

Aus der Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Experimentelle Untersuchungen zur Auswirkung einer Kopflymphdrainage auf den vegetativen Tonus und die Hautdurchblutung bei Migränepatienten im anfallfreien Intervall

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Frau Josephine Mathias
aus Fleinhausen, OT Elmischwang, jetzt Dinkelscherben

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. R. Brenke

2. Prof. Dr. med. D. Melchart

3. Prof. Dr. med. A. Michalsen

Datum der Promotion: 18.11.2011

Inhaltsverzeichnis

1.	Bedeutung der Kopflymphdrainage als Behandlungsmethode	1
2.	Einführung in das Krankheitsbild der Migräne	3
2.1.	<i>Definition und Klassifikation der Migräne</i>	3
2.2.	<i>Epidemiologische Daten</i>	4
2.3.	<i>Klinisches Bild der Migräne</i>	4
2.4.	<i>Pathophysiologische Aspekte der Migräne</i>	7
2.4.1.	Pathophysiologische Aspekte der anfallsfreien Phase.....	7
2.4.2.	Pathophysiologische Aspekte der Aura.....	9
2.4.3.	Pathophysiologische Aspekte der Kopfschmerzphase.....	11
2.4.4.	Beteiligung des vegetativen Nervensystems.....	13
2.4.5.	Weitere pathophysiologische Aspekte der Migräne.....	16
2.5.	<i>Therapie der Migräne</i>	17
2.5.1.	Behandlung der akuten Migräneattacke.....	17
2.5.1.1.	Allgemeinmaßnahmen.....	17
2.5.1.2.	Medikamentöse Akutbehandlung.....	18
2.5.2.	Prophylaktische Migränetherapie.....	19
2.5.2.1.	Allgemeinmaßnahmen.....	19
2.5.2.2.	Medikamentöse Intervalltherapie.....	20
2.5.3.	Nicht-medikamentöse Therapieansätze.....	21
3.	Das vegetative Nervensystem und die kutane Mikrozirkulation ...27	
3.1.	<i>Das vegetative Nervensystems: Grundlagen</i>	27
3.1.1.	Aufgaben des vegetativen Nervensystem.....	27
3.1.2.	Vegetative Regulationsmechanismen des Blutdrucks und der peripheren Zirkulation.....	28
3.2.	<i>Die kutane Mikrozirkulation: Grundlagen</i>	29
3.2.1.	Aufgaben der Haut.....	29
3.2.2.	Aufbau der terminalen Strombahn der Haut.....	30
3.2.2.1.	Kapillargebiet mit zuführenden arteriellen und venösen Gefäßen.....	30
3.2.2.2.	Pränodales Lymphgefäßsystem der Haut.....	33
3.2.3.	Physiologie der Mikrozirkulation der Haut.....	37
3.2.3.1.	Regulationsmechanismen der Hautdurchblutung.....	37
3.2.3.2.	Physiologie der Nutrition im Bereich der Kapillaren.....	41
3.2.3.3.	Physiologie und Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems.....	43

4.	Grundlagen der Kopflymphdrainage (KLD)	48
4.1.	<i>Grifftechnik und Griffreihenfolge der KLD</i>	48
4.2.	<i>Wirkweise der KLD</i>	50
4.2.1.	Wirkweise der KLD auf den Lymphstrom.....	50
4.2.2.	Abflusswege der extrazellulären Flüssigkeit im ZNS.....	51
4.2.3.	Mögliche Wirkung der KLD über die sensiblen Bahnen der Haut.....	55
4.2.4.	Wirkung der KLD auf das Vegetativum und die Hautdurchblutung.....	57
5.	Aufgabenstellung	58
6.	Methodik	61
6.1.	<i>Messmethoden</i>	61
6.1.1.	Messmethoden zur Erfassung der Mikrozirkulation der Haut.....	61
6.1.1.1.	Überblick über gängige Messverfahren.....	61
6.1.1.2.	Laser-Doppler-Fluxmetrie.....	62
6.1.2.	Messmethoden zur Einschätzung des vegetativen Nervensystem.....	66
6.1.2.1.	Überblick über gängige Messverfahren....	67
6.1.2.2.	Sinusarrhythmie und Herzfrequenz.....	68
6.2.	<i>Versuchspersonen</i>	70
6.3.	<i>Aufbau der Messvorrichtung</i>	72
6.3.1.	Messgeräte.....	72
6.3.2.	Eichung und Vorbereitung des Messgerätes.....	73
6.3.3.	Messplatzaufbau.....	74
6.4.	<i>Versuchsablauf</i>	75
6.5.	<i>Datenanalyse</i>	78
6.5.1.	Auswertung der Flux-Zeit-Kurve.....	78
6.5.2.	Auswertung der EKG-Aufzeichnung.....	78
6.6.	<i>Statistische Auswertung</i>	79
6.7.	<i>Methodenkritik</i>	80
6.7.1.	Probanden.....	80
6.7.2.	Messtechnik.....	81
6.7.3.	Messdurchführung.....	84
6.7.4.	Datenaufzeichnung.....	85
7.	Ergebnisse	86
7.1.	<i>Vergleich zwischen Migränepatienten und Gesunden vor KLD</i>	86
7.1.1.	Untersuchung des vegetativen Tonus vor KLD.....	86
7.1.2.	Untersuchung der Hautdurchblutung vor KLD.....	87

7.2.	<i>Wirkung der KLD auf das Vegetativum</i>	91
7.2.1.	Wirkung der KLD auf die Herzfrequenz.....	91
7.2.2.	Wirkung der KLD auf die Sinusarrhythmie	94
7.2.3.	Vergleich von Herzfrequenz und Sinusarrhythmie zwischen Migräne- patienten und Gesunden nach KLD	96
7.3.	<i>Wirkung der KLD auf die Hautdurchblutung</i>	98
7.3.1.	Wirkung der KLD auf den Mean-Flux der Laserdoppleruntersuchung	98
7.3.2.	Vergleich zwischen Migränepatienten und Gesunden bezüglich der Wirkung der KLD auf den Mean-Flux	103
7.3.3.	Auswirkungen der KLD auf die Standardabweichung (SD) des Mean-Flux.....	107
7.4.	<i>Wirkung des einfachen Liegens ohne KLD</i>	108
7.4.1.	Wirkung des einfachen Liegens auf das Vegetativum	108
7.4.2.	Auswirkung des Liegens auf die Hautdurchblutung	113
8.	Diskussion	116
8.1.	<i>Ausgangslage der Migränepatienten im Vergleich zu Gesunden</i>	118
8.1.1.	Vegetative Ausgangslage der Migränepatienten im Vergleich mit den Gesunden	118
8.1.2.	Ausgangslage der Hautdurchblutung der Migränepatienten im Vergleich zu den Gesunden	121
8.2.	<i>Wirkung der KLD bei Migränepatienten und Gesunden</i>	127
8.2.1.	Wirkung der KLD auf das Vegetativum bei den Migränepatienten im Vergleich zu den Gesunden.....	128
8.2.2.	Wirkung der KLD auf die Hautdurchblutung bei Migränepatienten im Vergleich mit Gesunden.....	131
8.3.	<i>Wirkung der KLD im Vergleich zu einfachem Liegen</i>	138
8.3.1.	Wirkung der KLD auf das Vegetativum im Vergleich zu einfachem Liegen.....	138
8.3.2.	Wirkung der KLD auf die Hautdurchblutung im Vergleich zum Liegen	139
8.4.	<i>Therapeutischer Ansatzpunkt der KLD in der Migräneprophylaxe</i>	139
9.	Zusammenfassung	141
10.	Abkürzungsverzeichnis	144
11.	Literaturverzeichnis	146

Selbstständigkeitserklärung	163
Danksagung	164
Lebenslauf	165

1. Bedeutung der Kopflymphdrainage als Behandlungsmethode

Als im Jahre 1932 der dänische Biologe und Masseur Dr. phil. Emil Vodder (1896-1986) erstmalig bei einem Patienten mit chronischer Sinusitis die stark geschwollenen Halslymphknoten intuitiv mit einer neuen Massagetechnik behandelte, zeigte sich ein verblüffender Erfolg: Der bis dahin ständig an entzündlich-katarrhalischen Entzündungen im Hals-Nasenbereich leidende Patient wurde vollkommen beschwerdefrei. So war eine neue, damals noch als „Lymph-Drainage-Massage“ benannte Massageart ins Leben gerufen worden, die einige Jahre später nach weiterer Erprobung der Fachwelt als Grundbaustein unserer heutigen Manuellen Lymphdrainage (ML) vorgestellt wurde (Vodder 1983).

Dabei handelt es sich um eine besonders sanfte Massageart, bei welcher die Hände bzw. Finger unter sanftem Druck auf die Haut aufgelegt werden und in kreisenden Bewegungen mit Druckausübung jeweils in Richtung der Lymphabflußwege Dehnreize auf das Gewebe ausüben. Da hierbei nachweislich eine Steigerung der Lymphangiomotorik zu beobachten ist, wurde diese Massagetechnik zunehmend im Rahmen der Entstauungstherapie bei Lymphgefäßerkrankungen eingesetzt (Trettin und Bringezu 1995).

Inzwischen hat die auf den Erkenntnissen von Dr. Vodder basierende Manuelle Lymphdrainage - nach Modifizierung und Weiterentwicklung der Massagegrifftechniken (Vodder 1965, Kurz 1989, Trettin und Bringezu 1995, Földi und Strößenreuther 1996, Kasseroller 1996 und 1998) - als Teil der sog. Komplexen physikalischen Entstauungstherapie (KPE) ihren festen Platz bei der Behandlung aller Erkrankungen mit lymphödematösen Abflussstauungen eingenommen.

Durch kontrollierte klinische Studien konnte ihre Wirksamkeit und Wirkweise beim Lymphödem (primär, sekundär), beim Lipödem, beim phlebo-lymphostatische Ödem, beim zyklisch-idiopathische Ödem, beim traumatischen Ödem nach Verletzungen und nach Operationen, bei der eiweißverlierenden Enteropathie und bei der lymphostatischen Enzephalopathie ebenso belegt werden wie bei Krankheiten des rheumatischen Formenkreises und beim Morbus Sudeck (Knauer 1984, Földi 1988).

Es gibt jedoch auch eine Reihe von Erkrankungen wie zum Beispiel die Claudicatio intermittens, chronische Bronchitits, Colitits ulcerosa, Pleuritis, Pankreatitis, Rosacea etc., bei welchen die

ML aufgrund zahlreicher günstiger Erfahrungsberichte eingesetzt wird, wofür jedoch keine wissenschaftlich fundierten Untersuchungen vorliegen.

Ähnliches gilt für die Kopflymphdrainage (KLD) bei Indikationen unabhängig von Kopflymphödem und damit verwandten Krankheiten. Die Massagetechnik, bei welcher lediglich die Kopf-, Hals- und Nackenregionen entsprechend den Regeln der ML behandelt werden, wird von manchen Ärzten schon seit längerem aufgrund ihrer günstigen Wirkung bei Krankheitsbildern wie Apoplex, Glaukom, M. Meniere, Tinnitus und Migräne eingesetzt, ohne dass jemals kontrollierte Studien durchgeführt worden wären.

Speziell bei der Migräne wird die KLD schon seit Jahren - meist im Rahmen naturheilkundlicher Behandlungsmethoden - mit sehr gutem Erfolg eingesetzt. Doch auch hier mangelt es an wissenschaftlichen Untersuchungen bezüglich ihrer Wirkweise.

So soll diese Untersuchung einen Versuch darstellen, mit reproduzierbaren Methoden neue Erkenntnisse über die Auswirkung der KLD bei Migränepatienten zu liefern, um ihr auf diese Weise gegebenenfalls weitere Anerkennung innerhalb der Migränetherapie zu verschaffen.

2. Einführung in das Krankheitsbild der Migräne

Da die Zielsetzung dieser Arbeit darin besteht, die Wirkungen der KLD in Hinblick auf die Migräne zu untersuchen und diese - falls möglich - in therapeutischen Zusammenhang mit den bisher bekannten pathophysiologischen Vorgängen zu bringen, sollen zunächst das Krankheitsbild der Migräne, ihre pathophysiologischen Aspekte und die derzeit angewandten Therapiemöglichkeiten genauer vorgestellt werden.

2.1. Definition und Klassifikation der Migräne

Die heute gültige Definition bzw. Klassifikation der Migräne wurde erst 1988 und in neuer Überarbeitung 2004 von der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (**I**nternational **H**eadache **S**ociety, kurz IHS) gegeben (Headache Classification Committee 1988; Olesen und Bousser 2004). Diese umschreibt die Migräne als primäre (idiopatische), periodisch-wiederkehrende Kopfschmerzattacken mit vegetativen und/oder neurologischen Symptomen. Der Mannigfaltigkeit ihrer Erscheinungsformen entsprechend wird sie in zwei Haupttypen (Migräne mit bzw. ohne Aura) und mehrere Subtypen unterteilt:

Die *Migräne ohne Aura* (ca. 80 – 85 % der Patienten) ist gekennzeichnet durch mindestens fünf Attacken, bei denen der Kopfschmerz jeweils vier bis 72 Stunden (zwei bis 48 Stunden bei Kindern jünger als 15 Jahre) dauert. Nach IHS-Kriterien besitzt dieser mindestens zwei von vier Eigenschaften (unilateral - pulsierend - mittelstark bis stark - Verstärkung durch körperliche Aktivität) und ist von Übelkeit/Erbrechen oder Photo-/ Phonophobie begleitet. Eine andere Ursache der Kopfschmerzen sollte ausgeschlossen sein.

Die *Migräne mit Aura* (ca. 10 – 15 %) liegt vor bei mindestens zwei Attacken mit einer Kopfschmerzdauer von zwei bis 72 Stunden, die mindestens drei von vier Eigenschaften besitzen (mindestens ein reversibles Aura-Symptom - Entwicklung eines Aurasymptoms allmählich über mindestens vier Minuten hinweg - Dauer der einzelnen Aurasymptome höchstens 60 Minuten - Kopfschmerz folgt den Aurasymptomen spätestens nach 60 Minuten). Auch hier sollte eine andere Ursache ausgeschlossen sein.

Als Subtypen werden Migräneformen wie z.B. die *Migräne mit typischer Aura* (Homonyme Sehstörung, einseitige sensible Störungen, einseitige Paresen oder Sprachstörungen als Aurasymptome), die *Migräne mit typischer Aura ohne Kopfschmerz*, die *familiäre hemiplegische Migräne* oder die *Basilarismigräne* (Funktionsstörungen von Hirnstamm und Kleinhirn während der Aura in Form von Doppelbildern, Drehschwindel, Tinnitus, Sensibilitätsstörungen im Gesicht, Ataxie, Tetra- und Paraparese ...) beschrieben.

Ebenso werden noch einige *Migränekomplikationen* aufgeführt wie z.B. der Status migraenosus, die Migräne mit prolongierter Aura oder der migränöse Infarkt.

2.2. Epidemiologische Daten

Heute bildet die Migräne die häufigste Form aller periodisch-wiederkehrenden Kopfschmerzen, an der in Deutschland allein ca. fünf Millionen Menschen leiden (Gobel, Peterson-Braun und Soyka 1994). Betrachtet man weltweit die Lebenszeitprävalenz aller Kopfschmerzerkrankungen, so steht die Migräne - hinter dem Krankheitsbild der Spannungskopfschmerzen - mit knapp einem Drittel bereits an zweiter Stelle (Schwartz und Stewart 1998). Die Inzidenzrate der Migräne in den westlichen Ländern bei den Männern liegt bei ca. sechs Prozent und bei den Frauen bei ca. zehn bis 15 Prozent. Das Hauptmanifestationsalter liegt hierbei zwischen 25 und 55 Jahren (Lipton und Stewart 1997), wobei bei etwa einem Drittel der Patienten der erste Migräneanfall in der Pubertät auftritt (Goldstein und Chen 1982, Lipton und Stewart 1997).

2.3. Klinisches Bild der Migräne

Migräneattacken sind in ihrer Häufigkeit, ihrer Dauer und auch Intensität einer ausgeprägten inter- und intraindividuellen Variabilität unterworfen. Die Migräne kann einmal pro Jahr bis zu mehrmals pro Woche auftreten, wobei ca. 60% der Patienten an ein bis zwei Tagen pro Monat unter den Beschwerden leiden. Gelegentlich kommen sogar tägliche Verlaufsformen vor, wobei diese dann häufig mit einem Schmerzmittelabusus in Verbindung stehen (Gobel, Peterson-Braun und Soyka 1994). Die Dauer einer Attacke ist ebenfalls sehr variabel: sie beträgt durchschnittlich ca. 24 Stunden, wobei die Streubreite von vier bis 72 Stunden reicht (Jost und Selbach 2001).

Bei ca. 90 % der Patienten kann eine Attacke durch bestimmte Umweltreize, die sog. *Triggerfaktoren*, ausgelöst werden, wobei diese nicht mit der eigentlichen Ursache der Migräne verwechselt werden dürfen. Ihre Existenz beruht auf rein anamnestischen Angaben und ist wissenschaftlich kaum untersucht. Das Spektrum ist weitreichend: Psychische Faktoren (z.B. Stress, Hunger, Enttäuschung, Vorfremde, Angst), Wechsel im Hormonhaushalt (z.B. Östrogenabfall bei der Menstruation), Änderungen endogener Rhythmen (z.B. Schlafen, Jahreszeiten, Zeitverschiebung), Ernährungsfaktoren (z.B. unregelmäßige Mahlzeiten, Rotwein, Schokolade, Käse, Kaffee, Tee, etc.) oder Umweltfaktoren wie Klimawechsel, Föhn, passives Rauchen, Lärm. Die Triggerfaktoren sind nicht spezifisch für Migräne, sondern existieren auch bei anderen primären Kopfschmerzerkrankungen. Außerdem ereignen sich auch viele Migräneattacken ohne sie (Jost und Selbach 2001).

Beim akuten Migräneanfall selbst lassen sich *fünf Phasen* mit unterschiedlichen Phänomenen in zeitlicher Abfolge gegeneinander abgrenzen. Die den einzelnen Phasen zugeordneten Symptome weisen auch hier eine sehr hohe intra- und interindividuelle Variabilität auf und müssen keinesfalls bei jeder Attacke in voller Ausprägung vorhanden sein. Häufig gehen sie fließend ineinander über (Jost und Selbach 2001).

Prodromalphase

Hierbei handelt es sich um eine bereits Stunden bis Tage andauernde Befindlichkeitsstörung im Sinne einer Veränderung der Stimmung, des Antriebs, des Appetits oder Flüssigkeitshaushalts. Die Symptome können sich sowohl als Plus- als auch als Minus-Symptome bemerkbar machen. Einerseits werden Hyperaktivität, Euphorie, vermehrter Harn- und Stuhldrang, Licht- und Geschmacksüberempfindlichkeit, Reizbarkeit und Heißhunger beobachtet und andererseits Depression, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Stuhlträgheit, Anorexie etc.

Auraphase

Die Symptome der Migräneaura entwickeln sich in der Regel langsam und progredient in einem Zeitraum von 10 bis 20 Minuten und klingen meist innerhalb einer Stunde wieder ab. Neunzig Prozent der Patienten berichten über visuelle Störungen wie zum Beispiel Gesichtsfeldeinschränkungen, Flimmern, Lichtblitze etc (Aurora und Welch 2000). Bei etwa einem Drittel der Patienten bilden sich Sensibilitätsstörungen aus, typischerweise Kribbelparästhesien oder Hypästhesien, die innerhalb von 30 Minuten von den Fingerspitzen über den Arm zu Mund und zur Zunge aufsteigen. Bei ca. zehn Prozent kommt es auch zu motorischen

Ausfällen in Form von Paresen, Sprech- und Sprachstörungen. Letztlich kann jegliche Form einer fokal-neurologischen Reiz- und Ausfallserscheinung auftreten (Jost und Selbach 2001).

Kopfschmerzphase

Die Kopfschmerzen beginnen oft morgens, haben nach $\frac{1}{4}$ - 2 Stunden ihr Maximum erreicht und dauern von vier bis 72 Stunden (im Durchschnitt 16 Stunden). Die Kopfschmerzen werden von ca. $\frac{2}{3}$ der Patienten hemikraniell empfunden, können aber auch während und zwischen den Attacken die Seite wechseln. Sie sind typischerweise pulsierend-klopfend bzw. hämmernd oder auch stechend und nehmen unter körperlicher Belastung zu. Die Kopfschmerzen breiten sich meist vom Nacken über die Kopf- und Schläfenregion bis ins Gesicht aus. Bei den meisten Patienten treten vegetative und neurologische Begleiterscheinungen bzw. Reizerscheinungen auf, wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Geräusch-, Licht- oder Geruchsempfindlichkeit (Jost und Selbach 2001). Als weitere mögliche vegetative Begleiterscheinungen finden sich Magen- und Bauchschmerzen, Diarrhoe, Polyurie, Schweißausbrüche, Kältegefühl im Bereich der Extremitäten und Tremor, die vor allem Kinder und Jugendliche zwingen, von ihren gewohnten Aktivitäten abzulassen.

Lösungsphase

Nach einer gewissen Zeit klingen die Kopfschmerzen dann wieder spontan und plötzlich ab. Häufig ziehen sich die Patienten bereits in der Kopfschmerzphase zum Schlafen zurück und wachen dann ohne Schmerzen wieder auf.

Postdromalphase

Komplementär zur Prodromalphase kann diese Phase noch 1 - 2 Tage andauern. Es kann in dieser Phase eine euphorische Grundstimmung vorherrschen oder es finden sich depressive Nachschwankungen im Sinne von psychovegetativen Erschöpfungszuständen, wie z. B. Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwächen oder Appetitlosigkeit. Auch von einer kutanen Allodynie und von Muskelschmerzen am ganzen Körper wird berichtet (Strassmann et al. 1996).

2.4. Pathophysiologische Aspekte der Migräne

Nach heutigem Wissensstand wird die Migräne als eine komplexe biologisch-genetisch bedingte Funktionsstörung des Gehirns angesehen. Zahlreiche Einzelprozesse sind inzwischen bekannt und zum Teil auch gut erforscht, doch konnte bis heute der genaue Entstehungsmechanismus der Migräne, vor allem im Hinblick auf die zeitliche Abfolge pathologischer Ereignisse, noch nicht vollständig geklärt werden (Jost und Selbach 2001).

Im Folgenden soll nun versucht werden, die für das Verständnis der hier vorliegenden Arbeit relevanten Aspekte aus der Fülle an Untersuchungsergebnissen und Erkenntnissen zu diesem Thema aufzuführen.

2.4.1. Pathophysiologische Aspekte der anfallsfreien Phase

Von den meisten Migränepatienten können die verschiedensten *Triggerfaktoren* für die Auslösung einer Migräneattacke genannt werden. Dabei ist die unterschiedliche Reaktionsbereitschaft der Patienten auf diese Triggerfaktoren ausschlaggebend dafür, welcher Triggerfaktor beim Einzelnen zur Auslösung einer Attacke führt. Die Reaktionsbereitschaft hängt dabei vom zentralen Informationsverarbeitungszustand des Gehirns ab - also von Dingen wie der zentralen Stressverarbeitung, dem zentralen Erregungsniveau, der Menge der pro Zeiteinheit zu verarbeitenden Informationen und der Fähigkeit, diese Dinge bewusst zu beeinflussen (Schellenberg 2001).

Inzwischen weiß man, dass bei Migränepatienten eine *reduzierte Anpassungskapazität (Stresstoleranz)* gegenüber bestimmten inneren und äußeren Reizen, besteht; d. h. sie besitzen eine verminderte Fähigkeit, auf repetitive Reize mit einer nachlassenden Aufmerksamkeit zu reagieren. Messtechnisch zeigt sich dies in einer gegenüber Gesunden vergrößerten Amplitude und reduzierten Habituation bei *CNV-Messungen* („*contingent negative variation*“ - ein bereits auf eine Reizankündigung ausgelöstes Potential, das sich im EEG als eine sekundenlange Negativierung über der Präzentralregion darstellen lässt und Ausdruck einer erhöhten Aufmerksamkeit ist), die bereits bei Patienten ohne Aura (nicht jedoch bei Patienten mit Aura) im beschwerdefreien Intervall nachgewiesen werden kann und in den Tagen vor einem Migräneanfall oder bei besonders langen Attacken mit am ausgeprägtesten ist (Kropp, Göbel et al. 1996).

Kommt es also bei Migränepatienten zur wiederholten Reizung, erfolgt schließlich keine Adaptation bzw. Habituation mehr. Die Informationsverarbeitungsprozesse laufen auf Hochtouren und es entsteht eine Art zentralnervöse „Überspanntheit“ bzw. ein *Übererregungszustand* auf zellulärer Ebene, der wohl mit einer *herabgesetzten Exzitationsschwelle* (sog. „Migräneschwelle“) einhergeht (Schellenberg 2001).

Kommt es durch einen oder auch mehrere Triggerfaktor zum Überschreiten dieser individuellen, neurobiologisch-genetisch determinierten Migräneschwelle, wird schließlich eine Kaskade von pathophysiologischen Mechanismen ausgelöst, die schließlich zum Anfall führt (Jost und Selbach 2001).

Die Triggerfaktoren selbst wirken dabei vermutlich sowohl zentral-nervös auf kortikale, hypothalamische und endogen-nozifensive (v. a. serotonerg-opioiderge) Funktionen als auch peripher im trigeminovaskulären System. So sind überschießende Reaktionen durch endokrinologische (Hormonschwankungen), lebensrhythmische (veränderter Schlaf-Wachrhythmus), psychosoziale (Stress), physikalische (Wetter), nutritive (Hunger, bestimmte Nahrungsmittel, Koffein) und medikamentöse Auslöser (Nitrate) charakteristisch für Migräne (Jost und Selbach 2001).

Die erhöhte Reizbarkeit der Migränepatienten gegenüber Gesunden lässt sich auch bei *VEP- und AEP-Messungen* (visuell evozierte Potentiale, akustisch evozierte Potentiale) verifizieren, bei welchen die Migränepatienten deutlich erhöhte Ableitungsamplituden zeigen, die für eine vorhandene *erhöhte, kortikale Erregbarkeit* des visuellen und akustischen Systems mit erhöhter Licht- und Lärmempfindlichkeit sprechen (Batelli et al. 2002; Jost und Selbach 2001; Diener 2002). Eine erhöhte Erregbarkeit wurde auch bei Untersuchungen mit *trigeminal evozierten Potentialen* bei Migränepatienten gefunden (Grosser et al. 2000).

Ebenso fand sich bei Migränepatienten mit Hilfe neuester bildgebender Verfahren wie Magnetenzephalographie und funktionelle MRT-BOLD (engl. für: „**blood oxygenation level-dependent**“; funktionelle Magnetresonanztomographie, bei welcher der Sauerstoffverbrauch aktiver Neurone über eine Veränderung des Anteils an Oxyhämoglobin im regionalen Blutfluss zu einer Veränderung der lokalen MR-Signale führt) bei der visuellen Provokation eine abnorme Erregbarkeit weitverteilter Regionen des *okzipitalen, okzipitotemporalen und okzipitoparietalen*

Kortex mit nachfolgender Triggerung der neuroelektronischen Begleiterscheinungen einer Aurasymptomatik (Aurora et al. 1998; Cao, Welch et al. 1999 zitiert in Welch 2003).

So scheint die Erregbarkeit der Zellmembranen der Kortexneurone, v.a. der Okzipitalregion fundamental für die Anfälligkeit des Gehirns für Migräneattacken zu sein. Dabei ist in diesem Bereich die Exzitationsschwelle besonders niedrig, da rein morphologisch in dieser Region ein besonders niedriges Verhältnis von stabilisierenden Gliazellen zu Neuronen besteht (Bailey und Von Bonin 1951, zitiert in Waeber und Moskowitz 2003). Generell versuchen nämlich Gliazellen, ein aufgrund einer Übererregbarkeit und Depolarisation gestörtes Ionengleichgewicht oder ein zusammengebrochenes Membranpotential wiederherzustellen (Jost und Selbach 2001; Waeber und Moskowitz 2003).

Als mögliche Ursachen für die kortikale Hyperexzitabilität werden dabei u.a. genetische Defekte im Sinne einer Ionenkanal-Fehlfunktion (wohl Kalziumkanäle), Störungen im mitochondrialen Energie- und Glutamatstoffwechsel sowie ein Magnesiummangel diskutiert.

2.4.2. Pathophysiologische Aspekte der Aura

Lange Zeit ging man davon aus, dass vasospastisch bedingte Ischämien im Bereich des Cortex zu den charakteristischen Erscheinungen der Aura führen. Doch dank moderner bildgebender Verfahren (u.a. Diffusions/Perfusions-MRT, funktionelle MRT-BOLD, PET) zeichnete sich in den letzten Jahren mehr und mehr ab, dass es sich bei der Migräneaura um eine kortikale Dysfunktion handelt, die neurogen bedingt ist.

Als der Kernmechanismus für ihre Entstehung wird heute die sog. „*cortical spreading depression*“ (CSD) gesehen, wie sie erstmalig von Leao bereits 1944 im Tierexperiment beschrieben wurde (Leao 1944). Dabei handelt es sich um eine längerdauernde Hemmung der kortikalen Aktivität meist an der okzipitalen Rinde, die sich - ausgelöst durch eine kurze neuronale Exzitationswelle und dieser Welle auch folgend - langsam mit einer Geschwindigkeit von 2 – 6 mm/min in anteriorer Richtung nach parietal und temporal über die Hirnrinde ausbreitet (Limmroth 2004). Die Welle hält sich dabei an kein Verteilungsareal der versorgenden Blutgefäße und ist nur in der obersten Schicht des Kortex (Richter und Lehmenkühler 1993) nachweisbar. Sie stoppt meist am großen Sulcus zwischen okzipitaler Rinde und parietaler bzw.

temporalen Rinde, wohl aufgrund der grundsätzlich niedrigeren Depolarisationsschwelle okzipitaler Neurone (Olesen und Lauritzen, 1984).

Bei der CSD (siehe Abbildung 2-1) sind die verschiedensten elektrochemischen und neurophysiologischen Veränderungen beobachtbar (Jost und Selbach 2001): massive Ionenbewegungen (Ausstrom von K^+ , Einstrom von Na^+ , Ca^{2+} und Cl^-), Anstieg exzitatorischer Neurotransmitter (Glutamat/Aspartat), Veränderungen metabolischer Parameter (gesteigerter ATP-, Glucose- und O_2 -Verbrauch infolge verstärkter Na^+/K^+ -ATPase-Aktivität) und elektrophysiologische Veränderungen (kurze Dauerdepolarisation mit anschließender längerer, minutenlangem Inaktivierung der neuronalen Aktivität).

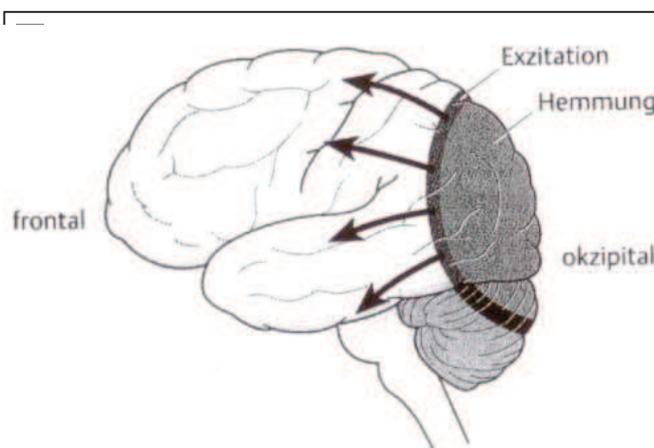


Abbildung 2-1: Spreading depression (modifiziert nach Diener 2002)

Simultan zur neuronalen Exzitationswelle mit anschließender Supprimierung der elektrischen Aktivität kommt es zunächst zu einer kurzen Dilatation der pialen Arterien und Venen mit anschließender Reduktion der Perfusion (Lauritzen, Jørgensen et al. 1982, zitiert in Welch 2003). Den elektrochemischen Veränderungen der CSD folgend, breitet sich dann die Hypoperfusion meist vom okzipitalen Kortex nach parietal und temporal langsam aus - ebenfalls unabhängig von irgendwelchen Gefäßterritorien und nur begrenzt von den großen Sulcus (Olesen et al. 1981, Lauritzen et al. 1983, Anderson et al. 1988, Olesen und Lauritzen 1984, Olesen et al. 1990). Dementsprechend wird diese wandernde Hypoperfusionswelle auch als „spreading hypoperfusion“ oder auch „*spreading oligemia*“ bezeichnet werden.

Der Verlauf fokal-neurologischer Aurasymptome und die hohe Inzidenz visueller Auren entspricht dabei ziemlich genau der räumlichen-zeitliche Dynamik der CSD bzw. der „spreading oligemia“ (Schellenberg 2001), wenn auch eine abnehmende Oligämie im Kortex noch Stunden nach der Aura-Symptomatik nachweisbar ist (Lauritzen et al. 1983a).

Bei der Migräne ohne Aura laufen die relevanten neurogenen Veränderungen vermutlich unterschwellig ab. Das Phänomen der spreading oligemia ist hier seltener (Jost und Selbach 2001).

Die Ursache für die CSD dürfte wohl in der bei Migränepatienten bestehenden kortikalen Hyperexzitabilität liegen, die - bei herabgesetzter Stresstoleranz und veränderter Informationsverarbeitung - im leicht erregbaren okzipitalen Kortex in einer Exzitationswelle gipfelt.

2.4.3. Pathophysiologische Aspekte der Kopfschmerzphase

Trotz vieler offener Fragen herrscht inzwischen grundsätzlich Einigkeit darüber, dass für die Kopfschmerzentstehung eine *Erhöhung der Aktivität der trigeminalen Kerne im Hirnstamm* entscheidend ist (Katsarava, Giffin et al. 2003), die eine „sekundäre“ Aktivierung der efferenten autonomen Fasern des Nervus trigeminus und des Nervus facialis (umgeschaltet im Ganglion sphenopalatinum) bewirkt, die wiederum ipsilateral Hirn- und Duraarteriolen innervieren (Jost und Selbach 2001). Dort kommt es an den trigeminalen nozizeptiven Faserendigungen zur Ausschüttung verschiedener stark vasoaktiver, proinflammatorischer und algogener Neuropeptide, insbesondere *Calcitonin-gene related peptide (CGRP)*, Neurokinin A, Substanz P, die zusammen mit anderen entzündungs-fördernden freigesetzten Peptiden sowie Mediatoren wie Histamin und *Serotonin* (5-Hydroxy-tryptan) verschiedenste Vorgänge im Bereich der Arteriolenwände in Gang setzen: Vasodilatation mit Steigerung der Gefäßpermeabilität mit Proteinaustritt ins Gewebe und Ausbildung eines Gewebsödems, Stimulierung der Makrophagen zur Phagocytose, Aktivierung der Proliferation von T-Lymphozyten, Degranulation von Mastzellen mit Freisetzung von Histamin, Aktivierung induzierbarer Enzymsysteme wie Cyclooxygenase 2 (Cox 2) oder Stickstoffmonoxid-Synthetase (iNOS), die dann wiederum große Mengen an schmerzhaften Prostaglandinen oder Stickstoffmonoxid synthetisieren und freisetzen (Anthony und Lance 1971, Krabbe und Olesen 1980, Moskowitz 1984, Goadsby und Edvinsson 1990, Moskowitz und Cutrer 1996).

Zusammengefasst spricht man von einer *Aktivierung des trigeminovaskulären Systems* mit Ausbildung einer *neurogenen, aseptischen, perivaskulären Entzündung*, die mit einer Vasodilatation von Dura- und Hirnarteriolen einhergeht (Moskowitz 1993). Die Nozizeptoren des Nervus trigeminus nehmen anschließend die Schmerzimpulse aus den Gefäßwänden auf und senden sie über afferente Fasern zum Nucleus caudalis des N. trigeminus. Hier werden die Signale umgeschaltet und über den Thalamus weiter in den Kortex geleitet, wo sie dann letztlich erst als Schmerz empfunden werden (Diener 2002).

Einen direkten Beweis für die neurogenen Entzündung mit Plasmaextravasation gibt es bis dato beim Menschen noch nicht. Vielleicht sind auch die bisher zur Verfügung stehenden Methoden nicht sensibel genug. So muss bis heute als wichtigster Hinweis auf eine neurogene Entzündung bei der Migräne ein, während einer Attacke ein erhöhter CGRP-Plasmaspiegel im Jugularvenenblut gesehen werden, der sich durch 5-HT_{1B/D}-Rezeptor-vermittelte Hemmung normalisieren lässt (Moskowitz, Cutrer 1996).

Die klinischen Symptome der pulsierenden Kopfschmerzen werden in diesem Kontext als Ausdruck einer Sensibilisierung peripherer, trigeminaler Neuronen im Rahmen der neurogenen Entzündung gesehen. Diese führt im weiteren Verlauf der Migräneattacke zur Sensibilisierung zentraler, trigeminaler Neuronen 2. und 3. Ordnung, die sich z. B. als kutane Allodynie äußert, welche oft auch über die Migräneattacke hinaus besteht (Schellenberg 2001; May 2004).

Was jedoch zur Aktivierung des trigeminovaskulären Systems führt, konnte ebenfalls noch nicht definitiv geklärt werden. Eine Theorie geht von einer *direkten Stimulation der nozizeptiven trigeminalen Nervenendigungen durch die CSD* aus, was inzwischen auch tierexperimentell untermauert werden konnte. Es konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass die CSD allein in der Lage ist, einzelne meningeale Gefäße zu aktivieren, eine Steigerung der Gefäßpermeabilität mit Proteinaustritt ins Gewebe hervorzurufen und eine Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide zu provozieren (Bolay et al. 2002, Limmroth 2004).

Nach einer anderen Theorie könnte *ein temporärer Ausfall endogener antinozizeptiver Zentren im Hirnstamm* für die erhöhte Aktivität der trigeminalen Kerne verantwortlich sein. Hierdurch käme es einerseits zur Durchleitung von ansonsten „gefilterten“ Impulsen an den Thalamus, die normalerweise nicht durchgeleitet würden, andererseits würden die hemmenden Impulse auf die

trigeminalen Kerne reduziert werden, durch die alle nozizeptiven Impulse des Kopfes und Gesichts geleitet werden.

Unterstützt wird diese Vermutung durch die Entdeckung des sog. prospektiven „*Migräne-generators*“, der sich bei PET (Positronen-Emissions-Tomographie)-Studien während Migräne-attacken als eine Region mit erhöhtem regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) im Gebiet des rostralen Hirnstamms nachweisen ließ (Weiller et al. 1995). Der erhöhte Blutfluss als Zeichen einer erhöhten neuronalen Aktivität zeigte sich dabei über Gebieten der dorsalen Pons, des Mittelhirns, vor allem des *PAG (periaquäduktales Grau)*, des dorsalen Nucleus raphe und des Locus coeruleus - also über Gebieten, die dem *endogenen nozifensiven System* zugeordnet werden. Da die aktivierten Regionen allerdings kontralateral zum Kopfschmerz lagen, können diese Regionen nicht selbst für den Schmerz zuständig sein, sondern dürften eher eine Rolle bei der Modulation des Schmerzimpulsflusses spielen.

Letztlich scheint ein ganzes Netzwerk von kortikalen und subkortikalen Strukturen mit modulatorischer nozizeptiver und antinozizeptiver Funktion abnormal aktiviert zu werden - und dies nicht nur während einer Migräneattacke, sondern auch dazwischen. Eine episodische Dysfunktion gewisser Hirnstammzentren mag deswegen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung des Migräneschmerzes zukommen - entweder durch abweichende Aktivierung oder durch Modulation des Impulsflusses im trigeminalen System.

