die „klassische“ Auswertung zu Lauf 1 als auch für die Habituation. Das bedeutet, die der endogenen Komponente P300 unterliegenden Reifungsprozesse bei Migränikern scheinen ungestört abzulaufen

Dargestellte Untersuchung bildet ein Teilprojekt in der übergeordneten Studie: „Kopfschmerz. Physiologische Korrelate und Entstehungsdynamik“. Während sich bei vorliegender Stichprobe Störungen der zerebralen Reifung in den Paradigmen VEP und CNV ergaben, erwies sich die Entwicklung der P300-Komponente als unauffällig. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Migräne mit einer Reifungsstörung spezifischer Informationsverarbeitungssysteme einhergeht.

## 10 Literaturverzeichnis

- Abu-Arafeh, I. (2001). Chronic tension-type headache in children and adolescents. Cephalalgia, *21*, 830-836.
- Abu-Arafeh, I., & Russell, G. (1994). Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. BMJ, *309*, 765-769.
- Achenbach, T. (1991). Manual for the Child Behavior Checklist/4-18. Department of Psychiatry, University of Vermont.
- Afra, J., Cecchini, A. P., De Pasqua, V., Albert, A., & Schoenen, J. (1998). Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. Brain, *121*, 233-241.
- Al Jumah, M., Awada, A., & Al Azzam, S. (2002). Headache syndromes amongst schoolchildren in riyadh, saudi arabia. Headache, *42*, 281-286.
- Anttila, P., Metsahonkala, L., & Sillanpaa, M. (1999). School start and occurrence of headache. Pediatrics, *103*, e80.
- Bandell-Hoekstra, I. E., Abu-Saad, H. H., Passchier, J., Frederiks, C. M., Feron, F. J., & Knipschild, P. (2001). Prevalence and characteristics of headache in Dutch schoolchildren. Eur J Pain, *5*, 145-153.
- Begleiter, H., Porjesz, B., Bihari, B., & Kissin, B. (1984). Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. Science, *225*, 1493-1496.
- Bender, S., Weisbrod, M., Just, U., Pfuller, U., Parzer, P., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2002). Lack of age-dependent development of the contingent negative variation (CNV) in migraine children? Cephalalgia, *22*, 132-136.
- Bener, A., Uduman, S. A., Qassimi, E. M., Khalaily, G., Sztriha, L., Kilpelainen, H., & Obineche, E. (2000). Genetic and environmental factors associated with migraine in schoolchildren. Headache, *40*, 152-157.
- Besken, E., Pothmann, R., & Sartory, G. (1993). Contingent negative variation in childhood migraine. Cephalalgia, *13*, 42-43.
- Bille, B. (1962). Migraine in School Children. ACTA PAEDIATRICA, Suppl. 136, *51*, 1-51.
- Bille, B. (1981). Migraine in childhood and its prognosis. Cephalalgia, *1*, 71-75.
- Bocker, K. B., Timsit-Berthier, M., Schoenen, J., & Brunia, C. H. (1990). Contingent Negative Variation in migraine. Headache, *30*, 604-609.
- Breslau, N., Davis, G. C., & Andreski, P. (1991). Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. Psychiatry Res, *37*, 11-23.

- Cano, A., Palomeras, E., Alfonso, S., Ortega, D., Sanz, P., & Fossas, P. (2000). Migraine without aura and migrainous disorder in children; International Headache Society (IHS) and revised IHS criteria. Cephalalgia, *20*, 617-620.
- Carlsson, J. (1996). Prevalence of headache in schoolchildren: relation to family and school factors. Acta Paediatr, *85*, 692-696.
- Carrillo-de-la-Pena, M. T., & Garcia-Larrea, L. (1999). On the validity of interblock averaging of P300 in clinical settings. Int J Psychophysiol, *34*, 103-112.
- Cohen, J., & Polich, J. (1997). On the number of trials needed for P300. Int J Psychophysiol, *25*, 249-255.
- Connolly, J. F., Gawel, M., & Rose, F. C. (1982). Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential. J Neurol Neurosurg Psychiatry, *45*, 464-467.
- Courchesne, E. (1977). Event-related brain potentials: comparison between children and adults. Science, *197*, 589-592.
- Courchesne, E. (1978). Neurophysiological correlates of cognitive development: changes in long-latency event-related potentials from childhood to adulthood. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, *45*, 468-482.
- Courchesne, E. (1990). Chronology of Postnatal Human Brain Development: Event-Related Potential, Positron Emission Tomography, Myelinogenesis and Synaptogenesis Studies. In J. W. P. Rohrbaugh, R., Johnson, R. (Ed.), Event-Related Brain Potentials (pp. 210-241). New York: Oxford University Press.
- Denecke, H., Glier, B., Klinger, R., Kroner-Herwig, B., Nilges, P., Redegeld, M., & Weiss, L. (1997). Qualitätssicherung in der Therapie des chronischen Schmerzes. Der Schmerz, *11*, 120-125.
- Denecke, H., & Kröner-Herwig, B. (2000). Kopfschmerz-Therapie mit Kindern und Jugendlichen - Ein Trainingsprogramm. (Headache Treatment in children and adolescent - A training program). Göttingen: Hogrefe.
- Diener, H. C. (1997). Positron emission tomography studies in headache. Headache, *37*, 622-625.
- Diener, H. C., Scholz, E., Dichgans, J., Gerber, W. D., Jack, A., Bille, A., & Niederberger, U. (1989). Central effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials. Ann Neurol, *25*, 125-130.
- Donchin, E. (1981). Surprise!...Surprise? Psychophysiology, *18*, 493-513.
- Donchin, E., Karis, D., Bashore, T. R., Coles, M. G., & Gratton, G. (1988). Cognitive psychophysiology and human information processing. In M. G. Coles & E. Donchin & S. W. Porges (Eds.), Psychophysiology: Systems, Processes and Applications (pp. 244-267). New York: The Guilford Press.
- Drake, M. E., Jr., Pakalnis, A., & Padamadan, H. (1989). Long-latency auditory event related potentials in migraine. Headache, *29*, 239-241.

- Ebersberger, A. (2002). Pathophysiologie der Migräne: Erklärungsmodelle zur Entstehung von Migränekopfschmerz. Anaesthesist, *51*, 661-667.
- Egermark-Eriksson, I. (1982). Prevalence of headache in Swedish schoolchildren. A questionnaire survey. Acta Paediatr Scand, *71*, 135-140.
- Egger, H. L., Angold, A., & Costello, E. J. (1998). Headaches and psychopathology in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, *37*, 951-958.
- Eischen, S. E., & Polich, J. (1994). P300 from families. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, *92*, 369-372.
- Evers, S., Bauer, B., Grottemeyer, K. H., Kurlemann, G., & Husstedt, I. W. (1998). Event-related potentials (P300) in primary headache in childhood and adolescence. J Child Neurol, *13*, 322-326.
- Evers, S., Bauer, B., Suhr, B., Husstedt, I. W., & et al. (1997). Cognitive processing in primary headache: A study on event-related potentials. Neurology, *48*, 108-112.
- Evers, S., Bauer, B., Suhr, B., Voss, H., Frese, A., & Husstedt, I. W. (1999). Cognitive processing is involved in cluster headache but not in chronic paroxysmal hemicrania. Neurology, *53*, 357-363.
- Evers, S., Pothmann, R., Ueberall, M., Naumann, E., & Gerber, W. D. (2002). Therapie idiopathischer Kopfschmerzen im Kindesalter. Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) Treatment of idiopathic headache in children. Recommendations of the German Migraine and Headache Society (DMKG) (PSYNDEXalert). Der Schmerz, *16*, 48-56.
- Evers, S., Quibeldey, F., Grottemeyer, K. H., Suhr, B., & Husstedt, I. W. (1999). Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval. Cephalalgia, *19*, 485-491.
- Fearon, P., & Hotopf, M. (2001). Relation between headache in childhood and physical and psychiatric symptoms in adulthood: national birth cohort study. Bmj, *322*, 1145.
- Finley, W. W., Faux, S. F., Hutcheson, J., & Amstutz, L. (1985). Long-latency event-related potentials in the evaluation of cognitive function in children. Neurology, *35*, 323-327.
- Frankenberg, S. v., & Pothmann, R. (1995). Epidemiologie von Kopfschmerzen bei Schulkindern. Psychomed, *7*, 158-163.
- Friedman, A. P., Finley, K. M., Graham, J. R., Kunkel, E. C., Ostfeld, A. M., & Wolff, H. G. (1962). The classification of headache. Arch. Neurol., *6*, 173-176.
- Fuchigami, T., Okubo, O., Fujita, Y., Okuni, M., Noguchi, Y., & Yamada, T. (1993). Auditory event-related potentials and reaction time in children: evaluation of cognitive development. Dev Med Child Neurol, *35*, 230-237.
- Gallai, V., Firenze, C., Mazzotta, G., & Del Gatto, F. (1988). P300 and memory in adolescents with common migraine. Acta Neurol Napoli, *10*, 187-192.

- Gallinat, J., & Hegerl, U. (1998). Elektroenzephalographie. In U. Hegerl (Ed.), Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie (pp. 7-94). Wien: Springer.
- Geisler, M.-W., & Polich, J. (1994). P300 habituation from visual stimuli? Physiology and Behavior, *56*, 511-516.
- Gerber, W. D., & Kropp, P. (1993). Migräne als Reizverarbeitungsstörung? Der Schmerz, *7*, 280-286.
- Gerber, W. D., & Schoenen, J. (1998). Biobehavioral correlates in migraine: the role of hypersensitivity and information-processing dysfunction. Cephalalgia, *18 Suppl 21*, 5-11.
- Gervil, M., Ulrich, V., Kaprio, J., Olesen, J., & Russell, M. B. (1999). The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. Neurology, *53*, 995-999.
- Giffin, N. J., & Kaube, H. (2002). The electrophysiology of migraine. Curr Opin Neurol, *15*, 303-309.
- Goadsby, P. J., Lipton, R. B., & Ferrari, M. D. (2002). Migraine--current understanding and treatment. N Engl J Med, *346*, 257-270.
- Göbel, H. (2004). Die Kopfschmerzen; Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis (2., bearb. u. aktual. Aufl. ed.). Berlin ; Heidelberg: Springer.
- Goldstein, M., & Chen, T. C. (1982). The epidemiology of disabling headache. Adv Neurol, *33*, 377-390.
- Goodin, D. S., Squires, K. C., Henderson, B. H., & Starr, A. (1978). Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, *44*, 447-458.
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, *55*, 468-484.
- Guidetti, V., & Galli, F. (1998). Evolution of headache in childhood and adolescence: an 8-year follow-up. Cephalalgia, *18*, 449-454.
- Guidetti, V., Galli, F., Fabrizi, P., Giannantoni, A. S., Napoli, L., Bruni, O., & Trillo, S. (1998). Headache and psychiatric comorbidity: clinical aspects and outcome in an 8-year follow-up study. Cephalalgia, *18*, 455-462.
- Haffner, J., & Esther, C. (1998). Veränderte Kindheit - Neue Wirklichkeiten. Verhaltensauffälligkeiten im Einschulungsalter. Ergebnisse einer epidemiologischen Studie. Heidelberg: Gesundheitsamt Rhein-Neckar-Kreis.
- Haffner, J., Parzer, P., Raue, B., Steen, R., Münch, H., Giovannini, S., Esther, C., Klett, M., & Resch, F. (2001). Lebenssituation und Verhalten von Kindern im zeitlichen Wandel. Ergebnisse einer epidemiologischen Verlaufsstudie zu Lebensbedingungen, Verhalten und Problemen von Kindern zu Beginn und Ende der Grundschulzeit. Beiträge zur regionalen Gesundheitsberichterstattung Rhein-Neckar Kreis / Heidelberg.

Halgren, E., Squires, N. K., Wilson, C. L., Rohrbaugh, J. W., Babb, T. L., & Crandall, P. H. (1980). Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. Science, *210*, 803-805.

Hay, K. M., Mortimer, M. J., Barker, D. C., Debney, L. M., & Good, P. A. (1994). 1044 women with migraine: the effect of environmental stimuli. Headache, *34*, 166-168.

Headache, Ad Hoc Committee on the Classification of Headache. (1962). Classification of headache. JAMA, *179*, 717-718.

Hegerl, U. (1998). Ereigniskorrelierte Potentiale. In U. Hegerl (Ed.), Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie (pp. 95-140). Wien: Springer.

Hegerl, U., & Frodl-Bauch, T. (1997). Dipole source analysis of P300 component of the auditory evoked potential: a methodological advance? Psychiatry Res, *74*, 109-118.

Henderson, R. M., McCulloch, D. L., Herbert, A. M., Robinson, P. H., & Taylor, M. J. (2000). Visual event-related potentials in children with phenylketonuria. Acta Paediatr, *89*, 52-57.

Henry, P. (2000). Migraine: epidemiological data, repercussions on daily life and socioeconomic cost. Pathol Biol (Paris), *48*, 608-612.

Hermann, C., Kim, M., & Blanchard, E. B. (1995). Behavioral and prophylactic pharmacological intervention studies of pediatric migraine: an exploratory meta-analysis. Pain, *60*, 239-255.

Hernandez-Latorre, M. A., & Roig, M. (2000). Natural history of migraine in childhood. Cephalalgia, *20*, 573-579.

Hoffmann, J., E. (1990). Event-Related Potentials and Automatic and Controlled Processes. In J. W. P. Rohrbaugh, R., Johnson, R. (Ed.), Event-Related Brain Potentials (pp. 145-157). New York: Oxford University Press.

Honkasalo, M. L., Kaprio, J., Winter, T., Heikkila, K., Sillanpaa, M., & Koskenvuo, M. (1995). Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. Headache, *35*, 70-78.

Hruby, T., & Marsalek, P. (2003). Event-related potentials--the P3 wave. Acta Neurobiol Exp (Wars), *63*, 55-63.

Hunfeld, J. A., Perquin, C. W., Duivenvoorden, H. J., Hazebroek-Kampschreur, A. A., Passchier, J., van Suijlekom-Smit, L. W., & van der Wouden, J. C. (2001). Chronic pain and its impact on quality of life in adolescents and their families. J Pediatr Psychol, *26*, 145-153.

IHS. (1988). Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia, *8 Suppl 7*, 1-96.

IHS. (2004). The International Classification Of Headache Disorders. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. Cephalalgia, *24 Suppl 1*, 1-150.

- Isreal, J. B., Chesney, G. L., Wickens, C. D., & Donchin, E. (1980). P300 and tracking difficulty: evidence for multiple resources in dual-task performance. Psychophysiology, *17*, 259-273.
- Jasper, H. H. (1980). Das 10-20-Elektrodensystem der Internationalen Föderation. EEG-Labor, *2*, 143-149.
- Jodo, E., & Inoue, K. (1990). Effects of practice on the P300 in a Go/NoGo task. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, *76*, 249-257.
- Johnson, R., Jr. (1989). Developmental evidence for modality-dependent P300 generators: a normative study. Psychophysiology, *26*, 651-667.
- Just, U. (2003). Psychopathologische Auffälligkeit bei primären Kopfschmerz im Kindes- und Jugendalter. Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften, Universität Heidelberg.
- Just, U., Oelkers, R., Bender, S., Parzer, P., Ebinger, F., Weisbrod, M., & Resch, F. (2003). Emotional and behavioural problems in children and adolescents with primary headache. Cephalalgia, *23*, 206-213.
- Kaestner, E. (1991). Pünktchen und Anton (111 ed.). Hamburg: Cecilie Dressler Verlag.
- Karwautz, A., Wober, C., Lang, T., Bock, A., Wagner-Ennsgraber, C., Vesely, C., Kienbacher, C., & Wober-Bingol, C. (1999). Psychosocial factors in children and adolescents with migraine and tension-type headache: a controlled study and review of the literature. Cephalalgia, *19*, 32-43.
- Katsanis, J., Iacono, W. G., & McGue, M. K. (1996). The association between P300 and age from preadolescence to early adulthood. Int J Psychophysiol, *24*, 213-221.
- Katsanis, J., Iacono, W. G., McGue, M. K., & Carlson, S. R. (1997). P300 event-related potential heritability in monozygotic and dizygotic twins. Psychophysiology, *34*, 47-58.
- Katsarava, Z. (2001). The 10th Congress of the International Headache Society, New York; <http://www.dmkg.de/fortbild/konrep.htm>.
- Kimmel, H. D., van Olst, E. H., & Orlebeke, J. F. (1979). The orienting reflex in humans. Hillsdale: Erlbaum.
- King, N. J., & Sharpley, C. F. (1990). Headache activity in children and adolescents. J Paediatr Child Health, *26*, 50-54.
- Kinoshita, S., Inoue, M., Maeda, H., Nakamura, J., & Morita, K. (1996). Long-term patterns of change in ERPs across repeated measurements. Physiol Behav, *60*, 1087-1092.
- Klein, R. M. (1977). Attention and visual dominance: a chronometric analysis. J Exp Psychol Hum Percept Perform, *3*, 365-378.
- Kramer, A. F., Sirevaag, E. J., & Braune, R. (1987). A psychophysiological assessment of operator workload during simulated flight missions. Hum Factors, *29*, 145-160.

- Kramer, A. F., Wickens, C. D., & Donchin, E. (1985). Processing of stimulus properties: evidence for dual-task integrality. J Exp Psychol Hum Percept Perform, *11*, 393-408.
- Kristjansdottir, G., & Wahlberg, V. (1993). Sociodemographic differences in the prevalence of self-reported headache in Icelandic school-children. Headache, *33*, 376-380.
- Kropp, P., & Gerber, W. D. (1993). Is increased amplitude of contingent negative variation in migraine due to cortical hyperactivity or to reduced habituation? Cephalalgia, *13*, 37-41.
- Kropp, P., Kirbach, U., Detlefsen, J. O., Siniatchkin, M., Gerber, W. D., & Stephani, U. (1999). Slow cortical potentials in migraine: a comparison of adults and children. Cephalalgia, *19 Suppl 25*, 60-64.
- Kugler, C. F., Taghavy, A., & Platt, D. (1993). The event-related P300 potential analysis of cognitive human brain aging: a review. Gerontology, *39*, 280-303.
- Kutas, M., Iragui, V., & Hillyard, S. A. (1994). Effects of aging on event-related brain potentials (ERPs) in a visual detection task. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, *92*, 126-139.
- Ladish, C., & Polich, J. (1989). P300 and probability in children. J Exp Child Psychol, *48*, 212-223.
- Lammers, W. J., & Badia, P. (1989). Habituation of P300 to target stimuli. Physiol Behav, *45*, 595-601.
- Langeveld, J. H., Koot, H. M., & Passchier, J. (1997). Headache intensity and quality of life in adolescents. How are changes in headache intensity in adolescents related to changes in experienced quality of life? Headache, *37*, 37-42.
- Launer, L. J., Terwindt, G. M., & Ferrari, M. D. (1999). The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. Neurology, *53*, 537-542.
- Lee, L. H., & Olness, K. N. (1997). Clinical and demographic characteristics of migraine in urban children. Headache, *37*, 269-276.
- Lehtonen, J., Hyyppa, M. T., Kaihola, H. L., Kangasniemi, P., & Lang, A. H. (1979). Visual evoked potentials in menstrual migraine. Headache, *19*, 63-70.
- Lew, G. S., & Polich, J. (1993). P300, habituation, and response mode. Physiol Behav, *53*, 111-117.
- Lewis, D. W., Middlebrook, M. T., Mehallick, L., Rauch, T. M., Deline, C., & Thomas, E. F. (1996). Pediatric headaches: what do the children want? Headache, *36*, 224-230.
- Lipton, R. B., Stewart, W. F., Diamond, S., Diamond, M. L., & Reed, M. (2001). Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache, *41*, 646-657.
- Lu, S. R., Fuh, J. L., Juang, K. D., & Wang, S. J. (2000). Migraine prevalence in adolescents aged 13-15: a student population- based study in Taiwan. Cephalalgia, *20*, 479-485.