Auch für die Entstehung der **Prodromi** mag eine Dysfunktion im nozizeptiven System von Bedeutung sein. Dabei wäre durch die „ungefilterten“ Durchleitung von Impulsen durch das PAG schon vor der eigentlichen Schmerzentstehung eine Aktivierung nachgeschalteter Bahnsysteme wie der serotoninerger Bahnen des limbischen Systems denkbar, die dann durch Symptome wie Stimmungsänderung, Heißhunger etc. zum Ausdruck kämen (Limmroth 2004).

2.4.4. Beteiligung des vegetativen Nervensystems

Viele der Symptome, die einer Migräneattacke vorausgehen oder diese begleiten können, wie Übelkeit, Erbrechen, außerordentliche Schwitzattacken, Mydriasis, Tachykardie, Blässe und Tachypnoe ließen bereits seit langem eine Beteiligung oder sogar Dysfunktion des autonomen Nervensystems vermuten (Rubin et al. 1985).

Für diese Theorie sprechen nicht nur klinische, sondern auch zahlreiche biochemisch erhobene Daten: Noradrenalin zeigte sich bereits einige Stunden vor dem Migräneanfall erhöht und fiel kurz vor dem Anfallsmaximum wieder ab (Anthony 1981). Norepinephrin war drei Stunden vor einer morgendlichen Migräne erhöht (Hsu et al. 1977). Dopamin-Beta-Hydroxylase (DBH), welches Dopamin in Norepinephrin umwandelt, konnte ebenfalls bereits vor dem Anfall im Plasma erhöht nachgewiesen werden und zeigte sich weiter ansteigend in der Kopfschmerzphase (Anthony 1981, Gotoh et al. 1976). Cyclisches AMP (Adenosin-Mono-Phosphat), welches auf eine Überstimulation der Beta-Rezeptoren mit gesteigerter Bildung von AMP hinweist, fand sich ebenfalls erhöht (Kunitada et al. 1978).

Zur Stützung dieser „*autonomen Theorie*“ wurden vor allem in den 80-er Jahren zahlreiche Studien - meist im anfallsfreien Intervall - durchgeführt, die durch Provokationstests eine Instabilität des autonomen Nervensystems bei Migränepatienten nachweisen sollten (ausführlich nachzulesen in den Übersichtsarbeiten von Cortelli et al. 1991 und Ebinger et al. 2006). Obwohl diese Studienergebnisse z. T. sogar widersprüchliche Ergebnisse (wohl in Abhängigkeit der vegetativen Ausgangslage der Patienten) lieferten, konnte doch von einer gewissen Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus bei Migränepatienten ausgegangen werden.

Verfechter dieser Theorie konnten mittlerweile weitere Daten erheben, die eine Beteiligung des Vegetativums am Migränegeschehen bereits im anfallsfreien Intervall wahrscheinlich machen:

Wie bereits erwähnt, besteht bei den Migränepatienten im anfallsfreien Intervall eine erhöhte Amplitude bei den AEP (akustisch evozierte Potentiale) und VEP (visuell evozierte Potentiale), was auf eine erhöhte kortikale Erregbarkeit des visuellen und akustischen Systems hinweist (siehe 2.4.2.). Nun sind Betablocker, die ja in der medikamentösen Migräneprophylaxe als Mittel der ersten Wahl gelten, in der Lage, diese Amplituden zu normalisieren. Sie haben also einen Effekt auf die *zentrale Hyperreaktivität*; was wohl durch kompetitive Verdrängung des Adrenalins - einem zentral exzitatorischen Transmitter des sympathischen Nervensystems - von zentralen Betarezeptoren geschieht (Schellenberg 2001).

Ebenso führt eine Betablockertherapie zu einer messbaren Abnahme der bei Migränepatienten erhöhten CNV („contingent negative variation“), die ja ebenfalls als Zeichen eines Übererregungszustandes gedeutet werden kann (siehe 2.4.1.). Dabei ist die klinische Wirksamkeit der Betablocker um so größer, je höher die CNV-Amplitude vor Therapiebeginn ist. Auch dies legt

die Vermutung nahe, dass - zumindest bei einem Teil der Patienten - ein hyperaktiver adrenerger Tonus vorliegt bzw. dass die *exzitatorische Wirkung des Adrenalins an zentralen Rezeptoren* möglicherweise eine Rolle bei der Migräne spielt (Schoenen, De Noordhout et al. 1986).

Die veränderte CNV gilt auch als Hinweis auf eine bei Migränepatienten ständig erhöhte Aufmerksamkeit oder auch Angespanntheit. Viele Migränepatienten sind durch gewisse endogene oder exogene Faktoren „schneller gestresst“ als andere und wirken auch angespannt, ängstlich und hyperaktiv. Aus diesem Grund haben sich wohl auch verschiedene Entspannungsverfahren in der Prophylaxe bereits bewährt, die neben einer Beeinflussung der zentralen Hyperexzitabilität auch eine Reduktion des vegetativen Erregungszustands bewirken (Schellenberg 2001).

Entspannungsverfahren gehen ja im körperlichen Bereich messbar mit einer Verstärkung von parasympathischen Reaktionen einher, wie Pupillenverengung, Blutdrucksenkung, Verlangsamung und Gleichmäßigkeit der Atmung, Absinken der Kerntemperatur mit gleichzeitigem Ansteigen der Hauttemperatur, Erniedrigung der Hautleitfähigkeit, Zunahme des Hautwiderstandes, verstärkter Speichelfluss, Synchronisation der Hirnstromkurve, Muskelhypotonus im EMG (Melchart, Brenke et al. 2002). Diese parasympathische Aktivierung bedeutet aber auch gleichzeitig eine relative Schwächung des mit Adrenalin exzitatorisch wirkenden Sympathikus.

Zudem bestehen im Intervall bei Migränepatienten *signifikant veränderte atemabhängige Herzfrequenzfluktuationen*, die vom vegetativen Tonus beeinflusst werden (Appel, Kuritzky et al. 1992). Auch diese lassen sich unter Betablockertherapie normalisieren (Schellenberg 2001). Dies könnte bedeuten, dass zwischen den Attacken eine Dysbalance zwischen sympathischem und parasympathischem System besteht, die sich durch Dämpfung der sympathischen Überaktivität wieder normalisieren lässt.

Obwohl vieles noch ungeklärt ist, scheint die prophylaktische Wirksamkeit sowohl der Entspannungsverfahren als auch der Betablocker über Mechanismen abzulaufen, die letztlich dasselbe Ziel verfolgen: die Hemmung bzw. Dämpfung der sympathomimetischen Aktivität zur Verminderung einer *zentralen Katecholaminhyperaktivität* (Schellenberg 2001).

Aufgrund dieser Hinweise auf eine mögliche Einflussnahme des vegetativen Nervensystems auf die Pathogenese der Migräne - bereits im anfallsfreien Intervall - entstand die Idee, dass über

eine eventuell vorhandene vegetative Beeinflussung der KLD auch eine Einflussnahme auf das Krankheitsgeschehen der Migräne genommen werden könnte. So wurden in der vorliegenden Arbeit unter anderem die Wirkungen der KLD auf das Vegetativum speziell bei Migränepatienten in der interiktalen Phase näher untersucht.

2.4.5. Weitere pathophysiologische Aspekte der Migräne

Neben all den bisher genannten Aspekten werden in der Literatur noch zahlreiche andere Mechanismen aufgeführt, die aufgrund der verschiedensten Beobachtungen im anfallsfreien Intervall und/oder während der Migräneattacke selbst eine gewisse Rolle zu spielen scheinen. Dabei sollen an dieser Stelle nur die wichtigsten Forschungsbereiche stichpunktartig herausgegriffen werden.

So beschäftigte sich man im Rahmen *endothelialer Mechanismen* bei der Migräne z. B. mit *Stickstoffmonoxid (NO)*, welches indirekt durch seine Freisetzung die vasodilatatorische Wirkung einer Vielzahl von Transmittern verursacht und im Rahmen der neurogenen Entzündung zusammen mit Prostaglandinen vermutlich an der Sensitisierung nozizeptiver Endigungen mitbeteiligt ist (Lassen et al. 1998; Jost und Selbach 2001). Ebenso rückten die sog. *Endotheline* in den Blickpunkt, die zum einen an der Plasma-Protein-Extravasation im Rahmen der neurogenen Entzündung beteiligt sind, und deren (durch Serotonin vermittelte) Aktivierung zum anderen für die lokale Vasokonstriktion zu Beginn der Auraphase verantwortlich sein könnte (Tassorelli 1998, Jost und Selbach 2001). Im Rahmen der neurogenen, trigeminovaskulären Entzündung konnte man auch die verschiedensten *immunologischen Veränderungen* nachweisen, wie z.B. Freisetzung von Leukotrienen, Freisetzung von Bradykinin, Serotonin, Substanz P, Anstieg von Komplementfaktoren und zirkulierender Immunkomplexe, Anstieg verschiedener Interleukine, gesteigerte Mastzelldegranulationen etc. (Jost und Selbach 2001). Auch wurden *thrombozytäre Mechanismen* und Gerinnungsstörungen beobachtet wie z. B. eine Hyperkoagulabilität des Plasmas und eine gesteigerte Thrombozytenaggregation nicht nur während der Anfälle (Kalendovsky und Austin 1977; Kovacs et al. 1990). Desweiteren wurden *genetische Genmutationen* bei Patienten mit der Familiären Hemiplegischen Migräne auf Chromosom 19 oder auf Chromosom 1 entdeckt, die cerebral entweder eine Untereinheit eines bestimmten Ca^{++} - Kanals oder eine Na^+/K^+ - Pumpe codieren, was in beiden Fällen zu Depolarisationsstörungen führen könnte (Limmroth 2004).

2.5. Therapie der Migräne

Die phänomenologische Vielfalt der Migräne mit und ohne Aura, sowie der zum Teil inter- und intraindividuell hochvariable Verlauf innerhalb und zwischen den Anfällen verlangen ein flexibles und zugleich klar definiertes, abgestuftes therapeutisches Procedere. Ständige Therapie- und Verlaufskontrollen sind dabei im Verlauf notwendig, wobei sich *Kopfschmerztagebücher* als adäquates Mittel zur Patientenführung bewährt haben.

Neben der medikamentösen Akuttherapie und der prophylaktischen, medikamentösen Dauerbehandlung haben inzwischen auch zahlreiche nicht-medikamentöse Maßnahmen bzw. Verhaltensweisen, die einerseits zur Unterstützung der Akuttherapie und andererseits zur Reduktion der Anfallsfrequenz dienen sollen, ihren festen Platz in der Migränetherapie gefunden (Limmroth 2004).

2.5.1. Die Behandlung der akuten Migräneattacke

2.5.1.1. Allgemeinmaßnahmen

Geht man bei einer Migräneattacke von der pathophysiologischen Voraussetzung einer Fehlfunktion des endogenen nozifensiven Systems aus, so müssten sich die Patienten zu Beginn einer Attacke um Reizabschirmung und Entspannungsinduktion bemühen. Und genau das tun auch die meisten Patienten: Sie versuchen, sich zurückzuziehen und sich durch Ruhen bzw. Schlaf in einem abgedunkelten, geräuscharmen Raum Linderung zu verschaffen und so den Schmerz zu bewältigen.

Zusätzlich werden physikalische Maßnahmen wie lokale Anwendung von Kälte (Eisbeutel, Kältepack und Eisspray) oder Wärme (warmes Tuch) als wohltuend und entspannend empfunden. Auch das lokale Auftragen von Pfefferminz- und/oder Eukalyptusöl hat sich als hilfreich erwiesen, was auch wissenschaftlich aufgrund einer im Versuch nachgewiesenen Reduktion der kontingenten negativen Variation - einer Messgröße kortikaler Erregbarkeit - nachvollziehbar ist (Gobel, Schmidt und Soyka 1994).

Daneben gibt es noch zahlreiche nicht-medikamentöse Therapiemöglichkeiten wie z. B. verhaltenstherapeutische Verfahren oder Entspannungsmethoden, die zum Teil auch in der Intervalltherapie angewandt werden und dort noch einmal genauer erklärt werden sollen.

2.5.1.2. Medikamentöse Akutbehandlung

Wenn allgemeine und präventive Maßnahmen in ihrer Wirkung nicht ausreichen, ist die Indikation zur medikamentösen Therapie gegeben. Dabei lassen sich drei Kategorien unterscheiden:

Bei der ersten Kategorie handelt es sich im Wesentlichen um *Antiemetika bzw. Prokinetika* (wie zum Beispiel Metoclopramid und Domperidon), die als Begleitmedikation bei den klassischen Symptomen einer Migräneattacke wie Übelkeit und Erbrechen eingesetzt werden.

Zur zweiten Kategorie gehören die unspezifischen Migränemittel, die als Analgetika zur Behandlung der häufig nur leichten bis mittelschweren Kopfschmerzen im Rahmen einer Attacke von den Migränepatienten eingesetzt werden. Dabei haben es *die nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR)* - wie zum Beispiel Azetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Paracetamol und Metamizol - zu einem hohen Stellenwert gebracht: Mehr als zwei Drittel der Migränepatienten behandeln ihre Attacken selbst mit diesen zum Teil frei verkäuflichen und nicht-verschreibungspflichtigen Analgetika (Pfaffenrath und Scherzer 1995). Doch dessen ungeachtet, gibt es im Vergleich zu den spezifischen Migränemitteln kaum prospektive, Placebo-kontrollierte Studien (Jost und Selbach 2001).

Die dritte Kategorie besteht aus den spezifischen Migränemitteln, worunter man Substanzen versteht, die - wenn auch nur mit Einschränkung - nur bei Kopfschmerzen vom Migräne-Typ bzw. solchen mit einer bestimmten Pathophysiologie wirken. Zu ihnen gehören zum einen die *Ergotamine*, die als Mutterkornalkaloide bereits im 19. Jahrhundert bei Migräne eingesetzt wurden, und zum anderen die *Triptane*, die erst in den neunziger Jahren klinisch eingeführt wurden. Nachdem die neuen Triptane in zahlreichen Vergleichstudien einfach besser wirken und deutlich weniger Nebenwirkungen besitzen als die Ergotamine, erlosch 2003 sogar die Zulassung der meisten Ergotaminpräparate in Deutschland (Limmroth 2004, Evers 2008).

Neben der empfohlenen Standardtherapie gibt es noch eine Reihe weiterer Medikamente, die zwar klinisch-therapeutisch oder pathogenetisch interessante Aspekte aufweisen, jedoch klinisch noch nicht so gut untersucht sind, wie Z. B. Opioide, Koffein, Kortison, Lokalanästhetika, Ketamin, Capsicain- bzw. Vanilloid-Rezeptor-Antagonisten, Stickstoffmonoxid (NO)-Synthase-Inhibitoren etc. (Jost und Selbach 2001).

2.5.2. Prophylaktische Migränetherapie

Die prophylaktische Migränetherapie hat einen geringen Verbreitungsgrad und nicht alle Patienten wissen von ihr. Dabei kann durch eine gezielte, sachgemäß angewandte prophylaktische Therapie die Schwere und Häufigkeit der Attacken bei ca. 30–80 % der Patienten reduziert werden (Jost und Selbach 2001).

Die Migräneprophylaxe besteht aus einer *nicht-medikamentösen* und einer *medikamentösen* vorbeugenden Behandlung von Migräneattacken im anfallsfreien Intervall. Dabei sind nicht-medikamentöse vorbeugende Maßnahmen in jedem Fall und unabhängig von einer medikamentösen Therapie empfehlenswert. Sollte dennoch die Indikation zur medikamentösen Prophylaxe bestehen, so sollte diese immer auch durch nicht-medikamentöse, am besten multimodale Therapieansätze ergänzt werden (Jost und Selbach 2001).

2.5.2.1. Allgemeinmaßnahmen

Die einfachste Form der Prophylaxe ist wohl die Identifikation und Kontrolle relevanter Triggerfaktoren. Neben deren Vermeidung sollten die Patienten generell auf strukturierte und geregelte Tagesabläufe achten, die einen regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus beinhalten. Insbesondere an Wochenenden besteht schul- bzw. berufsbedingt eine veränderte Lebenssituation und statistisch eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit von Migräneattacken. Hier kann zum Beispiel verhaltenstherapeutisch erfolgreich entgegengesteuert werden, indem das Aktivitäts- und Schlafgefälle oder auch Begleitumstände wie ein veränderter Kaffeekonsum abgebaut werden. Dabei ist es unerheblich, ob dies durch eine Stress- und Aktivitätsreduktion während der Woche oder durch eine Aktivitätserhöhung am Wochenende geschieht.

Zusätzlich hat sich eine regelmäßige körperliche Betätigung mit aeroben Ausdauersportarten wie Joggen, Radfahren oder Schwimmen als wirkungsvolles Mittel erwiesen, um Ausgleich zu schaffen und die Schwere und Häufigkeit von Migräneattacken zu reduzieren (Jost und Selbach 2001, Limmroth 2004).

Aus ernährungstherapeutischer Sicht sollte neben einer individuell angepassten Auslassdiät von Nahrungsmitteln, die die Auslösung einer Attacke beim einzelnen Patienten zur Folge haben, auch auf regulierte Ess- und Trinkgewohnheiten geachtet werden: Ein frühzeitig eingenommenes, sehr leichtes und kleines Abendessen ist zum Beispiel notwendig, um einen optimalen Ablauf der autonom neurovegetativ gesteuerten nächtlichen Regenerationsphase zu sichern. Ein großes Frühstück scheint dagegen auf zahlreiche chronobiologische Rhythmen eine synchronisierende Funktion auszuüben, so dass der Organismus auf die sich anschließende Tagesaktivität biologisch bestens vorbereitet ist (Fürbeth 2002).

2.5.2.2. Medikamentöse Intervalltherapie

Nachdem in der migräneprophylaktischen Therapie die therapeutische Wirksamkeit von Placebopräparaten zum Teil bei über 40 Prozent liegen, wurde von der IHS (International Headache Society) als Responsekriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Substanz eine 50 % Reduktion der Häufigkeit, der Intensität und der Dauer von Migräneattacken für einen Zeitraum von mindesten drei Monaten empfohlen.

Durch Erfüllung dieser Merkmale und anderer, strenger „Evidenz“-basierter Kriterien haben sich in zahlreichen klinischen Studien die *Betablocker* Metoprolol und Propranolol, der *Kalziumantagonist* Flunarizin als gesichert wirksam bei der Migräneprophylaxe erwiesen, weswegen sie auch als Mittel der ersten Wahl eingestuft werden (Evers et al. 2008, Limmroth 2004). Für die *Antiepileptika* Valproinsäure und Topiramal gilt zwar dasselbe, dennoch besteht für die Valproinsäure in Deutschland (noch) keine Zulassung für die Migräneprophylaxe, sodass seine Anwendung formal gesehen einen „Off-label-use“ darstellt (Evers et al. 2008).

Als Mittel der zweiten Wahl sind *Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID)* wie Naproxen und Azetylsalicylsäure, Antidepressiva wie Amitriptylin und Venlafaxin und das Antikonvulsivum Gabapentin, zu sehen. Ihre Wirksamkeit ist ebenso sicher nachgewiesen, wenn auch in weit weniger Studien als dies bei den Mitteln der ersten Wahl der Fall ist (Limmroth 2004, Evers et

al. 2008). Die *Serotonin-Antagonisten* Lisurid und Dihydroergotamin sowie Methysergid und Pitozifen gehören zwar ebenfalls in diese Kategorie, doch wurden letztere aufgrund ihrer zum Teil recht erheblichen Nebenwirkungen, Arzneimittel-Interaktionen und ihrer zahlreichen Kontraindikationen bereits *wieder vom deutschen Markt genommen*. Die *pflanzlichen Arzneimittel* Pestwurz und Mutterkraut sowie *Magnesium* in hoher Dosierung wurden zwar bisher nur in wenigen Studien auf ihre prophylaktische Wirksamkeit hin untersucht; dennoch sind sie nach den Leitlinien der deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft zu den Mittel der zweiten Wahl zu zählen (Evers et al. 2008).

Darüber hinaus gibt es noch einige weitere, nicht klassifizierte Substanzen, die zwar eine positive Wirkung zeigen, jedoch noch nicht ausreichend untersucht sind, wie zum Beispiel *Vitamin B 2* (Riboflavin) in hoher Dosierung oder Lisinopril und Candesartan.

2.5.3. Nicht-medikamentöse Therapieansätze

Nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen, hierunter vor allem psychologisch-verhaltenstherapeutische Verfahren, haben inzwischen einen festen Platz in der Behandlung der Migräne, und sind durchaus geeignet, die medikamentösen Verfahren sinnvoll zu ergänzen. Sie können allein angewendet werden, sind aber am besten in einem multimodalen Therapiekonzept wirksam.

Je nach den örtlichen Möglichkeiten und den individuellen Gegebenheiten haben hierbei folgende Verfahren wohl am meisten Anwendung gefunden: Biofeedback, Entspannungsverfahren wie Muskelrelaxation und autogenes Training. Daneben gibt es noch zahlreiche weitere Therapieansätze wie z.B. die Hypnose, Akupunktur, Homöopathie oder diätetische Maßnahmen, deren Wirksamkeit allerdings noch kaum in randomisierten Studien belegt werden konnte.

Biofeedback-Methode

Das erfolgreichste verhaltenstherapeutische Verfahren ist hierbei die **Biofeedback-Methode**. Hierbei wird der Patient auf physiologische Prozesse konditioniert, die als Biosignale (Gefäßweite, Muskeltonus, Hauttemperatur) - meist elektrisch gemessen - optisch oder akustisch rückgemeldet werden. Er lernt die bewusste Kontrolle über primär unbewusste oder schwer steuerbare Körperfunktionen.

Das klassische *Vasokonstriktionstraining*, bei welchem die Patienten anhand eines videogestützten Modells mit akustischer und visueller Rückmeldung die Gefäßweite ihrer cranialen Gefäße kontrollieren, ist sehr aufwendig und wird nur von wenigen Zentren angeboten. Sie beruht auf dem Wissen um die Beteiligung des Gefäßsystems an der Migräne und ist vor allem für die Patienten geeignet, bei denen ein pulsierender Schmerz in der Schläfenarterie das im Vordergrund stehende Symptom einer akuten Migräneattacke ist. Bei diesen Patienten liegt die Erfolgsquote solcher verhaltensmedizinischer Maßnahmen bei bis zu 60 %, insbesondere wenn sie mit anderen Verfahren zur Schmerzbewältigung kombiniert werden (Pfaffenrath 2000; Gauthier und Carrier 1991). Bei regelmäßiger Anwendung scheint sich auch ein prophylaktischer Therapieeffekt mit Verminderung der Migräneattacken einzustellen (Evers et al. 2008), der am ehesten auf eine Erniedrigung des zentralen Erregungsniveaus zurückzuführen ist (Schellenberg 1998, zitiert in Schellenberg 2001).

Daneben werden noch das Muskel-Biofeedback und das Handtemperatur-Erwärmungs-Training (HET) angeboten (Powers, Mitchell et al. 2001). Beim *Muskel-Biofeedback* wird versucht, mittels EMG-Messung entsprechend dem bei Migräne erhöhten Muskeltonus der Kau- und Nacken- oder Stirnmuskulatur einen Entspannungszustand herbeizuführen. Beim *Handtemperatur-Erwärmungs-Training* soll über die Handerwärmung eine körperliche und kognitive Entspannung ermöglicht werden (Morrill und Blanchard 1989).

Progressive Muskelentspannung nach Jacobson

Auch die progressive Muskelentspannung nach Jacobson hat sich als ein erprobtes Verfahren erwiesen (Evers et al. 2008), das relativ einfach zu erlernen und ebenso einfach umzusetzen ist. Diese Entspannungsmethode beruht auf einer bewussten Anspannung und Entspannung bestimmter Muskelgruppen in Folge, wobei „die Entspannung von der Muskulatur langsam auf

das Gemüt übertragen wird“ (Pfaffenrath 2000). Vor allem im migränefreien Intervall soll dies zur Reduzierung der bei Migränepatienten gesteigerten psychischen Angespanntheit, Ängstlichkeit und Hyperaktivität beitragen, was auch bereits in einer Veränderung der kontingenten negativen Variation nachgewiesen werden konnte (Rizzo, Pierelli et al. 1985). Die klinischen Effekte dieses Schmerzbewältigungstrainings sind tatsächlich aber als eher mäßig einzustufen, weswegen es oft nur in Ergänzung zur medikamentösen Therapie bei Patienten mit hoher Attackenfrequenz oder gleichzeitig vorliegendem Spannungskopfschmerz eingesetzt wird (Limmroth 2004).

Autogenes Training

Das autogene Training, das zu einer Umstimmung des vegetativen Nervensystems vom aktivierenden Sympathikotonus zum entspannenden Parasympathikotonus führt, zeigte in mehreren klinischen Studien bei Erwachsenen keinerlei therapeutischen Effekt bei der Migräne (Diener, Brune et al. 2000).

Kognitiv-verhaltensorientierte Behandlungsansätze

Bei den psychotherapeutischen Verfahren haben sich nur kognitiv-verhaltensorientierte Behandlungsansätze (Schmerzbewältigungstraining; Schmerzmanagement) - insbesondere in Kombination mit Entspannungsverfahren - bei der Migräneprophylaxe bewährt (Blanchart, Apfelbaum et al. 1990; Richter und McGrath 1986; Evers et al. 2008). Dabei wurde zunächst mittels spezieller, explorativer Anamnesetechniken des Patienten und seiner Bezugspersonen eine systemische Verhaltensanalyse durchgeführt und ein individuelles Genesemodell erstellt. Anschließend werden dann u.a. symptomreduzierende (Entspannungsübungen, kognitive Schmerzdistanzierung, Aufmerksamkeitsablenkung, positive Selbstinstruktionen) und prophylaktischer Maßnahmen (Stressbewältigungstraining, kognitive Umdeutungen, Problemlöse- und Selbstbehauptungs-Training) durchgeführt (Jost und Selbach 2001).

Multimodales Behandlungskonzept

Insgesamt scheint sich ein erst in den letzten Jahren entwickeltes, sogenanntes multimodales Behandlungskonzept zu bewähren, bei welchem die Techniken der progressiven Muskelrelaxation, kognitive Techniken, Stress- und Reizverarbeitungstraining und Schmerzbewältigungstechniken kombiniert werden und deren langfristig stabiler Therapieerfolg inzwischen auch wissenschaftlich gut belegt ist (Diener, Brune et al. 2000; Evers et al. 2008). Der Hauptnachteil dabei ist der Mangel an genügend qualifizierten Therapiezentren und die Zeitintensivität einzelner Verfahren.

Hypnose

Ebenso wird die Hypnose in zunehmendem Maße mit gutem Erfolg bezüglich Häufigkeit, Intensität und Dauer der Migräneattacke eingesetzt. Doch fehlen auch hier methodisch gute Studien, die eine Wirksamkeit bei der Migräneprophylaxe belegen (Schellenberg 2001).

Akupunktur

Die Akupunktur wird in Deutschland vielfach eingesetzt. Auch hier wird die Häufigkeit von Migräneattacken signifikant reduziert - wie erst kürzlich in zwei groß angelegten randomisierten Migränestudien festgestellt werden konnte (ART- und GERAC-Migränestudie 2005 und 2006, aufgeführt bei Heinze et al. 2006).

Allerdings musste im Rahmen dieser neuen Studien gleichzeitig festgestellt werden, dass die Scheinakupunktur dieselbe Wirksamkeit wie die klassische Akupunktur besitzt (Linde 2005; Heinze et al. 2006). Laut Heinze et al. wurde bei der Diskussion hierüber die Frage aufgeworfen, inwieweit sowohl TCM-Akupunktur als auch Sham-Akupunktur (engl. sham acupuncture, d.h. vorgetäuschte Akupunktur) mit einem potenten Placeboeffekt assoziiert sind.

Dennoch wird die Akupunktur in den Leitlinien der Deutschen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft als Expertenkonsens empfohlen (Evers et al. 2008).

Homöopathie

Für die Homöopathie liegen zwar randomisierte, placebokontrollierte Studien vor; sie belegen jedoch keine signifikante Wirksamkeit (May 2006; Evers et al. 2008).

Diätetische Maßnahmen

Auch im ernährungstherapeutischen Bereich gibt es inzwischen fundierte Studien, bei denen zum Beispiel durch eine *Eliminationsdiät* (Auslassdiät, bei der im Einzelfall auf bestimmte Nahrungs- und Genussmittel verzichtet wird, die sich eindeutig als Triggerfaktoren für eine Migräneattacke identifizieren lassen) oder durch eine *oligoantigene Diät* (Migräneattacke wird als Ausdruck einer Nahrungsmittelallergie gesehen) sogar Beschwerdefreiheit von 80 bis 90 Prozent erzielen ließ (Grant 1997, Egger 1983).

Bei der Ernährungstherapie, die bei Migräne und anderen chronischen Kopfschmerzen zur Anwendung kommt, steht allerdings nicht nur die *Elimination von auslösenden Substanzen* im Vordergrund, sondern auch die anschließende *Therapie von Verdauungsstörungen*, durch welche die spezifischen Triggersubstanzen erst ihre „Durchschlagkraft“ erhalten. Dabei haben sich als initiale Auslassdiät im ambulanten Bereich sog. *Dinkelkuren* und im stationären Bereich die *Fastenkuren nach Mayr* bzw. *nach Buchinger* als *Initialtherapie* mit einer Dauer von sieben bis zehn Tagen bewährt. In einem langsamem Kostaufbau mit schrittweiser Integrierung der als Auslöser verdächtigen Nahrungsmittel sollen dann - nach entsprechender ernährungstherapeutischer Anamnese - aufgefallene Funktionsstörungen im digestiven Systems mit Hilfe individueller Therapieschemata behoben werden. Schwerpunkte werden hierbei u.a. auf eine spezifische Anregung der Cholerese, auf den Verzehr von Rohkost, auf eine ausreichende Trinkmenge, auf eine Anreicherung der Ernährung mit Ballaststoffen oder auf den Verzicht auf Süßes gelegt (Fürbeth 2002).

Zwar scheint ein Einfluss von Nahrungsmittelbestandteilen (wie z.B. biogene Amine, Sulfite und Schwefeldioxid, Glutaminsäure und Glutamate, große Mengen an Protein oder Fett, Koffein, Alkohol) auf Migräne als gesichert, doch fehlt es auch hier an randomisierten Studien, die die Wirksamkeit von Diät- und Fastenkuren speziell bei Migränepatienten belegen.

Weitere nicht-medikamentöse Verfahren

Darüber hinaus gibt es noch sehr viele andere als die eben genannten nicht-medikamentösen Verfahren, welche zwar mit mehr oder weniger großem Erfolg angewandt werden, aber bisher keiner wissenschaftlichen Überprüfung ihrer migräneprophylaktischer Wirkung standhielten.

Dazu gehören beispielsweise: Operationen von Kiefer- und Nasennebenhöhlen, Mandeln und Polypen, Aufbisschienen, Zahnsanierungen (Amalgamfüllungsaustausch; Zähneziehen), Stuhlregulation, Massagen, Fußreflexzonenmassage, Chiropraktik, Schanzscher Verband, Osteopathie, Osteo-craniale Therapie, lokale Injektionen in die Kopfhaut oder in den Bereich der HWS z.B. mit Kochsalz, Blutwäsche, Saunabesuche, Fangopackungen, Bewegungsbäder, heiße Bäder mit Heublumenzusätzen, Magnetfeldtherapie, Reizstrombehandlung (transkutane elektrische Nervenstimulation, TENS), Fußreflexmassage, Ozontherapie, Yoga, Schröpfen/Aderlass, Neuraltherapie, Quaddeln, Injektionen ins Ganglion Gasseri, Frischzellbehandlung, Hysterektomie, chinesische Kräutertherapie, Thymusextrakte, Rosmarin oder Melisse als Teerezeptur, Bachblüten, Psychotherapie und Psychoanalyse, Maltherapie/Musiktherapie, Psychophonie (Limmroth 2004, Jost und Selbach 2001; Pfaffenrath 2000).

Auch die ***Kopflymphdrainage***, die im Rahmen naturheilkundlicher Behandlungskonzepte bei der Migräne bereits seit langem bewährt scheint, muss derzeit noch aufgrund fehlender Studien in diese Liste mit aufgenommen werden - Grund genug, eine erste Untersuchung mit standardisierten Methoden über die mögliche Wirkweise der Kopflymphdrainage in Bezug auf die Migräne anstellen zu wollen, wie dies bei der vorliegenden Untersuchung der Fall ist.

3. Das vegetative Nervensystem und die kutane Mikrozirkulation

Da sowohl der vegetative Tonus bei Migränepatienten als auch deren Hautdurchblutung Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit sind, sollen zum besseren Verständnis der Methodik zunächst die Aufgaben des Vegetativums und seine kardiovaskulären Regulationsmechanismen und anschließend ein Teil der anatomischen und physiologischen Grundlagen der Hautdurchblutung - speziell der Mikrozirkulation - näher erläutert werden.

3.1. Das vegetative Nervensystem: Grundlagen

3.1.1. Aufgaben des vegetativen Nervensystems

Die Hauptaufgabe des vegetativen Nervensystems ist die Konstanterhaltung des inneren Milieus im Organismus und die Regulierung der Organfunktionen entsprechend den wechselnden Umwelterfordernissen. Diese Regulation wird durch das Zusammenspiel der beiden teilweise antagonistisch wirkenden Teile des Nervensystems, *des Sympathikus und des Parasympathikus* bewerkstelligt.

Der *Sympathikus* dient dabei u.a. zur körperlichen Leistungssteigerung. Seine Erregung wirkt sich am Herz positiv chronotrop, positiv dromotrop sowie positiv inotrop aus. Gleichzeitig werden der Blutdruck erhöht, die Atemfrequenz beschleunigt, die Pupillen erweitert, die Schweißsekretion vermehrt sowie die Motilität von Magen und Darm sowie der intestinalen Drüsen gedämpft. Er wird besonders in Notfall- und in Stresssituationen aktiviert. Der *Parasympathikus* dagegen unterstützt den Stoffwechsel, die Regeneration und den Aufbau der körperlichen Reserven. Überwiegt sein Tonus, werden die intestinale Motilität und Sekretion verstärkt, die Defäkation und die Miktion gefördert, die Atemfrequenz verlangsamt und die Pupillen verengt. Am Herzen wirkt der Parasympathikus negativ inotrop (vermindert die Kontraktilität des Herzmuskels), negativ chronotrop (verlangsamt die Herzfrequenz) und negativ dromotrop (beschleunigt die Erregungsleitung). Außerdem verstärkt er die funktionelle Sinusarrhythmie. Er ist ganz besonders bei körperlicher und seelischer Entspannung aktiv.

3.1.2. Vegetative Regulationsmechanismen des Blutdrucks und der peripheren Zirkulation

Zur Erfüllung seiner Aufgaben ist das vegetativen Nervensystems ein wichtiger Bestandteil der neuralen und humoralen Kontrollsysteme, die das Herzminutenvolumen und den peripheren Widerstand regulieren, welche wiederum den Blutdruck bestimmen. Dabei wird das Herzminutenvolumen über die Herzfrequenz und die Kontraktilität des Herzmuskels, und der periphere Widerstand über den Tonus der Blutgefäße (speziell der Arteriolen) beeinflusst. Da diese Regulationsmechanismen auch die Grundlage zahlreicher Untersuchungsmethoden bilden, die Auskunft über die aktuelle vegetative Tonuslage und deren Veränderung geben, sollen speziell diese näher erläutert werden:

Die Blutdruckregulation wird im *bulbären Kreislaufzentrum* der Medulla oblongata sowie in höheren, diesem übergeordneten hypothalamischen und kortikalen Zentren kontrolliert. Diese Zentren erhalten über afferente, im N. glossopharyngeus und im N. vagus verlaufende Fasern Impulse von *Barorezeptoren* im Karotissinus, im Aortenbogen und in den Herzhöhlen. Bei Blutdruckanstieg führen die gesteigerten afferenten Reize zu einer Hemmung der efferenten Impulse, bei Blutdruckabfall haben die verminderten afferenten Reize eine Zunahme der efferenten Impulse zur Folge. Ihre Übertragung zum *Herz* erfolgt über *sympathische und parasymphatische* Fasern: Die efferenten, sympathischen Fasern erreichen die Herzhöhlen sowie den Sinus- und AV-Knoten über den sympathischen Grenzstrang und üben eine positiv inotrope und chronotrope Wirkung aus. Die parasymphatischen Fasern gelangen über den N. vagus zu den Vorhöfen und den AV-Knoten, wo sie negativ chronotrop und - zumindest in den Vorhöfen – negativ inotrop wirken.

Der *periphere Strömungswiderstandes* wird unter normalen physiologischen Bedingungen zu einem großen Teil allein durch *das sympathische Nervensystem* reguliert, dessen Nervenfasern zu sämtlichen Arteriolen, aber auch Venolen und größeren Venen führen. Es erhält seine Impulse aus Kortex und bulbärem *Vasomotorenzentrum*, das seinerseits durch Presso- und Chemorezeptoren, sowie Impulse aus dem Atemzentrum und übergeordneten Abschnitten aus dem ZNS gesteuert wird und afferente und efferente Impulse koordiniert. An den sympathischen Nervenendigungen wird *Noradrenalin* freigesetzt, was durch ständige (tonische) Aktivität von etwa 3 Impulsen pro Minute zum sogenannte *Ruhtonus* der Gefäße führt. Bei Zunahme der Impulsfrequenz kommt es zur *Vasokonstriktion*. Diese sympathische Neurotransmission kann durch Angiotensin II erleichtert und durch Substanzen wie Acetylcholin gehemmt werden.

Daneben ziehen auch präganglionäre, *sympathische Fasern* zum *Nebennierenmark*, das *Adrenalin* und *Noradrenalin* ausschüttet. Diese Katecholamine stimulieren u. a. neben den β -Rezeptoren am Herz auch die α - und β -Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur. Dabei weist die *Gefäßmuskulatur der Haut (Arteriolen)* fast ausschließlich α -Rezeptoren und diejenigen des Muskels vorwiegend β -Rezeptoren auf. Noradrenalin erregt bevorzugt α -Rezeptoren, wodurch seine Freisetzung *vasokonstringierend* wirkt und die Hautdurchblutung senkt. Vorwiegend β -stimulierende Stoffe führen zu einer Vasodilatation im Skelettmuskel mit Steigerung der dortigen Durchblutung sowie zu einer positiv inotropen und chronotropen Wirkung am Herz. Adrenalin stimuliert etwa in gleichem Maße α - und β -Rezeptoren (Siegenthaler 1987).

Parasympathische, cholinerge Nerven führen an der *glatten Gefäßmuskulatur* durch Ausschüttung von Acetylcholin zur *Vasodilatation*, fallen jedoch bei der Blutdruckregulation nicht ins Gewicht (Siegenthaler 1987).

Zur Kreislaufregulation gehört auch das *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System*, wobei auch hier u.a. das autonome System eine Rolle spielt. Die Niere wird nämlich *sowohl sympathisch als auch parasympathisch* innerviert. Der juxtaglomeruläre Apparat reagiert auf einen über β -Rezeptoren vermittelten sympathischen Reiz mit einer gesteigerten Reninsekretion, wodurch es unter Bildung von Angiotensin II zur Vasokonstriktion und zur Stimulation der Aldosteronsekretion mit Blutdruckerhöhung kommt. Stimulation der α -Rezeptoren bewirkt eine Vasokonstriktion und somit indirekt eine vermehrte Reninausschüttung. Werden dagegen die parasympathischen Fasern stimuliert, so kommt es zur verminderten Reninausschüttung.