- Luka-Krausgrill, U., & Reinold, B. (1996). Kopfschmerzen bei Kindern: Auftretensrate und Zusammenhang mit Stress, Stressbewältigung, Depressivität und sozialer Unterstützung. Zeitschrift für Gesundheitspsychologie, *4*, 137-151.
- Madrid, M., & Crognale, M. A. (2000). Long-term maturation of visual pathways. Vis Neurosci, *17*, 831-837.
- Maertens de Noordhout, A., Timsit-Berthier, M., Timsit, M., & Schoenen, J. (1986). Contingent negative variation in headache. Ann Neurol, *19*, 78-80.
- Marcus, D. A., & Soso, M. J. (1989). Migraine and stripe-induced visual discomfort. Arch Neurol, *46*, 1129-1132.
- Martin, L., Barajas, J. J., Fernandez, R., & Torres, E. (1988). Auditory event-related potentials in well-characterized groups of children. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, *71*, 375-381.
- Maytal, J., Young, M., Shechter, A., & Lipton, R. B. (1997). Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. Neurology, *48*, 602-607.
- Mazzotta, G., Alberti, A., Santucci, A., & Gallai, V. (1995). The event-related potential P300 during headache-free period and spontaneous attack in adult headache sufferers. Headache, *35*, 210-215.
- McCarthy, G., & Wood, C. C. (1987). Intracranial recordings of endogenous ERPs in humans. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, *39*, 331-337.
- McCarthy, G., Wood, C. C., Williamson, P. D., & Spencer, D. D. (1989). Task-dependent field potentials in human hippocampal formation. J Neurosci, *9*, 4253-4268.
- McGrath, P. A., Speechley, K. N., Seifert, C. E., Biehn, J. T., Cairney, A. E., Gorodzinsky, F. P., Dickie, G. L., McCusker, P. J., & Morrissy, J. R. (2000). A survey of children's acute, recurrent, and chronic pain: validation of the pain experience interview. Pain, *87*, 59-73.
- Menon, V., Ford, J. M., Lim, K. O., Glover, G. H., & Pfefferbaum, A. (1997). Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. Neuroreport, *8*, 3029-3037.
- Merikangas, K. R., Angst, J., & Isler, H. (1990). Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. Arch Gen Psychiatry, *47*, 849-853.
- Merikangas, K. R., Stevens, D. E., & Angst, J. (1994). Psychopathology and headache syndromes in the community. Headache, *34*, S17-22.
- Metsahonkala, L., Sillanpaa, M., & Tuominen, J. (1997). Outcome of early school-age migraine. Cephalalgia, *17*, 662-665.
- Metsahonkala, L., Sillanpaa, M., & Tuominen, J. (1998). Social environment and headache in 8- to 9-year-old children: a follow-up study. Headache, *38*, 222-228.

- Mortimer, M. J., Kay, J., & Jaron, A. (1992). Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc, Vahlquist and IHS criteria. Dev Med Child Neurol, *34*, 1095-1101.
- Moskowitz, M. A. (1991). The visceral organ brain: implications for the pathophysiology of vascular head pain. Neurology, *41*, 182-186.
- Moskowitz, M. A., Buzzi, M. G., Sakas, D. E., & Linnik, M. D. (1989). Pain mechanisms underlying vascular headaches. Progress Report 1989. Rev Neurol (Paris), *145*, 181-193.
- Mullis, R. J., Holcomb, P. J., Diner, B. C., & Dykman, R. A. (1985). The effects of aging on the P3 component of the visual event-related potential. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, *62*, 141-149.
- Neubauer, G., & Ujlaky, R. (2002). Migräne - eine Volkskrankheit und ihre Kosten. Pharm Unserer Zeit, *31*, 494-497.
- O'Connor, S., Morzorati, S., Christian, J. C., & Li, T. K. (1994). Heritable features of the auditory oddball event-related potential: peaks, latencies, morphology and topography. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, *92*, 115-125.
- Oelkers, R., Grosser, K., Lang, E., Geisslinger, G., Kobal, G., Brune, K., & Lotsch, J. (1999a). Visual evoked potentials in migraine patients: alterations depend on pattern spatial frequency. Brain, *122*, 1147-1155.
- Oelkers, R., Grosser, K., Lang, E., Geisslinger, G., Kobal, G., Brune, K., & Lotsch, J. (1999b). Visual evoked potentials in migraine patients: alterations depend on pattern spatial frequency. Brain, *122* ( Pt 6), 1147-1155.
- Oelkers-Ax, R., Bender, S., Just, U., Pfuller, U., Parzer, P., Resch, F., & Weisbrod, M. (2004). Pattern-reversal visual-evoked potentials in children with migraine and other primary headache: evidence for maturation disorder? Pain, *108*, 267-275.
- Oelkers-Ax, R., Parzer, P., Resch, F., & Weisbrod, M. (eingereicht). Maturation of early visual processing investigated by a pattern-reversal habituation paradigm is altered in migraine. Pain.
- Oelkers-Ax, R., & Resch, F. (2002). Kopfschmerzen bei Kindern: Auch ein kinder- und jugendpsychiatrisches Problem? Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother, *30*, 281-293.
- Ophoff, R. A., Terwindt, G. M., Vergouwe, M. N., Frants, R. R., & Ferrari, M. D. (1997). Familial hemiplegic migraine: involvement of a calcium neuronal channel. Neurologia, *12 Suppl 5*, 31-37.
- Pakalnis, A. (2001). New avenues in treatment of paediatric migraine: a review of the literature. Fam Pract, *18*, 101-106.
- Palencia, R., & Sinovas, M. I. (1997). Prevalence of migraine in a sample population of school children. Rev Neurol, *25*, 1879-1882.
- Pan, J., Takeshita, T., & Morimoto, K. (2000). P300 habituation from auditory single-stimulus and oddball paradigms. Int J Psychophysiol, *37*, 149-153.

- Passchier, J., & Andrasik, F. (1993). Psychological factors. In J. Olesen & P. Tfelt-Hansen & K. M. A. Welch (Eds.), The Headaches. Migraine (Vol. 31, pp. 233-240). New York: Raven Press.
- Passchier, J., & Orlebeke, J. F. (1985). Headaches and stress in schoolchildren: an epidemiological study. Cephalalgia, *5*, 167-176.
- Pearce, J. W., Crowell, D. H., Tokioka, A., & Pacheco, G. P. (1989). Childhood developmental changes in the auditory P300. J Child Neurol, *4*, 100-106.
- Perquin, C. W., Hazebroek-Kampschreur, A. A., Hunfeld, J. A., Bohnen, A. M., van Suijlekom-Smit, L. W., Passchier, J., & van der Wouden, J. C. (2000). Pain in children and adolescents: a common experience. Pain, *87*, 51-58.
- Picton, T. W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. J Clin Neurophysiol, *9*, 456-479.
- Picton, T. W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson, R., Jr., Miller, G. A., Ritter, W., Ruchkin, D. S., Rugg, M. D., & Taylor, M. J. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. Psychophysiology, *37*, 127-152.
- Picton, T. W., Cerri, A., Champagne, S. C., Stuss, D. T., & Nelson, R. F. (1986). The effects of age and task difficulty on the late positive component of the auditory evoked potentials. Electroenceph clin Neurophysiol, Suppl. *38*, 132-133.
- Picton, T. W., Stuss, D. T., Champagne, S. C., & Nelson, R. F. (1984). The effects of age on human event-related potentials. Psychophysiology, *21*, 312-325.
- Pine, D. S., Cohen, P., & Brook, J. (1996). The association between major depression and headache: results of a longitudinal epidemiologic study in youth. J Child Adolesc Psychopharmacol, *6*, 153-164.
- Polich, J. (1989a). Habituation of P300 from auditory stimuli. Psychobiology, *17*, 19-28.
- Polich, J. (1989b). P300 in Clinical Applications: Meaning, Method and Measurement. In D. Regan (Ed.), Human brain electrophysiology. New York: Elsevier.
- Polich, J. (1996). Meta-analysis of P300 normative aging studies. Psychophysiology, *33*, 334-353.
- Polich, J. (1998). P300 clinical utility and control of variability. J Clin Neurophysiol, *15*, 14-33.
- Polich, J., & Burns, T. (1987). P300 from identical twins. Neuropsychologia, *25*, 299-304.
- Polich, J., & Kok, A. (1995). Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. Biol Psychol, *41*, 103-146.
- Polich, J., Ladish, C., & Burns, T. (1990). Normal variation of P300 in children: age, memory span, and head size. Int J Psychophysiol, *9*, 237-248.

- Posner, M. I., Nissen, M. J., & Klein, R. M. (1976). Visual dominance: an information-processing account of its origins and significance. Psychol Rev, *83*, 157-171.
- Pothmann, R. (1992). Dokumentation von Kopfschmerzen durch ein Migraenstagebuch. Documentation of headaches with a migraine diary. Kindheit und Entwicklung, *1*, 36-40.
- Pothmann, R., Frankenberg v., S., Müller, B., Sartory, G., & Hellmeier, W. (1994). Epidemiology of Headache in children and Adolescents: Evidence of High Prevalence of Migraine Among Gils Unter 10. International Journal of Behavioral Medicine, *1*, 76-89.
- Powers, S. W., Patton, S. R., Hommel, K. A., & Hershey, A. D. (2003). Quality of life in childhood migraines: clinical impact and comparison to other chronic illnesses. Pediatrics, *112*, e1-5.
- Prensky, A. L., & Sommer, D. (1979). Diagnosis and treatment of migraine in children. Neurology, *29*, 506-510.
- Pritchard, W. S., Brandt, M. E., Shappell, S. A., O'Dell, T. J., & Barratt, E. S. (1986). No decrement in visual P300 amplitude during extended performance of the oddball task. Int J Neurosci, *29*, 199-204.
- Rasmussen, B. K. (1996). Migraine and tension-type headache are separate disorders. Cephalalgia, *16*, 217-220; discussion 223.
- Rasmussen, B. K., Jensen, R., Schroll, M., & Olesen, J. (1992). Interrelations between migraine and tension-type headache in the general population. Arch Neurol, *49*, 914-918.
- Ravden, D., & Polich, J. (1998). Habituation of P300 from visual stimuli. Int J Psychophysiol, *30*, 359-365.
- Regan, D. (1989). Human Brain Electrophysiology. Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in Science and Medicine. New York: Elsevier.
- Rhee, H. (2000). Prevalence and predictors of headaches in US adolescents. Headache, *40*, 528-538.
- Rogers, T. D., & Deary, I. (1991). The P300 component of the auditory event-related potential in monozygotic and dizygotic twins. Acta Psychiatrica Scandinavica, *83*, 912-916.
- Rohrbaugh, J. (1984). Performance and central nervous system manifestations. In R. Parasuraman & D. R. Davies (Eds.), Varieties of attention. New York: Academic Press.
- Romero, R., & Polich, J. (1996). P3(00) habituation from auditory and visual stimuli. Physiol Behav, *59*, 517-522.
- Rugg, M. D., & Coles, M. G. H. (1995). Electrophysiology of mind. Event-related brain potentials and cognition. New York: Oxford University Press.
- Rugg, M. D., & Coles, M. G. H. (Eds.) (1996). Electrophysiology of Mind - Event-Related Brain Potentials and Cognition. Oxford: Oxford University Press.

- Salisbury, D. F., O'Donnell, B. F., McCarley, R. W., Nestor, P. G., Faux, S. F., & Smith, R. S. (1994). Parametric manipulations of auditory stimuli differentially affect P3 amplitude in schizophrenics and controls. Psychophysiology, *31*, 29-36.
- Sartory, G., & Diener, H.-C. (2001). Kopfschmerz und Migräne. In H. Flor & K. Hahlweg & N. Birbaumer (Eds.), Enzyklopädie der Psychologie (Vol. Bd. 4, pp. 1-43). Göttingen: Hogrefe.
- Sartory, G., Muller, B., Metsch, J., & Pothmann, R. (1998). A comparison of psychological and pharmacological treatment of pediatric migraine. Behav Res Ther, *36*, 1155-1170.
- Schaible, H. G., & Ebersberger, A. (2002). Was passiert im Kopf? Migräne, Cluster- und Spannungskopfschmerz. Pharm Unserer Zeit, *31*, 452-457.
- Schandry, R. (1998). Lehrbuch Psychophysiologie. Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Schmidt, M. H., Blanz, B., & Esser, G. (1992). Häufigkeit und Bedeutung des Kopfschmerzes im Kindes- und Jugendalter. Kindheit und Entwicklung, *1*, 31-35.
- Schoenen, J. (1992). Clinical neurophysiology studies in headache: a review of data and pathophysiological hints. Funct Neurol, *7*, 191-204.
- Schoenen, J., Jamaart, A., Maertens de Noordhout, A., De Pasqua, V., & Delwaide, P. J. (1989). Auditory Event-Related Potentials in Migraine. Cephalalgia, *9* (Suppl10), 113-114.
- Shibasaki, H., & Miyazaki, M. (1992). Event-related potential studies in infants and children. J Clin Neurophysiol, *9*, 408-418.
- Siddle, D. A. (1991). Orienting, habituation, and resource allocation: an associative analysis. Psychophysiology, *28*, 245-259.
- Siddle, D. A., Bond, N. W., & Friswell, R. (1987). Effects of stimulus content on second-order electrodermal conditioning in humans. Psychophysiology, *24*, 439-448.
- Sillanpaa, M. (1983a). Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. Headache, *23*, 15-19.
- Sillanpaa, M. (1983b). Prevalence of headache in prepuberty. Headache, *23*, 10-14.
- Sillanpaa, M., & Anttila, P. (1996). Increasing prevalence of headache in 7-year-old schoolchildren. Headache, *36*, 466-470.
- Sillanpaa, M., Piekkala, P., & Kero, P. (1991). Prevalence of headache at preschool age in an unselected child population. Cephalalgia, *11*, 239-242.
- Siniatchkin, M., Kropp, P., & Gerber, W. D. (2003). What kind of habituation is impaired in migraine patients? Cephalalgia, *23*, 511-518.
- Siniatchkin, M., Kropp, P., Gerber, W. D., & Stephani, U. (2000). Migraine in childhood--are periodically occurring migraine attacks related to dynamic changes of cortical information processing? Neurosci Lett, *279*, 1-4.

Siniatchkin, M., Kropp, P., Stephani, U., & Gerber, W. D. (2000). Maturation of sensory information processing: Evidence from the intensity dependence of AEP. J psychophysiol, 14, 59.

Sokolov, E. (1977). Brain functions: Neuronal mechanisms of learning and memory. Ann. Rev. Psychol., 28, 85-112.

Solomon, G. D. (1994). Quality-of-life assessment in patients with headache. Pharmacoeconomics, 6, 34-41.

Sommer, W. (2000). Kognitive Psychophysiologie Cognitive psychophysiology. Zeitschrift fuer Psychologie, 208, 169-189.

Sommer, W., Matt, J., & Leuthold, H. (1990). Consciousness of attention and expectancy as reflected in event-related potentials and reaction times. J Exp Psychol Learn Mem Cogn, 16, 902-915.

StataCorp. (2003). Reference Manual. College Station, TX: Stata Corporation.

Strayer, D. L., & Kramer, A. F. (1990). Attentional requirements of automatic and controlled processing. J. Exp. Psychol., 16, 67-82.

Surwillo, W. W. (1980). Cortical evoked potentials in monozygotic twins and unrelated subjects: Comparison of exogenous and endogenous components. Behaviour Genetics, 10, 201-209.

Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. Science, 150, 1187-1188.

Taylor, M. J. (1988). Developmental changes in ERPs to visual language stimuli. Biol Psychol, 26, 321-338.

Thomas, K. M., & Nelson, C. A. (1996). Age-related changes in the electrophysiological response to visual stimulus novelty: a topographical approach. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 98, 294-308.

Ueberall, M. A., Denecke, H., & Kröner-Herwig, B. (2000). Kopfschmerztherapie im Kindes- und Jugendalter. Schmerz, 14, 351-361.

Universität Trier, A. F. P. (2003). Ereigniskorrelierte Potentiale; <http://cognition.iig.uni-freiburg.de/teaching/veranstaltungen/ss03/Neuro/Ereigniskorrelierte%20Potentiale.pdf>; Universität Trier: Fachbereich Psychologie; Universität Trier.

Vahlquist, B. (1955). Migraine in Children. Int. Arch. Allergy, 7, 348-355.

Verbaten, M. N., Roelofs, J. W., Sjouw, W., & Slangen, J. L. (1986). Different effects of uncertainty and complexity on single trial visual ERPs and the SCR-OR in non-signal conditions. Psychophysiology, 23, 254-262.

Virtanen, R., Aromaa, M., Rautava, P., Metsahonkala, L., Anttila, P., Helenius, H., & Sillanpaa, M. (2002). Changes in headache prevalence between pre-school and pre-pubertal ages. Cephalalgia, 22, 179-185.