3.2. Die kutane Mikrozirkulation: Grundlagen

3.2.1. Aufgaben der Haut

„Die Haut hat zahlreiche lebenswichtige Aufgaben zu erfüllen: Sie bietet Schutz vor mechanischen, chemischen, thermischen Schäden und vor dem Eindringen vieler Krankheitserreger. Durch Erweiterung oder Verengung ihrer Blutgefäße und durch Flüssigkeitsabgabe ihrer Drüsen trägt sie zur Regulierung der Körpertemperatur bei. Sie schützt einerseits den Körper vor Flüssigkeitsverlusten, andererseits gibt sie durch ihre Drüsen

Flüssigkeit und Salze in gesteuerten Mengen ab. Zahlreiche Rezeptoren machen sie zu einem Sinnesorgan, durch das mechanische und thermische Reize sowie Schmerzreize wahrgenommen werden können. In spezifischer Weise nimmt sie auch an immunbiologischen Abwehrvorgängen teil; und nicht zuletzt ist sie ein Organ für Mitteilungen des vegetativen Nervensystems.“ Mit diesen Worten liefert Leonhardt (1981) einen guten Überblick über die vielfältigen Funktionen der Haut, für die zum Teil auch die *kutane Mikrozirkulation* verantwortlich ist. Diese wird auch als „*terminale Strombahn*“ oder „*Endstrombahn*“ bezeichnet und soll im Folgenden als Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit näher in Augenschein genommen werden.

3.2.2. Aufbau der terminalen Strombahn der Haut

Unter dem Begriff der terminalen Strombahn (Mikrozirkulation) versteht man die funktionelle Einheit aus Kapillargebiet und den die Kapillarperfusion regulierenden zuführenden (afferenten) arteriellen und abführenden (efferenten) venösen Gefäßen.

Die Mikrozirkulation weist organ- und funktionsspezifischen Unterschiede auf, wobei in Folgendem - als Gegenstand dieser Untersuchung - speziell auf die Aspekte der kutanen Mikrozirkulation, ihre anatomische Einordnung innerhalb der einzelnen Hautschichten und ihre Rolle innerhalb des gesamten Körperkreislaufs eingegangen werden soll.

3.2.2.1. Kapillargebiet mit zuführenden arteriellen und venösen Gefäßen

(1) Afferenter arterieller Schenkel

Die *Arteriolen* (oder auch „*präkapilläre Arterien*“ oder „*Terminalarterien*“ genannt) bilden den afferenten Schenkel der terminalen Strombahn. Sie steigen aus einem tiefen Netz von Arteriolen (40 – 60 µm) an der Grenze von Dermis und Subkutis auf, welches zu tieferliegenden, dermalen Strukturen wie Haarfollikel, Talg- und Schweißdrüsen zieht, und bilden selbst ein *oberflächliches Netz von Arteriolen* (30 – 40 µm Durchmesser) an der Grenze von Papillarschicht und Geflechschicht. Dieses versorgt dann die Kapillarschlingen, die in die Bindegewebspapillen ziehen., von wo aus unter anderem auch die Epidermis durch Diffusion versorgt wird. Bei der Verzweigung der Arteriolen in die Peripherie kommt es neben einer

Verringerung ihres Gefäßdurchmessers und ihrer Wandstärke auch zu einer Verringerung der Muskelschichtdicke: Aus den ringförmigen Lagen glatter Muskelzellen (Myozyten) wird ein diskontinuierlicher Besatz. Gleichzeitig wird bis zum Bereich der dermalen Arteriolen aus der typischen Lamina interna eine Anordnung individueller elastischer Fasern an der Innenseite der Gefäßwandung, die schließlich bis zum Erreichen des kapillären Segmentes ganz verschwindet (Odland 1991).

Ein Teil der Arteriolen sind die *Metarteriolen*, die eine Kurzschlussverbindung zwischen Arteriolen und Venolen herstellen, von denen seitlich die Kapillaren abgehen. Als direkte Verbindung zwischen Arteriolen und Venolen bilden sie die Hauptstrombahn („preferential channel“) der terminalen Strombahn.

Am Abgang der Kapillaren aus den Arteriolen und Metarteriolen befinden sich die sog. „präkapillären Sphinkter“ - glattmuskuläre Regulationsapparate, die aus einzelnen, das Kapillarrohr umschließenden Muskelfasern bestehen und den Blutstrom zu den Blutkapillaren maximal um das zehnfache drosseln können. Sie sind jedoch nicht immer anatomisch nachweisbar und stellen zum Teil eher ein funktionelles Konzept dar.

Die Arteriolen (und Arterien) werden je nach Körperregion von sympathischen, parasympathischen und sensiblen Nerven innerviert (Tooke und Smaje 1995), worauf noch später eingegangen wird.

(2) Efferenter venöser Schenkel

Die *Venolen (Venulen)* bilden den efferenten Schenkel der terminalen Strombahn. Sie sind kleinste postkapilläre Venen, deren Wandaufbau dem der Kapillaren ähnelt. Ihr Gefäßkaliber ist allerdings etwas größer. Vereinzelt besitzen sie auch Perizyten, die Aktin und Myosin enthalten und infolge dessen eine gewisse Kontraktionsfähigkeit besitzen könnten. Erst die größeren *Venolen (Sammelvenolen)* sind wieder von einzelnen glatten Muskelzellen, den *Myozyten*, umgeben, die dann im Bereich der *muskularisierten Venulen* in eine kontinuierliche Schicht aus glatten Muskelzellen übergehen (Leonhardt 1981). Die Venolen bilden auf ihrem Weg in die tieferen Hautschichten zunächst einen *Venenplexus*, der sich in das *oberflächliche* Netz der Arteriolen einfügt. Ihnen nachgeschaltet sind wiederum die *Venen*, die nach der Bildung eines

weiteren *Venenplexus* innerhalb des *tiefen* arteriolären Netzes zusammen mit den kutanen und muskulokutanen Arterien in die Tiefe ziehen.

Die Innervation der Venolen (und Venen) erfolgt ebenfalls über adrenerge und cholinerge Fasern, die im Vergleich zu der nervalen Versorgung von Arteriolen (und Arterien) schwächer ist (Kappert 1987).

(3) Kapillarnetz

Zwischen afferentem und efferentem Schenkel liegen die *Kapillaren* (10 – 15 µm Durchmesser; zum Vergleich: Erythrozytendurchmesser 7 µm), die ausgedehnte Netze mit vielfältigen, lokal-spezifischen Besonderheiten bilden (Leonhardt 1981). Ihre Wand besteht aus einem einschichtigen *Endothel*, der *Basalmembran*, sowie aus außen sich anlagernden Gitterfasern des perivaskulären Bindegewebes. Desweiteren besitzen sie einen variablen subendothelialen Zellbelag von *Perizyten*. Die Endothelzellen liegen einander an und bilden mehr oder weniger breite Zwischenräume, die Interzellularfugen (*Gap junctions* und *Tight junctions*). Die Kapillarstruktur ist regional verschieden, wobei in der Haut der „*somatische Typ*“ mit geschlossenem Endothelrohr und kräftiger kontinuierlicher Basalmembran vorliegt.

Kontraktile Elemente sind in der Kapillarwand bisher nicht mit Sicherheit nachgewiesen worden (Kappert 1987). Ebenso ist die Frage nach einer möglichen Innervation bis heute noch nicht restlos geklärt.

(4) Arteriovenöse Anastomosen

Im Bereich der Haut finden sich als Besonderheit an einigen Stellen noch *arteriovenöse Anastomosen* - Gefäßverbindungen, die Arteriolen und Venolen in der präkapillaren Strecke unmittelbar verbinden. Sie besitzen neben Muskelfasern in vielen Fällen auch *Epitheloidzellen* unter dem Endothel, die durch Quellung oder Kontraktion die Durchblutung des Gefäßes beeinflussen können. So können ganze Kapillargebiete von der Zirkulation abgeschnitten und auch wieder in diese mit einbezogen werden. Durch Veränderung der Wärmeaustauschfläche kann hierdurch die thermoregulatorische Funktion der Haut gewährleistet werden. Die arteriovenösen Anastomosen (AVA) kommen vorwiegend in den Fingern (hier v. a. in den

Fingerspitzen als Hoyer-Grossersche Organe) im Daumen- und Kleinfingerballen, am Nasenrücken, der Nasenschleimhaut, dem Zungenrücken, den Ohren, in der Steißbeinspitze, den Zehen und Fußsohlen und den Genitalien vor. Sie entstehen aus Arteriolen, die in tieferen Hautschichten ungefähr in Höhe der Schweißdrüsen liegen, deren Enden wiederum zwischen Cutis und Subcutis aufgewickelt sind (Hirata et al. 1988; Leonhardt 1981). In den Akren fließt funktionell der Hauptanteil (mehr als 90 %) der gesamten Hautdurchblutung durch diese AV-Anastomosen direkt in den subpapillären Gefäßplexus.

Arteriovenöse Anastomosen werden ausgesprochen reichlich sympathisch innerviert.

3.2.2.2. Pränodales Lymphgefäßsystem der Haut

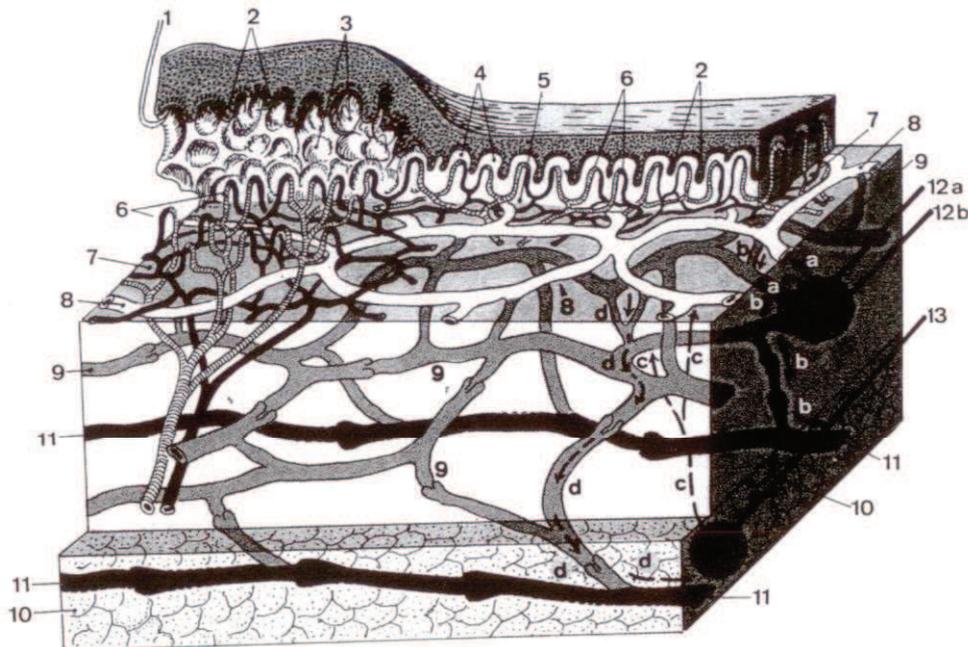
Auch die *pränodalen Lymphgefäße* werden aufgrund ihrer anatomischen und physiologischen Beziehungen von vielen Autoren in das Funktionssystem „Mikrozirkulation“ mit einbezogen (Kappert 1987). Aus diesem Grund soll hier auch das oberflächliche Lymphgefäßsystem, das Kutis und Subkutis drainiert, von seiner anatomischen Einordnung und Morphologie her besprochen werden.

Das Lymphgefäßsystem ist ein dem Venensystem parallel gestelltes Drainagesystem. Es ist dadurch charakterisiert, dass es in der Peripherie mit den Lymphkapillaren (den „initialen Lymphgefäßen“ oder „Lymphsinus“) beginnt. Es folgen die Präkollektoren und dann die Kollektoren, deren Verlauf von eingeschalteten Lymphknoten unterbrochen ist. Die Sammelstämme münden über die Venenwinkel in das Venensystem (Földi, Földi, Kubik 2005). Da das Lymphgefäßsystem nur einen Halbkreis darstellt, kann man nicht von Lymphzirkulation, sondern nur von Lymphtransport sprechen.

(1) Initiale Lymphgefäße und prälymphatisches System

Die *initialen Lymphgefäße* (Lymphkapillaren, Lymphsinus) der Haut (ca. 10 bis 30 µm Durchmesser) bilden ein feinmaschiges, zweidimensionales, polygonales *Kapillarnetz* mit fingerförmigen Ausbuchtungen, das sich im Bindegewebe der Dermis an der Grenze zwischen Stratum papillare und Stratum reticulare (*Rete cutaneum superficiale* oder *subpapillare*)

befindet. Dieses Netz wird vom oberflächlichen Netz der präkapillären Arteriolen und postkapillären Venulen überlagert und liegt diesem eng an (siehe Abbildung 3-1).

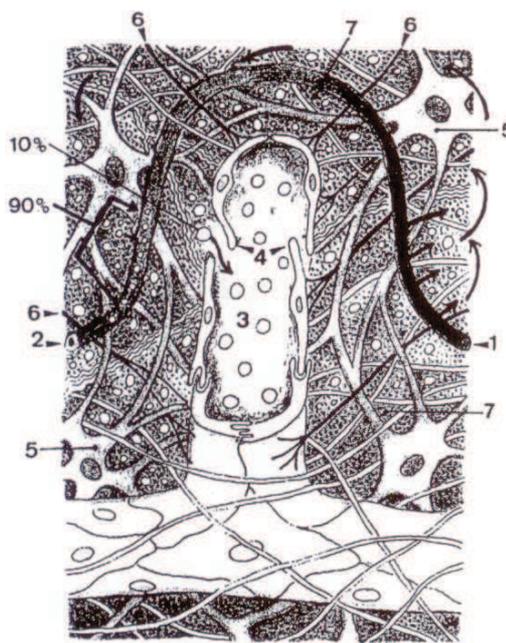


1 Aufgehobener Epidermisabschnitt 2 Epidermiskämme 3 Buchten für die Coriumpapillen 4 Coriumpapillen mit Kapillarschlingen 5 Stratum papillare 6 Blutkapillarschlingen 7 Gefäßmaschen der subpapillären Arteriolen und Venulen 8 Lymphkapillarmaschen 9 Prekolektoren im Stratum fibrosum des Coriums 10 Subcutis 11 Subkutaner Kollektor 12 Intrakutane Injektion: a in einem Lymphgefäß b paravasal 13 Subkutane Injektion: a Resorptionsweg b Transportweg eines intrakutanen Depots c Resorptionsweg d Transportweg eines subkutanen Depots

Abbildung 3-1: Schematische Blockdarstellung der Hautschichten mit Blut- und Lymphgefäßen (modifiziert nach Földi, Földi, Kubik 2005).

Das *Bindegewebe der Dermis* setzt sich dabei aus vernetzten, kollagenen und elastischen *Fasern* und *Zellen* zusammen, die in eine amorphe, gelartige Grundsubstanz (sog. „*Matrix*“) bestehend aus Polysacchariden, Proteoglykanen und Glykoproteinen eingebettet sind. Einige der wichtigsten ortständigen Zellen sind dabei Fibrozyten, Fibroblasten und Reticulumzellen, die entweder einfach für ihren eigenen Erhalt oder für die Bildung der Bindegewebsfasern und Teilen der Grundsubstanz zuständig sind (Földi, Földi, Kubik 2005). Die gelartige Grundsubstanz ist hydrophil und bindet mehr als 99 Prozent der Gewebsflüssigkeit. Das restliche eine Prozent an freier Flüssigkeit nimmt seinen Weg im submikroskopischen Raum zwischen den faserigen Elementen und den makromolekularen Glykanen der Matrix, dem sog. *prälymphatisches Kanalsystem* („*low resistance pathway*“) (Casley-Smith 1975). Die Zellfortsätze und die elastischen Bindegewebsfasern der Dermis dienen dabei als eine Art

Leitschienen, die innerhalb des prälymphatischen Systems rasche Flüssigkeitsbewegungen von den perikapillären Spalträumen (erkennbar als helle Ringe um die Blutkapillaren) über die korialen Interzellularspalten bis hin zu den initialen Lymphgefäßen ermöglichen (Hauck 1984). Histomorphologisch stellen die *Lymphkapillaren* einen erweiterungsfähigen Endothelschlauch dar, bei dem die Basalmembran in vielen Fällen fehlt oder nur fleckenförmig ausgebildet und durch einen subendothelialen Faserfilz ersetzt ist. Die Ränder der eichblattförmigen Endothelzellen können sich berühren, einfach oder mehrfach interdigitieren oder sich als sog. „*schwingende Zipfel*“ überlappen (siehe Abb 3-2).



1. Arterieller Schenkel der Blutkapillare
2. Venöser Schenkel der Blutkapillare
3. Lymphkapillare
4. Offener Interzellularspalt, Schwingender Zipfel
5. Fibrozyt
6. Ankerfilamente
7. Interzellularraum

Die kleine Pfeile markieren die Richtung des Blutstromes, die großen Pfeile die der Interzellularflüssigkeit

Abbildung 3-2: Einbau der Lymphkapillare in das Interstitium (modifiziert nach Földi, Földi, Kubik 2005)

Diese beweglichen Einwegklappen stellen als interendotheliale Öffnungen (*open junctions*) Einlassventile dar, über die die interstitielle Flüssigkeit in die Lymphkapillare eintreten kann. Im Bereich der schwingenden Zipfel inserieren an der Außenfläche Ankerfilamente, die auch mit den elastischen und kollagenen Fasern des Interstitiums in Verbindung stehen (Földi, Földi, Kubik 2005).

Die Lymphkapillaren sind in ihrem Inneren klappenlos und werden funktionell als Resorptionsschicht angesehen. Ungeklärt bleibt bis dato, ob das lymphvaskuläre Endothel kontraktile Eigenschaften besitzt.

(2) Präkolektoren

An das eben beschriebene Kapillarnetz (*Rete cutaneum superficiale*) schließt sich weiter in der Tiefe ein weiteres Netz, das Koriumnetz (*Rete cutaneum profundum*) an. Es stellt ein dreidimensionales Netz dar, dessen Gefäße als sog. *Präkolektoren* die Lymphe aus der Kapillarschicht durch das Korium und die Subkutis in die präfaszialen großen Kollektoren leiten. Die Präkolektoren (Durchmesser ca. 100 – 150 µm) besitzen bereits vereinzelt Klappen, die die Kapillarschicht vor retrograder Füllung schützen. Ihre Wand ist zum einen durch eine Bindegewebsschicht verstärkt und zum anderen stellenweise noch kapillarähnlich aufgebaut, weswegen sie auch in geringem Maße Flüssigkeit resorbieren können. Funktionell gesehen werden die Präkolektoren als Leit- und Resorptionsschicht angesehen.

(3) Kollektoren

Die Präkolektoren leiten die Lymphe in die *Kollektoren*, die den letzte Gefäßabschnitt des oberflächlichen Lymphsystems darstellen. Sie sind bereits in der Subkutis lokalisiert und bilden die eigentlichen Transportgefäße der Lymphe. Die Kollektoren stellen histomorphologisch muskulo-endotheliale Röhren dar, die mit Klappen versehen sind. Die Segmente zwischen den Klappen werden *Lymphangione* genannt, die zur Eigenmotorik befähigt sind und die funktionellen Einheiten der Kollektoren bilden. Die Lymphangione werden sympathisch, parasympathisch und auch sensibel innerviert (Földi, Földi, Kubik 2005).

In das System der Kollektoren sind die *Lymphknoten* (ca. zwei bis 30 mm lang) eingeschaltet, die selbst nicht mehr zum Funktionssystem der Mikrozirkulation gehören. Sie dienen funktionell als Filterstationen, können aber auch die Lymphe speichern, konzentrieren, verdünnen und haben immunologische Aufgaben.

3.2.3. Physiologie der Mikrozirkulation der Haut

Aufgrund fortwährender Entwicklungs- und Anpassungsprozesse ist die Regulierung der Hautdurchblutung ständiger Fluktuation unterworfen. Folgt man den physikalischen, Gesetzmäßigkeiten (Ohmsches Gesetz und Hagen-Poiseuille'sches Gesetz), denen hämodynamische Parameter wie Gefäßradius, Strömungswiderstand, Blutvolumen, Stromstärke und Viskosität in den Blutgefäßen unterliegen, so kann nachvollzogen werden, dass z. B. bereits eine Abnahme des Gefäßradius auf die Hälfte eine Widerstandszunahme um das 16-fache und eine Blutvolumenabnahme ebenfalls um das 16-fache zur Folge haben. Änderungen des Gefäßradius spielen somit eine dominierende Rolle bei der Regulation von Strömungswiderstand und Blutvolumen.

Auf diese Weise lässt sich zum Beispiel im Bereich der präkapillären Arteriolen allein durch die deutliche Reduktion des Gefäßdurchmessers ein solcher Anstieg des Strömungswiderstandes erzielen, dass bei gleichbleibendem Blutvolumen ein Herabsinken des Blutdruckes von ca. 85 mm Hg auf ca. 30 mmHg erreicht wird. Deswegen gelten die präkapillären Arteriolen in erster Linie auch als Widerstandsgefäße, die für fast 50 Prozent des sog. totalen peripheren Strömungswiderstandes (TPR) verantwortlich sind. Im Bereich der Kapillaren hingegen wird die Wirkung des noch kleineren Radius bzw. des viel höheren Widerstandes der einzelnen Gefäße durch deren hohe Gesamtzahl wieder etwas aufgehoben, sodass ihr Anteil am TPR lediglich nur noch 27 Prozent beträgt. Der Stoff- und Flüssigkeitsaustausch wird durch die sehr niedrige Strömungsgeschwindigkeit, die minimale Wandstärke und die extreme Gesamtoberfläche von etwa 1000 m² bewerkstelligt (Földi, Földi, Kubik 2005; Silbernagl 1983).

3.2.3.1. Regulationsmechanismen der Hautdurchblutung

Bei der Steuerung eines bestimmten Blutvolumens, welches u.a. für die Durchblutung eines Hautareals benötigt wird, spielt also die Änderung des Gefäßlumens eine entscheidende Rolle. Der Tonus der Gefäßmuskulatur wird dabei nicht nur - wie lange geglaubt wurde - von neurogenen Faktoren beeinflusst, sondern auch von lokalen und hormonalen Faktoren reguliert, die alle in ständigem Wechselspiel miteinander stehen.

Als Ausgangstonus besteht in den Gefäßen ein sog. *Basistonus*, der **lokal** durch fortlaufende spontane Depolarisationen in einzelnen glatten Muskelzellen der Gefäßwand mit Erregung benachbarter Muskelzellen *myogen* zustande kommt. Dieser Basistonus besteht unabhängig von allen oben genannten Faktoren und ist auch noch nach kompletter Denervierung der Gefäße nachzuweisen.

Er ist durch andere lokale und hormonale Faktoren modulierbar. Ein Beispiel hierfür ist der in den präkapillären Arteriolen beobachtbare sog. *Bayliss-Effekt*. Hierbei wird der Tonus der Gefäßmuskulatur durch die Blutdruck-bedingte Dehnung ihrer kontraktile Elemente bestimmt, wobei einem Blutdruckanstieg im Gefäß mit einer barinogenen Vasokonstriktion begegnet wird. Dies kommt wohl dadurch zustande, dass die druckbegleitende Dehnung der Gefäßwand zu einer Erniedrigung des Ruhepotentials bzw. zur Membranschwelle und so zu einer Erregung und Kontraktion führt. Der Bayliss-Effekt, der für die Durchblutung von Gehirn und Nieren eine wichtige Rolle spielt, wird von einigen Autoren als einer der wichtigsten Faktoren in der lokalen Regulation der Hautdurchblutung gesehen (Barker und Ryan 1995). Es gibt jedoch auch Wissenschaftler, die das Vorkommen dieses Effekts in der Haut verneinen (Witzleb 1987).

Des Weiteren beeinflussen *physikalische Reize* direkt *lokal* die glatte Gefäßmuskulatur: Lokale Kälteeinwirkung bewirkt eine Vasokonstriktion und lokale Wärmeeinwirkung eine Vasodilatation. Zwar sind diese Effekte auch noch nach Denervierung eines bestimmten Hautareals beobachtbar, doch kann der vasomotorische Tonus trotzdem die Antwort auf lokale thermische Stimuli quantitativ verändern: Bei warmem Körper z. B. ist das Ausmaß der Vasokonstriktion, die durch lokale Unterkühlung hervorgerufen wird, geringer als bei kühlem Körper (Siegenthaler 1987).

Inwieweit an einer lokalen Temperaturerhöhung die - für die zentrale Thermoregulation entscheidenden - arteriovenösen Anastomosen beteiligt sind, ist allerdings noch umstritten, da bei lokaler Erwärmung der Haut bereits die Beobachtung eines völlig unveränderten Flusses durch die arteriovenösen Anastomosen gemacht wurde (Bergersen et al. 1993). So scheint eine Durchblutungssteigerung durch Dilatation anderer Teile des vaskulären Systems, wahrscheinlich der Arteriolen, hervorgerufen zu werden.

Außerdem können auch bei *lokaler mechanischer oder chemischer Reizung* der Haut umschriebene vasodilatatorische Reaktionen auftreten, die auf sog. *Axonreflexe* zurückgeführt

werden können. Diese sollen bei Reizung dünner, nozizeptiver Fasern entstehen, deren afferente Impulse noch in der Peripherie über efferente kollaterale Fasern zu den Arteriolen des innervierten Hautgebietes geleitet werden, und dort unter Freisetzung von Substanz P zur Arterioldilatation führen (Ganong 1979). Die Hautrötung beim Kratzen oder die *Lewis'sche Reaktion* (periodische Unterbrechung der bei starker Kälte thermisch bedingten Vasokonstriktion der Haut zur Vermeidung von Gewebeschäden im Bereich der Akren) werden ebenfalls auf diesen Mechanismus zurückgeführt (Silbernagl 1987).

Auch *örtliche, metabolische Bedürfnisse* für Sauerstoff, Zucker, Amino- und Fettsäuren etc. führen über *Hormone* (Epinephrin, Nor-Epinephrin, Vasopressin, Bradykinin, Serotonin, Histamin, Prostaglandine, etc.) sowie verschiedene *Elektrolyte* (Kalium-, Wasserstoffionen, Phosphate) zur entsprechenden Tonusregulierung der Gefäßmuskulatur in den Arteriolenwänden (Földi, Földi, Kubik 2005; Kappert 1987). *Dabei können die nutritiven Ansprüche des Gewebes eine dominante Größe darstellen* und gegebenenfalls neural ausgelöste konstriktorische Effekte sogar vollständig überlagern. Zur metabolisch induzierten Vasodilatation kommt es zum Beispiel bei einer Hypoxie und der Anhäufung von Stoffwechselabbauprodukten wie Kohlendioxid, Wasserstoffionen, Kaliumionen, ADP und AMP, was deren Abtransport erleichtert. Bei den Hormonen wirken (Nor)-Epinephrin, Serotonin, Prostaglandine der F Gruppe und Thromboxan vasokonstriktorisch, während es bei Histamin, Bradykinin, Leukotrin, Prostazyklin und Prostaglandinen der E Gruppe zur Vasodilatation kommt.

Als weitere vasoaktive Substanzen gibt es noch die *Autakoide* (vasoaktive Endothelhormone), die erst in den letzten Jahren entdeckt wurden. Zu ihnen gehören u.a. der EDRF („endothelium derived relaxant factor“, der mit Stickstoffmonoxyd identisch ist) mit vasodilatierender Wirkung und Endothelin mit vasokonstringierender Wirkung. Sie werden zwar im gesamten blutvaskulären Endothel gebildet, wirken jedoch nur auf die glatten Muskelzellen der Arterien und Arteriolen, nicht jedoch auf die Kapillaren, deren Endothel nicht kontraktile zu sein scheint.

Während die Durchblutung einiger Organe wie z. B. des Gehirns fast ausschließlich unter lokal-metabolischer Kontrolle steht, wird die *Hautdurchblutung vorwiegend zentral* reguliert. Dabei verfügt die Haut fast ausschließlich über vasokonstriktorisch wirksame Noradrenalin-abhängige Alpha-Rezeptoren, die - ausgehend von einem zentral gesteuerten Ruhetonus - entsprechende *sympathische* Impulse entweder aus dem Vasomotorenzentrum der Medulla oblongata zur

Kreislaufregulation (näheres unter 3.1.2.) oder aus dem Hypothalamus zur *Thermoregulation* in die glatte Gefäßmuskulatur der Haut übermitteln.

Während die ***Vasokonstriktion*** in allen Hautregionen über eine Zunahme der sympathischen Impulsfrequenz gesteuert wird, bestehen bei der ***Vasodilatation*** regional unterschiedliche Mechanismen: In den Akren beruht eine zentralnervös gesteuerte Vasodilatation indirekt auf einer Rücknahme bzw. Hemmung sympathischer, vasokonstriktorischer Mechanismen, die im Zuge der Thermoregulation vor allem im Bereich der AV-Anastomosen zu beobachten sind. In den proximalen Abschnitten der Extremitäten und am Rumpf dagegen kommt eine Vasodilatation - bei einem Anstieg der Körperkerntemperatur - überwiegend aufgrund einer Erregung sudomotorischer Fasern mit Freisetzung von Bradykinin zustande. Auch wird hier die Aktivierung einer cholinergen, parasymphatische Innervation diskutiert, was allerdings noch nicht allgemein anerkannt ist (Kappert 1987; Mück-Weymann et al. 1996). An Kopf- und Gesichtshaut wiederum ist von einer sympathisch-parasymphatische Doppelinnervierung sowie von Regionen mit zahlreichen AV-Anastomosen auszugehen (Neuhuber 1998; Wander 2003), so dass eine Vasodilatation hier über alle bisher genannten Mechanismen zustande kommt. Diese, im Dienste der Thermo- und Blutdruckregulation stehenden Gefäßbewegungen, führen zu kontinuierlichen Veränderungen des Gefäßdurchmessers und werden mit dem Begriff der ***Vasomotorik*** beschrieben.

Im Gegensatz hierzu kann man in den Gefäßen der terminalen Strombahn (vor allem den Arteriolen) intermittierende, rhythmische, vom Herzen unabhängige Kaliberschwankungen beobachten, die als ***Vasomotion*** bezeichnet werden. Allgemein wird angenommen, dass sie myogen durch Schrittmacherzellen mit instabilem Membranpotential entstehen, welche durch rhythmische Impulsgebung zu spontanen Kontraktionen führen (Bollinger et al. 1991, Salerud et al. 1983). Dabei nehmen die Frequenz und die relative Amplitude der Vasomotion mit abnehmendem Gefäßkaliber zu: Die größeren Arteriolen bis hin zu den kleinen Arterien (70 – 100 µm) verändern ihren Gefäßdurchmesser in einer Frequenz von ein- bis dreimal pro Minute um 10 – 20 %, und die kleinsten, terminalen Arteriolen (8 – 10 µm) schließen sich zehn bis 20 mal pro Minute sogar vollständig (Zeuner 1986). Die Blutversorgung der nachfolgenden Kapillaren erfolgt dann stoßweise., wobei der Blutkapillardruck während der „Systole“ der Vasomotion sinkt und während der „Diastole“ wieder ansteigt (Földi, Földi, Kubik 2005).

Die Vasomotion ist dabei für das Filtrations-/Resorptionsgleichgewicht im umgebenden Gewebe von Bedeutung und stellt eine wichtige treibende Kraft sowohl bei der Lymphbildung in den Lymphkapillaren als auch bei der Strömung in den prälymphatischen Kanälen dar (siehe 3.2.3.3.).

Die *Regulation der Vasomotion* scheint - trotz unterschiedlichster Meinungen zu diesem Thema - sowohl von *lokalen* als auch von *zentralen* Mechanismen abhängig zu sein. Am wahrscheinlichsten ist wohl, dass ein zentraler Signalgeber existiert, dessen Einfluss durch lokale Faktoren wie Gewebs-pH oder Sauerstoffsättigung des Gewebes durchbrochen werden kann (Schechner et al. 1991).

3.2.3.2. Physiologie der Nutrition durch die Wand der Blutkapillaren

Die Kapillaren der Haut weisen keinerlei kontraktile Elemente auf. Entlang ihrer Schlingen erfolgt die Versorgung des umliegenden Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen und die Entsorgung von Kohlendioxid und Abfallprodukten. Dies geschieht vor allem über *Diffusion, Ultrafiltration und Resorption*, welche allesamt im Bereich der Interendothelialzelljunktionsen der Blutkapillarwand stattfinden (Földi, Földi, Kubik 2005). Die Filtrations- bzw. Resorptionsrate an einem bestimmten Punkt der Kapillarschlinge hängt dabei vom Gleichgewicht verschiedener Kräfte (sog. *Starlingsches Gleichgewicht*) ab:

Eine dieser Kräfte ist der *gefäßauswärts gerichtete Blutkapillardruck (BDK)*, der versucht, Blutwasser und Plasmaproteine voneinander zu trennen und Wasser durch die semipermeable Blutkapillarwand in das Interstitium zu drücken. Er ist die treibende Kraft für die *Ultrafiltration* von Flüssigkeit aus der Blutkapillare ins Gewebe. Er nimmt innerhalb einer Blutkapillare vom arteriellen Beginn zum venösen Ende hin kontinuierlich ab (Ganong 1979).

Diesem gefäßauswärtsgerichteten Blutkapillardruck stemmt sich der *interstitielle Druck* des Gewebes entgegen. Zieht man den interstitiellen Druck vom Blutkapillardruck ab, so ergibt sich der *effektive ultrafiltrierende Druck*, der im Bereich des arteriellen Schenkel Flüssigkeit aus dem Gefäß ins Interstitium bewegt (Földi, Strößenreuther 1996).

Eine weitere Kraft ist der *gefäßeinwärtsgerichtete kolloidosmotische Druck im Blut*, der durch die Plasmaproteine im Blut versucht, die bereits ins Interstitium ausgetretene Flüssigkeit wieder in die Blutbahn zurückzuholen. Er ist die entscheidend für die Resorption von Flüssigkeit aus dem Gewebe in die Blutkapillare. Diese Kraft wird durch den *kolloidosmotischen Druck im Interstitium* geschwächt, der entsprechend der viel geringeren Konzentration der Eiweißmoleküle deutlich niedriger ist als im Blut. Zieht man den kolloidosmotischen Druck im Gewebe von dem im Blut ab, so ergibt sich der *effektive resorbierende Druck*, der für die Resorption von Flüssigkeit aus dem Gewebe in die Blutbahn verantwortlich ist (Földi, Strößenreuther 1996).

Der effektive ultrafiltrierende Druck und der effektive resorbierende Druck stehen annähernd im Gleichgewicht und sorgen dafür, dass im arteriellen Kapillarschenkel Flüssigkeit ultrafiltriert und im venösen Kapillarschenkel Flüssigkeit resorbiert wird.

Zusätzlich werden durch *Diffusion* gewaltige Wassermengen mit im Wasser gelösten kleinen Molekülen durch die Wand der Blutkapillaren in das Interstitium und von dort wieder zurück in die Endstrombahn bewegt (geschätzte Menge bei einem Erwachsenen: etwa 240 Liter pro Minute! - über eine Fläche, die etwa der Größe zweier Tennisplätze entspricht) - ein Austauschprozess also in beide Richtungen (Földi, Földi, Kubik 2005).

Unter Ruhebedingungen sind die Bedürfnisse der Haut dabei minimal, so dass selbst nach zwölf Stunden kompletter Ischämie noch eine weitestgehende Regeneration des Gewebes möglich ist. Die Perfusion beträgt durchschnittlich 20 ml/min/100g. Dies entspricht in etwa der 20- bis 30-fachen Menge dessen, was tatsächlich für rein nutritive Belange notwendig wäre. Die restliche Überperfusion ist dabei im Rahmen der zentral gesteuerten Thermo- oder Blutdruckregulation im Bereich der AV-Anastomosen und der Arteriolen zu sehen.

Betrachtet man *zusammenfassend die gesamte Perfusion der kutanen terminalen Strombahn*, so muss also zwischen einer kapillären, nutritiven Perfusion und einer thermo- bzw. Kreislaufregulatorischen, arteriolären Perfusion unterschieden werden, wobei letztere ca. 90 – 95 % der gesamten Mikrozirkulation ausmacht.

Das Verhaltensmuster der totalen und nutritiven Hautperfusion ist dabei nicht unbedingt immer gleich, was bisher im Rahmen von Gefäßerkrankungen wie z.B. der pAVK nachgewiesen

werden konnte (Bongard und Fagrell 1990). So ist unter bestimmten Bedingungen eine subjektive oder objektive Steigerung der totalen Hautdurchblutung nicht immer als Zeichen einer verbesserten Nutrition zu werten.

Nachdem die Perfusion der terminalen Strombahn über Diffusion, Ultrafiltration und Resorption in Wechselwirkung mit dem umliegenden Bindegewebe und den dort herrschenden Druckverhältnissen steht, diese aber nur durch ein funktionierendes Lymphgefäßsystem aufrechterhalten werden können, soll nun im folgenden noch einmal kurz auf die Physiologie des pränodalen Lymphgefäßsystems als Teil der terminalen Strombahn eingegangen werden.

3.2.3.3. Physiologie und Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems

Die Flächen, über welche Ultrafiltration und Resorption stattfinden, und die Verteilung der Starlingschen Kräfte sind in der terminalen Strombahn so angelegt, dass unter normalen Bedingungen ca. 90 % des ultra-filtrierte Wassers (sog. „*Bruttoultrafiltrat*“) zur Resorption in das venöse System gelangt. Das restliche Überschussvolumen von 10 % (sog. „*Nettoultrafiltrat*“) entspricht der „*lymphpflichtigen Wasserlast*“ (siehe Abbildung 3-3).

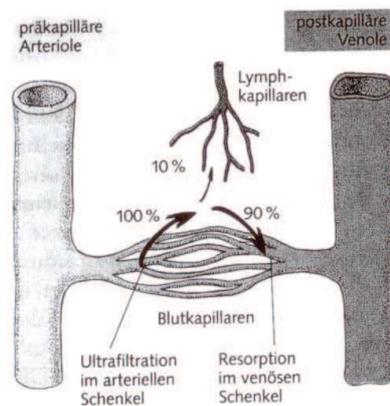


Abbildung 3-3: Ultrafiltration und Resorption im arteriellen und im venösen Kapillarschenkel
(modifiziert nach Strößenreuther, Földi 1996)

Sie dient unter physiologischen Bedingungen vor allem als „Lösungsmittel“ für die durch im Interstitium befindlichen Eiweißmoleküle, deren Rücktransport in die Blutbahn durch Diffusion nicht mehr möglich ist, und die nur über das Lymphgefäßsystem dem venösen Kreislauf wieder zugeführt werden können (sog. *lymphpflichtigen Eiweißlast*). Als „*lymphpflichtig*“ gelten auch

Zellarten, wie z. B. sämtliche Formen der weißen Blutzellen, einige Erythrozyten, Keime, zellähnliche Teilchen wie Staub oder Farbstoffe. Zusätzlich gibt es in einzelnen Organen weitere lymphpflichtige Lasten, wie die lymphpflichtige Fettlast im Dünndarm, *die extrazelluläre Flüssigkeit im zentralen Nervensystem* oder die Hyaluronsäure verschiedener Körperregionen (Földi, Földi, Kubik 2005).