- Wang, W., & Schoenen, J. (1998). Interictal potentiation of passive auditory event-related potentials in migraine. Cephalalgia, *18*, 261-265; discussion 241.
- Wang, W., Schoenen, J., & Timsit Berthier, M. (1995). Cognitive functions in migraine without aura between attacks: a psychophysiological approach using the "oddball" paradigm. Neurophysiol Clin, *25*, 3-11.
- Wechsler, D. (1987). WMS-R WECHSLER MEMORY SCALE - REVISED Wechsler Memory Scale - Revised/author.
- Weisbrod, M., Winkler, S., Maier, S., Hill, H., Thomas, C., & Spitzer, M. (1997). Left lateralized P 300 amplitude deficit in schizophrenic patients depends on pitch disparity. Biological Psychiatry, *41*, 541-549.
- Wendt, D. (1997). Entwicklungspsychologie: eine Einführung. Stuttgart: Kohlhammer.
- Wesensten, N. J., Badia, P., & Harsh, J. (1990). Time of day, repeated testing, and interblock interval effects on P300 amplitude. Physiol Behav, *47*, 653-658.
- Wickens, C., Kramer, A., Vanasse, L., & Donchin, E. (1983). Performance of concurrent tasks: a psychophysiological analysis of the reciprocity of information-processing resources. Science, *221*, 1080-1082.
- Wilkins, A., Nimmo-Smith, I., Tait, A., McManus, C., Della Sala, S., Tilley, A., Arnold, K., Barrie, M., & Scott, S. (1984). A neurological basis for visual discomfort. Brain, *107*, 989-1017.
- Wober-Bingol, C. (1995). Children and criteria for migraine. Cephalalgia, *15*, 335-336.
- Wober-Bingol, C., Wober, C., Karwautz, A., Schnider, P., Vesely, C., Wagner-Ennsgraber, C., Zebenholzer, K., & Wessely, P. (1996). Tension-type headache in different age groups at two headache centers. Pain, *67*, 53-58.
- Wober-Bingol, C., Wober, C., Karwautz, A., Vesely, C., Wagner-Ennsgraber, C., Amminger, G. P., Zebenholzer, K., Geldner, J., Baischer, W., & Schuch, B. (1995). Diagnosis of headache in childhood and adolescence: a study in 437 patients. Cephalalgia, *15*, 13-21; discussion 14.
- Wober-Bingol, C., Wober, C., Wagner-Ennsgraber, C., Karwautz, A., Vesely, C., Zebenhoizer, K., & Geldner, J. (1996). IHS criteria for migraine and tension-type headache in children and adolescents. Headache, *36*, 231-238.
- Wolff, H. G. (1963). Headache abd other head-pain. New York: Oxford University Press.
- Zambrino, C. A., Balottin, U., Ferrari-Ginevra, O., D'Arrigo, S., Degrate, A., Santoro, A., & Lanzi, G. (2000). Clinical characteristics of adolescent headache. Funct Neurol, *15*, 106-115.
- Ziegler, D. K., & Hassanein, R. S. (1990). Specific headache phenomena: their frequency and coincidence. Headache, *30*, 152-156.
- Zuckerman, B., Stevenson, J., & Bailey, V. (1987). Stomachaches and headaches in a community sample of preschool children. Pediatrics, *79*, 677-682.

## 11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1. IHS-Kriterien für Migräne ohne Aura (IHS, 1988, Code 1.1) .....	10
Abbildung 2.2. IHS-Kriterien für Migräne mit Aura (IHS, 1988, Code 1.2).....	11
Abbildung 3.1: Extraktion Ereigniskorrelierter Potentiale aus dem fortlaufenden EEG (aus: Universität Trier, 2003). Die Mittelung reduziert das Signal-Rausch-Verhältnis, so dass die spezifische Reaktion erkennbar wird.....	26
Abbildung 3.2: Darstellung einer aus dem Grundelektroenzephalogramm herausgefilterten (average) Potentialkurve von ereigniskorrelierten Potentialen (EKP) mit den Potentialen N100, P200, P300. Die Komponenten wurden nach der Richtung des Ausschlags in negativ (N) und positiv (P) sowie ihrer Latenz in Millisekunden (msec) nach dem auslösenden Reiz benannt. Die Amplitude des Ausschlags wird in $\mu\text{V}$ gemessen.....	27
Abbildung 3.3: Montage nach dem 10/20 System zum Platzieren von Elektroden. Alle Positionen sind definiert über die beiden Hauptachsen.....	28
Abbildung 3.4: Schematische Darstellung des Prinzips eines „oddball-Paradigmas“. Aus einer Reihe häufiger, gleicher (z.B. akustischer, visueller oder sensorischer) Reize (helle Kreise) sollen seltene, abweichende Reize (Zielreize, ausgefüllte Kreise) erkannt werden. ....	29
Abbildung 6.1: Stimulationsmaterial im verwendeten Paradigma, das 1., 2. und 4 Bild stellen Standardreize dar, das 3. und 5. Bild Zielreize. ....	70
Abbildung 6.2: Die äquidistante Montage der verwendeten Elektrodenhaube (FMS, München). Zur Analyse des EKP P300 wurden die auf der Zentrallinie liegenden Elektroden 14 (Elektrode Pz), 1 (Elektrode Cz) und 8 (Elektrode Fz) herangezogen	73
Abbildung 7.1: Reaktionszeit in Lauf 1 in Bezug auf das Alter für die Kontrollprobanden, mit linearer Regressionsgeraden.....	83
Abbildung 7.2: Reaktionszeit in Lauf 1 in Bezug auf das Alter für die Kontrollprobanden, mit quadratischer Schätzung.....	84
Abbildung 7.3: Reaktionszeit in Lauf 1 in Bezug auf das Alter für die Kontrollprobanden, mit zwei getrennten linearen Regressionsgeraden für die beiden Altersgruppen .....	85

Abbildung 7.4. Reaktionszeit in Lauf 1 in Bezug auf das Alter für Kontrollen ( ● und ——— ) und Migräniker ( x und — — — ) mit quadratischer Schätzung.....	86
Abbildung 7.5. Grand Averages der Kontrollprobanden. In der linken Spalte finden sich die Kurven für die jüngere, in der rechten für die ältere Altersgruppe. ....	88
Abbildung 7.6: Grand Averages der Kontrollprobanden und Migräniker, getrennt für die jüngere und die ältere Altersgruppe. ....	90
Abbildung 7.7: Amplitude an der Elektrode Pz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter für die Kontrollprobanden, mit linearer Regressionsgeraden. ....	92
Abbildung 7.8: Amplitude an der Elektrode Pz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter, Kontrollprobanden. Die Graphen stellen die quadratische Schätzung und die lineare Regression mit dem Zusatzfaktor Altersgruppe dar. ....	93
Abbildung 7.9: Amplitudenwerte an der Elektrode Pz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter, getrennt für die beiden Diagnosegruppen (Kontrollen: ●, ———; Migräniker: x, — — — ). ....	94
Abbildung 7.10: Amplitude an der Elektrode Cz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter, getrennt für die beiden Diagnosegruppen.....	95
Abbildung 7.11: Amplitudenwerte an der Elektrode Cz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter, getrennt für die beiden Diagnosegruppen.....	96
Abbildung 7.12: Amplitudenwerte an der Elektrode Fz in Lauf 1, in Bezug auf das Alter, Kontrollgruppe; die Graphen stellen die lineare und quadratische Schätzung dar.....	98
Abbildung 7.13: Amplitude an der Elektrode Fz in Beziehung zum Alter, getrennt nach Diagnosegruppe, inklusive linearer Regressionsgerade. ....	99
Abbildung 7.14: Latenz an der Elektrode Pz im ersten Lauf in Bezug auf das Alter, mit linearer Regressionsgeraden. ....	101
Abbildung 7.15: Latenz an der Elektrode Pz im ersten Lauf in Bezug auf das Alter. Die Graphen stellen die linearen Regressionsgeraden getrennt für die beiden Altersgruppen (———) und die quadratische Schätzung (— — —) dar. ....	102
Abbildung 7.16: Latenz an der Elektrode Pz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter mit quadratischer Regressionskurve, getrennt für Kontrollprobanden ( ● und ——— ) und Migräniker ( x und — — — ). ....	103

Abbildung 7.17: Latenz an der Elektrode Cz im ersten Lauf in Bezug auf das Alter; in der linken Abbildung ist quadratische Regressionsschätzungen eingetragen. In der rechten Abbildung werden die linearen Regressionsgeraden für die gesamte Kontrollgruppe ( ————— ) und die beiden Altersgruppen ( — — — ) dargestellt.....	104
Abbildung 7.18 Latenz an Elektrode Cz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter. Die Regressionsgeraden sind getrennt für die zwei Diagnosegruppen eingetragen (Kontrollen: ●, —————; Migräniker: x, — — — ). .....	105
Abbildung 7.19: Latenz an der Elektrode Fz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter mit linearer Regressionsgeraden, Kontrollen.....	106
Abbildung 7.20: Latenz an der Elektrode Fz in Lauf 1 in Bezug auf das Alter mit linearer Regressionsgeraden, Migräniker. ....	107
Abbildung 7.21: Habituation der Reaktionszeit in Bezug auf das Alter, Kontrollgruppe. Die Graphen stellen die linearen Regressiongeraden getrennt für die beiden Altersgruppen ( — — — ) und die quadratische Schätzung ( ————— ) dar .....	111
Abbildung 7.22: Habituation der Reaktionszeit mit quadratischer Schätzung für Kontrollprobanden und Migräniker (Kontrollen: ●, —————; Migräniker: x, — — — ). .....	112
Abbildung 7.23: Kurven der Grand Averages für die drei Läufe, in der linken Spalte sind die Kurven der Kontrollen, in der rechten die der Migräniker abgebildet. ....	114
Abbildung 7.24: Habituation an der Elektrode Pz in Bezug auf das Alter für die Kontrollprobanden, mit linearer Regressionsgeraden. ....	116
Abbildung 7.25: Habituation der Amplitude an der Elektrode Pz in Bezug auf das Alter, mit linearer Regressionsgeraden, getrennt für die beiden Diagnosegruppen .....	117
Abbildung 7.26: Habituation der Amplitude an der Elektrode Cz in Bezug auf das Alter, getrennt für die beiden Diagnosegruppen.....	118
Abbildung 7.27: Habituation der Amplitude an der Elektrode Cz, getrennt für die beiden Diagnosegruppen.....	119
Abbildung 7.28: Habituation der Amplitude an der Elektrode Fz in Bezug auf das Alter, getrennt für die beiden Diagnosegruppen.....	120