Ein Anstieg der lymphpflichtigen Eiweißlast führt sofort zu einem Anstieg der lymphpflichtigen Wasserlast, was zur vermehrten **Lymphbildung** durch folgende physiologische Veränderungen im lymphovaskulären System, führt:

Sammelt sich im *Interstitium* des subkutanen Bindegewebes Flüssigkeit an, dehnt es sich aus. Dabei werden die Ankerfilamente der initialen Lymphgefäße angespannt, üben einen Zug auf die schwingenden Zipfel der Endothelzellen aus und öffnen diese (*Füllungsphase*). Solange der Gewebedruck höher ist als der Druck im Gefäßinneren, strömt die Gewebsflüssigkeit in die Lymphkapillare. Dadurch sinkt die Spannung im interstitiellen Gewebe, der Zug der Ankerfilamente lässt nach und die schwingenden Zipfel schließen sich in ihrer Funktion als Einlassventile wieder. Die *Entleerungsphase* beginnt. Durch die eingeströmte Flüssigkeit ist der Druck in der Lymphkapillare jetzt höher als der Gewebedruck, wodurch zum einen die Einlassventile noch fester verschlossen werden, und zum anderen wird die sich zwischen dem initialen Lymphgefäß und dem Präkollector befindliche Klappe geöffnet, so dass Lymphe in den *Präkollector* gelangt.

Außerdem gelangt auch ein Teil des Lymphwassers durch Ultrafiltration über die Interendothelialjunktionsen in das Interstitium zurück, wodurch die Eiweißkonzentration der Lymphe höher wird als diejenige der Gewebsflüssigkeit. Darüber hinaus bleiben einige Stoffe an den Endothelzellen der Lymphkapillaren haften und werden dann später phagozytiert (Földi, Földi, Kubik 2005).

Bei körperlicher Ruhe, wenn lediglich der beschriebene Mechanismus aktiv ist, wird wenig Lymphe gebildet. Für eine stärkere Lymphbildung sind wiederholte Druckveränderungen im Interstitium notwendig, wie sie beim Laufen entstehen oder durch Massage herbeigeführt werden. In manchen Organen, z.B. der Muskulatur, sind die initialen Lymphgefäße in die Adventitia von präkapillären Arteriolen eingebettet. Dort wird während der Diastole der präkapillären Arteriole das begleitende initiale Lymphgefäß zusammengedrückt und in den

Präkollektor entleert. Anschließend zieht die Systole des Blutgefäßes das Lymphgefäß wieder auseinander, so dass dieses sich erneut mit Flüssigkeit aus dem Gewebe füllen kann (Földi, Földi, Kubik 2005).

In den sich anschließenden *Lymphsammelgefäßen (Kollektoren)* und *Lymphstämme* wird die Lymphe dann aktiv über die Pulsationen der **Lymphangione** weitergetrieben. Diese jeweils von einer distalen und proximalen Klappe begrenzten Klappensegmente entsprechen dabei in ihrer Funktion und ihrer Steuerung kleinen Herzen, die letztlich auch die **treibende Kraft für die Strömung der Lymphe** aus der Peripherie bis hin zu den Venenwinkeln bilden.

In diesen Lymphangionen bestimmen unter Ruhebedingungen bestimmen kleine Schrittmacherzellen im Bereich der distalen Klappe die Eigenfrequenz (10 – 20 pro Minute) der Lymphangionpulsationen, in deren Rahmen die Lymphe von Segment zu Segment in Wellen weiterbefördert wird. Erhöht sich nun die Transportlast (Vorlast) und entsteht hierdurch ein Dehnungsreiz auf die Muskelfasern der Lymphangione, so reagieren diese – gleich einem Herzen – mit dem *Frank-Starlingschen Mechanismus*: Es kommt zur Erhöhung der Frequenz der Lymphangionpulsation und zum Anstieg ihres Schlagvolumens.

Dabei wird die Tätigkeit der Lymphangione auch durch das vegetative Nervensystem beeinflusst: Sowohl postganglionäre sympathische Fasern mit Noradrenalin, Neuropeptid Y und Serotonin als Transmitter als auch parasympathische Fasern mit Acetylcholin und VIP (vasoaktives intestinales Peptid) als Transmitter versorgen ein Lymphangion. Zudem konnten auch sensorische Fasern durch ihren Gehalt an *CGRP* (Calcitonin gene-related peptid) und an Substanz P identifiziert werden, die anscheinend den intralymphovaskulären Druck kontrollieren (Földi, Földi, Kubik 2005).

Auch die *Lymphknoten* (LK) im Bereich der (Prä-)Kollektoren üben ebenfalls einen großen Einfluss auf das Lymphzeitvolumen aus. Da sie einen 100-mal höheren Strömungswiderstand besitzen als die Lymphkollektoren und ihre Kapseln rhythmische Kontraktionen ausüben, sind sie entscheidend am Aufbau der Nachlast der Lymphangione und somit - über den Frank-Starling-Mechanismus - an deren Lymphangiomotorik beteiligt.

Daneben gibt es zahlreiche Mechanismen, die die Lymphbildung und/oder den Lymphtransport verstärken oder dabei zumindest förderlich sind:

So führt jede Art von aktiver und passiver Hyperämie, die mit einer verstärkten Füllung der Blutkapillaren, einem erhöhten Blutkapillardruck (BKD) und infolge dessen mit einem gesteigerten effektiven ultrafiltrierenden Druck einhergeht (verursacht durch *Entzündung*, starke lokale Erwärmung von außen, durch feste Massagegriffe oder durch einen Stau im venösen Blutkreislauf) und jede Senkung des effektiven resorbierenden Drucks (verursacht durch Nierenerkrankungen mit erniedrigtem kolloidosmotischem Druck im Blut oder durch akute Entzündungen mit erhöhten kolloidosmotischen Drucks im Interstitium, der durch Zunahme der Permeabilität der Endstrombahn Plasmaproteinen gegenüber mit Hilfe von Entzündungsmediatoren entsteht) zu einem Anstieg des Lymphzeitvolumens.

Jeder von außen ausgeübte Dehnungsreiz, wie er durch die Muskel- oder Gelenkpumpen, die Pulsationen der Arterien, die Darmperistaltik, die Herzpulsationen oder die Zwerchfell-exkursionen aber auch durch *Massagen* zustande kommt, führt über den entsprechenden Dehnungsreiz auf die Lymphangione ebenfalls zur Steigerung der Lymphomotorik.

Jeder Atemzug hat durch einen Anstieg des negativen Drucks bei der Einatmung ein Ansaugen der Lymphe aus dem Ductus thoracicus in die Blutbahn zur Folge. Ebenso führen Blutverlust oder auch plötzliches Erschrecken reflektorisch zu einer Zunahme der Lymphzeitvolumens, wobei letzteres wiederum einen Hinweis auf die cerebrale Steuerung des vegetativen Nervensystems über die Lymphangiomotorik liefert. Daneben besitzen Autakoide wie das Endothelin oder Stickstoffmonoxid (NO), die auch von den Lymphendothelzellen sezerniert werden, einen modulierenden Einfluss auf die Lymphbildung: Endothelin führt zur Vasokonstriktion benachbarter präkapillärer Arteriolen, womit der Blutkapillardruck und somit das Nettoultrafiltrat sinken. Und NO wirkt vasodilatatorisch, mit den gegenteiligen Effekten auf den BKD und das Nettoultrafiltrat (Földi und Kubik 1999).

Ein Anstieg der lymphpflichtigen Wasser- bzw. Eiweiß- und Wasserlast führt also über die Steigerung der Angiomotorik der Lymphangione – allerdings nur bis zum Erreichen eines Maximalwertes – zu einer Erhöhung des Lymphzeitvolumens. Diese sog. **Sicherheitsventilfunktion des Lymphgefäßsystems** ermöglicht unter physiologischen Bedingungen eine Konstanterhaltung des interstitiellen Flüssigkeitsvolumens und bildet auf diese Weise einen aktiven *ödemprotektiven Mechanismus*.

Betrachten wir zusammenfassend die Physiologie des Lymphgefäßsystems, so lässt sich durchaus ein Zusammenhang mit der Pathophysiologie der Migräne herstellen:

Bei jeder akuten und neurogenen Entzündung – wie sie auch *im Rahmen eines akuten Migräneanfalls* diskutiert wird – kann es zu einer Erhöhung der Eiweiß- und Wasserlast im Interstitium kommen. Die Verweildauer der Entzündungsmediatoren im Interstitium des ZNS könnte dann durch zusätzliche Maßnahmen zur Steigerung des Lymphflusses wie z. B. mit einer Kopflymphdrainage verkürzt werden, was auch tatsächlich aufgrund der inzwischen nachgewiesenen, anatomischen Verbindungen zwischen der extrazellulären Flüssigkeit des ZNS und dem extrakraniellen Lymphgefäßsystem im Halsbereich möglich ist (siehe 4.2.2).

Im anfallsfreien Intervall der Migräne stehen allerdings andere zentrale, pathophysiologische Mechanismen im Vordergrund (siehe 2.4.1.), weswegen hier wohl auch von einer anderen Wirkweise der KLD auszugehen ist.

4. Grundlagen der Kopflymphdrainage (KLD)

Hauptindikation für die manuelle Lymphdrainage stellt nach wie vor das Lymphödem dar. So wird die Kopflymphdrainage (KLD) auch vorwiegend zur Therapie von lokalen Lymphabflussstörungen nach Traumen, nach Verletzungen oder nach Operationen (z.B. nach Neck dissection oder zahn- und kieferärztlichen Behandlungen), bei Gewebeswellungen im Bereich des Kopfes als Folge eines chronisch-entzündlichen Prozesses im HNO-Bereich oder bei lymphostatischen Enzephalopathien eingesetzt. Hier erfreut sie sich auch allgemeiner Anerkennung.

Umstritten ist allerdings ihr Einsatz bei Krankheitsbildern wie Migräne oder Tinnitus (Melchart, Brenke et al. 2002). Dabei beruht der Zweifel an der Wirksamkeit der KLD bei Migräne (oder auch beim Tinnitus) nicht auf einem wissenschaftlichen Beweis für ihre Wirkungslosigkeit. Es fehlt einfach an Untersuchungen zu diesem Thema.

So soll dies Kapitel den theoretischen Hintergrund zur Technik und möglichen Wirkweise der Kopflymphdrainage liefern, um spätere Zusammenhänge besser nachvollziehen zu können.

4.1. Technik und Griffreihenfolge der KLD

Die manuelle Lymphdrainage stellt eine sehr sanfte Behandlungsmethode der Physikalischen Therapie dar, deren wichtigste Grundregel in der Behutsamkeit der Massagegriffe liegt. So wird sie gerade im Kopfbereich, wo als typische **Grifftechnik** der manuellen Lymphdrainage der sog. „*stehende Kreis*“ eingesetzt wird, von den Patienten als durchweg wohltuend und entspannend empfunden.

Dabei wird die Hand so flächig wie möglich auf die Haut aufgelegt und unter sanftem Druck kreisförmig verschoben, wobei die Elastizität der Haut ausgenutzt wird. Dabei darf die Hand nicht über die Haut rutschen. Der erste Halbkreis wird mit sanftem Druck in Richtung des Lymphabflussweges ausgeführt. Beim zweiten Halbkreis lässt sich die behandelnde Hand zurück in die Ausgangsposition „tragen“. Die Rhythmik sollte so gewählt werden, dass die Griffe im Ein-Sekunden-Rhythmus langsam und gleichmäßig mit etwa fünf bis sieben Wiederholungen auf der Stelle appliziert werden, wodurch auch eine Art von Monotonie durch die ständigen

Griffwiederholungen erzielt wird (Trettin und Bringezu 1995; Brenke, Polonius, Kretzschmar 2002).

Vor jeder Behandlung sollte sich der/die Therapeut/-in natürlich auch ein Bild über mögliche Kontraindikationen gemacht haben, die sich für die Kopflymphdrainage ergeben (*absolute Kontraindikation* bei der KLD: akute entzündliche Prozesse im Gesichtsbereich; Hyperthyreose, überempfindlicher Sinus caroticus und Herzrhythmusstörungen; *relative Kontraindikationen*: Ödeme bei malignen Prozessen, höheres Patientenalter wegen der zu erwartenden Atherosklerose mit eventueller Ablösung von Plaques).

Anschließend erfolgt der Ablauf der KLD in einer genau festgelegten *Griffreihenfolge* (Melchart, Brenke 2002; Földi, Földi, Kubik 2005), die auch bei dieser Untersuchung angewandt wurde: Nach einer sog. Effleurage (flächige Streichungen vom Sternum in Richtung Acromion), die mehr zur Kontaktaufnahme mit dem Patienten dient, werden zunächst die Lnn. cervicales inferiores in der Supraklavikulargrube mit sanftem Druck in die Tiefe behandelt („Terminus-Behandlung“ nach Vodder, da das Lymphgefäßsystem am Venenwinkel endet). Danach werden die Lnn. cervicales superiores in Richtung der Lnn. cervicales superiores („Profundus-Behandlung“ nach Vodder), dann die LK am Okziput und entlang der Linea nuchae („Okziput-Behandlung“) in Richtung Lnn. cervicales superiores behandelt und die Lymphe anschließend wieder bis in die Supraklavikulargrube abdrainiert. Anschließend werden nacheinander die Lymphknotenregionen vor und hinter dem Ohr („Parotis-Gabelgriff“), unter dem Kinn und dem Unterkiefer („Mundboden-Grifffolge und „Unterkiefergrifffolge“), im Bereich des Oberkiefers („Oberkiefer-Grifffolge“), der Nase („Nasenpyramide“), der gesamten Wange, der Tränensäcke („Tränensackbehandlung“), und zuletzt der Augenlider, der Augenbrauen und der Stirn mit sanftem Schub jeweils in die zuvor behandelte Lymphknotenregion behandelt. Vor Einbeziehung einer neuen Lymphknotengruppe wird jeweils über die zuvor behandelten Lymphknotenregionen jeweils bis zur Schlüsselbeingrube abdrainiert.

Dann wird der Patient in Bauchlage gedreht und das Hinterhaupt flächig von der Linea nuchae bis zur Scheitelzone hinauf mit Schub in Richtung Lnn. occipitales behandelt („Pyramide“). Anschließend erfolgt das Abdrainieren über die Lnn. cervicales superiores zu den Lnn. cervicales inferiores, woraufhin die Abschlussefflorage erfolgt (siehe Abbildung 4-1).

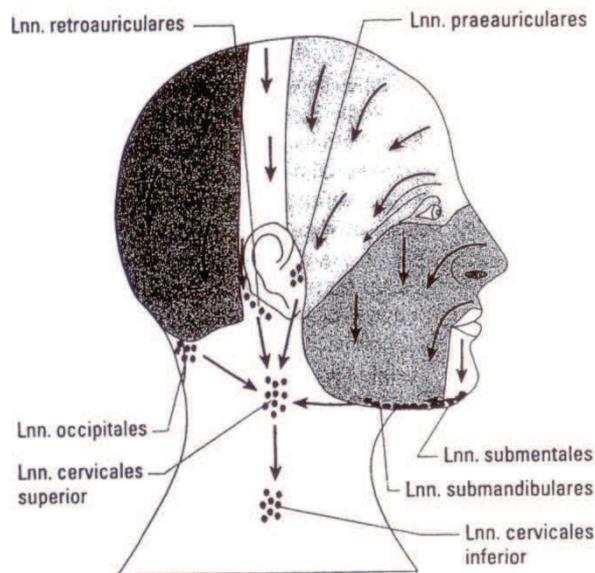


Abbildung 4-1: Praktische Aufbau einer Kopflymphdrainagebehandlung; Lnn.= Lymphonodi
(modifiziert nach Melchart und Brenke 2002)

4.2. Wirkweise der KLD

4.2.1. Wirkung der KLD auf den Lymphstrom

Allgemein besitzen bei der Manuellen Lymphdrainage die periodische Kompression und die darauffolgende Expansion des Gewebes eine die Lymphbildung fördernde Wirkung:

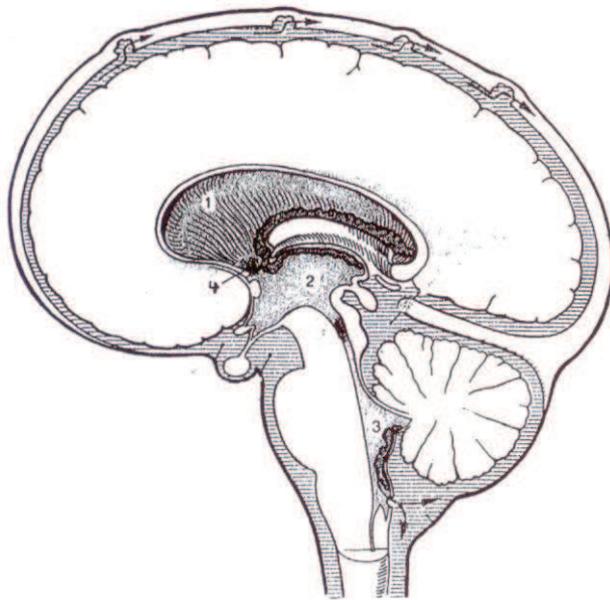
Wird mit der Hand Druck auf das Gewebe ausgeübt, so lockert sich die Verankerung der Lymphkapillarendothelzellen an die kollagenen Bündel und die schwingenden Zipfel senken sich herab. Hierdurch schließen sich die Einlassventile. Dabei wird das initiale Lymphgefäß komprimiert, so dass es in Richtung Präkollektor entleert wird. Übt die Hand keinen Druck aus, so prallt das vom Druck befreite elastische Gel der Bindegewebegrundsubstanz zurück und das die initialen Lymphgefäße umgebende elastische Fasernetz dehnt sich wieder aus. Die Ankerfilamente ziehen den schwingenden Zipfel wieder hoch, wodurch das Einlassventil wieder geöffnet wird und das initiale Lymphgefäß sich wieder füllt (Földi und Kubik 1999).

Der Dehnreiz zu Beginn des „stehenden Kreises“ wirkt sich aber vor allem auf die epifaszialen Lymphgefäße aus. Durch Dehnung der Lymphangionwand kommt es zur Steigerung der Lymphangiomotorik. In der Schubphase wird die Flüssigkeit in die gewünschte Abflussrichtung verschoben und bei der Entspannungsphase kann sich das Gefäß wieder von distal füllen (sog. Sogwirkung). Die während der Massage erhöhte Aktivität der Lymphangione bleibt auch nach der Massage noch einen gewissen Zeitraum bestehen. Aus diesem Grund sollte dem Patienten nach der Massage noch die Möglichkeit zur Nachruhe gegeben werden - eventuell sogar in abflussunterstützender Lagerung (Földi, Földi, Kubik 2005).

Die Halsbehandlung zu Beginn der KLD ist übrigens obligat, da sie zur Manipulation der am Hals lokalisierten Lymphgefäße und Lymphknoten dient: Durch Anregung der proximal gelegenen LK wird eine Sogwirkung erzielt und durch Entleerung der regionalen LK wird der Strömungswiderstand gesenkt. Darüber hinaus kommt es durch die mechanische Beeinflussung der Region Angulus venosus dexter und sinister zur Aktivierung der hier einmündenden Lymphgefäße (Trettin und Bringezu 1995). Die eben erwähnte Sogwirkung hat dabei nicht nur Einfluss auf die extrakranielle Lymphflüssigkeit, sondern auch aufgrund anatomischer Verbindungen auf die interstitielle Flüssigkeit des gesamten zentralen Nervensystems (ZNS). Diese entsteht durch Diffusion zwischen der Blutbahn auf der einen und dem Interstitium auf der anderen Seite und muss ständig über ein Drainagesystem, das letztlich in die Lymphbahnen der Kopf- und Halsregion mündet, abtransportiert werden. Da das Drainagesystem bei akuten neurogenen Entzündungen des ZNS mit potentiell steigender Protein- und Wasserlast - wie sie auch bei der akuten Migräneattacke diskutiert wird - natürlich von großer Bedeutung ist, soll es in Folgendem näher beschrieben werden.

4.2.2. Abflusswege der extrazellulären Flüssigkeit im ZNS

Laut Weller sollte auf eine Unterteilung der extrazellulären Flüssigkeit des ZNS und ihre verschiedenen Abflusswege Wert gelegt werden: einerseits besteht sie aus der *cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF)*, die sich im Ventrikelsystem (innerer Liquorraum) und im damit in Verbindung stehenden Subarachnoidalraum (äußerer Liquorraum) befindet, und andererseits aus der *interstitiellen Flüssigkeit (ISF)*, die im Interzellularraum der grauen und weißen Hirnsubstanz zu finden ist (Weller 1998).



- 1 Seitenventrikel I / II
 2 III. Ventrikel
 3 IV. Ventrikel
 4. Foramen inter-
 ventrikulare (Monroi):
 Verbindung zwischen
 I. / II. Ventrikel und
 III. Ventrikel
 5. Aquaeductus
 mesencephali (Sylvii):
 Verbindung zwischen
 III. Ventrikel und IV.
 Ventrikel

Abbildung 4-2: Das Liquorsystem (modifiziert nach Kahle 1979)

(1) Abflusswege der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF)

Die cerebrospinale Flüssigkeit (CSF), also der Liquor, in dem das Gehirn und das Rückenmark schwimmen, wird in den gefäßreichen Plexus chorioidei der vier Hirnventrikel (innere Liquorräume) in einer Menge von schätzungsweise 35 - 40 ml/Std. sezerniert (Weller 1998). Die vier Ventrikel stehen dabei untereinander und im Bereich des vierten Ventrikels auch mit dem Arachnoidalraum (äußerer Liquorraum) in Verbindung.

Da die cerebrospinale Flüssigkeit (CSF) ständig und in beachtlichen Mengen gebildet wird, ist ihre Drainage von enormer Wichtigkeit:

Zum einen erfolgt sie über die *Arachnoidalzotten*, bei denen es sich um Neurothelprotrusionen der Arachnoidea handelt, die sich in die venösen Sinus der Dura mater vorstülpen. Hier sind die Zellkontakte der Neurothelzellen loser als an anderen Stellen, wodurch ein Übertritt des Liquors aus dem Subarachnoidalraum über das Interstitium in die venösen Blutleiter der Dura möglich wird (vgl. Abbildung 4-3).

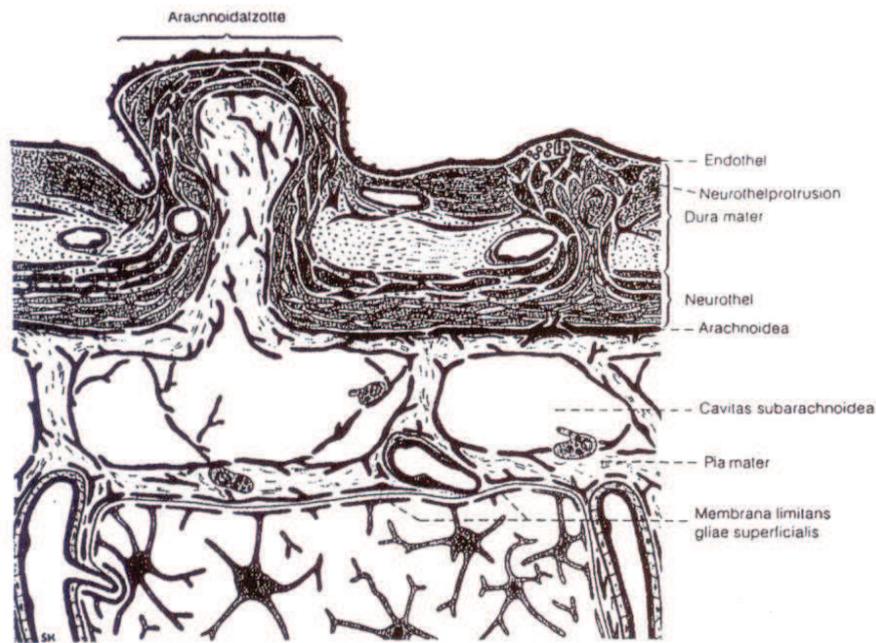


Abbildung 4-3: Hirnhäute und Subarachnoidalraum im Bereich der Arachnoidalzotten
(modifiziert nach Földi, Földi, Kubik 2005)

Zum anderen erfolgt die Drainage der CSF an den *(ZNS-) Austrittsstellen der Spinal- und Hirnnerven*: Hier setzt sich die Dura mater noch ein Stück weit in Form von sog. Durataschen fort, bevor sie dann in das Epineurium der Spinalnerven übergeht. In den Durataschen befinden sich die sog. leptomeningealen Manschetten, die Ausstülpungen des Subarachnoidalraumes beinhalten. Auch hier finden sich im Bereich der Arachnoidea Neurothelprotrusionen mit gelockertem Zell-Zell-Kontakt, sodass ein Liquorübertritt vom Subarachnoidalraum in die vielen Lymphgefäße der Dura mater möglich ist. Diese entspringen an den Durataschen, umschließen die Außenflächen der Nerven (Epineurium) geflechtartig, bevor sie zu den regionalen Lymphknoten, d. h. im Bereich des Halses in die Lnn. cervicales laterales, führen. Erleichtert wird der Übertritt durch eine fehlende Basalmembran zwischen dem Neurothel der Arachnoidea und der Dura mater (Földi, Földi, Kubik 2005).

Zusätzlich besteht im Bereich der Spinalnervenaustritte auch eine *Verbindung zwischen dem Neurothel der Arachnoidea und dem Perineuralepithel der Spinalnerven*: Durch lose Zell-Zell-Kontakte ist ebenfalls ein Liquorabfluss vom Subarachnoidalraum in den Endo- und Perineuralraum der Spinalnerven möglich. Die sich dort befindenden flüssigkeitsgefüllten Hohlräume stehen wiederum in Verbindung mit den Lymphgefäßen des Epineuriums (Földi, Földi, Kubik 2005).

Desweiteren wird in den Ventrikeln im Bereich des Ependyms der weißen und grauen Hirnsubstanz (Schicht aus Ependymozyten - Kinozilienbesetzte, epithelartige Zellen, die von Gliazellen und Kapillaren unterlagert werden) eine Kommunikation des Ventrikelsystems und des Liquors im Interzellularraum des Hirngewebes durch Gap junctions und durch Zonulae adhaerentes der Ependymzellen diskutiert (Weller 1998).

(2) Abflusswege der interstitiellen Flüssigkeit (ISF)

Die interstitielle Flüssigkeit (ISF) des Gehirns, welche ebenfalls wie die CSF durch Diffusion aus der Blutbahn entsteht und die auch dieselbe Zusammensetzung besitzt wie diese, wurde erst im Rahmen neuroimmunologischer Erkrankungen mit Ausbildung vasogener Ödeme, Anhäufungen von Proteinen oder immunologischer Reaktionen in jüngerer Zeit untersucht (Weller 1998). Die Diffusion zwischen Blutgefäßsystem auf der einen und Interstitium auf der anderen Seite erfolgt über die sog. *Blut-Hirnschranke*, die nur ein selektives Übertreten von Stoffen aus der Blutbahn ins Interstitium des ZNS erlaubt. Das morphologische Korrelat der Schranke ist – vom Lumen der Blutkapillare aus betrachtet – das Endothel der Blutkapillare, die darunterliegende Basalmembran, die Membrana perivascularis gliae sowie eine kontinuierliche Schicht von Astrozytenfortsätzen. In den Endothelzellen, die stark ausgebildete Zonulae occludentes besitzen, findet (fast) kein transzellulärer vesikulärer Transport statt.

Die ISF der weißen Hirnsubstanz scheint direkt über das Ependym der Ventrikelwand in die Ventrikel überzutreten (Cserr und Ostrach 1974), von wo aus sie dieselben Abflusswege wie die CSF nimmt.

Bei der Resorption der ISF der grauen Substanz jedoch spielen letztlich kortikale, intra-adventitielle Räume, die sog. *intraadventitiellen Virchow-Robin-Räume* der Hirnarterien die entscheidende Rolle: Nachdem die Hirnarterien das Schädelinnere über Foramina der Schädelbasis erreicht haben, müssen sie auf ihrem Weg zur Gehirnoberfläche den Subarachnoidalraum passieren. Dort werden sie von kontinuierlichen Zellschichten der Arachnoidea und der Pia mater umhüllt, so dass der Subarachnoidalraum vom peri- bzw. intraadventitiellen Raum der Hirnarterien getrennt wird. Beim Eindringen in die Gehirnoberfläche begleitet die Pia mater die Hirnarterien noch ein Stück weit, bevor sie bei zunehmender Verästelung der Hirnarterien inkomplett wird bzw. im Bereich der Hirnkapillaren schließlich ganz fehlt. Durch die im Bereich

der Hirnkapillaren lückenhafte Schicht der Membrana perivascularis gliae besteht eine Verbindung zwischen der Endothelschicht der Hirnkapillaren und dem Interstitium. Die interstitielle Flüssigkeit kann so in die Spalträume der Blutkapillaren eindringen, die sich entlang der arteriellen Gefäßwand schließlich als intraadventitielle (Virchow-Robin-) Räume fortsetzen. Diese Räume verlaufen spiralförmig in der Adventitia weiter in Richtung Gehirnoberfläche und erreichen schließlich durch die Schädelbasis hindurch den extrakraniellen Bereich. Sie sind als *prälymphatische Kanäle* aufzufassen, deren Flüssigkeit extrakraniell von den blutgefäßwandeigenen Lymphgefäßen, den Vasa (lymphatica) vasorum der Arteria carotis interna und der A. vertebralis, aufgenommen und über die tiefen zervikalen Lymphknoten abtransportiert wird (Földi, Földi, Kubik 2005, Weller 1998).

Aufgrund der eben beschriebenen *prälymphatisch-lymphovaskulären Drainage* des Gehirns ist also eine Strömungsbeeinflussung der extrazellulären Flüssigkeit des ZNS durch die KLD mit Behandlung der Halsregion durchaus möglich.

4.2.3. Mögliche Wirkung der KLD über die sensiblen Bahnen der Haut

Da jede Massage allein durch ihre Berührung sensible Reize setzt, die über sensible Fasern ins Gehirn geleitet und dort zur Auslösung der verschiedensten efferenten Impulse führt, sollen an dieser Stelle auch die sensiblen Bahnen der Haut - speziell der Kopfhaut - und ihre zentralen Verschaltungen näher erläutert werden.

Um Druck, Berührung und Vibration (zusammen Tastsinn) erfassen zu können, besitzt die Haut *Mechanorezeptoren*, deren Reize über sensible Nervenfasern zentralwärts weitergeleitet werden.

Diese stammen im Hinterkopfbereich, an den Ohrmuscheln, in den Kieferwinkelregionen und in der Hals- und Kinnregion von den Zellen der *Spinalganglien der ersten vier Spinalnerven C1 bis C4*, deren zentripetalen Nervenfasern über die Hinterwurzel in das Rückenmark eintreten. Dort werden die Reize an die *Hinterhornzellen* weitergeleitet, wo die sensible Erregung entweder im Sinne eines segmentalen, spinalen Reflexbogens auf die Vorderhornzellen geleitet oder in aufsteigenden Bahnen zum Gehirn übermittelt wird (Masuhr und Neumann 1992). Dabei werden die Reize für das Berührungs-, Lage- und Vibrationsempfinden im zervikalen Bereich überwiegend über den *Fasciculus cuneatus* der *Hinterstrangbahnen* nach zentral geleitet, wo sie im *Nucleus*

cuneatus auf das zweite Neuron umgeschaltet werden. Von hier aus erfolgt die Reizweiterleitung über Fasern, die in der unteren Medulla oblongata als *Lemniscus medialis* kreuzen und zum Kerngebiet des Thalamus (Ncl. ventralis posterolateralis) nach oben steigen. Hier erfolgt die Umschaltung auf das dritte Neuron, das den sensiblen Kortex, den *Gyrus postcentralis*, und andere Kortexbezirke erreicht. Die Druck- und grobe Tastempfindung erfolgt hier dagegen eher über ein Nervenfaserbündel, das zunächst in die *Hinterstrangbahnen* eintritt, nach Umschaltung auf ein 2. Neuron das Rückenmark kreuzt und als *Tractus spinothalamicus anterior* ascendiert. Dieser Tractus legt sich in der Medulla oblongata ebenfalls dem *Lemniscus medialis* und wird im Kerngebiet des Thalamus ebenfalls auf das dritte Neuron umgeschaltet an (Masuhr und Neumann 1992).

Die sensiblen Fasern für Gesicht, Schleimhäute und Nebenhöhlen gehören vorwiegend zu den pseudounipolaren Zellen des *Ganglion Gasseri* bzw. *trigeminale*. Ihre zentralen Fortsätze enden in den sensiblen Trigeminskernen im Hirnstamm (Ncl. sensorius principalis und Ncl. tractus spinalis), die als *Tractus spinalis* zum Teil bis in das obere Zervikalmark reichen. Von hieraus werden die Reize über den *Lemniscus trigeminalis*, der sich in Höhe des Pons dem *Lemniscus medialis* anschließt, ebenfalls zum Kerngebiet des Thalamus (Ncl. ventralis posteromedialis) übertragen, von wo aus wiederum die Übermittlung zum sensiblen Kortex erfolgt.

Ein kleiner Bezirk der Ohrmuschel sowie die Haut im dorsalen und kaudalen Bereich des äußeren Gehörganges werden vom Ramus auricularis des Nervus vagus exterozeptiv sensibel versorgt. Die Nervenfasern entstammen pseudounipolaren Nervenzellen im *Ganglion superius*, deren zentrale Nervenfasern mit den spinalen Trigeminiwurzeln abwärts ins Rückenmark steigen und im *Ncl. tractus spinalis n. trigemini* enden. Die sekundären Trigemini Fasern steigen dann - wie eben beschrieben – nach oben und schließen sich dem *Lemniscus medialis* an, bis dieser im Kerngebiete des Thalamus umgeschaltet wird.

Dabei handelt es sich bei der Umschaltstation im Thalamus jeweils um *spezifische Thalamuskern*, die auf spezielle Kortexareale projizieren und die Kortexareale umgekehrt auf die entsprechenden Thalamuskern: So bestehen u.a. doppelläufige Verbindungen zwischen der vorderen Kerngruppe und dem *Gyrus cinguli* (Teil des limbischen Systems, das auch als „emotionales“ Gehirn bezeichnet wird), zwischen der mediale Kerngruppe und dem prämotorischen, polaren und orbitalen Kortex des Frontallappen (Areal für Zielstrebigkeit,

Konzentration, Kritikfähigkeit, Initiative), zwischen der lateralen Kerngruppe und dem Parietallappen und zwischen der ventralen Kerngruppe und dem *Gyrus postcentralis* (sensibler Kortex).

Neben den eben genannten Bahnen erreichen die Impulse der sensiblen Rückenmarksbahnen zusammen mit anderen Impulsen, wie z.B. den Erregungen aus den Sinnesorganen und aus den Basalganglien, auch die *Formatio reticularis* (wichtig für Wachheitsgrad und Bewusstsein, vermittelt affektiv-emotionale Aspekte, hat komplexe Funktionen bei der Regulierung von Blutdruck, Atmung und Herzschlag). Diese steht über unspezifische „retikuläre“ Bahnen u.a. mit dem *Hypothalamus* (vegetatives und endokrines Steuerungszentrum im Gehirn) in enger Verbindung (Kahle 1979, Silbernagl und Despopoulos 1983).

Kommt es nun durch den monotonen, sanften Massagereiz einer KLD zur Erregung sensibler Bahnen im ZNS, so ist aufgrund der zahlreichen Verschaltungsmöglichkeiten auch eine Beeinflussung von vegetativen Bahnen bzw. des Vegetativums vorstellbar. Tatsächlich wurde aber erst eine Untersuchung zum Thema der Wirkung der Manuellen Lymphdrainage im Kopf- und Halsbereich auf das Vegetativum durchgeführt (siehe 4.2.4.).

4.2.4. Wirkweise der KLD auf das Vegetativum und die Hautdurchblutung

Die einzigen wissenschaftlich fundierten Daten über mögliche Wirkungen speziell der KLD auf das Vegetativum wurden 1986 von Hutzschenreuther und Ehlers erbracht. Sie ließen eine manuelle Lymphdrainage der Gesichts- und Halsregion bei gesunden Probanden durchführen, während sie gleichzeitig Strommessungen mittels eines Biotonometers machten. Dabei zeigte sich während der KLD einen Anstieg des elektrischen Hautwiderstandes (HR) und einen Abfall der Hautkapazität (HC), was einer sympathikolytischen Wirkung entsprach. Gleichzeitig bewirkte bei Patienten mit Phlebödem am rechten Unterschenkel eine dreimalige lokale ML am Hals und beider Beine im Verlauf von Tagen eine Anhebung des Verlaufsniveaus der Hautwiderstände, woraus geschlossen wurde, dass es durch die ML zu einem Übergang von einer sympathikotonen oder normotonen Reaktionslage in eine parasymphikotonen Reaktionslage kommt, wie dies lange schon klinisch beobachtet worden war (Hutzschenreuther, Ehlers 1986).

Über das Verhalten der lokalen Hautdurchblutung speziell bei der KLD wurden bisher keinerlei Untersuchungen durchgeführt, weswegen dieses Thema bisher ebenfalls nur hypothetisch behandelt werden konnte.

5. Aufgabenstellung

Auf den ersten Blick ist kein direkter Zusammenhang zwischen dem Wirkprinzip einer KLD und dem Krankheitsgeschehen der Migräne zu erkennen; und doch existieren schon seit den Anfängen der Manuellen Lymphdrainage immer wieder positive Erfahrungsberichte, wonach sich die Symptomatik der Migräne durch eine KLD sowohl im anfallsfreien Intervall als auch zu Beginn eines Anfalls bessern lässt.

So wurden auch Klinik-intern Migränepatienten in der Abteilung für Naturheilverfahren im Rahmen eines naturheilkundlichen Behandlungskonzeptes mittels einer KLD im anfallsfreien Intervall behandelt, wobei 85 % der Patienten eine Besserung der Symptomatik bzw. völlige Beschwerdefreiheit angaben im Vergleich zu 50 % der Migränepatienten, die keine KLD erhalten hatten (Brenke, Mathias, bisher unveröffentlichte Daten).

Natürlich bestehen seit langem schon *Hypothesen über die mögliche Ursache dieses positiven Wirkungseffektes einer KLD bei Migränepatienten*, wobei jeweils zwischen dem Wirkungsmechanismus der KLD beim Migräneanfall und dem im anfallsfreien Intervall unterschieden wird:

Laut Bringezu und Trettin könnte eine Schmerzlinderung zu Beginn einer Migräneattacke bzw. eine Verkürzung der Anfallsdauer sowohl durch zentral- als auch peripher-schmerzlindernde Effekte erzielt werden (Trettin und Bringezu 1995). *Peripher* wäre eine Schmerzlinderung u.a. durch Anregung der Lymphangiomotorik während der Massage vorstellbar. Hierdurch könnte - bei bekanntem Abflussweg der extrazellulären Flüssigkeit aus dem Schädelinneren in die Lymphbahnen der Hals- und Nackenregion - ein beschleunigter Abtransport von Schmerzmediatoren über die Lymphgefäße mit Herabsetzung des gesteigerten Muskeltonus von Kopf- und Nackenmuskulatur erzielt werden. *Zentral* wäre folgende Wirkweise vorstellbar: Durch die rhythmische Reizung von Mechanorezeptoren der Haut und des Unterhautfettgewebes könnten Impulse über schnell-leitende markhaltige A-Fasern dem Hirnstamm zugeleitet werden. Dort würden dann Hemmzellen aktiviert werden, die mit der Schmerzbahn so verschaltet sind, dass sie zum einen die über die langsam-leitenden C-Fasern einlaufenden Schmerzimpulse zum Teil inhibieren bzw. blockieren („Gate-control-Theorie“) und zum anderen auch subkortikale inhibitorische Systeme in der weiteren Schmerzbahn aktivieren könnten. Dies könnte wiederum

mit einer Freisetzung von Opioiden und einer Hemmung der Katecholamin- und Serotoninfreisetzung einhergehen, worunter es dann zu einem sympathikolytischen bzw. vagotonisierende Effekt mit Anhebung der Schmerzschwelle käme.