Abbildung 7.29: Habituation der Amplitude an der Elektrode Fz, getrennt für die beiden Diagnosegruppen.....	121
Abbildung 7.30: Habituation der Latenz an der Elektrode Pz in Bezug auf das Alter, Kontrollprobanden.....	122
Abbildung 7.31: Habituation der Latenz an Elektrode Pz, getrennt für die beiden Diagnosegruppen.....	123
Abbildung 7.32: Habituation der Latenz an der Elektrode Cz in Bezug auf das Alter, Kontrollprobanden.....	124
Abbildung 7.33: Habituation der Latenz an Elektrode Cz, getrennt für die beiden Diagnosegruppen.....	125
Abbildung 7.34: Habituation der Latenz an der Elektrode Fz in Bezug auf das Alter, Kontrollprobanden.....	126
Abbildung 7.35: Habituation der Latenz an der Elektrode Fz, getrennt für die beiden Diagnosegruppen.....	127

## 12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Lineare Regressionsgleichungen der P300-Latenz mit dem Prädiktor Alter (Angaben in msec) für die akustische und visuelle Stimulation (nach Johnson, 1989) .....	41
Tabelle 4.1: Amplituden und Latenzen der P300, sowie Reaktionszeit (aus Evers , 1998)	59
Tabelle 6.1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie .....	67
Tabelle 6.2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Stichprobe .....	68
Tabelle 6.3: Klinische Charakteristika der Kopfschmerzpatienten nach IHS- Differentialdiagnosen. ....	69
Tabelle 6.4: Häufigkeit von Kopfschmerzattacken bei den Kopfschmerzpatienten nach IHS-Differentialdiagnosen. ....	69
Tabelle 6.5: Anzahl der Probanden in Lauf 1 und bei den Analysen zur Habituation bei den abhängigen Variablen. ....	79
Tabelle 7.1: Prozentualer Anteil der richtigen Reaktionen auf den Zielreiz, getrennt für Alters- und Diagnosegruppen.....	82
Tabelle 7.2: Reaktionszeit in Lauf 1, getrennt nach Alters- und Diagnosegruppen.....	82
Tabelle 7.3: Deskriptive Darstellung der Amplitudenwerte in Lauf 1 für die Elektrode Pz getrennt nach Alters- und Diagnosegruppe .....	91
Tabelle 7.4: Deskriptive Darstellung der Amplitudenwerte in Lauf 1 für die Elektrode Cz getrennt nach Alters- und Diagnosegruppe .....	94
Tabelle 7.5: Deskriptive Darstellung der Amplitudenwerte in Lauf 1 für die Elektrode Fz getrennt nach Alters- und Diagnosegruppe .....	97
Tabelle 7.6: Deskriptive Darstellung der Latenzwerte in Lauf 1 für die Elektrode Pz, Cz und Fz; getrennt nach Alters- und Diagnosegruppe .....	100
Tabelle 7.7: Regressionsgleichungen für die abhängigen Variablen Reaktionszeit, Amplitude und Latenz an den Elektroden PZ, Fz und CZ (Kontrollprobanden) .....	108
Tabelle 7.8: Prozentualer Anteil der richtigen Reaktionen auf den Zielreiz (Mittelwert und Standardabweichung), getrennt für Alters- und Diagnose-Gruppe. ....	110

Tabelle 7.9: Reaktionszeiten in den drei Läufen für die beiden Alters- und Diagnose- Gruppen .....	110
Tabelle 7.10: Amplitudenwerte in den drei Läufen und Steigungskoeffizient an der Elektrode Cz, getrennte Darstellung für die beiden Diagnose und Altersgruppen. ..	115
Tabelle 7.11: Amplitudenwerte in den drei Läufen und Steigungskoeffizient an der Elektrode Cz, getrennte Darstellung für die beiden Diagnosegruppen. ....	117
Tabelle 7.12: Amplitudenwerte in den drei Läufen und Steigungskoeffizient an der Elektrode Fz, getrennte Darstellung für die beiden Diagnosegruppen.....	120
Tabelle 7.13: Latenzen in den drei Läufen und Steigungskoeffizient, getrennte Darstellung für die beiden Diagnosen an der Elektrode Pz .....	122
Tabelle 7.14: Latenzen in den drei Läufen und Steigungskoeffizient, getrennte Darstellung für die beiden Diagnosen an der Elektrode Cz. ....	124
Tabelle 7.15: Latenzen in den drei Läufen und Steigungskoeffizient, getrennte Darstellung für die beiden Diagnosen an der Elektrode Fz. ....	126
Tabelle 7.16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zur Habituation der P300 an den Elektroden Pz, Cz und Fz. ....	129

## **13 Anhang**

## **Informationsblatt für Kinder zur Kinderkopfschmerzstudie**

### **Studie über physiologische Korrelate und die Entstehungsdynamik von Kopfschmerzen**

Lieber Patient, liebe Patientin

Immer mehr Mädchen und Jungen haben Kopfschmerzen. Es gibt unterschiedliche Kopfschmerzen, und diese haben wahrscheinlich verschiedene Ursachen. Wir wissen noch nicht genug darüber, wie diese verschiedenen Kopfschmerzen entstehen und wie man sie unterscheiden kann. Deshalb bitten wir alle Kinder und Jugendliche, die seit mindestens einem Jahr an Kopfschmerzen leiden, um Mithilfe an unserer Untersuchung.

Wenn Du öfter Kopfschmerzen hast, zwischen 6 und 18 Jahren alt bist und etwas Zeit und Geduld hast, bist Du gerade richtig für uns. Wir möchten mit Dir ein Interview führen und einige Untersuchungen machen.

Du solltest uns an drei Terminen besuchen:

- 1.) Voruntersuchung: körperliche Untersuchung, Interview, Fragebogen, eventuell ein EEG
- 2.) Falls Du die Voraussetzungen für die Studie erfüllst: längeres EEG (Du brauchst ungefähr drei Stunden Zeit.)
- 3.) Messung von Puls, Blutdruck, Atmung in Ruhe und bei verschiedenen Aufgaben; Untersuchung Deiner Schweißproduktion

Noch mal Genaueres zu den Untersuchungen:

Mit einem Meßgerät (EEG) wollen wir Deine Hirnströme messen. Dabei bekommst Du so eine Art Badekappe mit Löchern aufgesetzt. Da wo die Löcher sind, kleben wir dann 64 Elektroden auf Deine Kopfhaut. Dies dauert eine  $\frac{3}{4}$  Stunde. Dabei wird aber überhaupt nichts gemacht, was Dir wehtun könnte. Damit Dir nicht langweilig wird, kannst Du in der Zeit auch etwas lesen oder etwas trinken und natürlich eine Pause machen.

Während das EEG-Gerät Deine Hirnströme mißt, bitten wir Dich ein Computerspiel zu machen. Dabei wollen wir herausfinden, ob Du Deine Hirnströme mit Deinem Willen beeinflussen kannst. Das Ganze dauert ungefähr zwei Stunden. Außerdem bitten wir Dich, über 8 Wochen ein Tagebuch (welches Du von uns bekommst) über Deine Kopfschmerzen zu führen, damit wir genau wissen, wann und wie oft Du Kopfschmerzen hast.

In der Kinderklinik wird zunächst einmal Deine Herzfrequenz, Dein Blutdruck und Deine Atemfrequenz gemessen. Die Herzfrequenz zu messen bedeutet, zu messen, wie schnell das Herz schlägt. Das machen wir mit einem EKG. Vielleicht ist bei Dir schon einmal ein EKG abgeleitet worden oder bei Deinen Eltern. Dazu bekommst Du sogenannte Elektroden auf die Brust geklebt. Das sind winzige Metallknöpfe; die werden mit einem Pflaster festgeklebt. (Aber das Abmachen tut nicht so weh, wie es beim Pflaster manchmal der Fall ist.) Wie man den Blutdruck mißt, können Dir Deine Eltern sicher ganz genau sagen. Wie schnell Du atmest, messen wir mit einem Band um Deinen Brustkorb. - Warum machen wir das? Wenn man einatmet, schlägt das Herz schneller, als wenn man ausatmet. Bei manchen Menschen ist das aber nicht so deutlich wie bei anderen. Das ist ein Grund, warum wir diese Messungen machen. Am Anfang der Untersuchung sollst Du einfach nur ruhig daliegen; dann sollst Du so schnell atmen, wie es Dir ein Ton im Lautsprecher angibt. Danach untersuchen wir das Ganze im Stehen; und Du sollst einmal gegen einen Widerstand ausatmen - das ist so, wie wenn man einen Luftballon aufbläst.

Danach wollen wir untersuchen, wie Deine Schweißproduktion funktioniert. Dazu werden Dir wieder zwei Elektroden auf den Arm geklebt. Und zuletzt werden Dir noch zwei Elektroden an die Wange geklebt, wenn es Dir nicht schon zuviel ist. Für diese beiden Untersuchungen muß Du - wie wir dazu sagen - gereizt werden; das ist so ähnlich, wie wenn man an einer Stelle ganz stark kitzelt.

Das tut alles nicht weh. Und vielleicht findest Du das sogar ganz spannend.

Bei diesen Untersuchungen bekommst Du keine Medikamente. Das einzige was passieren kann ist, daß kurzfristig Kopfschmerzen während der Untersuchung ausgelöst werden könnten. Das ist aber sehr selten.

Du solltest im letzten halben Jahr keine vorbeugenden Medikamente gegen Deine Kopfschmerzen eingenommen haben. Falls Du irgendwelche anderen

Medikamente einnimmst oder andere Krankheiten hast, teile uns das bitte gleich mit.

Wenn Du während der Untersuchungszeit Kopfschmerzen bekommst, sag es uns bitte. Einen Tag vor der Untersuchung solltest Du keine Substanzen zu Dir nehmen, die das Nervensystem beeinflussen (z.B. Medikamente).

Falls Du bis zu 3 Tagen nach unserer Untersuchung Kopfschmerzen bekommst, müßtest Du uns bitte anrufen, weil die Ergebnisse dann ungenau sind.

Weiterhin hast Du die Möglichkeit an einer Kopfschmerzgruppe teilzunehmen. Du triffst Dich drei Monate lang einmal in der Woche (außerhalb der Ferien) mit anderen Kindern mit Kopfschmerzen. Du lernst mit ihnen zusammen, wie Du Dich bei Streß entspannen kannst, wie Du besser mit Deinen Kopfschmerzen umgehen und wie Du sie vielleicht loswerden kannst.

Bei Teilnahme an der Gruppentherapie würden wir Dich - wenn Du Lust hast - nach Ende der Therapie und ein halbes Jahr danach noch einmal untersuchen.

Wenn Du an unserer Untersuchung teilnehmen möchtest, bitten wir Dich und Deine Eltern, Euer Einverständnis auf dem beigefügten Blatt zu bestätigen. Falls Du Fragen hast, kannst Du Dich telefonisch an uns wenden.

Dipl.-Psych. U. Just,

Dr. med. F. Ebinger,

Dr. med. R. Oelkers

Tel. 568980 oder 970415

Tel. 562311

## **Informationsblatt für Eltern zur Kinderkopfschmerzstudie**

### **Studie über physiologische Korrelate und die Entstehungsdynamik von Kopfschmerzen**

Liebe Eltern,

Kopfschmerzen, vor allem Migräne und Spannungskopfschmerz, haben steigende Häufigkeit im Kindes- und Erwachsenenalter. Bereits etwa 8% der Schulanfänger benötigen deshalb eine Behandlung. Bei Kindern bleiben Kopfschmerzen in über der Hälfte der Fälle bis ins Erwachsenenalter. Für die Diagnose von Kopfschmerzen bei Kindern gibt es bisher noch keine zuverlässigen objektiven Kriterien. Dabei sind Migräne oder Spannungskopfschmerzen die häufigsten primären Kopfschmerzformen. Wie sie entstehen, ist aber noch in vielen Punkten unklar.

Gegenwärtig geht man davon aus, daß es Unterschiede in funktionellen Merkmalen zwischen den einzelnen Kopfschmerzformen gibt. Diese funktionellen neurophysiologischen und neurovegetativen Merkmale wollen wir in unserer Untersuchung erheben. Sie sollen im Hinblick darauf untersucht werden, ob sie sich bei verschiedenen Kopfschmerzformen verändern und wann diese Veränderungen im Krankheitsverlauf auftreten. Dafür werden Kinder mit Kopfschmerzen sowie Gesunde verglichen.

Unter neurophysiologischen Untersuchungen verstehen wir die Messung von Hirnströmen (EEG - Elektroencephalogramm), die mittels Elektroden von der Kopfhaut abgeleitet werden. Weiterhin wollen wir mittels Computerbilder Sinnesreize provozieren, welche dann charakteristische Stromschwankungen im EEG auslösen. Diese bezeichnet man als evozierte Potentiale.

Ebenso wollen wir mittels Sichtbarmachung der Hirnströme durch optische Signale (Biofeedback) herausfinden, ob diese willentlich beeinflussbar sind.

Bei den "neurovegetativen Untersuchungen" werden Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung registriert - und zwar in Ruhe und unter verschiedenen Aufgabenstellungen. Außerdem wird die Schweißproduktion untersucht.

Im Anschluß an die Untersuchung hat ihr Kind die Möglichkeit an der psychologischen Gruppentherapie für Kinder mit Kopfschmerzen teilzunehmen. In dieser Gruppe lernt Ihr Kind durch Entspannungsverfahren und Übungen besser mit dem Kopfschmerz umzugehen und diesen zu verringern. Die Therapie findet einmal wöchentlich, außerhalb der Ferien, über einen Zeitraum von drei Monaten statt. Im Falle der Teilnahme an dieser Gruppe sind zwei weitere Untersuchungstermine, jeweils nach Ende der Therapie und ein halbes Jahr später vorgesehen. Als Eltern erhalten Sie in drei während dieser Zeit stattfindenden Elternabenden Informationen über Kopfschmerzen bei Kindern und ihre Behandlung. Sie haben außerdem die Möglichkeit sich mit anderen Eltern auszutauschen.

Teilnahmevoraussetzungen für diese Studie:

- Ihr Kind sollte zwischen 6 und 18 Jahren alt sein.
- Die Migräne oder der Kopfschmerz ihres Kindes muß seit mindestens einem Jahr bestehen.
- In den letzten drei Monaten müssen 3 -18 Attacken aufgetreten sein.
- Ihr Kind darf im letzten halben Jahr keine Dauermedikamente gegen Kopfschmerzen eingenommen haben und keine ernsthaften medikamentös behandelten Erkrankungen aufweisen.

### Untersuchungsablauf:

In einer Voruntersuchung entscheiden wir, ob Ihr Kind aus medizinischen Gründen geeignet ist, an der Studie teilzunehmen. Dazu erfolgt eine körperliche Untersuchung, eventuell eine EEG-Voruntersuchung, ein Interview und eine Fragebogenerhebung. Zudem erhält ihr Kind von uns ein Kopfschmerztagebuch, indem es über 8 Wochen täglich Dauer und Stärke der Beschwerden eintragen soll.

Falls Ihr Kind in die Studie aufgenommen werden kann, sind zwei weitere Termine notwendig:

- 1.) EEG (Dauer insgesamt 3 Stunden)
- 2.) Untersuchung von Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung in Ruhe und unter verschiedenen Aufgaben, Untersuchung der Schweißproduktion

### Teilnahmebedingungen:

- Migräneanfälle, andere Kopfschmerzen sowie jede Medikamenteneinnahme teilen Sie bitte dem Untersucher mit.
- Ihr Kind darf 24 Stunden vor Beginn einer Untersuchung keine Substanzen zu sich nehmen, die das Nervensystem beeinflussen (z.B. Medikamente).

Die Teilnahme an dieser Untersuchung erfolgt freiwillig und kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen von Ihnen beendet werden. In diesem Fall werden die Angaben, die sie gemacht haben nicht verwertet.

Alle erhobenen Daten unterliegen den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes und der ärztlichen Schweigepflicht. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.

Außerdem erhalten sie von uns eine finanzielle Aufwandsentschädigung für die entstandenen Fahrtkosten.

Die Ergebnisse der Voruntersuchung teilen wir Ihnen selbstverständlich mit. Alle weiteren Ergebnisse dienen dazu, die Entstehung von Kopfschmerzen

insgesamt besser zu verstehen und langfristig die Therapiemöglichkeiten zu verbessern. Sie haben deshalb keinen persönlichen diagnostischen Nutzen für Sie.

Die durchgeführten Untersuchungen bergen keine Risiken. In Ausnahmefällen können kurzfristig Kopfschmerzen während der EEG-Ableitungen (in sehr seltenen Fällen) auftreten. Falls innerhalb von 72 Stunden nach den Untersuchungen eine Kopfschmerzattacke auftritt, bitten wir Sie, sich bei uns melden. In diesem Fall müssen wir die Meßergebnisse verwerfen oder - wenn Ihr Kind mitmacht - die Messungen wiederholen, da bereits in dieser Zeit vor dem Anfall Veränderungen im EEG sichtbar sind, die unsere Ergebnisse verfälschen würden.

Falls Sie mit einer Teilnahme an dieser Untersuchung einverstanden sind, bitten wir Sie, auf dem beigefügten Formular zu unterschreiben.

Bei Fragen können Sie sich telefonisch an uns wenden.

Dipl.-Psych. U. Just,

Dr. med. R. Oelkers

Tel. 568980 oder 970415

Dr. med. F. Ebinger,

Tel. 562311

## **Informationsblatt für gesunde Kinder zur Kinderkopfschmerzstudie**

### **Studie über physiologische Korrelate und die Entstehungsdynamik von Kopfschmerzen**

Lieber Kinder,

Immer mehr Mädchen und Jungen haben Kopfschmerzen. Es gibt unterschiedliche Kopfschmerzen, und diese haben wahrscheinlich verschiedene Ursachen. Wir wissen noch nicht genug darüber, wie diese verschiedenen Kopfschmerzen entstehen und wie man sie unterscheiden kann. Deshalb bitten wir Kinder und Jugendliche, um Mithilfe an unserer Untersuchung.

Wenn zwischen 6 und 18 Jahren alt bist, etwas Zeit und Geduld hast und Du keine Kopfschmerzen hast, bist Du gerade richtig für uns. Wir möchten mit Dir ein Interview führen und einige Untersuchungen machen, um dann zu schauen, ob es einen Unterschied zwischen unseren Untersuchungsergebnissen bei gesunden Kindern und bei Kindern mit Kopfschmerzen gibt.