Der Wirkmechanismus der KLD in der Intervallbehandlung der Migräne durch die Summation sympathikolytischer Reize mit Dämpfung der Überaktivität *zentraler* noradrenerger/adrenerger Neurone scheint auch eine gute Erklärung der hohen Effektivität der KLD in der Intervallbehandlung der Migräne zu sein (Trettin 1989; Bringezu und Trettin 1995; Brenke, Melchart et. al. 2002).

Letztlich gibt es bisher jedoch *kaum wissenschaftlich fundierten Daten*, die diese Überlegungen hätten stützen können. Die einzigen bisher veröffentlichten Daten darüber, wie sich eine *KLD* überhaupt im Körper eines Menschen lokal oder systemisch auswirken könnte, wurden von Hutzschenreuther und Ehlers erbracht, die während und nach einer manuellen Lymphdrainage der Gesichts- und Halsregion bei gesunden Probanden einen Anstieg des elektrischen Hautwiderstandes (HR) und einen Abfall der Hautkapazität (HC) feststellen konnten (Hutzschenreuther und Ehlers 1986). Dies wurde auf einen sympathikolytischen bzw. letztlich vagotonisierenden Effekt der *KLD* zurückgeführt, welcher auch noch Stunden nach der Behandlung nachweisbar war. Ebenso wurde auch nach einer dreimaligen Anwendung der *ML* (*Manuelle Lymphdrainage*) bei Patienten mit einem Phlebödem am Unterschenkel innerhalb weniger Tage ein steigender elektrischer Hautwiderstand verzeichnet, der die Patienten durch steigende Sympathikolyse in eine zunehmend parasympathikotone Reaktionslage versetzte (siehe 4.2.4.).

Ein ähnlicher Effekt einer *ML* zeigte sich auch bei einer von Brenke und Seewald durchgeführten Untersuchung, bei welcher Patienten mit Lymphödem an der unteren Extremität während einer *ML* als Teil der komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE) einen Abfall der Herzfrequenz bei unveränderter Sinusarrhythmie beobachteten. Nachdem die Herzfrequenz sowohl von Vagus als auch Sympathikus gesteuert wird und die Sinusarrhythmie allein unter vagalem Einfluss steht (siehe 6.1.2.2.), wies das Ergebnis auf eine Abnahme der sympathisch vermittelten kardialen Steuerung bei unverändertem parasympathischen Einfluss auf die Herzaktion hin (Brenke und Seewald 1992). Letztlich konnte auch dieses Ergebnis als kardialer Ausdruck einer relativen Zunahme der parasympathischen Tonuslage unter einer *ML* gewertet werden.

Aufgrund dieser Beobachtungen und des Wissens um die Diskussion einer Beteiligung des vegetativen Nervensystems am Krankheitsgeschehen der Migräne im anfallsfreien Intervall (siehe 2.4.4.) sollte nun in der hier vorliegenden Untersuchung einerseits die zentrale Wirkung der KLD auf das vegetative Nervensystem überprüft und andererseits die Reaktion des Migränepatienten auf die KLD - auch im Hinblick auf ihre bekanntermaßen veränderte Reizverarbeitung in der anfallsfreien Phase (siehe 2.4.1.) - beobachtet werden.

Neben einer solchen systemischen vegetativen Wirkung der KLD sollte noch der Frage nach zusätzlichen lokalen Effekten der KLD z. B. auf die Blutgefäße der Haut nachgegangen werden. Aufgrund der Mikrozirkulation der Haut wäre durch einen veränderten Lymphabfluss im Rahmen der KLD auch eine Beeinflussung der Kopfhautdurchblutung denkbar - wenn sich auch bisher bei einer *ML* in Bereich der unteren Extremitäten kein Einfluss auf die mittlere lokale Perfusion hat nachweisen lassen (Wallis 2000).

In Bezug auf die Migräne, bei welcher teilweise eine veränderte Mikrozirkulation im Bereich der intra- und extracerebralen Blutgefäße beobachtbar ist, würde dies möglicherweise auch zu einer veränderten Kopfhautdurchblutung der Migränepatienten mit vielleicht anderer Reaktion auf die KLD führen. Eventuell ließe sich sogar - entsprechend der Einseitigkeit der Kopfschmerzen während der Attacken - eine Seitendifferenz der Hautdurchblutung nachweisen.

Zudem konnte bei Migränepatienten auch eine veränderte Mikrozirkulation im Bereich der Fingerkapillaren nachgewiesen werden (Hegyalijai et al. 1997; Gasser u. Meienberg 1991), weswegen die Messungen auch hierüber erneut Aufschluss geben sollten. Eventuell könnte man auch hier seitenspezifische Unterschiede aufdecken oder Rückschlüsse auf eine zentrale, vegetative Reaktion auf die KLD ziehen.

Um all diesen Fragen gerecht zu werden, sollten Messmethoden ausgewählt werden, die zum einen eine klare Beurteilung der Hautdurchblutung erlauben und zum anderen eine Aussage über das Vegetativum eines Menschen zulassen. Hierbei sollten möglichst einfach in der Klinik durchführbare Untersuchungen zum Einsatz gelangen, die bei möglichst geringem technischen Aufwand so wenig invasiv wie möglich sind.

6. Methodik

6.1. Messmethoden

Um die ausschlaggebenden Auswahlkriterien für die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Messmethoden besser nachvollziehen zu können, sollen nun zunächst - neben einer kurzen Aufführung und Wertung der gängigen Messmethoden bezüglich ihrer Eignung für diese Untersuchung - die einzelnen Messprinzipien und die Vorzüge der angewandten Untersuchungsmethoden genauer erläutert werden.

6.1.1. Messmethoden zur Erfassung der Mikrozirkulation der Haut

Die Regulation der Mikrozirkulation unterliegt zahlreichen zentralen und lokalen Mechanismen, die unter Einbeziehung des autonomen Nervensystems und durch lokale intrinsische Aktivitäten zu einer massiven Dynamik innerhalb dieses Systems führen. Die gleichzeitige Einflussnahme zahlreicher anderer Parameter wie z. B. der Morphologie, der Elastizität und der Permeabilität der Gefäße sowie der Blutzusammensetzung und -viskosität komplizieren zusätzlich das Erfassen, die kutane Mikrozirkulation in ihrem vollen Umfang technisch erfassen zu können.

Dennoch wurden - aufgrund der guten Zugänglichkeit der Haut sowie der häufigen Beteiligung der terminalen Strombahn bei den verschiedensten Krankheitsbildern - zahlreiche Methoden entwickelt, um zumindest Teilaspekte erfassen zu können, die in ihrer Gesamtheit zum besseren Verständnis der Physiologie der kutanen Mikrozirkulation beitragen können.

6.1.1.1. Überblick über gängige Messverfahren

Die *Kapillarmikroskopie*, bei welcher der Blutfluss im Kapillarnetz direkt beobachtet wird, ist dabei wohl die einfachste und älteste Methode. Sie findet noch heute in der Klinik bei der Beurteilung des peripheren Gefäßstatus ihre Anwendung, liefert jedoch nur Aussagen über den kapillären Anteil des mikrovaskulären Gefäßbettes.

Die *Isotopen-Clearance*, bei welcher nach intradermaler, epicutaner oder inhalativer Applikation einer radioaktiven Substanz die emittierte Strahlung mittels eines Szintillationsdetektors gemessen und je nach Abnahme der Radioaktivität in der Auswaschphase die lokale Hautperfusion berechnet wird, galt jahrelang sogar als Referenzmethode (sog. „Gold Standard“).

Da jedoch rasche Perfusionsänderungen nicht erfasst werden können, der Einsatz radioaktiver Substanzen für den Patienten belastend und ein immenser technischer Aufwand notwendig ist, ist diese Methode zur Messung der Hautzirkulation heute eigentlich nicht mehr zu empfehlen (Bongard und Bounameaux 1993).

Thermographie-Messungen, die sich die Hauttemperatur als indirekten Parameter der kutanen Perfusion mehr oder weniger aufwendig zunutze machen, stehen unter dem Einfluss der Transpiration sowie der Aktivität benachbarter Muskelgruppen (Fagrell und Östergren 1986; Bongard und Bounameaux 1993). Auch sie gelten aufgrund ihrer zeitliche Trägheit als relativ ungenaue Messung der Mikrozirkulation.

Bei der *transkutanen Sauerstoffmessung* wird mit Hilfe einer Spezialsonde ein Stromfluss gemessen, der durch Reduktion der aus den Kapillaren diffundierten Sauerstoffmoleküle an der Hautoberfläche entsteht. Um eine ausreichende Sauerstoffdiffusion zu erhalten, muss die Haut allerdings auf ein gewisses Temperaturniveau aufgeheizt werden, wodurch eine Beobachtung unter physiologischen Bedingungen nicht mehr gewährleistet ist.

Mit der *Venenverschlussplethysmographie*, bei welcher akrale Volumenänderungen bei Obstruktion des venösen Rückflusses gemessen werden, lassen sich nur globale Durchblutungsänderungen des gesamten Gefäßbettes erfassen.

Die *Photoplethysmographie*, bei welcher durch eine Photodiode Lichtanteile gemessen werden, die bei der Bestrahlung der Haut mit Infrarotlicht reflektiert bzw. nicht absorbiert werden, hat wiederum ihren Nachteil in der komplizierten Auswertung der Pulskurven und die fehlende Möglichkeit, diese zu quantifizieren (Barker et al. 1995).

Dagegen erweist sich die *Laser-Doppler-Fluxmetrie (LDF)* als relativ einfache, wenig belastende, nicht-invasive Methode zur Erfassung der Mikrozirkulation der Haut. Da sie eine der beiden *in dieser Arbeit verwendete Messmethoden* darstellt, soll auf sie nun in ausführlicherer Form eingegangen werden.

6.1.1.2. Laser-Doppler-Fluxmetrie (LDF)

(1) Signalerzeugung

Im Falle der Laser-Doppler-Untersuchungen dient als Strahlungsquelle ein niederenergetischer Laserstrahl, der monochromatisches, hochfrequentes Laserlicht aussendet. Über ein flexibles Faseroptikkabel, an dessen Ende sich eine Sonde mit einem Sender und einem Empfänger für

Laserlicht befindet, wird der Lichtstrahl zunächst durch die Hautoberfläche in das Gewebe geleitet. Dort werden die Photonen teils absorbiert, teils in verschiedene Richtungen gestreut, wo sie dann unter verschiedenen Winkeln auf ruhende und auf sich bewegende Teilchen treffen. Wird ein Strahl an einem Teilchen reflektiert, das sich gerade bewegt, so ändert sich - entsprechend dem *Dopplereffekt* - seine Frequenz. Trifft ein Strahl dagegen auf ein ruhendes Teilchen, kommt es zu keinerlei Veränderung der Frequenz. Auf diese Weise kommt es innerhalb des Gewebes zu einer diffusen Mischung aus Licht mit und ohne Doppler-Shift. Dabei steht das Verhältnis zwischen Licht, das eine Frequenzverschiebung erfahren hat, und Licht, das ohne Frequenzänderung geblieben ist, in Relation zur Anzahl der sich innerhalb des Lichtstrahls bewegenden Teile. Die Bewegungsrichtung der Teilchen, bei denen es sich vornehmlich um Blutzellen handelt, die sich im Gefäßbett der Haut bewegen, ist dabei unerheblich.

Das zur Sonde zurückgeworfene Licht wird über das Fiberoptikkabel zu einem Photodetektor im Gerät geleitet. Die Lichtphotonen werden dann in elektrische Signale umgewandelt, die dasselbe Frequenzmuster aufweisen wie das zur Sonde hin reflektierte Licht. Nach Filterung und mathematischer Aufarbeitung der Signale liefert die Spannungsanzeige des Gerätes letztlich eine Größe, die proportional zur Größe der Frequenzverschiebung und auch proportional zur mittleren Geschwindigkeit der sich bewegenden Teilchen bzw. Blutzellen ist. Sie wird mit „*Flux*“ bezeichnet und dient als ein Maß für die mikrozirkuläre Blutzellperfusion (Perimed 1995). Berücksichtigt wird hierbei vor allem die Bewegung der Erythrozyten, die den weitaus größten Anteil beweglicher Teilchen im kutanen Messvolumen ausmachen.

(2) Blutzellperfusion (Flux) und Perfusionseinheit (PU)

Der mit dem Laser-Doppler gemessene Flux wird folgendermaßen definiert:

$\text{Flux} = \frac{\text{Anzahl der Blutzellen im Messvolumen}}{\text{im Messvolumen}} \times \frac{\text{mittlere Geschwindigkeit der Blutzellen}}{\text{im Messvolumen}}$

Ihre Einheit sind die *PU*'s (Perfusion Units, engl. für Perfusionseinheiten), deren Wert - nach entsprechender Kalibrierung des Gerätes - einer bestimmten, analog gemessenen Voltzahl entspricht (1 PU entspricht z. B. bei dem in dieser Untersuchung verwendeten Laserdoppler

einem elektrischen Signal von 10 Volt). Sie ist also eine völlig willkürlich festgelegte Größe, weswegen auch mitunter die Bezeichnung *AU* (Arbitrary Unit, engl. für willkürliche Einheit) verwendet wird. Der Flux steht dabei in Relation zu der Zahl an Partikeln, die ein bestimmtes Gewebevolumen in einer bestimmten Zeit durchfließen. Er bietet *relative Aussagen über Blutflussveränderungen* und entspricht keiner physiologisch begründeten Größe wie dem Blutvolumen oder der Blutflussgeschwindigkeit. Gleichzeitig konnte in Studien eine gute bis sehr gute Korrelation zu der bei der Venenverschlussplethysmographie oder bei der Isotopen-Clearance gemessenen Hautperfusion belegt werden, so dass der Flux als valide Messgröße des mikrovaskulären Flusses betrachtet werden kann (Hofmann et al. 1992).

Per definitionem ist die Größe des Fluxes technisch bedingt vom jeweiligen Messvolumen abhängig, welches von der *Eindringtiefe* des Laserstrahls mitbestimmt wird. Diese ist wiederum abhängig von der Wellenlänge des Laserstrahls (Anderson und Parrish 1981), vom Abstand zwischen der afferenten und der efferenten Faser in der Sonde (Hirata, Nagasaka und Yuko 1988) und von spezifischen Eigenschaften des zu untersuchenden Gewebes wie z. B. der mikrozirkulatorischen Gefäßarchitektur und Dicke der Epidermis (durchschnittlich 1 - 3,5 mm, max. 5 mm). Darüber hinaus spielt die *Lichtabsorption* im zu untersuchenden Gewebe in Abhängigkeit von der Anzahl der „reflektierenden“ Teilchen (Hämatokrit), vom Maß der Oxygenierung und von der Pigmentierung der Haut eine wichtige Rolle (Perimed 1995; Tenland T. et al. 1982; Bircher A. et al. 1993).

Geht man bei der Laserdopplermessung der Haut von einer durchschnittlichen Eindringtiefe von 1,0 +/- 0,5 mm aus und vergleicht man die Messergebnisse der LDF mit denen anderer Messmethoden der Mikrozirkulation, so wird klar, dass sich das Messsignal zu einem großen Teil aus dem thermoregulatorischen, subpapillären Blutfluss und zu einem kleineren Teil aus dem Blutfluss in den papillären Kapillaren zusammensetzt (Fagrell et al. 1986). Die Perfusion tiefer-liegenderer, muskulärer Schichten werden von der Messung nicht erfasst (Saumet et al. 1988).

Bei der LDF werden nicht nur Zellbewegungen innerhalb des mikrovaskulären Gefäßbettes, sondern auch andere Zellbewegungen bei der Messung registriert, die erst bei völligem Erliegen der lokalen Blutversorgung innerhalb eines Gewebes nach einigen Minuten in der Fluxkurve sichtbar werden. Es handelt sich hierbei vorwiegend um die Brown'schen Bewegungen der Makromoleküle im Interstitium (Kernick et al. 1999), deren Messsignal als „*biologischer*

Nullwert“ (oder engl.: biological zero) bezeichnet wird. Er liegt über dem „Instrumenten-Nullwert“ (siehe 6.3.2.) und ist unter normalen Bedingungen gegenüber den Signalanteilen der sich bewegenden Blutzellen als nicht signifikant einzustufen (Perimed 1995).

(3) Flux-Zeit-Kurve

Auch die physiologischerweise auftretenden zeitlichen Schwankungen des mikrozirkulatorischen Flux lassen sich mit Hilfe der Laserdopplermessung erfassen. Die Messwerte werden dabei graphisch durch das Auftragen des Signals (in mV) gegen die Messzeit (in min oder sec) dargestellt.

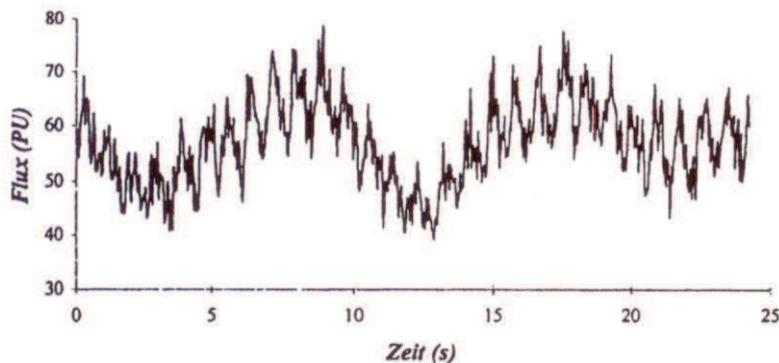


Abbildung 6-1: Flux-Zeit-Kurve

In der so entstehenden *Flux-Zeit-Kurve* lassen sich je nach Messort verschiedene, rhythmische Oszillationen („*fluxmotion*“ oder „*flow motion*“) unterschiedlicher Frequenz erkennen, die - wie wir heute aufgrund zahlreicher Studien wissen - jeweils auf unterschiedliche Faktoren wie z. B. die arterioläre Vasomotion (rhythmische Änderung des Arterioldurchmessers als Ausdruck lokaler, regulativer Adaption des Blutflusses an die Bedürfnisse der terminalen Strombahn), die pulssynchronen Blutdruckwellen, die respiratorischen Druckschwankungen in den Venen und Venolen, die intrinsische, myogene Aktivität und die extrinsische Aktivität hervorgerufen durch das autonome Nervensystem zurückgeführt werden können. Die Flux-Zeit-Kurve stellt also in ihrem zeitlichen Verlauf eine Überlagerung zahlreicher Schwingungen unterschiedlicher Frequenz und Amplitude dar, deren exakte Analyse im Detail sinnvollerweise nur computer-gestützt durch Frequenzhistogramme, Spektralanalysen oder autoregressives Modelling möglich ist (Bollinger, Hoffmann und Franzeck 1991; Hoffmann et al. 1992; Kvernmo et al. 1998). Die

hierdurch gewonnene Datenfülle stellt allerdings bezüglich ihrer Interpretation und Gewichtung innerhalb der Physiologie bzw. der Pathologie der Gewebsperfusion per se häufig ein Problem dar.

(4) Vorteile der Laser-Doppler-Fluxmetrie

Die Laser-Doppler-Fluxmetrie bietet gegenüber anderen Messverfahren zahlreiche Vorteile: Sie ist eine *nicht-invasive* Messmethode, die für den Probanden bzw. Patienten praktisch belastungsfrei ist. Durch die *Mobilität des Gerätes*, dem vergleichsweise schnellen Versuchsaufbau und dem gut zu vertretenden Kostenaufwand sind die Messungen *beinahe überall mit relativ geringem Aufwand* durchzuführen. Besteht eine gewisse Routine in der Benutzung des Messgerätes, ist seine *Handhabung unkompliziert*; der *Zeitaufwand* zwischen Intervention und Messbeginn *gering*. Dabei besteht ein wesentlicher Vorteil der Methode darin, dass die *Messwerterfassung kontinuierlich (real-time)* über längere Zeiträume möglich ist. Durch die hohe Abtastraten der Messwertgenerierung werden *ohne Verzögerung auch rasche Veränderungen* der Hautperfusion in Bezug auf die Änderungsgeschwindigkeit der Durchblutung *erfasst*. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit der *simultanen Messung* an verschiedenen Körperstellen, wobei bei der Anwendung an der Körperoberfläche gleichzeitig eine *hohe Gewebsspezifität* besteht, da ausschließlich die kutane Perfusion - und nicht etwa auch die der tiefergelegenen Schichten - bei der Messung erfasst wird (Saumet et al. 1988). Letztendlich bieten speziell entwickelte Softwareprogramme zusätzlich die Möglichkeit der *computergestützten Datenaufzeichnung und -verarbeitung*. Aufgrund all dieser Vorteile wurde die Laser-Doppler-Fluxmetrie bei dieser Arbeit als Messmethode zur Beurteilung der Mikrozirkulation der Haut ausgewählt.

6.1.2. Meßmethoden zur Einschätzung des vegetativen Nervensystem

Um die Beteiligung des autonomen Nervensystems an Vorgängen im menschlichen Körper genauer einschätzen zu können ergeben sich - neben dem direkten laborchemischen Nachweis der Katecholamine und ihrer Metabolite bzw. Abbauprodukte in Plasma und Urin - aus dessen neuronaler Aktivität und dessen Reflexantworten auch indirekte Nachweismöglichkeiten.

6.1.2.1. Überblick über gängige Messmethoden

Die Beobachtung der *Pupillenreaktion* auf Licht oder Dunkelheit mittels *Pupillometrie* ist mittlerweile ein erprobtes Verfahren zur Beurteilung des vegetativen Tonus eines Menschen (Rubin et al. 1985). Weiss man doch, dass die reflektorische Verengung der Pupille auf Lichteinfall über parasymphatische, efferente Fasern und die Pupillenerweiterung bei Dunkelheit größtenteils über sympathische Efferenzen gewährleistet wird.

Ebenso macht man sich die *Schweißbildung* zunutze, da die Aktivierung der Schweißdrüsen über sympathische Bahnen geregelt wird. Die Messung erfolgt zum Beispiel durch Erhöhung der Kerntemperatur um eine festgelegte Gradzahl. Die hierdurch induzierter Schweißsekretion kann anschließend entweder direkt mit einer *Jodstärkelösung* oder indirekt über einen, mit *Ninhydrin* getränkten Papierabdruck von Händen oder Füßen sichtbar gemacht und berechnet werden.

Auch die *Messung des elektrischen Hautwiderstandes* z. B. mit Hilfe eines Biotonometers macht Sinn, da das Schwitzen bei angelegtem Gleich- oder Wechselstrom zu einer Verminderung des elektrischen Hautwiderstandes führt, und so Erhöhung des Sympathikotonus repräsentiert.

Beim *Kaltwassertest*, bei welchem zum Beispiel der Unterarm für kurze Zeit in Eiswasser getaucht wird, werden die Kälte-, Schmerz- und Temperaturfasern stimuliert, die zur Aktivierung des *Sympathikus* mit begleitender Pupillendilatation führt (Appenzeller 1970, zitiert in Rubin 1985).

So einfach und wenig invasiv diese Methoden auch sind, so wenig praktikabel sind sie doch in Kombination mit der Doppleruntersuchung: entweder würden sie die Mikrozirkulation verändern (zunehmende Hautperfusion bei künstlich provoziertes Schwitzen) oder sie würden einen neuen Reiz setzen, der die Wirkung der KLD verfälschen könnte. Einzig die Biotonometrie erscheint geeignet für die Anwendungsbeobachtung einer KLD, und wurde bereits auch hierzu von Hutzschenreuther und Ehlers 1986 verwendet.

Wesentliche Determinanten des aktuellen Tonus des autonomen Nervensystems sind auch die *kardiovaskulären bzw. homöostatischen Reflexantworten*, die bei verschiedenen Provokationsmanövern durch Veränderungen der Pulsraten und/oder des systolischen und diastolischen Blutdrucks beobachtbar sind.

Verbreitet ist der *Kipptisch-Test*. Hierbei kommt es infolge des plötzlichen Lagewechsels vom Liegen zum Stehen (*Orthostase*) durch eine Abnahme des venösen Rückstroms zum linken Vorhof über eine Aktivierung der Barorezeptoren zu einer kurzen, initialen Hemmung des Vagus kommt. Anschließend ist die Aktivierung des Sympathikus allein für den auftretenden positiv inotropen und chronotropen Effekt am Herzen sowie für die Konstriktion der peripheren Arteriolen verantwortlich (Korner 1971, zitiert in Wollersheim et al. 1991). Die Messung des systolischen Blutdrucks kann dabei zur Beurteilung des sympathischen Tonus und die Veränderung der R-R-Intervalle im mitgeschriebenen EKG zur Abschätzung des parasympathischen Tonus verwendet werden (Bioardi et al. 1988) - wie in pharmakologischen Studien nachgewiesen werden konnte (Siegenthaler 1987).

Auch die Orthostasetests haben den großen Vorteil, dass sie überall und ohne großen technischen Aufwand durchführbar sind. Will man jedoch die Tests mit einer Laser-Doppler-Messung kombinieren, so würde allein schon der Positionswechsel das Fluxsignal beeinflussen und dessen Werte in ungewünschter Weise verändern.

Beim *Valsalva-Pressmanöver* (z. B. durch Blasen in ein Mundstück, das an ein Manometer angeschlossen ist) lassen sich durch die nach dem Pressen auftretenden Veränderungen der R-R-Abstände vor allem auf einen parasympathischen Einfluss zurückführen (Amery 1982). Ebenso sind die bei *tiefer Atmung* verstärkt auftretende respiratorische Sinusarrhythmie und die Verlangsamung des Herzschlags durch Druck auf den Augapfel (*Aschnertest*) parasympathisch bedingt, was ebenfalls mittels pharmakologischer Tests beweisen werden konnte (Bioardi et al. 1988, Havanka-Kanniainen et al. 1988).

6.1.2.2. Sinusarrhythmie und Herzfrequenz

Die wohl einfachste Art der Abschätzung sowohl der sympathischen als auch der parasympathischen Tonuslage läuft über die Beurteilung der Unregelmäßigkeit der normalen Herzschlagfolge (sog. *Sinusarrhythmie*) und der Herzfrequenz (Eckoldt 1984), die sich beide aus einer einfachen EKG-Aufzeichnung unter Ruhebedingungen ermitteln lassen.

Die im EKG als Sinusarrhythmie imponierende spontane Herzfrequenzvariabilität kann mathematisch unterschiedlich ausgedrückt werden. Am besten untersucht ist die von Eckoldt eingeführte durchschnittliche Differenz zweier aufeinanderfolgender Herzperiodendauer (HPD)

in ms, wobei der R-R-Abstand zwischen zwei Herzschlägen als hinreichend genaues Maß für die Abstände der Erregungsauslösung in den Schrittmacherzellen des primären Reizbildungszentrums gilt (Eckoldt 1984). Was das vegetative Nervensystem betrifft, wird die Sinusarrhythmie *allein durch den parasympatischen Anteil* bestimmt. Auch dies konnte mittels pharmakologischer Untersuchungen belegt werden, bei denen während einer sukzessiven Vagusblockade unter Gabe von Atropin ein exponentieller Abfall der Frequenzvariabilität zu verzeichnen war (Eckoldt und Pfeifer 1982).

Die Ermittlung der aktuellen Herzfrequenz erfolgt ebenfalls durch die Messung der R-R-Abstände zweier aufeinanderfolgender Herzschläge (HPD). Ihre Einstellung *geschieht sowohl durch den Sympathikus als auch durch den Parasympathikus*. Bei geringer Belastung überwiegt die Rücknahme des Parasympathikus gegenüber dem Sympathikus, der erst bei stärkerer Belastung zunehmend aktiv wird.

Wird nun ein Diagramm erstellt, bei welchem die Herzfrequenzvariabilität logarithmisch über der Herzfrequenz aufgetragen ist, so ergibt sich unter zunehmender Atropinisierung bei der Eintragung der Wertepaare (Herzfrequenz/ Sinusarrhythmie) eine Ausgleichsgerade, die von Eckoldt auch als *Vaguswirkungskurve* bezeichnet wird (siehe Abbildung 6-2).

Dabei können alle Veränderungen, die von einem Ausgangspunkt ausgehend zur Richtung dieser *Vaguswirkungskurve* parallel verlaufen, durch Erhöhung oder Erniedrigung des kardialen Vagotonus erklärt werden. An allen Veränderungen parallel der Abszisse ist der Vagus nicht beteiligt; sie entstehen durch Variation des Sympathikotonus oder anderer Einflüsse auf die Herzfrequenz, wie erhöhte Temperatur oder Katecholaminspiegel (Eckoldt 1984).

Aus dem so entstehenden „*Rasterdiagramm nach Eckoldt*“ lassen sich also semiquantitative Aussagen über die aktuelle Tonuslage ablesen bzw. Rückschlüsse darauf ziehen, welcher Teil des Vegetativums bei verschiedenen Provokationstests für Veränderungen der Herzfrequenz und der Frequenzvariabilität zuständig sind.

Aufgrund der Einfachheit dieses Verfahrens, das - kostengünstig und nicht-invasiv - letztlich nur die Ableitung eines Ruhe-EKG's und seine anschließende Auswertung erfordert und zudem keiner zusätzlichen Provokationsmanöver bedarf, wurde die Berechnung der Sinusarrhythmie

und der Herzfrequenz in der vorliegenden Arbeit zur Einschätzung der sympathischen und parasympathischen Tonuslage gewählt.

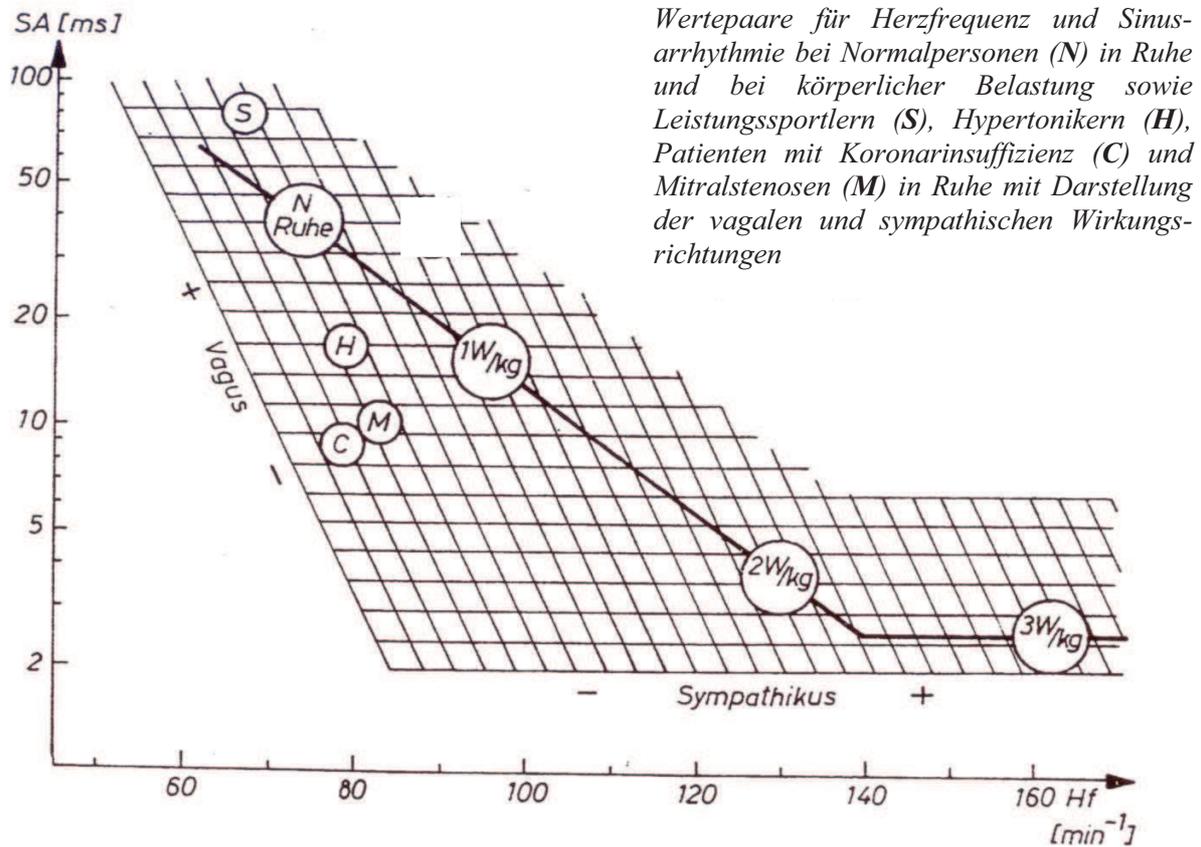


Abbildung 6-2: Rasterdiagramm nach Eckoldt mit Vaguswirkungskurve (modifiziert nach Eckoldt 1984)

6.2. Versuchspersonen

(1) Migränepatienten

Um ausreichend viele Patienten für unsere Studie gewinnen zu können, wurden zunächst sämtliche Patienten zur Information über unser Versuchsvorhaben angeschrieben, die in den zwei vorhergehenden Jahren wegen ihrer Migräne in der Abteilung für Naturheilverfahren in der Hufeland-Klinik in Bad Ems stationär behandelt worden waren und deren Wohnort nicht in allzu weiter Entfernung von der Klinik lag (max. 50 km Entfernung zwischen Wohnort und Klinik). Kurze Zeit später wurde in einem telefonischen Gespräch das Einverständnis der Patienten zur

Durchführung der Laserdoppleruntersuchung vor und nach einer KLD eingeholt und ein Termin in unserer Klinik vereinbart. Sämtliche erreichbare Patienten hatten bereits während ihres Aufenthaltes in der Klinik die KLD im Rahmen eines naturheilkundlichen Behandlungskonzeptes erhalten und waren gerne bereit, sich für Studienzwecke vor und nach einer KLD nicht-invasiv untersuchen zu lassen.

Die Diagnose der insgesamt 23 *Migränepatienten* war jeweils bereits vor den stationären Aufenthalten durch Vorstellung bei einem Neurologen entsprechend den IHS-Kriterien (definiert durch das Headache Classification Committee of the International Headache Society) erhoben worden.

Bei zwölf Patienten bestand eine Migräne mit Aura, bei elf ein Migräne ohne Aura. Bei neun Patienten zeigten sich die Schmerzen während der Attacken bevorzugt auf der linken Kopfseite, bei zwölf bevorzugt auf der rechten Seite und bei zwei Patienten konnte keine eindeutige Seitenzuordnung erfragt werden. Die untersuchte Gruppe bestand aus drei männlichen und 20 weiblichen Probanden im Alter zwischen 16 und 58 Jahren, wobei das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Messung $41,3 \pm 11,1$ Jahre betrug. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei $19,3 \pm 12,7$ Jahren. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung neurologisch unauffällig und ohne Kopfschmerzen.

Medikamente mit vasodilatierender Wirkung wurden von einer Patientin im Rahmen einer Hypertoniebehandlung (ACE-Hemmer) eingenommen. Zwei Patientinnen wurde wegen ihres Asthma bronchiale mit Beta-Sympathikomimetika behandelt. Bei einem männlichen Patient bestand im Rahmen seiner koronaren Herzerkrankung eine Betablocker-Therapie. Eine medikamentöse Anfallsprophylaxe wurde von keinem der Patienten durchgeführt.

(2) Kontrollgruppe zur Wirksamkeit der KLD

Zur *Kontrollgruppe* zählten 22 *gesunde Probanden*, von denen keiner an wiederholten Kopfschmerzattacken litt.

Die Gruppe bestand aus vier Männern und 18 Frauen, deren Durchschnittsalter $37,3 \pm 10$ Jahren (16 bis 57 Jahre) betrug und sich damit im Alter nicht signifikant von den Migränepatienten unterschied. An vasodilatierender medikamentöser Therapie bestand hier bei

drei Frauen eine ACE-Hemmer Therapie im Rahmen einer Hypertoniebehandlung; ein männlicher Proband nahm wegen supraventrikulärer Extrasystolen einen Betablocker ein.

(3) Vergleichsgruppe zum Vergleich „Auswirkungen der KLD“ versus „einfaches Ausruhen im Liegen“

Die *dritte Gruppe*, welche keine KLD erhielt und einfach nur vor und nach einer entsprechend langen Liegephase untersucht wurde, setzte sich aus *16 Probanden* zusammen, welche aus der gesunden Kontrollgruppe stammten. Es handelte sich hierbei um vier Männer und zwölf Frauen mit einem Durchschnittsalter von 37,3 +/- 8 Jahren (23 bis 51 Jahre). Bei einem Probanden bestand eine Betablockertherapie und bei einer Probandin eine ACE-Hemmer-Therapie.

6.3. Aufbau der Messvorrichtung

6.3.1. Messgeräte

(1) Laserdopplermessgerät

Die Laserdopplermessungen wurden mit einem Perifluxgerät der Firma Perimed (Stockholm, Schweden), dem PF 4001-2 Master (S/N:3466, Baujahr 1995) durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen 0,8 mW Helium-Neon-Laser, dessen Laserdiode Licht mit einer Wellenlänge von 780 nm aussendet. Das Gerät verfügt über zwei getrennte Messkanäle, wodurch simultane Messungen an zwei verschiedenen Körperarealen ermöglicht werden. Das Licht wird hierbei über zwei flexible Faseroptikkabel mit jeweils einer Sonde am distalen Ende zur Haut und wieder zurück geleitet.

Bei den Sonden handelte es sich um die Standardsonden Nr. 408 bestehend aus jeweils drei Fasern: einer afferenten, einer efferenten und einer stabilisierenden Faser ohne optische Funktion (Faserabstand: 0,25 mm; Faserdurchmesser: 0,125 mm). Die Sonden wurden durch sog. „Perifluxholder“ oder „Fingerdips“ (leichte, schwarze Plastikhalterungen, die durch doppel-seitige Kleberringe auf die Haut geklebt werden) über dem jeweiligen Messpunkt auf der Haut fixiert, wobei die Plastikhalterungen Messungen innerhalb einer Fläche von 5 mm Durchmesser

ermöglichten. Die Sondenköpfe waren nicht beheizt. Die Eindringtiefe des Laserstrahls in die Haut wurde vom Hersteller auf durchschnittlich 0,5 – 1 mm geschätzt.

Der Flux wurde in Perfusionseinheiten gemessen, wobei 1 PU dem analogen Messsignal von 10 mV entsprach. Die analogen Messwerte wurden mit Abtastfrequenz von 32 Hertz erfasst. Eine solch hohe Abtastrate ist notwendig, um Artefakte, wie sie z. B. durch Kabelbewegungen zustande kommen, in der Fluxkurve leicht als kurze, schmale „spikes“ identifizieren zu können, ohne dass diese in einem einfachen Anstieg des Fluxes untergehen.

Das Laserdopplergerät war über eine serielle Schnittstelle (RS 232) mit einem 486 Laptop verbunden, auf welchem durch Installierung der firmeneigenen Software (PeriSoft Version 5.10) die Messdaten simultan dargestellt und anschließend bearbeitet bzw. ausgewertet werden konnten (siehe 6.5.).

(2) Elektrokardiogramm (EKG)

Für die Erfassung der Herzfrequenz und der Sinusarrhythmie wurde ein 1-Kanal-EKG-Schreiber der Firma Siemens benutzt, wobei die EKG-Ableitung über Hautelektroden an der Brustwand erfolgte. Das registrierte *EKG* wurde anschließend mit einem Papiervorschub von 50 mm pro Sekunde über einen Messzeitraum von mindestens 100 aufeinanderfolgenden Herzaktionen aufgezeichnet.

6.3.2. Eichung und Vorbereitung des Messgeräts

Trotz der relativ stabilen Elektronik der Laserdopplergeräte werden regelmäßige Kalibrierungen und Eichungen der Geräte vom Hersteller empfohlen.

Die Kalibrierung des Dopplergeräts mit Festlegung der Nulllinie erfolgte mit dem firmeneigenen „Eichset“ (PF 1000 Calibration Device), welches die Firma seit Produktion des Periflux 4001 Master anbietet. Hierbei wird der Kopf des Laserlichtleitkabels zur Eichung zunächst in eine weiße Plasticscheibe (Polyäthylenkammer) mit einem Flux von 0 PU gesteckt und so der Nullabgleich bzw. der „Instrumenten-Nullwert“ (siehe 6.1.1.2.) erzielt.

Anschließend erfolgte die Kalibrierung des Geräts mit einer Eichlösung, die aus einer Aufschlammung von Latexpartikeln mit einem Flux von 250 PU +/- 5 PU (Perfusions Units) bestand. Der Flux entspricht dabei der Brownschen Bewegung der Latexpartikel in der Suspension, die vor Beginn der Kalibrierung zunächst gut geschüttelt und anschließend mindestens zwei Minuten stehengelassen worden war. Dabei wurde ein Temperaturbereich zwischen 20 °C und 24 °C eingehalten.

Die Eichung wurde jeweils am Morgen eines jeden Messtages, spätestens aber nach drei Messungen wiederholt bei unverändertem Messstandort und auch ansonsten unveränderten Messbedingungen. Auf die Einhaltung einer Aufwärmphase des Gerätes von mindestens einer Stunde vor jeder Messung wurde geachtet.

6.3.3. Messplatzaufbau

Für die Untersuchungen wurde ein abgelegener, ruhiger Raum zur Verfügung gestellt, in dem das kalibrierte Lasergerät (siehe oben) nach entsprechender Vorlaufzeit von ca. 60 Minuten vor jeder Untersuchung bereits funktionsbereit dastand. Die Raumtemperatur betrug bei allen Messungen zwischen 20 und 24 ° Celsius; es bestand zu keinem Zeitpunkt eine direkte Sonneneinstrahlung.

In der Mitte des Raums stand eine Massageliege, neben der das eben beschriebene Laser-Doppler-Gerät, der EKG-Schreiber und das Laptop aufgebaut waren. Dadurch bestand die Möglichkeit, die Messungen direkt im Anschluss an die KLD bzw. Ruhephasen ohne Zeitverzögerung durchführen zu können. Die EKG-Elektroden wurden an der Brustwand des liegenden Probanden befestigt und anschließend an das EKG-Gerät angeschlossen.

Die Plastikhalterungen für die beiden *Sondenköpfe* des Laserdopplers wurden an den folgenden Messorten am liegenden Patienten *positioniert* (siehe auch Abbildung):

- Linke Stirnseite, horizontal in der Mitte von innerem und äußerem Augenwinkel, vertikal in der Mitte von Haaransatz und Augenbraue (*Sonde 1*)
- Rechte Stirnseite, horizontal in der Mitte von innerem und äußerem Augenwinkel, vertikal in der Mitte von Haaransatz und Augenbraue (*Sonde 2*)

- Mittelglied des linken Zeigefingers, volarseitig (*Sonde 1*)
- Mittelglied des rechten Zeigefingers, volarseitig (*Sonde 2*)

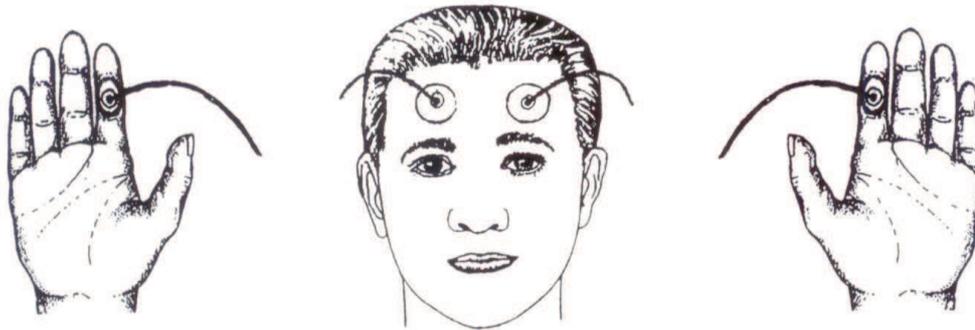


Abbildung 6-3: Sondenplatzierung an den Messpunkten an der Stirn und den Händen

Hierbei wurde bei sämtlichen Messungen die eine Sonde für Messungen auf der linken Körperhälfte (Sonde 1) verwendet und die andere für Messungen auf der rechten Körperseite (Sonde 2), was durch Markierungen an den beiden Sondenkabeln eingehalten werden konnte. Da nur zwei Sonden für vier Messorte vorhanden waren, wurden die Messungen an der Stirn vor bzw. nach den Messungen an den Fingern durchgeführt (siehe 6.4.).

Damit es während der Messung nicht durch einen versehentlichen Zug an den Kabeln zur Bewegung der Sonde kommen konnte, wurden die Kabel zu einer lockeren Schleife gelegt und mittels Klebestreifen auf der Haut an Stirn oder Unterarm fixiert.

6.4. Versuchsablauf

Nach einem Eingangsgespräch, bei welchem die Probanden noch einmal Zeit für Fragen hatten und ihnen der Messablauf erklärt wurde, konnten sie sich bequem auf die gepolsterte Massage- liege auf den Rücken legen und in liegender Position - die Arme in Herzniveau neben sich auf der Liege lagernd - mindestens 20 Minuten *akklimatisieren*. Dabei wurde ihnen auch erklärt, wie wichtig es ist, sich zu entspannen und speziell während der Messungen weder zu husten, noch zu

sprechen, noch die Sondenkabel zu bewegen, da bereits durch kleinste Körperbewegungen Artefakte entstehen könnten.

Während dieser Zeit wurden die EKG-Elektroden an der Brustwand befestigt und die Plastikhalterungen für die beiden Sondenköpfe des Laserdopplers an den bereits oben beschriebenen Messorten positioniert. Die späteren Laserdopplermessungen erfolgten dann jeweils über die beiden Sonden links und rechts simultan. Dabei wurden die erstellten Flux-Zeit-Kurven der Laserdopplermessungen über das Softwareprogramm Perisoft im Laptop zeitgleich visualisiert und zur späteren Überarbeitung gespeichert.

Nach der 20-minütigen Akklimatisationsphase begann dann erst die eigentliche Untersuchung: Nach dem Einstecken der Sonden in die Halterungen an der rechten und linken Stirnseite wurden die ersten Laserdopplermessungen durchgeführt. Diese wurde an beiden Stirnseiten simultan über mehr als vier Minuten aufgezeichnet. Gleichzeitig wurde das EKG aufgenommen und dabei eine EKG-Kurve von mindestens 100 Aktionen ausgedruckt. Anschließend wurden die beiden Sonden auf die Messpunkte an den Fingern umplatziert, wo wiederum rechts und links am Zeigefinger parallel für mindestens vier Minuten gemessen und aufgezeichnet wurde.

Dann wurde die KLD durchgeführt. Um die Richtigkeit der Ausführung der Lymphdrainage zu gewährleisten, wurde diese bei sämtlichen in der Studie aufgeführten Untersuchungen von derselben Physiotherapeutin durchgeführt, die schon jahrelange Erfahrung in dieser Behandlungsmethode besaß.

Während der KLD wurden die Klebehalterungen an der Stirn, die bei der Ausführung der KLD störend sein könnten, für die Zeit der Behandlung entfernt. Um jedoch den Messpunkt anschließend für die zweite Messung nach der Massage genau wiederzufinden, wurde die Position der Halterung jeweils vor dem Entfernen mit einem Stift auf der Haut markiert. Die Halterungen an den Fingern dagegen konnten belassen werden, da diese ja keinerlei Einfluss auf die Behandlung im Gesicht hatten.

Nach Beendigung der KLD wurden die beiden Lasersonden wieder parallel an den Fingern links und rechts in den belassenen Fingerdips platziert und vier Minuten lang die Laserdopplermessung durchgeführt. Gleichzeitig wurde wieder ein EKG aufgezeichnet, bei welchem wiederum ein Auszug von über 100 Herzaktionen ausgedruckt wurde. Nach Anbringen neuer Kleberinge auf den beiden markierten Stellen an der Stirn, Ankleben der Sondenhalterung und

Einstecken der beiden Sondenköpfe dort wurde zum Schluss noch einmal die Lasermessung für vier Minuten parallel auf beiden Stirnseiten aufgezeichnet.

Um einen Unterschied zwischen dem erholsamen (aber womöglich unspezifischen Effekt) auf das Vegetativum, den eine KLD zweifelsfrei auf den Patienten ausübt, und der erholsamen Wirkung einer Ruhepause, die durch einfaches Ausruhen im Liegen erzielt wird, hervorzuheben, erklärte sich ein Teil der gesunden Probanden dazu bereit, sich **noch einmal an einem anderen Tag** vorzustellen und untersuchen zu lassen. Es wurden dann derselbe Messablauf durchgeführt - diesmal jedoch ohne KLD:

Nach einer Akklimatisationsphase von mindestens 20 Minuten, in welchen der Proband auf der Massageliege lag, wurden die Laserdopplermessungen über mehr als vier Minuten an beiden Stirnseiten und parallel dazu die EKG-Aufzeichnung mit Ausdruck von 100 Herzaktionen gemacht. Dann wurde die Fluxmessung an den beiden Zeigefingern durchgeführt und im Laptop festgehalten. Anschließend lag der Proband weitere 30 Minuten mit dem Rücken auf der Liege, nahm dann in der letzten Phase für einige Minuten die Bauchlage ein (entsprechend der Lagerung bei einer KLD), und wurde wieder nach erneutem Positionieren in der Rückenlage nach wenigen Minuten mittels EKG und Doppleruntersuchungen an den Fingern und der Stirn gemessen.

Die folgende Tabelle soll kurz im Überblick den Messablauf darstellen:

Chronologischer Versuchsablauf	<i>Migränepatienten (Gruppe 1)</i>	<i>Kontrollgruppe (Gruppe 2)</i>	<i>Teil-Kontrollgruppe (Gruppe 3)</i>
Akklimatisation	<i>Akklimatisation</i>	<i>Akklimatisation</i>	<i>Akklimatisation</i>
1. Messung	<i>LDF und EKG</i>	<i>LDF und EKG</i>	<i>LDF und EKG</i>
<i>KLD oder Ruhe</i>	<i>KLD</i>	<i>KLD</i>	<i>Ruhe</i>
2. Messung	<i>LDF und EKG</i>	<i>LDF und EKG</i>	<i>LDF und EKG</i>

Tabelle 6-1: Dargestellt wird ein Überblick über den Versuchsablauf: *Im Prinzip wurde bei jeder Probandengruppe nach demselben Muster verfahren: Nach einer Akklimatisationsphase von 20 Minuten wurden die ersten Messungen mittels LDF an der Stirn rechts und links simultan und dann an den Zeigefingern rechts und links simultan durchgeführt. Gleichzeitig wurde ein EKG aufgezeichnet. Dann erhielten die Probanden die KLD (Migränepatienten und gesunde Kontrollgruppe) oder die Probanden lagen einfach für ca. 40 Minuten auf der Liege (ein Teil der gesunden Probanden). Im Anschluss hierzu wurden die zweiten Messungen gemacht, die vom Aufbau und in der Durchführung denen der ersten Messungen entsprachen.*
LDF = Laser-Doppler-Fluxmetrie; **KLD** = Kopflymphdrainage; **EKG** = Elektrokardiogramm

6.5. Datenanalyse

6.5.1. Auswertung der Flux-Zeit-Kurven

Nachdem die Flux-Zeit-Kurven der einzelnen vierminütigen Messungen auf dem Laptop gespeichert waren, wurden sie zunächst mit Hilfe des Perisoft-Programms auf artefaktbedingte Signale hin untersucht und ggf. überarbeitet: Dabei wurden die in der Fluxkurve sichtbaren Artefakte (plötzlich auftretende, hohe, aneinandergereihte spikes) mit einer in der Software integrierten Methode durch horizontale Linien ersetzt, wodurch eine Ausklammerung der Artefakte aus späteren Berechnungen ermöglicht wurde.

Anschließend wurde als ein Maß für die mittlere Größe der lokalen Durchblutung der Mittelwert der Fluxkurve über den Messzeitraum (**mean**) computergestützt berechnet. Dabei handelte es sich um das arithmetische Mittel aller Messwerte einer Fluxkurve, deren Amplituden sich auf den kalibrierten „Instrumenten-Nullwert“ bezogen (siehe Abbildung 6-4).

Zu jedem Mittelwert (**MW**) wurde auch die dazugehörige Standardabweichung (**SD**) ermittelt.

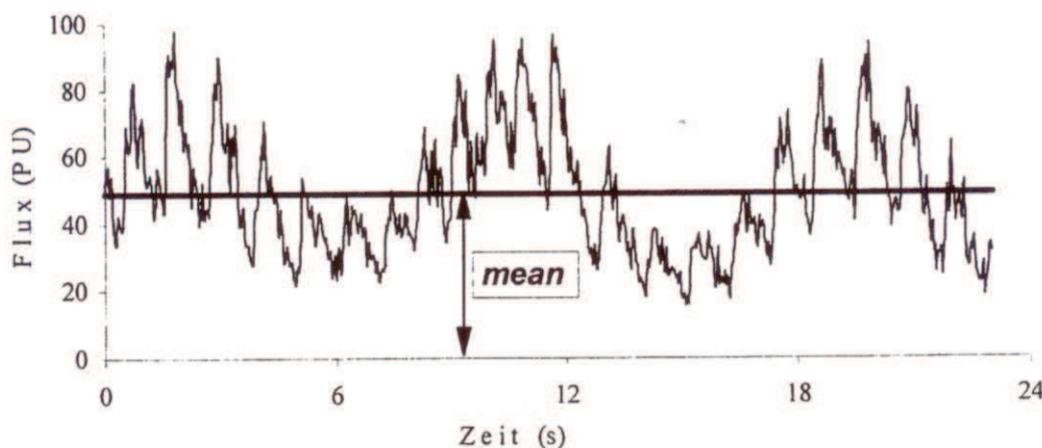


Abbildung 6-4: Mittelwert (mean) der Flux-Zeit-Kurve

6.5.2. Auswertung der EKG-Ableitung

Die Ausmessung der EKG-Aufzeichnung erfolgte zunächst manuell über einen Messzeitraum von 100 aufeinanderfolgenden Herzaktionen, womit der Vorgabe von mindestens 50 aufeinanderfolgenden Herzaktionen für eine zuverlässige quantitative Angabe über die vorliegende Sinusarrhythmie in ausreichendem Maße Folge geleistet wurde (Eckoldt 1984).

Nach Streichung von Störimpulsen oder Extrasystolen wurde die Auswertung mit der Berechnung der einzelnen Herzperiodendauern (HPD) in cm begonnen und deren Mittelwert (mittlere HPD) berechnet. Die R- zu R-Abstände wurden dabei auf 0,5 mm genau ermittelt. Anschließend wurden die Differenzen der aufeinanderfolgenden HPD (HPD-Differenz) in cm und anschließend deren Mittelwert (mittlere HPD-Differenz) berechnet.

Bei einem Papiervorschub von 50 mm pro Sekunde (entsprechend 3000 mm/min oder 300 cm/min) ergab sich dabei für die Ermittlung der *Herzfrequenz (HF)* eines Probanden folgende Gleichung:

$$HF \left[\frac{\text{Schläge}}{\text{min}} \right] = \frac{300 \left[\frac{\text{cm}}{\text{min}} \right]}{\text{mittlere HPD} [\text{cm}]} = \frac{300}{\text{mittlere HPD}} \left[\frac{1}{\text{min}} \right]$$

Der Wert der *Sinusarrhythmie (SA)* eines Probanden wurde folgendermaßen mit der Einheit [ms] berechnet:

$$SA [\text{ms}] = \frac{\text{mittlere HPD} - \text{Differenz} [\text{cm}]}{5 \times 1000 \left[\frac{\text{cm}}{\text{ms}} \right]} = \frac{\text{mittlere HPD} - \text{Differenz}}{5 \times 1000} [\text{ms}]$$

Anschließend wurden mit Hilfe des Statistik Programms PC-Statistik die Mittelwerte (**MW**) (arithmetisches Mittel) der Herzfrequenz und der Sinusarrhythmie pro Probandengruppe mit dazugehöriger Standardabweichung (**SD**) ermittelt.

Um die vegetativen Veränderungen besser visualisieren zu können, wurden die sich ergebenden Wertepaare (mittlere Herzfrequenz ; mittlere Sinusarrhythmie) zuletzt noch im *Rasterdiagramm nach Eckoldt* (siehe 6.1.2.2.) für die verschiedenen Gruppen per Hand eingetragen.

6.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung sämtlicher Daten erfolgte computergestützt mit Hilfe des Programms PC-Statistik Version 4.0. Dabei beruhen die dargestellten Ergebnisse auf einem Vergleich von Mittelwerten und Standardabweichungen der oben beschriebenen Parameter als Indikator für eine Veränderung der kutanen Zirkulation und des Vegetativums.

Normalverteilungen wurden mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow Tests vom Programm ermittelt. Da jedoch eine Normalverteilung nicht immer nachweisbar war, wurden parameterfreie Tests eingesetzt:

- Für unverbundene (oder unabhängige) Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Wilcoxon-Test verwendet (Vergleich von Messwerten zwischen zwei Probandengruppen),
- für mehrere unverbundene (oder unabhängige) Stichproben der Kruskal-Wallis-Test (Vergleich von Messwerten zwischen mehr als zwei Probandengruppen),
- und für verbundene (oder abhängige) Stichproben der Friedmantest (Vergleich der Messdaten vor und nach KLD innerhalb einer Probandengruppe; Unterschiede zwischen den Messwerten in Bezug auf den Messort innerhalb einer Probandengruppe).

Sofern nicht anders angegeben, galten Unterschiede bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ als signifikant.

Zusätzlich ermöglichte das Programm die Analyse von Korrelationen (means of analysis bezüglich Spearman) und die Berechnung von Regressionsgeraden.

6.7. Methodenkritik

Nachdem in der vorliegenden Arbeit bewusst der Versuch unternommen wurde, wissenschaftliches, standardisiertes Arbeiten mit einer möglichst praxisnahen Versuchsdurchführung und -auswertung in Einklang zu bringen, konnten einige Einfluss- und Störfaktoren nicht umgangen werden. Da sie jedoch in der Interpretation der Ergebnisse nicht unberücksichtigt bleiben sollen, wird in folgendem auf sie eingegangen werden.

6.7.1. Probanden

Da es sich bei unseren Probanden um eine heterogene Gruppe Erwachsener (7 Männer, 6 Frauen) verschiedenen Alters (16 bis 58 Jahre) handelt, könnte sich hieraus ein Variabilitätsfaktor für die kutane Mikrozirkulation ergeben.

Bisher haben sich allerdings bei kutanen Laserdopplermessung weder signifikante *altersbezogene* Unterschiede noch generell *geschlechtsspezifische* Unterschiede im Ruheflux nachweisen lassen (Huether und Jacobs 1986; Bircher et al. 1993).

Bezüglich der kardialen vegetativen Innervation sind altersbezogene Umstellungen bekannt. So nimmt die sympathische Aktivität mit dem Alter ab (Eckoldt 1984) während die vagale Herzbeeinflussung zunächst bis zum sechsten Lebensjahr steigt und danach erst wieder abfällt (Eckoldt 1984). Ebenso zeigt die spontane Frequenzvariabilität der Herzaktionen in der Normalbevölkerung bei älteren (>23 Jahre) Personen einen niedrigeren Wert als bei jüngeren Personen (<22Jahre), so dass der Vergleich älterer Gruppen mit jüngeren Gruppen zu verfälschten Ergebnissen führen könnte (Havanka-Kanniainen et al. 1988). Auch weisen *Sportler* eine deutlich höhere Sinusarrhythmie auf als Untrainierte (Siegenthaler 1987).

Da jedoch die Probandengruppen altersbezogen relativ gleich verteilt sind und sich kein Leistungssportler darunter befand, dürfte dies im Vergleich der beiden Gruppen zu keiner Fehleinschätzung der Ergebnisse führen.

Was die *Einnahme vasoaktiver Medikamente* betrifft, so wurde lediglich von einem Patienten Betablocker mit einer bekanntermaßen negativ chronotropen und antiarrhythmischen Wirkung und von zwei Patienten Beta-Sympatikomimethika mit der entgegengesetzten Wirkung eingenommen.

Nebenerkrankungen wie pAVK, Diabetes mellitus oder systemische Sklerodermie, bei welchen ein verändertes Verhalten der Hautdurchblutung bei Laserdopplermessungen bekannt ist (Hoffman et al. 1992), bestanden bei keinem der Probanden.

6.7.2. Messtechnik

Validierungsstudien mit etablierten Methoden zur Messung der Hautdurchblutung belegen laut Hoffmann et al. (1992) zwar eine gute bis sehr gute lineare Korrelation zwischen Laser-Doppler-Flux und der bei Venenverschlussplethysmographie und Isotopenclearance gemessenen Perfusion, doch zeigt sich hierbei eine z. T. erhebliche *inter- und intraindividuelle Variabilität*. Diese ist *als Ausdruck der physiologischerweise inhomogenen, mikrozirkulatorischen Gefäß- und Flussverhältnisse* sowie der unterschiedlichen optischen Verhältnisse im jeweiligen Mess-

volumen zu sehen, was vor allem bei Punktmessungen zu signifikanten Veränderungen führen kann (Tenland et al. 1983).

Die *hohe Korrelation, die zwischen Laser-Doppler-Flux-Kurve und der Architektur des darunterliegenden mikrovaskulären Gefäßbettes* tatsächlich besteht, wurde von Braverman et al. durch Laser-Doppler-Messungen kombiniert mit einer anschließenden Biopsie näher beleuchtet (Braverman et al. 1990). Relativ niedrige und flache Fluxkurven mit minimaler pulsativer Aktivität entsprachen dabei Arealen mit vorwiegend kapillären und postkapillären Gefäßabschnitten; hohe Fluxkurven mit großer pulsativer Aktivität wurden über Arealen mit aufsteigenden Arteriolen oder deren unmittelbarer Äste gemessen.

Diese inhomogene Perfusion des oberflächlichen Gefäßnetzes zeigt sich auch deutlich auf den Aufnahmen, die mit einem *Laser-Doppler-Imager (LDI)* gemacht werden. Dabei handelt es sich um ein kameraähnliches Gerät, das Hautareale von bis zu 12 x 12 cm mit einer Lasersonde abtastet, um aus den Fluxsignalen ein lokales Durchblutungsbild erstellen zu können, welches schließlich auf einem Computermonitor zu betrachten ist (Wardell et al. 1994). Die gewonnenen Bilder zeigen ein Perfusionsmuster, das aus Inseln mit hoher Signalstärke (also hoher Perfusion) besteht, die jeweils von Gebieten niedrigerer Signalstärke (also niedrigerer Perfusion) umgeben sind. Interessanterweise bleibt das Muster auch im zeitlichen Verlauf bestehen, selbst wenn dabei die Inseln mit hoher Perfusion in ihrer Größe und Gestalt dynamischen Schwankungen unterworfen sind. Dies lässt darauf schließen, dass die *vaskuläre Mikrozirkulation nicht hauptsächlich von dynamischen Schwankungen abhängig ist* (Wardell et al. 1994).

Um die genaue Einhaltung des Messpunktes bei aufeinanderfolgenden Punktmessungen gewährleisten zu können, wurden bei unserer Untersuchung die Messpunkte an der Stirn genau markiert, bevor man die im Massagegebiet liegenden Sonden samt Halterungen zur korrekten Massageausführung zunächst entfernte, um sie nach der KLD wieder präzise zu positionieren. An den Fingern konnten die Sondenhalterungen während der Messung belassen werden, da die Messstellen ja nicht ins Behandlungsgebiet mit einbezogen waren.

Darüber hinaus wurden bei unseren Messungen bezüglich der Wirkung einer KLD vorwiegend vergleichende Messungen (vor und nach KLD) diskutiert, nachdem der *Flux* - wie oben erwähnt - *als relative Messgröße* des mikrovaskulären Flusses zu verstehen ist.

Auch der *biologische Nullwert* (*engl. biological zero, BZ*) kann unter Umständen bei der Laserdopplermessung einen weiteren Variabilitätsfaktor darstellen. Er ist wohl vor allem auf die Brown'schen Bewegungen der Makromoleküle im Interstitium zurückzuführen (Kernick et al.

1999) und wird als flussunabhängige Zellbewegung von der Messsonde als Teil des Laser-Dopplersignals bei völligem Sistieren des Blutflusses miterfasst (siehe 6.1.1.2.). Er kann bei der Laser-Doppler-Fluxmetrie dadurch am lebenden Menschen ermittelt werden, indem zunächst proximal des Messpunktes eine Manschette auf einen Wert, der mindestens 25 mmHg über dem systolischen Blutdruckwert liegt, aufgeblasen wird. Nachdem die arterielle Versorgung des jeweiligen Hautareals auf diese Weise für mindestens drei Minuten blockiert wird, stellt sich dann anschließend die Fluxkurve auf das Signal des biologischen Nullwertes ein.

Aus methodischen Gründen ist dies jedoch nicht immer machbar. Befinden sich z. B. die Messpunkte an einer anatomisch ungünstigen Lage, wie z. B. im Kopfbereich (wie bei unseren Messungen im Stirnbereich), dann ließe sich ein entsprechendes Blockieren des arteriellen Zustroms über mehrere Minuten lediglich durch das Anlegen einer Manschette im Halsbereich bewerkstelligen. Dies kann natürlich nicht in Erwägung gezogen werden.

Der biologische Nullwert variiert intraindividuell in Abhängigkeit von Anatomie und Perfusion im jeweiligen Messvolumen. Abbot und Beck stellten fest, dass der relative Anteil des BZ am Ruhefluxsignal in Hautarealen mit niedrigem Flux (weniger Perfusion, wenig Arteriolen, nicht-thermoregulatorisch wirksam) in kalten Räumen (15 – 17 °C Außentemperatur) am höchsten ist (59 – 83%); und dass umgekehrt der relative Anteil des BZ in Hautarealen mit hohem Flux in warmen Räumen (25 – 27 °C) am niedrigsten ist (5 – 10%). Die Messungen wurden an gesunden Probanden, an älteren Probanden ohne pAVK und Probanden mit pAVK am Knöchel und am Zehenballen durchgeführt, wobei der hohe Anteil des BZ am Ruheflux von ca. 80% dabei bei den älteren Patienten mit pAVK (65 +/- 5,5 Jahre) am Knöchel ermittelt wurde. Als hierfür verantwortlich wurde vor allem die nur mäßige Zunahme des BZ bei einem Temperaturanstieg im Vergleich zum Ruheflux gesehen, der vor allem in Arealen mit thermoregulatorischer Wirksamkeit massiv auf Wärmeapplikation reagierte (Abbot und Beck 1993).

Unter pathologischen oder schlechten Perfusionsbedingungen kann also der biologische Nullwert durchaus einen hohen Anteil am Ruhefluxsignal ausmachen. Dann ist die Ermittlung des BZ – wenn überhaupt möglich - und seine Subtraktion vom Fluxwert als durchaus sinnvoll zu erachten (Hoffmann 1992; Abbot und Beck 1993; Kernick et al. 1999).

Nachdem bei unseren Messungen nur Probanden ohne pathologische Gefäßveränderungen bei normalen Raumtemperaturen untersucht wurden und die zweite Perfusionsmessung im volaren Fingerbereich gemessen wurde, der reich mit AV-Anastomosen versorgt ist und deshalb eine gute Perfusion mit hohem Fluxsignal aufweist, ist der Anteil des BZ am Fluxsignal als nicht

signifikant einzuschätzen (Perimed 1995), weswegen hier auf die Ermittlung des biologischen Nullwertes verzichtet werden konnte.

Da die kutane Perfusion vor allem an Hautarealen, die reich an thermoregulatorisch-wirksamen AV-Anastomosen sind, eine *deutliche Temperaturabhängigkeit* aufweist, könnte sich auch hieraus ein weiterer Variabilitätsfaktor für die *Messung des Fluxsignals* ergeben.

Dabei ist generell beim Aufheizen der Haut nach einer gewissen Zeit ein Anstieg des basalen Fluxes zu verzeichnen (Wardell et al. 1994), so wie es durch Abkühlen der Haut zu einem Absinken des Fluxsignals kommt. Der Einfluss, den die Umgebungstemperatur dabei auf das Fluxsignal ausübt, wurde bereits über der Fingerbeere und der großen Zehe untersucht. Dabei hatte bei einer Raumtemperatur zwischen 17 und 28°C die Umgebungstemperatur wenig Einfluss und der Flux blieb relativ stabil (Hatanaka et al. 1984 zitiert in Bircher et al. 1993).

Achtet man nun – wie das auch bei unseren Messungen der Fall war - auf eine entsprechend lange Adaptationsphase des Probanden von ca. 20 bis 30 Minuten und auf stabile Raumbedingungen (unveränderte Luftfeuchtigkeit, keine Zugluft) mit normalen Temperaturen, dann sollte der Einfluss der Außentemperatur auf die kutane Perfusion fast vollständig eliminiert sein (Bircher et al. 1993).

Konstante Temperaturen im Messbereich der Lasersonden lassen sich übrigens auch mit Hilfe beheizbarer Sondenhalterungen schaffen, die von der Firma PERIMED zur konstanten Erwärmung des Messortes auf Werte zwischen 26 und 44 °C empfohlen werden. Doch entschieden wir uns bei unseren Messungen gegen eine künstliche, lokale Erhitzung des Messvolumens, um - bei natürlicher, unveränderter Ausgangslage - eine dem Normalverhalten möglichst nahekommende Reagibilität der Mikrozirkulation zu erhalten.

6.7.3. Messdurchführung

Da alle Messungen am bequem auf dem Rücken liegenden Probanden mit seitlich auf der Liege ruhenden Armen durchgeführt wurden, fielen bei unseren Messungen Fluxveränderungen, wie sie durch *Positionsänderungen* hervorgerufen werden können (Seifert et al. 1988; Wollersheim et al. 1991), nicht ins Gewicht.

Zudem wurden sämtliche KLD von *derselben Physiotherapeutin* durchgeführt, die schon jahrelange Erfahrung in dieser Behandlungsmethode besaß. Auf diese Weise wurde eine standardgemäße Durchführung der Kopflymphdrainage auf gleichbleibend hohem Niveau gewährleistet, ohne dass das Risiko falscher Messergebnisse aufgrund einer nicht sachgemäßen Massagetechnik eingegangen werden musste.

6.7.4. Datenaufzeichnung

Natürlich kommt es selbst bei sorgfältiger Messdurchführung zu *Artefakten* in der Messaufzeichnung, worunter jede aufgezeichnete Schwankung des Messsignals verstanden wird, die nicht durch physiologische Veränderung entsteht.

Bei Messungen mit dem Laser-Doppler-Gerät kommen sie während der Messung vor allem durch abrupte Bewegungen mit dem Lichtleitkabel zustande. Diese bewegungsabhängigen Artefakte sind bei entsprechend hoher Abtastrate als hohe, eng-aneinandergereihte Spikes zu erkennen.

Diese wurden bei der Laserdopplermessung mit Hilfe einer im PeriSoft-Programm enthaltenen Methode nachträglich überarbeitet, mit welcher artefaktverzerrte Kurvenabschnitte durch einfache horizontale Linien ersetzt werden können. Dies führt natürlich zu einer kompletten Ausklammerung der Artefakte aus den späteren Berechnungen des mittleren Fluxwertes.

Auch bei den EKG-Aufzeichnungen handelte es sich vor allem um bewegungsabhängige Artefakte, die jedoch bei der Auswertung mit dem bloßen Auge leicht durch ein Abweichen der Kurve vom ruhigen, regelmäßigen Verlauf zu erkennen waren. Zudem traten sie noch seltener als bei den Dopplermessungen auf, da sie höchstens durch Husten oder Räuspern ausgelöst wurden. Muskelzittern kam in der angenehmen, lockeren Atmosphäre bei warmen Raumtemperaturen nicht vor. Für die Frequenzberechnungen und die Sinusarrhythmie wurden diese Artefakte ausgeklammert.

Spontane Intensitätsschwankungen des Helium-Neon Lasers, wie sie kurz nach dem Einschalten des Lasers auftreten, wurden durch eine genügend lange Aufwärmphase von einer Stunde umgangen.

7. Ergebnisse

7.1. Vergleich zwischen Migränepatienten und Gesunden vor KLD

7.1.1. Untersuchung des vegetativen Tonus vor KLD

(1) Vergleich von Herzfrequenz und Sinusarrhythmie zwischen Migränepatienten und Gesunden

Um die vegetative Ausgangslage von Migränepatienten und Gesunden vergleichen zu können, wurden zu Beginn die Herzfrequenz und die Sinusarrhythmie miteinander verglichen. Die einzelnen Werte hierzu sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt, wobei die Durchschnittswerte mit Standardabweichungen von Migränepatienten und Gesunden angegeben sind:

	Migränepatienten (n = 23)	Gesunde (n = 22)
Herzfrequenz (Schläge/min)	64,83 +/- 9,55	70,26 +/- 13,49
Sinusarrhythmie (ms)	27,42 +/- 13,59	28,27 +/- 14,74

Tabelle 7-1: Herzfrequenz und Sinusarrhythmie bei Migränepatienten und Gesunden vor KLD

Dabei zeigten sich *keine signifikanten Unterschiede* zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Herzfrequenz und der Sinusarrhythmie - wenn auch die Migränepatienten eine etwas niedrigere Herzfrequenz und eine etwas niedrigere Sinusarrhythmie aufwiesen als die Gesunden (siehe auch Abbildung 7-1).

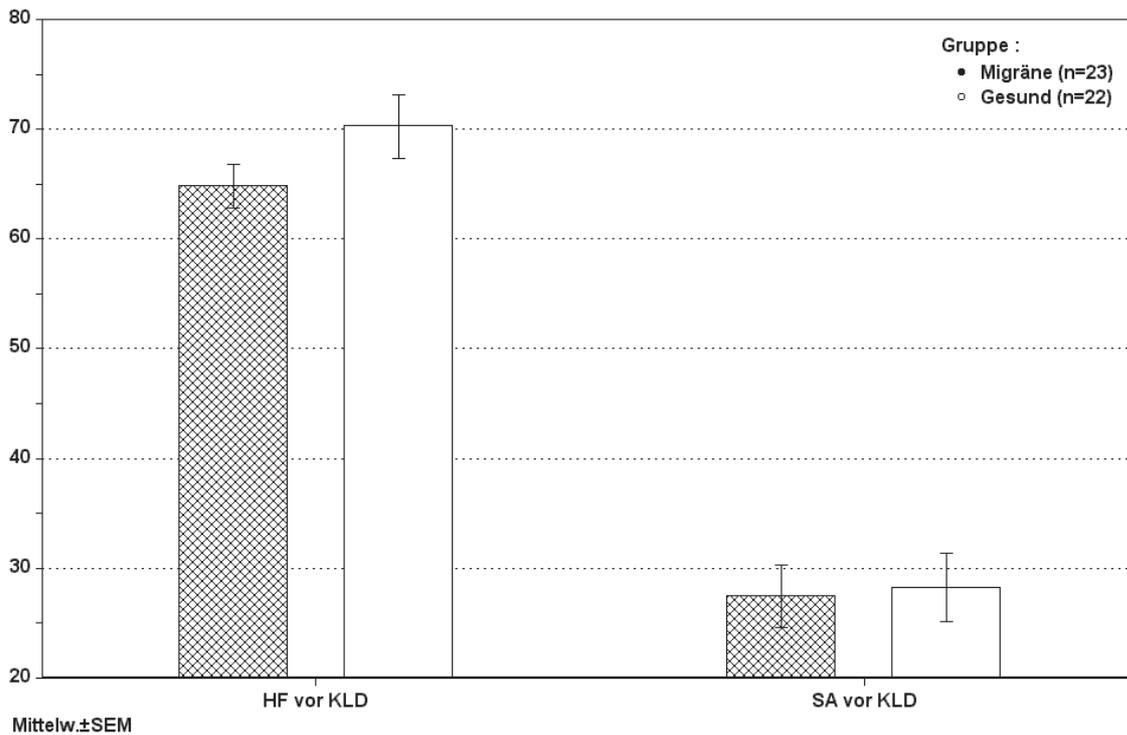


Abbildung 7-1: Vergleich der Ausgangswerte von Herzfrequenz (HF) und Sinusarrhythmie (SA) von Migränepatienten (n = 23) und Gesunden (n = 22) vor KLD

7.1.2. Untersuchung der Hautdurchblutung vor KLD

(1) Vergleich der Mittelwerte der Fluxmessung an Stirn und Fingern vor KLD

Neben der vegetativen Ausgangslage der Probanden wurde auch ihre Ausgangslage in Bezug auf die Hautdurchblutung an den Fingern und an der Stirn untersucht. Hierbei wurde als Maß für die Durchblutung der Mean-Flux der Laserdoppler-Kurven herangezogen. Die sich hierbei ergebenden Werte - angegeben in Mittelwerten und deren Standardabweichungen – sind in folgender Tabelle aufgeführt.

	Migränepatienten (n = 23)	Gesunde (n = 22)
Mean-Flux am Finger li (PU)	86,37 +/- 49,55	74,41 +/- 54,12
Mean-Flux am Finger re (PU)	95,26 +/- 66,05	87,75 +/- 66,06
Mean-Flux an Stirn li (PU)	37,50 +/- 20,86	47,64 +/- 43,01
Mean-Flux an Stirn re (PU)	36,97 +/- 18,44	51,70 +/- 43,06

Tabelle 7-2: Hautdurchblutungswerte der Migränepatienten und der Gesunden vor KLD

Hierbei zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Stirn- und Fingerdurchblutung innerhalb der Gruppen, der *bei den Migränepatienten sogar durchwegs mit $p < 0,01$ signifikant* war. *Bei den gesunden Probanden* allerdings waren die Unterschiede *nicht mehr* an allen Messpunkten *so deutlich* zu sehen: Die Fluxwerte zwischen Finger und Stirn wichen zwar innerhalb einer Körperseite ($p < 0,01$) und zwischen dem rechten Finger und der linken Schläfe ($p < 0,05$) ebenfalls signifikant voneinander ab, doch zeigte der Fluxwert zwischen dem linken Finger und der rechten Stirn keine signifikante Abweichung mehr (siehe Abbildung 7-2).