Du solltest uns an drei Terminen besuchen:

- 1.) Voruntersuchung: körperliche Untersuchung , Interview, Fragebogen,
- 2.) Falls Du die Voraussetzungen für die Studie erfüllst: längeres EEG (Du brauchst ungefähr drei Stunden Zeit.)
- 3.) Messung von Puls, Blutdruck, Atmung in Ruhe und bei verschiedenen Aufgaben; Untersuchung Deiner Schweißproduktion

Noch mal Genaueres zu den Untersuchungen:

Mit einem Meßgerät (EEG) wollen wir Deine Hirnströme messen. Dabei bekommst Du so eine Art Badekappe mit Löchern aufgesetzt. Da wo die

Löcher sind, kleben wir dann 64 Elektroden auf Deine Kopfhaut. Dies dauert eine  $\frac{3}{4}$  Stunde. Dabei wird aber überhaupt nichts gemacht, was Dir wehtun könnte. Damit Dir nicht langweilig wird, kannst Du in der Zeit auch etwas lesen oder etwas trinken und natürlich eine Pause machen.

Während das EEG-Gerät Deine Hirnströme mißt, bitten wir Dich ein Computerspiel zu machen. Dabei wollen wir herausfinden, ob Du Deine Hirnströme mit Deinem Willen beeinflussen kannst. Das Ganze dauert ungefähr zwei Stunden.

In der Kinderklinik wird zunächst einmal Deine Herzfrequenz, Dein Blutdruck und Deine Atemfrequenz gemessen. Die Herzfrequenz zu messen bedeutet, zu messen, wie schnell das Herz schlägt. Das machen wir mit einem EKG. Vielleicht ist bei Dir schon einmal ein EKG abgeleitet worden oder bei Deinen Eltern. Dazu bekommst Du sogenannte Elektroden auf die Brust geklebt. Das sind winzige Metallknöpfe; die werden mit einem Pflaster festgeklebt. (Aber das Abmachen tut nicht so weh, wie es beim Pflaster manchmal der Fall ist.) Wie man den Blutdruck mißt, können Dir Deine Eltern sicher ganz genau sagen. Wie schnell Du atmest, messen wir mit einem Band um Deinen Brustkorb. - Warum machen wir das? Wenn man einatmet, schlägt das Herz schneller, als wenn man ausatmet. Bei manchen Menschen ist das aber nicht so deutlich wie bei anderen. Das ist ein Grund, warum wir diese Messungen machen. Am Anfang der Untersuchung sollst Du einfach nur ruhig daliegen; dann sollst Du so schnell atmen, wie es Dir ein Ton im Lautsprecher angibt. Danach untersuchen wir das Ganze im Stehen; und Du sollst einmal gegen einen Widerstand ausatmen - das ist so, wie wenn man einen Luftballon aufbläst.

Danach wollen wir untersuchen, wie Deine Schweißproduktion funktioniert. Dazu werden Dir wieder zwei Elektroden auf den Arm geklebt. Und zuletzt werden Dir noch zwei Elektroden an die Wange geklebt, wenn es Dir nicht schon zuviel ist. Für diese beiden Untersuchungen muß Du - wie wir dazu sagen - gereizt werden; das ist so ähnlich, wie wenn man an einer Stelle ganz stark kitzelt.

Das tut alles nicht weh. Und vielleicht findest Du das sogar ganz spannend.

Bei diesen Untersuchungen bekommst Du keine Medikamente.

Falls Du irgendwelche Medikamente einnimmst oder Krankheiten hast, teile uns das bitte gleich mit.

Einen Tag vor der Untersuchung solltest Du keine Substanzen zu Dir nehmen, die das Nervensystem beeinflussen (z.B. Medikamente).

Wenn Du an unserer Untersuchung teilnehmen möchtest, bitten wir Dich und Deine Eltern, Euer Einverständnis auf dem beigefügten Blatt zu bestätigen.

Falls Du Fragen hast, kannst Du Dich telefonisch an uns wenden.

Dipl.-Psych. U. Just,

Dr. med. F. Ebinger,

Dr. med. R. Oelkers

Tel. 568980 oder 970415

Tel. 562311

## **Informationsblatt für Eltern gesunder Kinder zur Kinderkopfschmerzstudie**

### **Studie über physiologische Korrelate und die Entstehungsdynamik von Kopfschmerzen**

Liebe Eltern,

Kopfschmerzen, vor allem Migräne und Spannungskopfschmerz, haben steigende Häufigkeit im Kindes- und Erwachsenenalter. Bereits etwa 8% der Schulanfänger benötigen deshalb eine Behandlung. Bei Kindern bleiben Kopfschmerzen in über der Hälfte der Fälle bis ins Erwachsenenalter. Für die Diagnose von Kopfschmerzen bei Kindern gibt es bisher noch keine zuverlässigen objektiven Kriterien. Dabei sind Migräne und Spannungskopfschmerzen die häufigsten primären Kopfschmerzformen. Wie sie entstehen, ist aber noch in vielen Punkten unklar.

Gegenwärtig geht man davon aus, daß es Unterschiede in funktionellen Merkmalen zwischen den einzelnen Kopfschmerzformen gibt. Diese funktionellen neurophysiologischen und neurovegetativen Merkmale wollen wir in unserer Untersuchung erheben. Sie sollen im Hinblick darauf untersucht werden, ob sie sich bei verschiedenen Kopfschmerzformen verändern und wann diese Veränderungen im Krankheitsverlauf auftreten. Dafür werden Kinder mit Kopfschmerzen sowie Gesunde verglichen.

Unter neurophysiologischen Untersuchungen verstehen wir die Messung von Hirnströmen (EEG - Elektroencephalogramm), die mittels Elektroden von der Kopfhaut abgeleitet werden. Weiterhin wollen wir mittels Computerbilder Sinnesreize provozieren, welche dann charakteristische Stromschwankungen im EEG auslösen. Diese bezeichnet man als evozierte Potentiale.

Ebenso wollen wir mittels Sichtbarmachung der Hirnströme durch optische Signale (Biofeedback) herausfinden, ob diese willentlich beeinflussbar sind.

Bei den "neurovegetativen Untersuchungen" werden Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung registriert - und zwar in Ruhe und unter verschiedenen Aufgabenstellungen. Außerdem wird die Schweißproduktion untersucht.

#### Teilnahmevoraussetzungen für diese Studie:

- Ihr Kind sollte zwischen 6 und 18 Jahren alt sein.
- Ihr Kind darf keine ernsthaften medikamentös behandelten Erkrankungen aufweisen.
- Ihr Kind darf keine Kopfschmerzen haben.

#### Untersuchungsablauf:

In einer Voruntersuchung entscheiden wir, ob Ihr Kind aus medizinischen Gründen geeignet ist, an der Studie teilzunehmen. Dazu erfolgt eine körperliche Untersuchung, ein Interview und eine Fragebogenerhebung.

Falls Ihr Kind in die Studie aufgenommen werden kann, sind zwei weitere Termine notwendig:

- 1.) EEG (Dauer insgesamt 3 Stunden)
- 2.) Untersuchung von Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung in Ruhe und unter verschiedenen Aufgaben, Untersuchung der Schweißproduktion

#### Teilnahmebedingungen:

- Jede Medikamenteneinnahme teilen Sie bitte dem Untersucher mit.
- Ihr Kind darf 24 Stunden vor Beginn einer Untersuchung keine Substanzen zu sich nehmen, die das Nervensystem beeinflussen (z.B. Medikamente).

Die Teilnahme an dieser Untersuchung erfolgt freiwillig und kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen von Ihnen beendet werden. In diesem Fall werden die Angaben, die sie gemacht haben nicht verwertet.

Alle erhobenen Daten unterliegen den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes und der ärztlichen Schweigepflicht. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.

Außerdem erhalten sie von uns eine finanzielle Aufwandsentschädigung für die entstandenen Fahrtkosten.

Die Ergebnisse der Voruntersuchung teilen wir Ihnen selbstverständlich mit. Alle weiteren Ergebnisse dienen dazu, die Entstehung von Kopfschmerzen insgesamt besser zu verstehen und langfristig die Therapiemöglichkeiten zu verbessern. Sie haben deshalb keinen persönlichen diagnostischen Nutzen für Sie.

Die durchgeführten Untersuchungen bergen keine Risiken.

Falls Sie mit einer Teilnahme an dieser Untersuchung einverstanden sind, bitten wir Sie, auf dem beigefügten Formular zu unterschreiben.

Bei Fragen können Sie sich telefonisch an uns wenden.

Dipl.-Psych. U. Just,

Dr. med. F. Ebinger,

Dr. med. R. Oelkers

Tel. 568980 oder 970415

Tel. 562311

## **Einverständniserklärung**

Name / Vorname \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis und meine freiwillige Teilnahme an der oben beschriebenen Untersuchung im Kinderkopfschmerzprojekt.

Ich weiß, daß ich mein Einverständnis jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung, zurückziehen kann. In diesem Fall werden alle Daten gelöscht.

Die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den gesetzlichen Datenschutz werden in dieser Studie eingehalten.

Ich bin damit einverstanden, daß die im Rahmen der Studie von mir gewonnenen Daten ohne Namensnennung ausgewertet und für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden.

Ich verpflichte mich, während dieser Studie auftretende Veränderungen sofort dem Studienleiter zu melden.

Heidelberg, den \_\_\_\_\_

(Unterschrift)

Für Eltern bzw. Erziehungsberechtigte

Hiermit erklären wir unser Einverständnis / erkläre ich mein Einverständnis mit der oben beschriebenen Untersuchung.

Heidelberg, den \_\_\_\_\_

(Unterschrift)