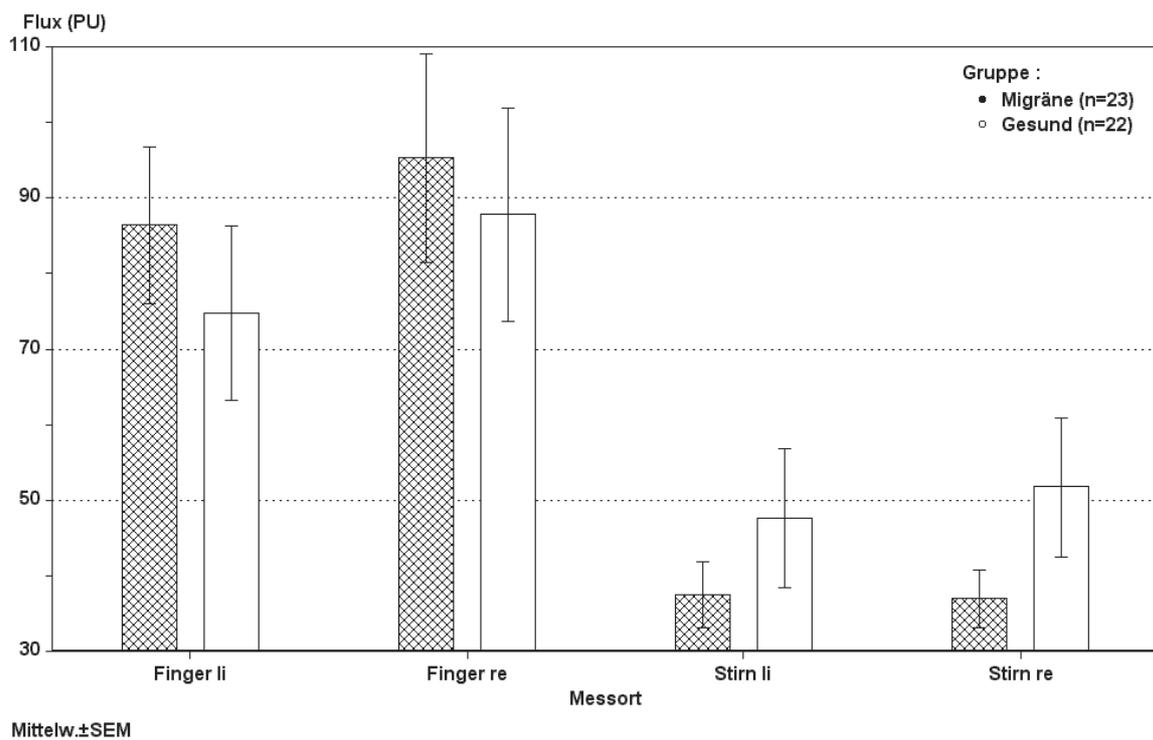


Abbildung 7-2: Vergleich der Ausgangswerte der Mean-Flux-Mittelwerte (PU) bei Migränepatienten ($n = 23$) und Gesunden ($n = 22$) an verschiedenen Messorten vor KLD

Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen konnte *in Bezug auf den jeweiligen Messort kein signifikanter Unterschied* der Mittelwerte der Fluxkurven gefunden werden.

Es bestand bei den Migränepatienten lediglich ein diskret erhöhter Fluxwert an den Fingern und ein leicht erniedrigter Fluxwert an der Stirn gegenüber der Kontrollgruppe.

(2) Vergleich der Hautdurchblutungsmessungen auf der betroffenen und nicht-betroffenen Kopfschmerzseite bei Migränepatienten

Da bei Migränepatienten häufig während der Attacke ein einseitiger Kopfschmerz verbunden mit einer einseitiger Vasodilatation der intra- und extracerebralen Gefäße auftritt, wurde die Überlegung einer generalisiert auftretenden Seitendifferenz der Durchblutung, speziell der Hautdurchblutung, gemacht und die Patienten auf eine möglichen Seitendifferenz der Hautdurchblutung hin untersucht.

Hierbei fanden sich allerdings neben dem bereits oben erwähnten signifikanten Durchblutungsunterschied zwischen den Fingern und der Stirn *keinerlei relevante Unterschiede* der Mean-Flux-Werte zwischen der während einer Attacke vom Kopfschmerz betroffenen Seite und der nicht-betroffenen Seite (siehe Abbildung 7-3).

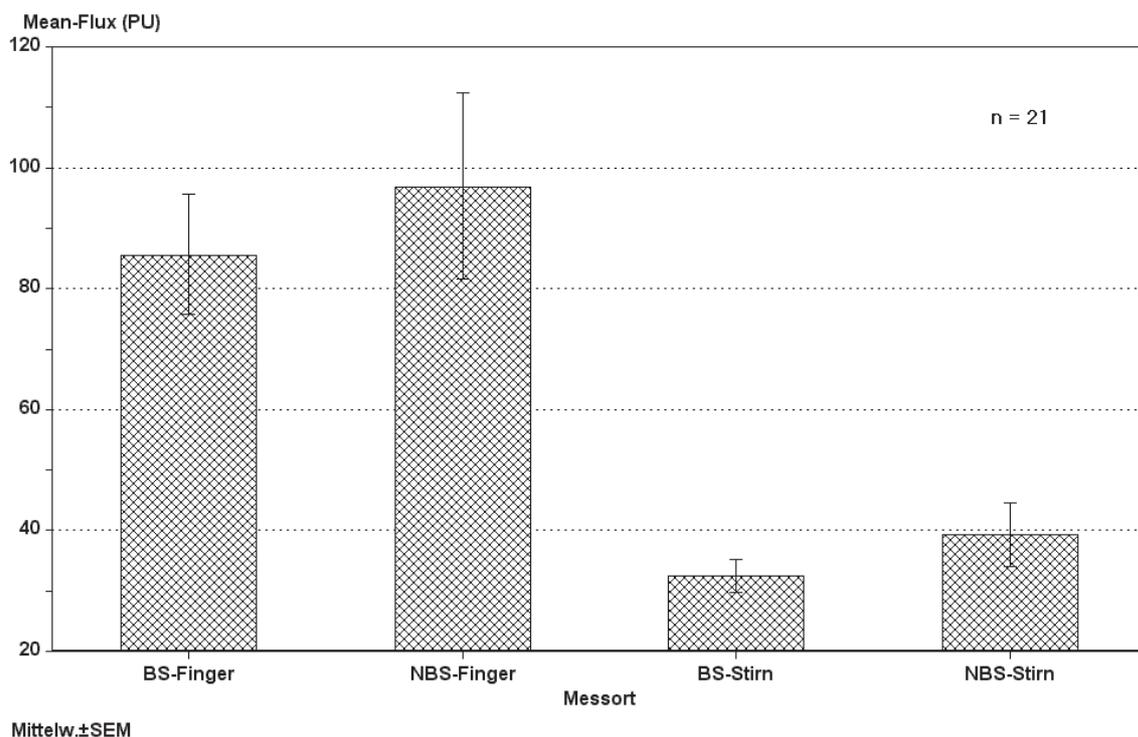


Abbildung 7-3: Seitenvergleich der Mean-Flux-Werte an den Fingern und an der Stirn bei Migränepatienten (n = 21) auf der - bei den Attacken - vom Kopfschmerz betroffenen Seiten (BS) und der vom Kopfschmerz nicht-betroffenen Seite (NBS)

Dennoch war ein erniedrigter Fluxwert auf der bei einer Migräneattacke betroffenen Seite gegenüber der bei einer Migräneattacke nicht-betroffenen Seite sowohl an Stirn als auch an den Fingern erkennbar.

(3) Lineare Korrelation zwischen Herzfrequenz und Hautdurchblutung

Da ein physiologischer Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Hautdurchblutung aus verschiedenen Gründen bestehen könnte (erhöhtes kardiales Schlagvolumen geht mit einer erhöhten Hautdurchblutung einher; erhöhte Hautdurchblutung führt durch Versacken des Blutes in der Peripherie zu einer erhöhten Herzfrequenz; erniedrigte Hautdurchblutung in den Akren führt durch Zentralisierung des Blutkreislaufs zu einer erhöhten Herzfrequenz) wurde die Korrelation zwischen Herzfrequenz und Hautdurchblutung bei den Migränepatienten und der gesunden Kontrollgruppe untersucht.

Dabei konnte jedoch sowohl bei den Migränepatienten als auch bei den gesunden Probanden *keine lineare Korrelation (weder negativ noch positiv) zwischen der Herzfrequenz und der mittleren Hautdurchblutung* an den Mittelfingern oder an der Stirn gefunden werden (auch nicht nach KLD).

7.2. Wirkung der KLD auf das Vegetativum

Um die Wirkung der KLD auf das Vegetativum ermitteln und die Unterschiede zwischen den Migränepatienten und den gesunden Probanden verdeutlichen zu können, wurde zunächst die Herzfrequenz innerhalb der einzelnen Gruppen betrachtet, bevor diese dann miteinander verglichen wurden. Anschließend wurde in gleicher Weise mit den Werten der Sinusarrhythmie verfahren.

7.2.1. Wirkung der KLD auf die Herzfrequenz

(1) Wirkung der KLD auf die Herzfrequenz bei den Migränepatienten

Vergleicht man die Werte der Herzfrequenz (HF) vor der KLD mit denen nach KLD, so zeigte sich in der Gruppe der Migränepatienten *ein Abfall der Herzfrequenz* von durchschnittlich 64,83 +/- 9,55 Schläge/min auf 60,22 +/- 8,47 Schläge/min, der sich als *signifikant* ($p = 0,0002$) erweist. Diese Veränderung soll in Abbildung 7-4 dargestellt werden.

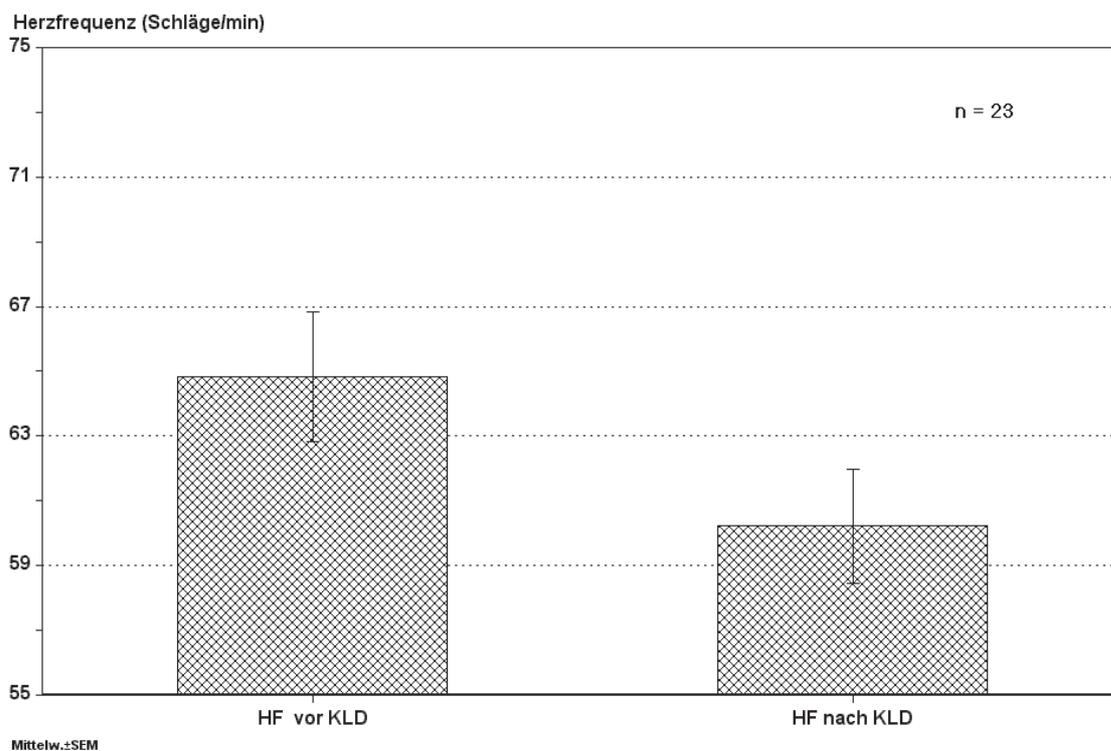


Abbildung 7-4: Herzfrequenz (HF) vor und nach KLD bei den Migränepatienten (n = 23)
Der Abfall der Herzfrequenz ist signifikant.

(2) Wirkung der KLD auf die Herzfrequenz bei den Gesunden

Auch innerhalb der Gruppe der Gesunden zeigte sich nach KLD im Vergleich zur Ausgangslage ein *signifikanter Abfall der Herzfrequenz* von durchschnittlich 70,26 +/- 13,45 Schläge/min auf 63,88 +/- 10,98 Schläge/min ($p < 0,0001$), was in Abbildung 7-5 graphisch veranschaulicht werden soll.

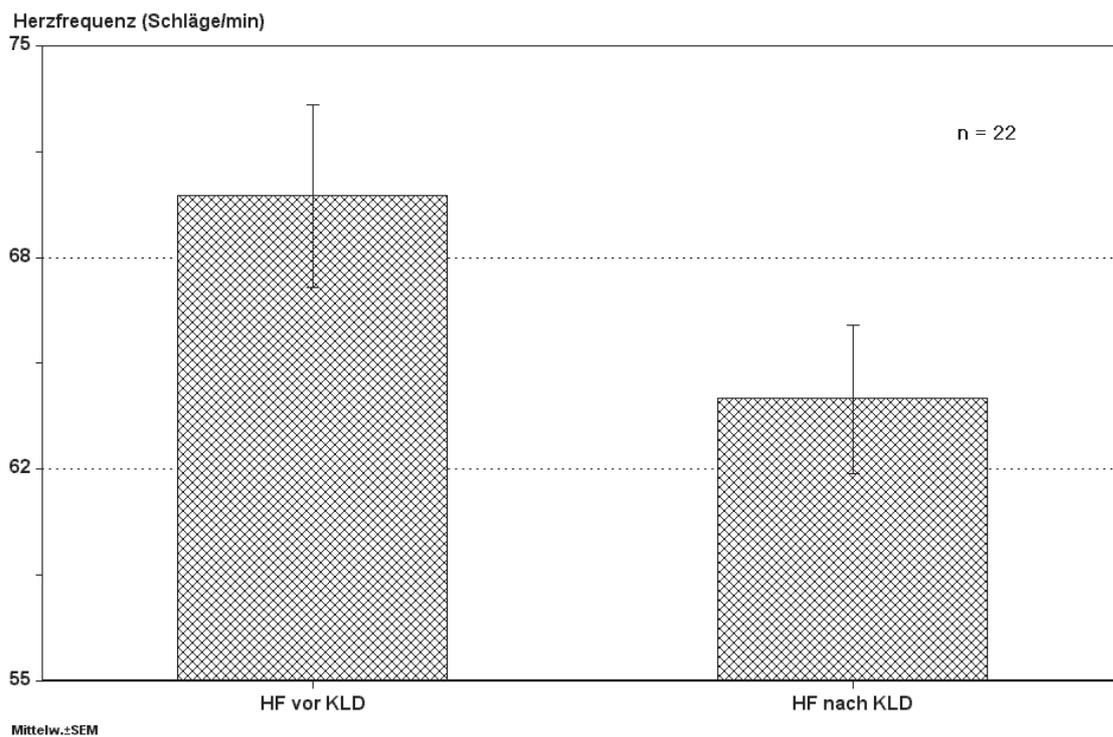


Abbildung 7-5: Herzfrequenz (HF) vor und nach KLD bei den Gesunden (n = 22).
Der Herzfrequenzabfall ist signifikant.

(3) Vergleich der Wirkung der KLD auf die Herzfrequenz zwischen Migränepatienten und gesunden Probanden

Um eine eventuell unterschiedliche Reaktion der Migränepatienten gegenüber den Gesunden herauszustellen, soll noch einmal in folgender Abb 7-6 die Veränderung der Herzfrequenz durch die KLD bezogen auf die Gruppen dargestellt werden.

Hierbei stellte sich heraus, dass - bei unterschiedlichen Ausgangswerten - die Herzfrequenz der *Migränepatienten einen weniger starken Abfall* durch die KLD erfährt als die der gesunden Probanden, wobei allerdings die unterschiedlichen Ausgangswerte zu beachten sind. Dieser sichtbare Unterschied zwischen den Gruppen - vergleicht man die Differenzen der Herzfrequenzen vor und nach KLD oder deren prozentuale Veränderung durch die KLD – ist jedoch *nicht signifikant*.

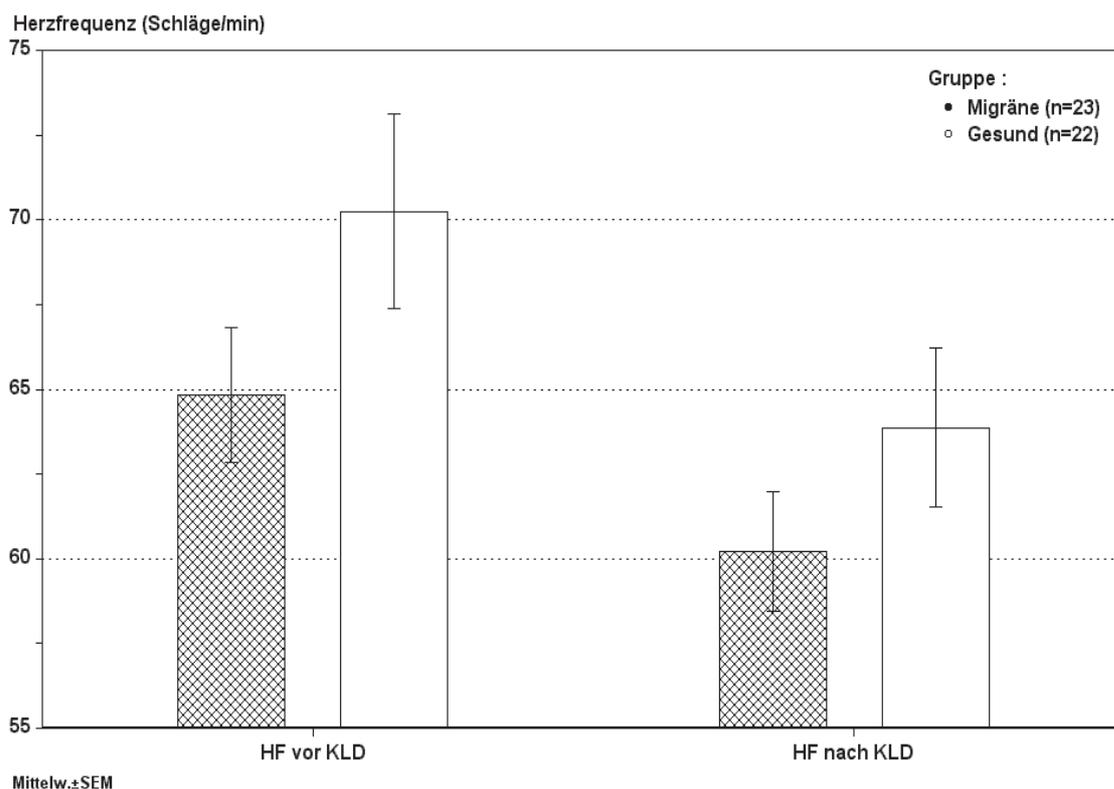


Abbildung 7-6: Herzfrequenz (HF) von Migränepatienten (n = 23) vor und nach KLD im Vergleich mit den gesunden Probanden (n = 22)

7.2.2. Wirkung der KLD auf die Sinusarrhythmie

(1) Wirkung der KLD auf die Sinusarrhythmie (SA) bei den Migränepatienten

Innerhalb der Gruppe der Migränepatienten fand sich bei den Werten der SA während der KLD ein *Anstieg* von durchschnittlich 27,43 +/- 13,59 ms auf 35,81 +/-19,75 ms, der sich als *signifikant* erwies ($p = 0,0027$). Dies soll in folgender Abbildung 7-7 zur Darstellung kommen.

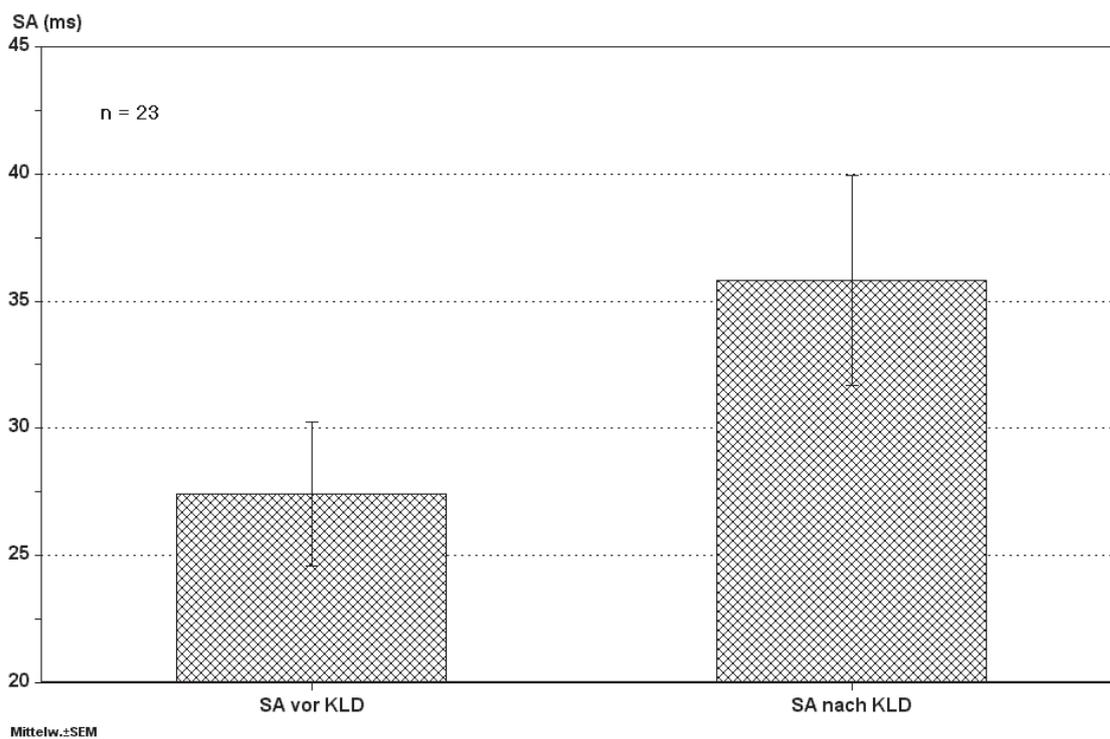


Abbildung 7-7: Sinusarrhythmie (SA) vor und nach KLD bei den Migränepatienten (n = 23). Der Anstieg der SA ist signifikant.

(2) Wirkung der KLD auf die SA bei den gesunden Probanden

Bei den Gesunden zeigte sich während der KLD bei der Sinusarrhythmie (SA) ebenfalls ein *Anstieg* der Werte von durchschnittlich 28,27 +/- 14,76 ms auf 33,83 +/- 22,42 ms, der allerdings *nicht mehr signifikant* war ($p = 0.1055$). Dies wird in Abbildung 7-8 zur Darstellung gebracht.

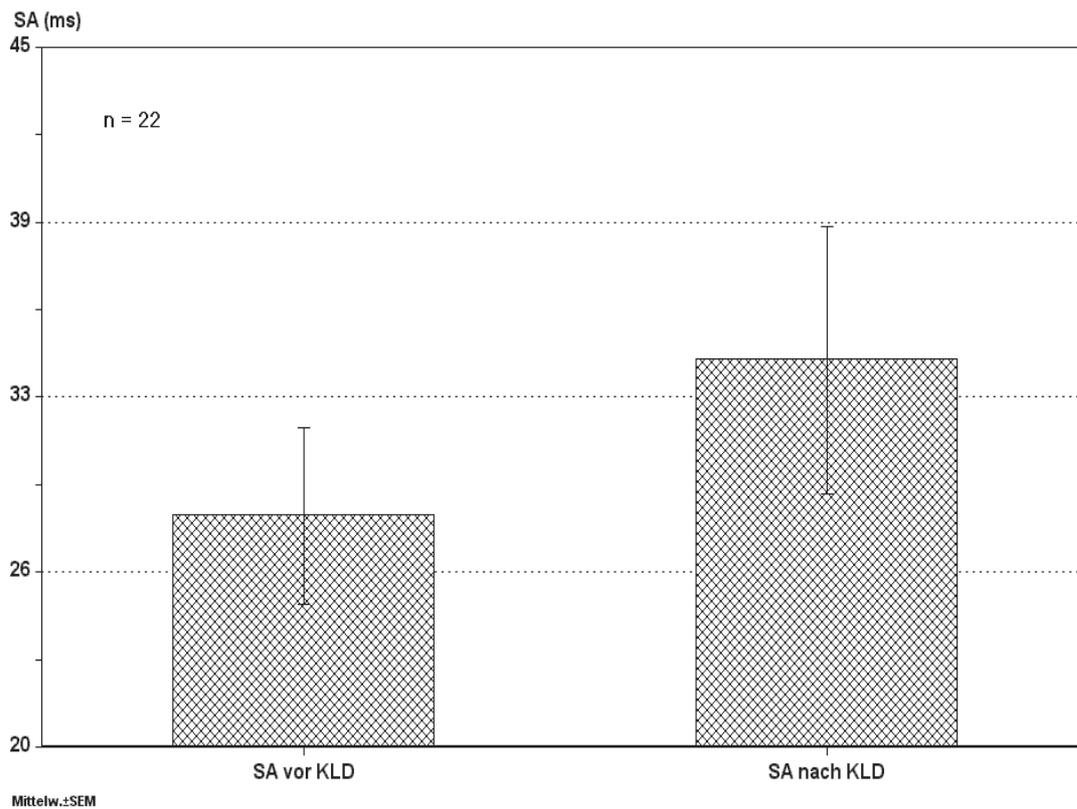


Abbildung 7-8: Auswirkungen der KLD auf die Sinusarrhythmie (SA) bei den Gesunden (n = 22). Der Anstieg der SA ist nicht signifikant.

(3) Vergleich der Wirkung der KLD auf die SA zwischen den Migränepatienten und den gesunden Probanden

Um die unterschiedliche Reaktion der Migränepatienten gegenüber den Gesunden bei der SA herauszustellen, wurde noch einmal die Zunahme der Sinusarrhythmie durch die KLD bezogen auf die beiden Gruppen graphisch in Abb 7-9 dargestellt. Die Differenz der SA-Werte vor und nach der KLD und auch die prozentuale Veränderung durch die KLD zeigte jedoch zwischen den beiden Gruppen *keinen signifikanten Unterschied* – wenn auch eine deutlichere Zunahme der SA bei den Migränepatienten zu verzeichnen ist.

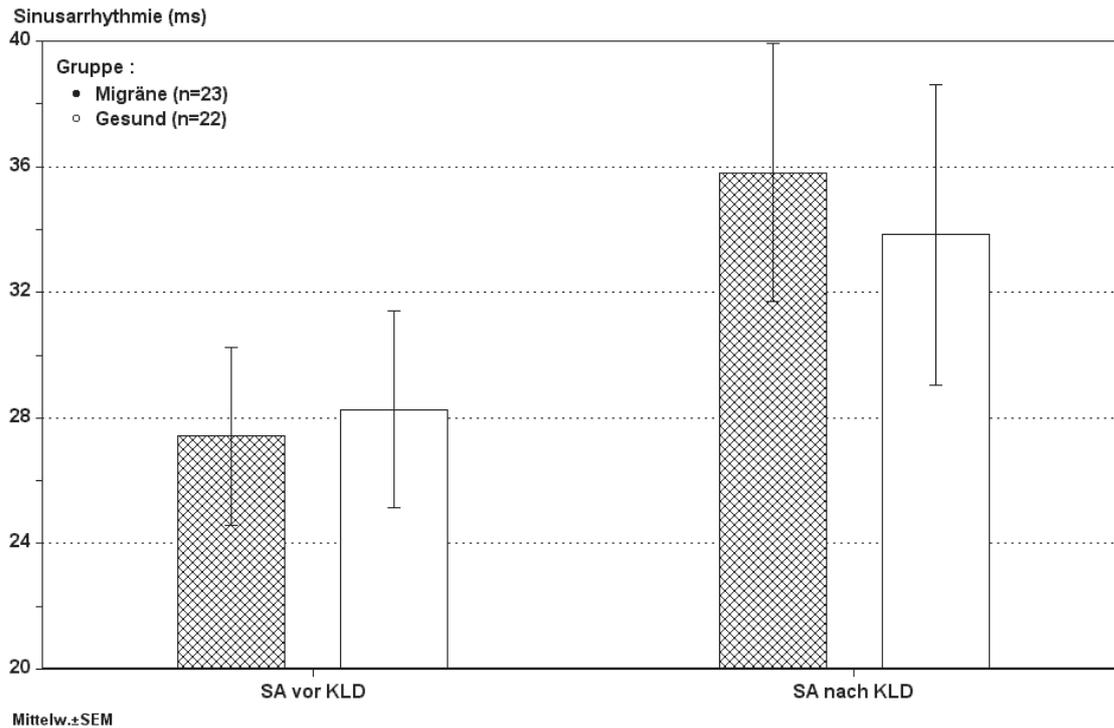


Abbildung 7-9: Sinusarrhythmie (SA) vor und nach KLD von Migränepatienten (n = 23) im Vergleich mit Gesunden (n = 22)

7.2.3 Vergleich von Herzfrequenz und Sinusarrhythmie zwischen Migränepatienten und Gesunden nach KLD

Um den vegetativen Tonus von Migränepatienten und Gesunden nach erfolgter KLD noch einmal zusammenfassend miteinander vergleichen zu können, wurden Herzfrequenz (HF) und Sinusarrhythmie (SA) zwischen den Gruppen vor und nach KLD noch einmal betrachtet und die einzelnen Durchschnittswerte mit der jeweiligen Standardabweichung in Tabelle 7-3 aufgeführt. Anschließend wurden die Werte noch in das Rasterdiagramm nach Eckoldt eingetragen, um die vegetative Reaktion der beiden Gruppen auf die KLD besser visualisieren und einordnen zu können (Abbildung 7-10).

	Migränepatienten (n = 23)	Gesunde (n = 22)
HF vor KLD (Schläge/min)	64,83 +/- 9,55	70,26 +/- 13,49
HF nach KLD (Schläge/min)	60,22 +/- 8,47 (- 6,72 %)	63,88 +/- 10,98 (- 8,46 %)
SA vor KLD (ms)	27,42 +/- 13,59	28,26 +/- 14,74
SA nach KLD (ms)	35,81 +/- 19,75 (+ 31,28 %)	33,83 +/- 22,42 (+ 24,72 %)

Tabelle 7-3: Herzfrequenz (HF) und Sinusarrhythmie (SA) bei Migränepatienten und Gesunden nach KLD. In Klammern ist jeweils die prozentuale Veränderung zum Wert vor KLD angegeben.

Betrachtet man die Differenzbeträge zwischen den Werten der Herzfrequenz und Sinusarrhythmie vor und nach der KLD oder die prozentuale Veränderung der Ausgangswerte durch die KLD, so zeigten sich weder beim Herzfrequenzabfall noch beim Sinusarrhythmieanstieg zwischen den beiden Gruppen *signifikante Unterschiede* - wenn auch die Migränepatienten eine deutlichere Reaktion auf die SA aufwiesen als die gesunden Probanden.

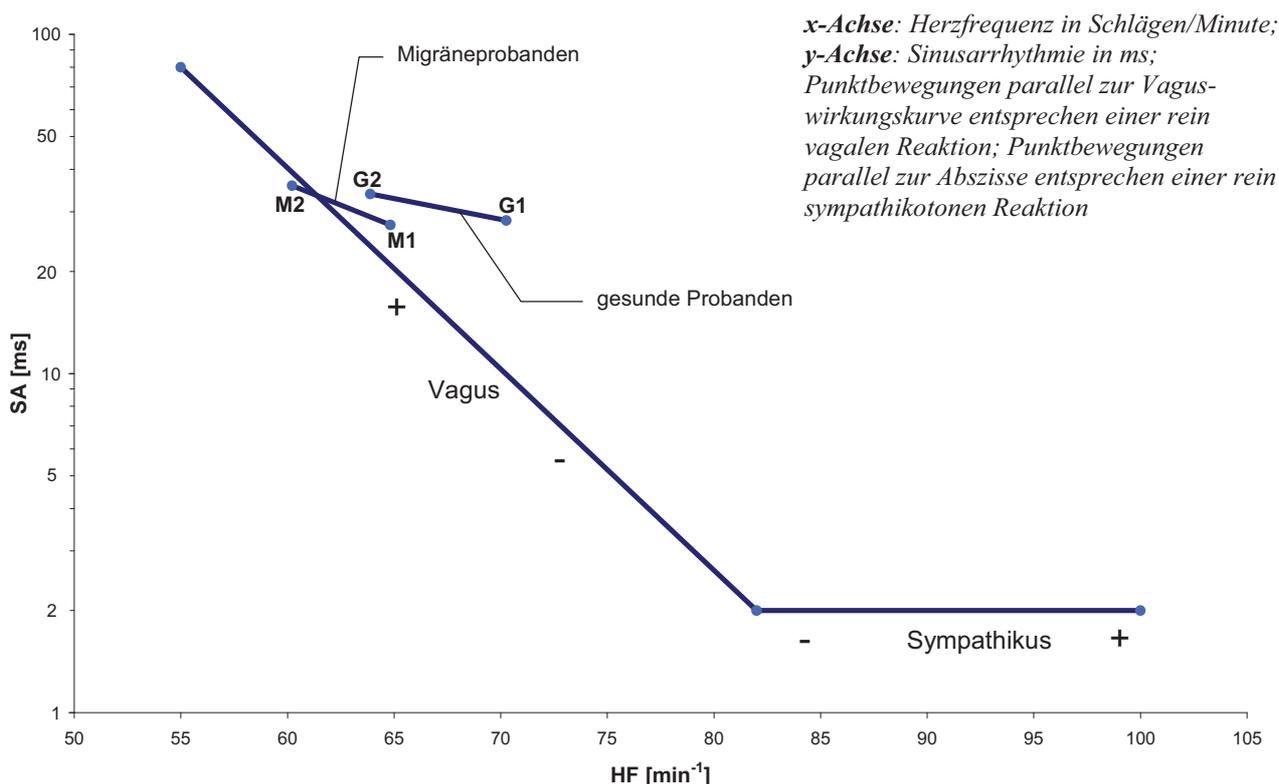


Abbildung 7-10: Rasterdiagramm nach Eckoldt mit Eintragung der Wertepaare SA/HF für die Migränepatienten vor u. nach KLD (M_1 und M_2) sowie für die gesunden Probanden vor und nach KLD (G_1 und G_2)

$$M_1 = (64,83; 27,42)$$

$$M_2 = (60,22; 35,81)$$

$$G_1 = (70,26; 28,27)$$

$$G_2 = (63,88; 33,84)$$

7.3. Wirkung der KLD auf die Hautdurchblutung

7.3.1. Wirkung der KLD auf den Mean-Flux

Um einen möglichen Einfluss der KLD auf die Hautdurchblutung im Stirn- und Fingerbereich zu ermitteln und die Unterschiede zwischen den Migränepatienten und den gesunden Probanden verdeutlichen zu können, wurden zunächst die Mean-Flux-Werte innerhalb der einzelnen Gruppen betrachtet, bevor diese dann miteinander verglichen wurden.

(1) Wirkung der KLD auf die Hautdurchblutung bei den Migränepatienten

Bei den Migränepatienten ergab sich im Messbereich am linken und rechten Finger durch die KLD *eine signifikante Reduktion des Mean-Flux-Wertes* ($p < 0,0001$), während an der Stirn links und rechts *kaum eine Veränderung* des Wertes zu verzeichnen war. Hier blieb der Wert entweder annähernd unverändert (linke Stirnseite) oder es zeigte sich allenfalls eine leichte Erhöhung des Mean-Flux-Wertes (rechte Stirnseite).

Zur Verdeutlichung wurden die einzelnen Mean-Flux-Werte vor und nach der KLD in Tabelle 7-4 aufgelistet.

Angabe der versch. Messorte	Mean-Flux vor KLD (PU)	Mean-Flux nach KLD (PU)
Finger links	86,37 +/- 49,55 (PU)	55,87 +/- 47,32 (PU)
Finger rechts	95,26 +/- 66,05 (PU)	62,18 +/- 63,24 (PU)
Stirnseite links	37,50 +/- 20,86 (PU)	37,82 +/- 16,25 (PU)
Stirnseite rechts	36,97 +/- 18,43 (PU)	39,51 +/- 21,11 (PU)

Tabelle 7-4: Mean-Flux-Werte (PU) an den Fingern und an der Stirn vor und nach KLD bei den Migränepatienten ($n = 23$). Es sind die jeweiligen Mittelwerte mit den Standardabweichungen aufgeführt.

Die Abbildung 7-11 zeigt noch einmal den signifikanten Unterschied zwischen den mittleren Mean-Flux-Werten vor und nach der KLD im Fingerbereich und die durch die KLD kaum veränderte Durchblutung im Stirnbereich.

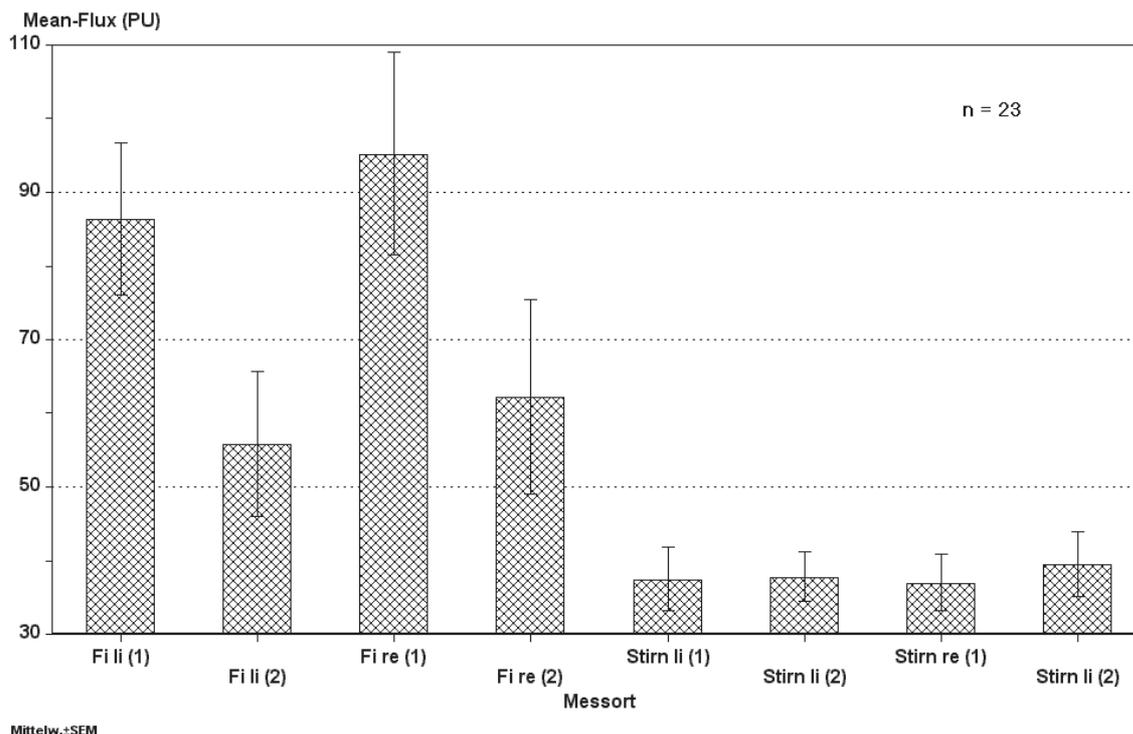


Abbildung 7-11: Mean-Flux-Werte am linken Finger (Fi li) und am rechten Finger (Fi re) und an der linken Stirnseite (Stirn li) und an der rechten Stirnseite (Stirn re) bei den Migränepatienten (n = 23) vor KLD (1) und nach KLD (2)

(2) Wirkung der KLD auf die Hautdurchblutung der bei den Migränepatienten vom Kopfschmerz betroffenen Seite und der nicht-betroffenen Seite

Da die häufig einseitigen Kopfschmerzen während einer Migräneattacke mit einseitigen Veränderungen im Bereich der cerebralen Mikrozirkulation auch Hinweis auf eine generalisiert einseitige Reaktion auf exogene Reize sein könnten, wurde das Verhalten der Hautdurchblutung der vom Migränekopfschmerz betroffenen Seite mit der nicht-betroffenen Seite auf die KLD verglichen. Die Werte der Patienten, die von einem einseitigen Migränekopfschmerz berichtet hatten (n = 21), wurden in Tabelle 7-5 aufgeführt und sind anschließend in Abb 7-12 graphisch dargestellt.

Angabe der versch. Messorte	Mean-Flux vor KLD (PU)	Mean-Flux nach KLD (PU)
<i>Finger der betroffenen Seite</i>	85,64 +/- 45,59	55,92 +/- 47,56
Finger der nicht-betroffenen Seite	96,97 +/- 70,73	59,71 +/- 66,13
<i>Stirn der betroffenen Seite</i>	32,52 +/- 12,40	40,5 +/- 19,94
Stirn der nicht-betroffenen Seite	39,37 +/- 24,08	34,34 +/- 16,82

Tabelle 7-5: Mean-Flux-Werte (PU) an den Fingern und an der Stirn vor und nach KLD bei den Migränepatienten (n = 21) mit Unterscheidung zwischen der vom Kopfschmerz betroffenen Seite und der nicht-betroffenen Seite. Es sind die jeweiligen Mittelwerte mit den Standardabweichungen angegeben.

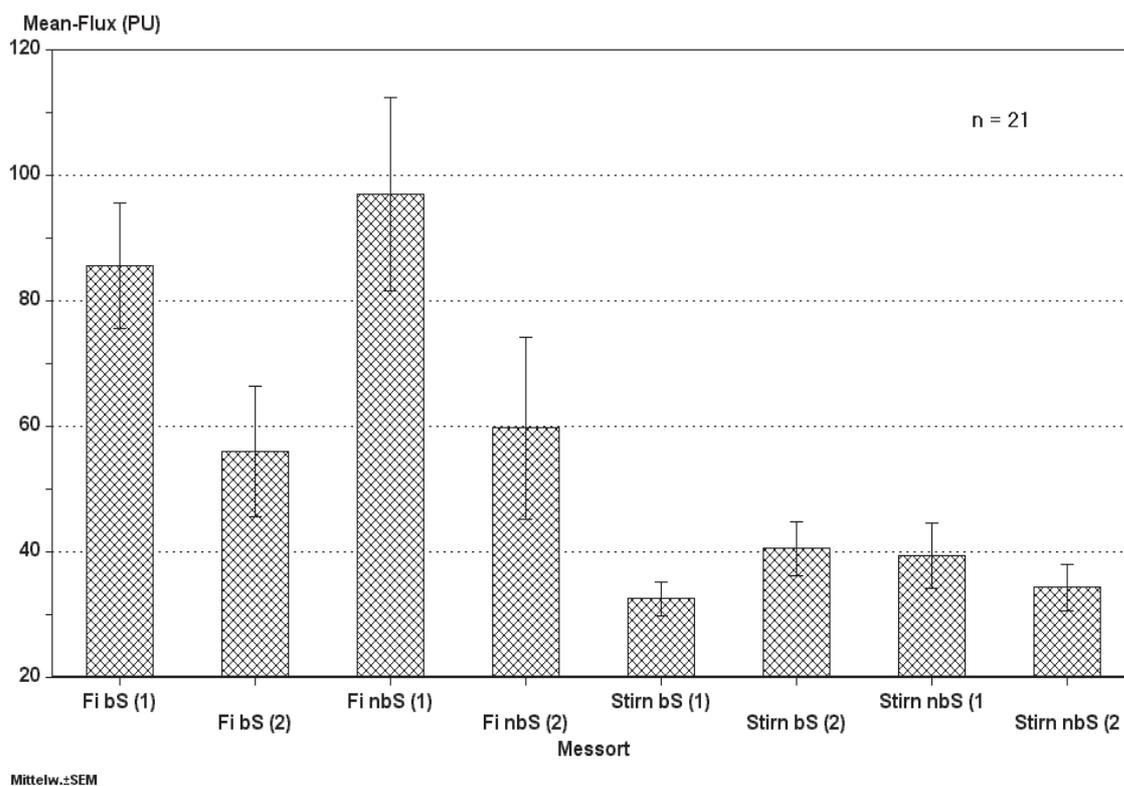


Abbildung 7-12: Mean-Flux-Werte an den Fingern (Fi) und an der Stirn (Stirn) an der vom Kopfschmerz betroffenen Seite (bS) und an der nicht-betroffenen Seite (nbS) bei den Migränepatienten (n = 21) vor KLD (1) und nach KLD (2)

Bezüglich der vom Kopfschmerz während einer Attacke betroffenen Seite und der hiervon nicht-betroffenen Seite fand sich nach der KLD jeweils ein *signifikanter Abfall* des Mean-Flux-Wertes an den Fingern ($p < 0,01$) im Vergleich zum Wert vor KLD.

Die Hautdurchblutung an der Stirn zeigte jedoch *keine signifikanten Veränderungen* nach der KLD. Hier fand sich auf der vom Kopfschmerz betroffenen Seite nur eine leichte Zunahme der Durchblutung, während auf der nicht-betroffenen Seite eine leicht Abnahme zu beobachten war.

Will man die Werte der vom Kopfschmerz betroffenen Seite und der vom Kopfschmerz nicht-betroffenen Seite mit denen auf der linken oder rechten Körperseite vergleichen, so kann im Finger- und im Stirnbereich *kein signifikanter Unterschied* gefunden werden.

Zur Verdeutlichung ist dies noch einmal für den Fingerbereich in Abbildung 7-13 und für den Stirnbereich in Abbildung 7-14 graphisch dargestellt.

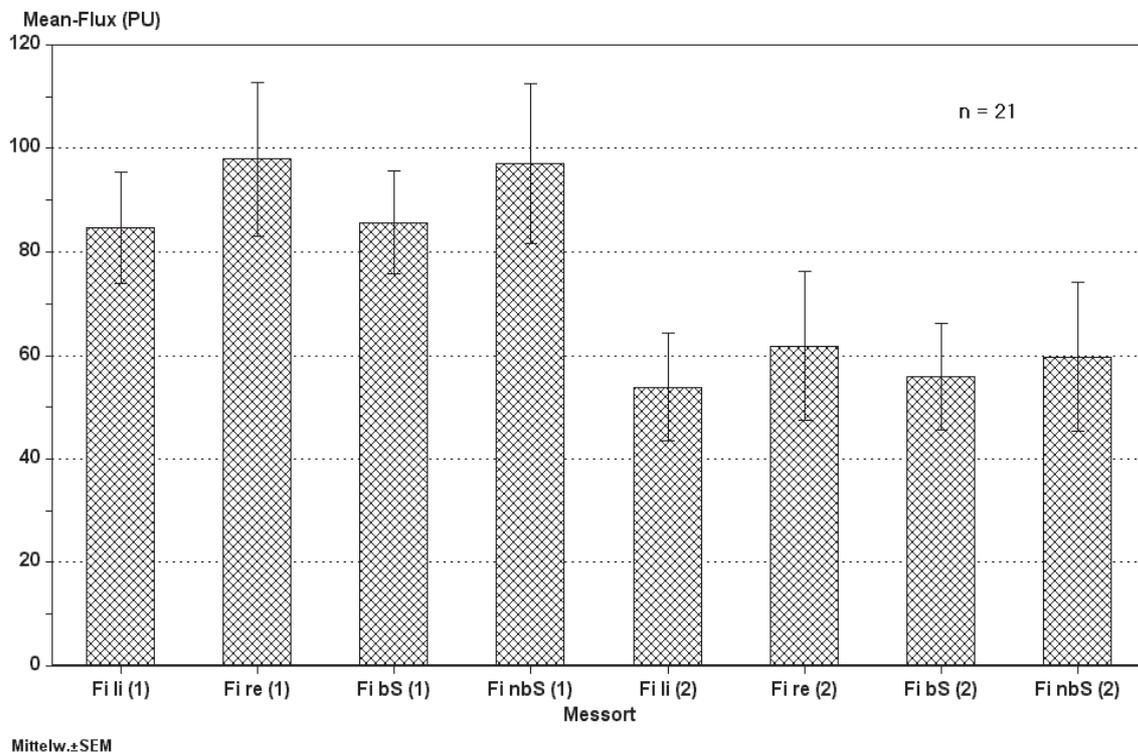


Abbildung 7-13: Mean-Flux-Werte am linken Finger (Fi li) und am rechten Finger (Fi re) sowie am Finger der vom Kopfschmerz betroffenen Seite (Fi bS) und am Finger der vom Kopfschmerz nicht-betroffenen Seite (Fi nbS) vor KLD (1) und nach KLD (2) bei Migränepatienten (n = 21)

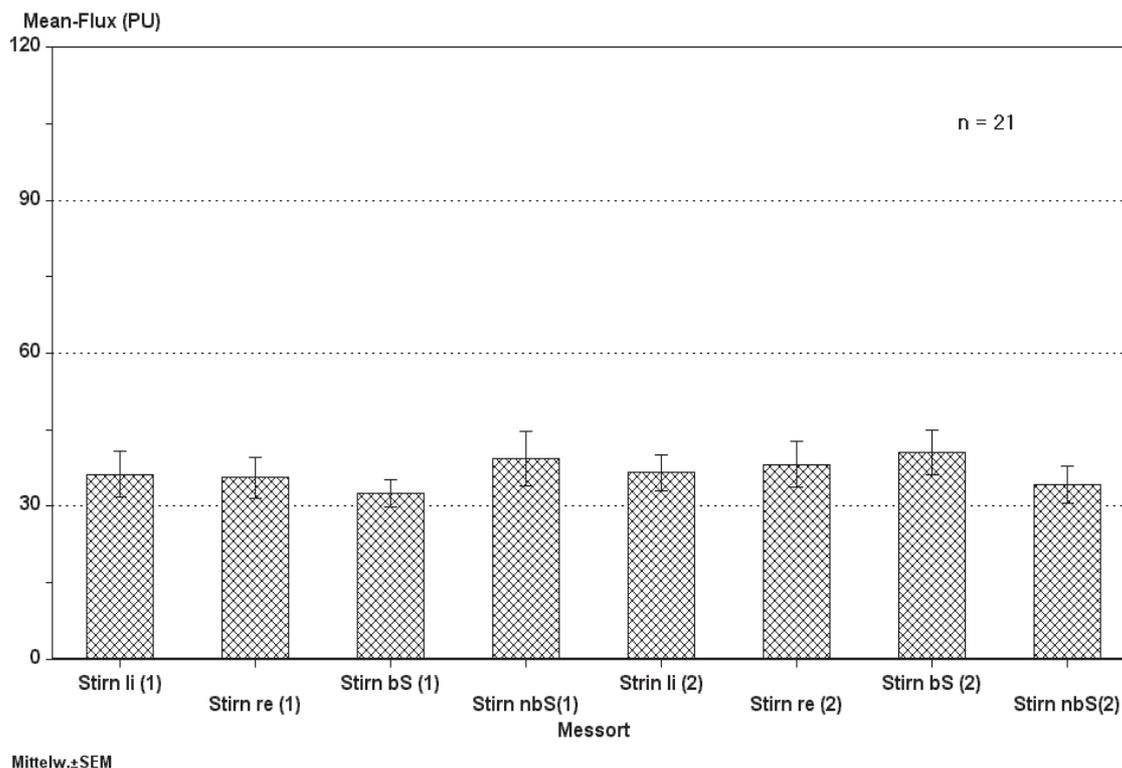


Abbildung 7-14: Mean-Flux-Werte an der linken Stirn (Stirn li), an der rechten Stirn (Stirn re), an der vom Kopfschmerz betroffenen Stirnseite (Stirn bS) und an der vom Kopfschmerz nicht-betroffenen Seite (Stirn nbS) vor KLD (1) und nach KLD (2) bei Migränepatienten (n = 21)

(3) Wirkung der KLD auf die Hautdurchblutung bei den Gesunden

Bei den Gesunden führte die KLD zwar ebenfalls zu einer Abnahme der Hautdurchblutung im Bereich beider Finger, doch erwies sich diese *nicht* mehr als *signifikant*. Auch im Stirnbereich kam es zu *keinen signifikanten Veränderungen* des Mean-Flux. Dort wurde entweder ein Anstieg der Durchblutung (linke Stirnseite) oder ein Abfall der Durchblutung (rechte Stirnseite) beobachtet. Die genauen Mean-Flux-Werte sind in Tabelle 7-6 im einzelnen nachzulesen.

Angabe der versch. Messorte	Mean-Flux vor KLD (PU)	Mean-Flux nach KLD (PU)
Finger links	74,71 +/- 54,12	69,21 +/- 60,15
Finger rechts	87,75 +/- 66,06	74,86 +/- 66,36
Stirn links	47,63 +/- 43,01	60,03 +/- 72,75
Stirn rechts	51,71 +/- 43,07	49,55 +/- 35,65

Tabelle 7-6: Mean-Flux-Werte (PU) an den Fingern und an der Stirn vor und nach KLD bei den Gesunden (n = 22). Es werden die jeweiligen Mittelwerte mit den Standardabweichungen aufgeführt.

7.3.2. Vergleich zwischen Migränepatienten und Gesunden bezüglich der Wirkung der KLD auf den Mean-Flux

Um die Migränepatienten in ihrer Reaktion auf die KLD bezüglich der Hautdurchblutung im Finger- und Stirnbereich im Unterschied zu den gesunden Probanden beurteilen zu können, wurden die Mean-Flux-Werte der beiden Gruppen vor und nach KLD noch einmal betrachtet und die einzelnen Durchschnittswerte mit der jeweiligen Standardabweichung in Tabelle 7-7 eingetragen. Anschließend wurden die Werte in Abbildung 7-15 und Abbildung 7-16 noch einmal graphisch dargestellt.

Angabe der versch.Messorte	Gesamtgruppe (n = 45)	Migränepatienten (n = 23)	Gesunde Probanden (n = 22)
li Finger (1)	80,67 +/- 51,58 (PU)	86,37 +/- 49,55 (PU)	74,71 +/- 54,12 (PU)
li Finger (2)	62,39 +/- 53,78 (PU)	55,87 +/- 47,32 (PU)	69,21 +/- 60,15 (PU)
re Finger (1)	91,59 +/- 65,41 (PU)	95,26 +/- 66,05 (PU)	87,75 +/- 66,06 (PU)
re Finger (2)	68,38 +/- 64,36 (PU)	62,18 +/- 63,24 (PU)	74,86 +/- 66,36 (PU)
li Stirnseite (1)	42,46 +/- 33,57 (PU)	37,50 +/- 20,86 (PU)	47,63 +/- 43,01 (PU)
li Stirnseite (2)	48,68 +/- 52,77 (PU)	37,82 +/- 16,25 (PU)	60,03 +/- 72,75 (PU)
re Stirnseite (1)	44,18 +/- 33,33 (PU)	36,97 +/- 18,43 (PU)	51,71 +/- 43,07 (PU)
re Stirnseite (2)	44,41 +/- 29,25 (PU)	39,51 +/- 21,11 (PU)	49,55 +/- 35,65 (PU)

Tabelle 7-7: Mean-Flux-Werte (PU) am linken (li) und rechten (re) Finger und an der linken (li) und rechten (re) Stirnseite vor (1) und nach (2) KLD bei den verschiedenen Gruppen. Es werden die jeweiligen Mittelwerte mit den Standardabweichungen angegeben.

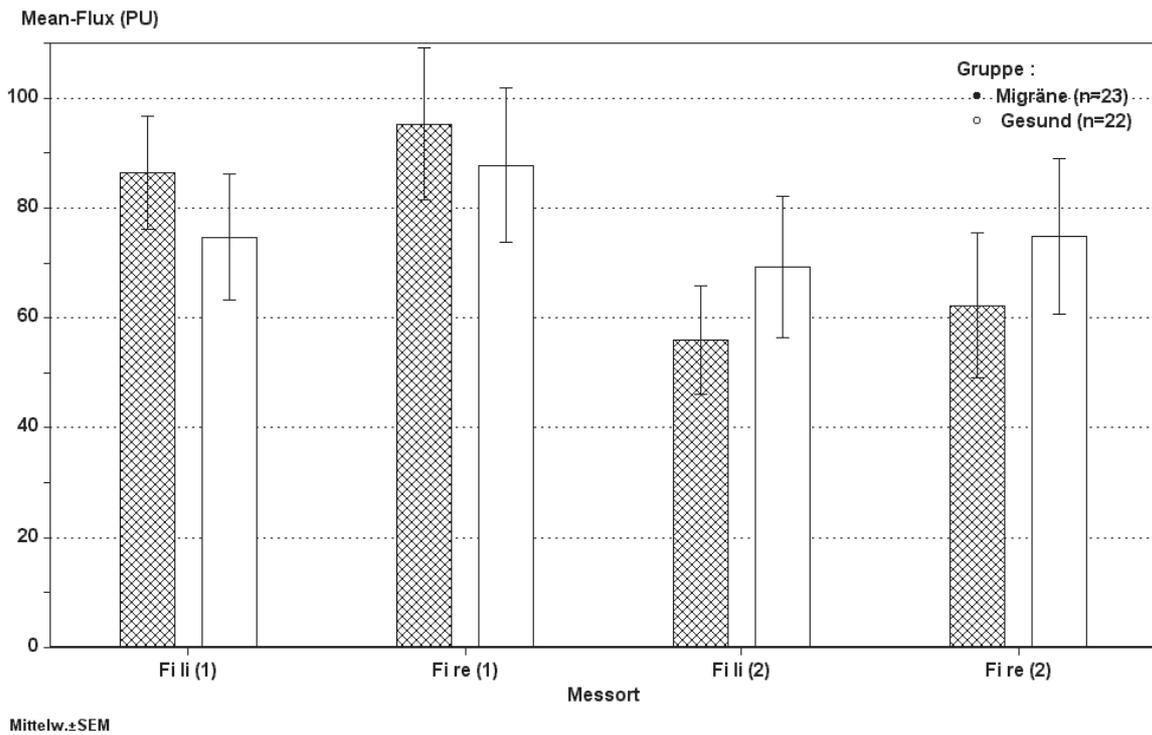


Abbildung 7-15: Mean-Flux (PU) bei Migränepatienten (n = 23) am linken (Fi li) und rechten Finger (Fi re) vor (1) und nach KLD (2) im Vergleich mit Gesunden (n = 22)

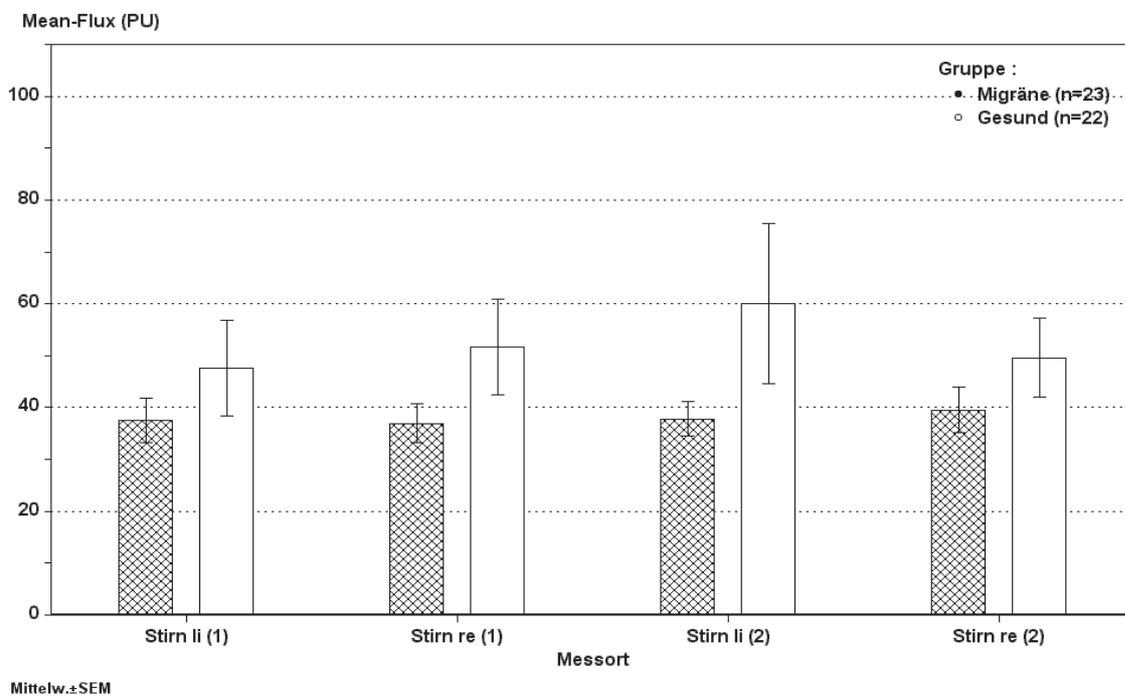


Abbildung 7-16: Mean-Flux (PU) bei Migränepatienten (n = 23) an der linken Stirnseite (Stirn li) und an der rechten Stirnseite (Stirn re) vor KLD (1) und nach KLD (2) im Vergleich mit Gesunden (n = 22)

In Bezug auf den jeweiligen Messort (linker Finger, rechter Finger, linke Stirnseite, rechte Stirnseite) konnte zwischen den beiden Gruppen sowohl vor als auch nach der KLD insgesamt *kein signifikanter Unterschied* der Mittelwerte der Fluxkurven ermittelt werden.

War die Fingerdurchblutung vor der KLD auch bei den Migränepatienten etwas höher als bei den gesunden Probanden, so kehrte sich diese Beziehung durch die KLD um. Insgesamt zeigte sich nach der KLD sowohl bei Migränepatienten als auch bei den Gesunden *im Bereich der Finger eine deutliche Erniedrigung aller Flux-Werte, die jedoch nur bei den Migränepatienten signifikant war.*

Was den Mean-Flux im Stirnbereich betraf, so fand sich bei den Migränepatienten dagegen vor der KLD ein etwas niedrigerer Wert als bei den Gesunden, der auch noch nach der KLD nachzuweisen war. Generell ließen sich durch die KLD *keine wesentlichen Veränderungen* der Flux-Werte im Stirnbereich sowohl bei den Migränepatienten als auch bei den Gesunden erzielen.

Vergleicht man zwischen den beiden Gruppen die prozentuale Veränderung der Hautdurchblutung durch die KLD, so lässt sich im Bereich der Finger – speziell *am linken Finger* - sogar ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen ($p = 0,0367$). Am linken Finger wird ein prozentualer Abfall der Fingerdurchblutung von durchschnittlich 36,54 % bei den Migränepatienten ermittelt, während bei den Gesunden der Abfall durchschnittlich nur 4,49 % vom Ausgangswert beträgt .

Am rechten Finger ist die Verminderung der Hautdurchblutung nicht mehr ganz so ausgeprägt vorhanden, so dass sich hier kein signifikanter Unterschied mehr im Vergleich der beiden Gruppen zeigte.

Der Stirnbereich bietet *keine signifikanten Unterschiede* in der Veränderung des Mean-Flux durch die KLD zwischen den beiden Gruppen.

Die einzelnen Ergebnisse hierzu sind in folgender Tabelle 7-8 aufgeführt und in Abbildung 7-17 für den Fingerbereich graphisch dargestellt.

Messort	Migränepatienten	Gesunde Probanden
Finger links	- 36,53 +/- 35,74 %	- 4,49 +/- 52,59 %
Finger rechts	- 36,04 +/- 28,88 %	- 9,92 +/- 52,94 %
Stirnseite links	+ 16,09 +/- 69,40 %	+ 25,03 +/- 63,63 %
Stirnseite rechts	+ 23,71 +/- 63,27 %	+ 6,43 +/- 47,32 %

Tabelle 7-8: Prozentuale Veränderungen des Mean-Flux durch die KLD an den verschiedenen Messorten bei den Migränepatienten (n = 23) im Vergleich mit den Gesunden (n = 22). Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen; die signifikanten Veränderungen sind fettgedruckt aufgelistet.

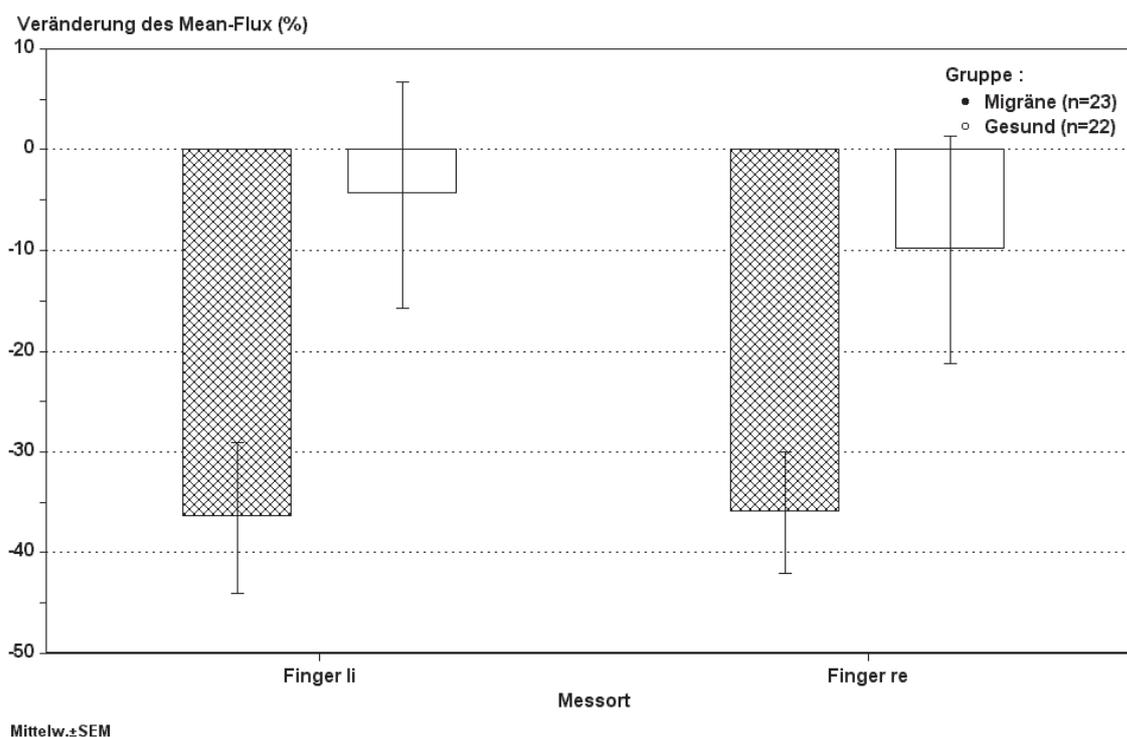


Abbildung 7-17: Prozentuale Veränderung der Mean-Fluxwerte am linken (li) und rechten (re) Finger durch die KLD bei den Migränepatienten (n = 23) im Vergleich mit den gesunden Probanden (n = 22). Die prozentuale Abnahme ist bei den Migränepatienten signifikant, nicht bei den Gesunden.

7.3.3. Auswirkungen der KLD auf die Standardabweichung (SD) des Mean-Flux der Laserdoppleruntersuchung

Da die Standardabweichung des Mean-Flux-Wertes (arithmetisches Mittel aller, während eines Messzeitraums gemessenen Werte, die - aneinandergereiht - die Fluxkurve ergeben) ein Maß für die Streuung aller Mittelwerte innerhalb eines Messzeitraums ist, könnte sie auch als ein *indirektes Maß für die Gesamtheit aller Gefäßbewegungen im Messbereich* gesehen werden, weswegen die Laserdoppler-Kurven auch auf die Standardabweichung des Mean-Flux hin untersucht wurden.

Selbstverständlich korrelieren die Standardabweichungen des Mean-Flux im Falle der Laserdoppler-Untersuchungen meist mit ihrem Mean-Flux (bei höherem Flux mit entsprechend höherem Mittelwert traten in der Regel auch größere Kurvenbewegungen um diesen Mittelwert herum auf), doch muss das durchaus nicht immer der Fall sein.

Korrelation der Mean-Flux-Werte mit ihren Standardabweichungen

Bei sämtlichen Gruppen korreliert an sämtlichen Messorten die Standardabweichung mit ihrem dazugehörigen Mittelwert vor und nach der KLD. Die Korrelationskoeffizienten r bewegten sich bei den Migränepatienten zwischen 0,76 und 0,94 und bei den Gesunden zwischen 0,78 und 0,97, so dass sich hieraus *keinerlei signifikanten oder auch tendenziellen Unterschiede im Verlauf der Laserdoppler-Kurven* zwischen Migränepatienten und Gesunden vor und nach der KLD ableiten lassen.

Messorte	Migränepatienten (n = 23)	Gesunde (n = 22)
Finger li vor KLD	0,76	0,78
Finger re vor KLD	0,79	0,86
Stirn li vor KLD	0,89	0,90
Stirn re vor KLD	0,87	0,94
Finger li nach KLD	0,93	0,89
Finger re nach KLD	0,94	0,87
Stirn li nach KLD	0,70	0,97
Stirn re nach KLD	0,85	0,94

Tabelle 7-9: Vergleich der Korrelationskoeffizienten (r) der Korrelationen MW/SD der Mean-Flux-Werte an den verschiedenen Messorten vor und nach KLD bei den Migränepatienten (n = 23) und den Gesunden (n = 22). Dabei bedeutet $r = 1$ eine direkte Korrelation zwischen zwei Datenreihen, $r = -1$ eine inverse Korrelation und bei $r = 0$ besteht kein Zusammenhang zwischen den Datenreihen.

7.4. Wirkung des einfachen Liegens ohne KLD

Um der Kritik entgegenzutreten zu können, dass einfaches „Liegen“ und Ausruhen einen ähnlichen Effekt haben könnte wie die KLD, wurde bei einem Teil der gesunden Probanden (sog. „Gruppe 3“; $n = 16$) dieselbe Messprozedur wiederholt, ohne jedoch während der Ruhephase auf der Liege eine KLD durchzuführen.

Um den Vergleich zwischen der KLD und dem einfachen „Liegen“ anstellen zu können, wurde zunächst die Wirkung auf das Vegetativum durch Messung der Herzfrequenz und Sinusarrhythmie vor und nach der Ruhephase im Liegen überprüft. Anschließend wurden noch vergleichende Laserdopplermessungen der Hautdurchblutung an den bekannten Messpunkten durchgeführt.

7.4.1. Wirkung des einfachen Liegens auf das Vegetativum

(1) Wirkung des Liegens auf die Herzfrequenz

Durch eine Ruhephase, in der die Probanden sich einfach hinlegten, konnte ein *Abfall der Herzfrequenz* von durchschnittlich $67,76 \pm 10,43$ Schläge/min auf $64,68 \pm 10,90$ erzielt werden, der sich mit $p = 0,0076$ als *signifikant* erweist. Dies kommt auch in Abbildung 7-18 zur Darstellung.

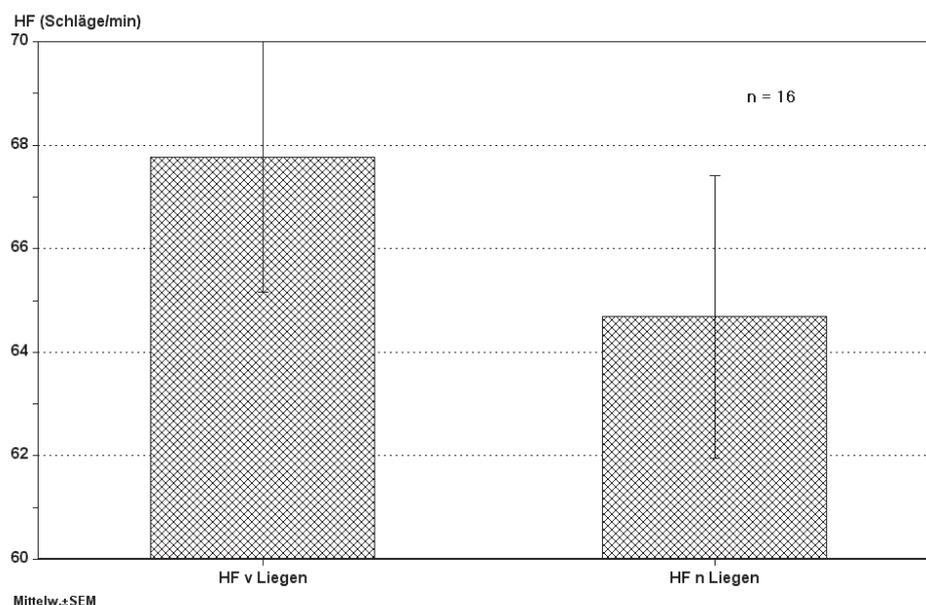


Abbildung 7-18: Herzfrequenz (HF) vor dem Liegen (v Liegen) und nach dem Liegen (n Liegen) in der Gruppe 3 ($n = 16$)

(2) Vergleich der Herzfrequenzveränderung durch die KLD mit der beim einfachen Liegen

In der Probandengruppe zeigt sich sowohl bei der KLD als auch beim einfachen „Liegen“ ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz. Dieser war zwar bei der KLD ausgeprägter als beim einfachen Liegen, doch war der Unterschied des jeweiligen Herzfrequenzabfalls (weder die Differenz der Werte vor und nach der KLD noch die prozentuale Veränderung der Ausgangswerte) nicht signifikant.

Zur Verdeutlichung wurden die Herzfrequenzwerte vor und nach der KLD und die Herzfrequenzwerte vor und nach der einfachen Ruhephase ohne KLD zunächst in Tabelle 7-10 festgehalten, bevor sie in Abbildung 7-19 zur Darstellung gebracht wurden.

	vor KLD	nach KLD	vor „Liegen“	nach „Liegen“
Herzfrequenz (Schläge/min)	70,16 +/- 14,68	64,45 +/- 11,71 (- 7,35 %)	67,76 +/- 10,43	64,68 +/- 10,90 (- 4,54 %)

Tabelle 7-10: Auflistung der Herzfrequenz vor und nach KLD sowie vor und nach dem einfachen „Liegen“ bei der Gruppe 3 (n = 16). Es sind die jeweiligen Mittelwerte mit den Standardabweichungen aufgeführt. In Klammern ist der Mittelwert der jeweiligen prozentualen Veränderungen der Ausgangswerte angegeben.

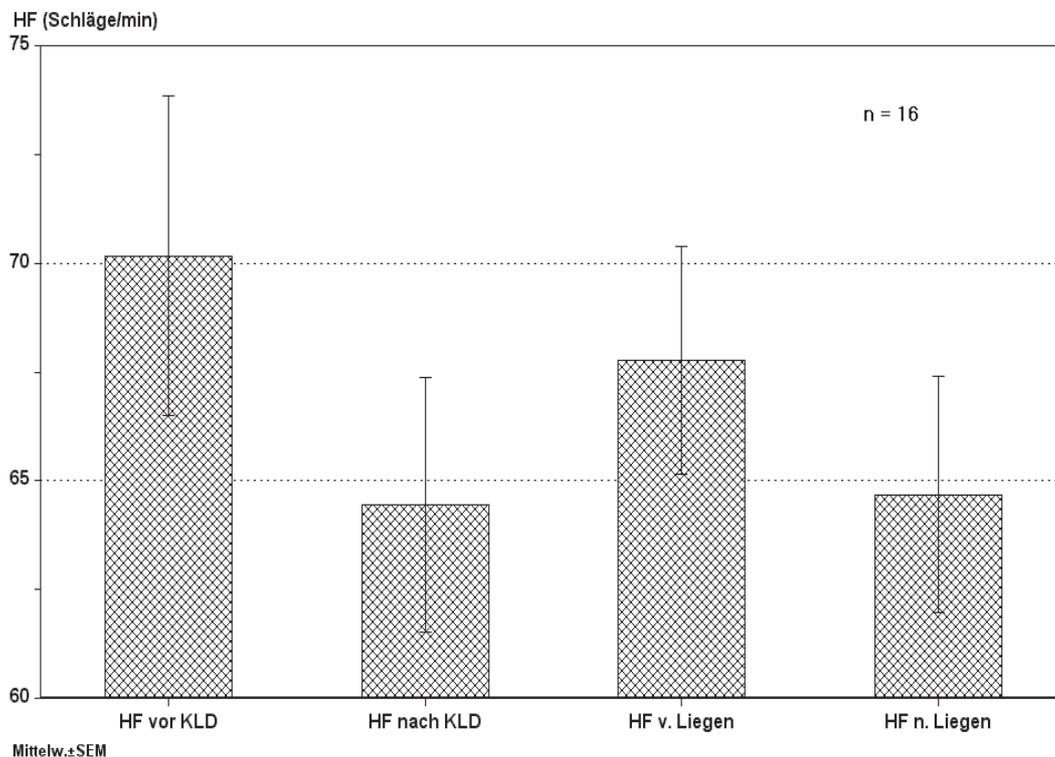


Abbildung 7-19: Vergleich des Verhaltens der Herzfrequenz bei der KLD und beim einfachen Liegen in der Gruppe 3 (n = 16). Das Absinken der Herzfrequenz ist in beiden Fällen signifikant

Die Herzfrequenz vor der Messung mit KLD lag dabei etwas höher als die Herzfrequenz vor der Messung mit einfachem Liegen, deren Messzeitpunkt jeweils einige Tage nach der Messung mit KLD gelegen hatte.

(3) Wirkung des Liegens auf die Sinusarrhythmie

Durch einfaches Liegen konnte *keine Veränderung der Sinusarrhythmie* von 31,37 +/- 23,20 ms auf 31,35 +/- 24,54 ms erzielt werden.

(4) Vergleich zwischen der Sinusarrhythmieveränderung durch KLD und der durch einfaches Liegen

Die *signifikante Zunahme der Sinusarrhythmie* ($p = 0,0017$) ist *nur bei der KLD* sichtbar, während sich beim einfache Liegen kaum eine Veränderung der SA zeigt.

Zum besseren Verständnis werden auch hier die einzelnen Sinusarrhythmiewerte vor und nach KLD sowie vor und nach dem einfachen Liegen zunächst in Tabelle aufgeführt und anschließend in Abbildung 7-20 dargestellt.

	vor KLD	nach KLD	vor dem Liegen	nach dem Liegen
Sinusarrhythmie (ms)	26,84 +/- 14,78	33,15 +/- 24,15 (+ 29,26 %)	31,37 +/- 23,20	31,35 +/- 24,54 (+ 3,47%)

Tabelle 7-11: Auflistung der Sinusarrhythmie vor und nach KLD sowie der SA vor dem einfachen „Liegen“ und danach bei der Gruppe 3 (n = 16).

Es sind die jeweiligen Mittelwerte mit den Standardabweichungen aufgeführt. In Klammern ist der Mittelwert der jeweiligen prozentualen Veränderungen der Ausgangswerte angegeben.

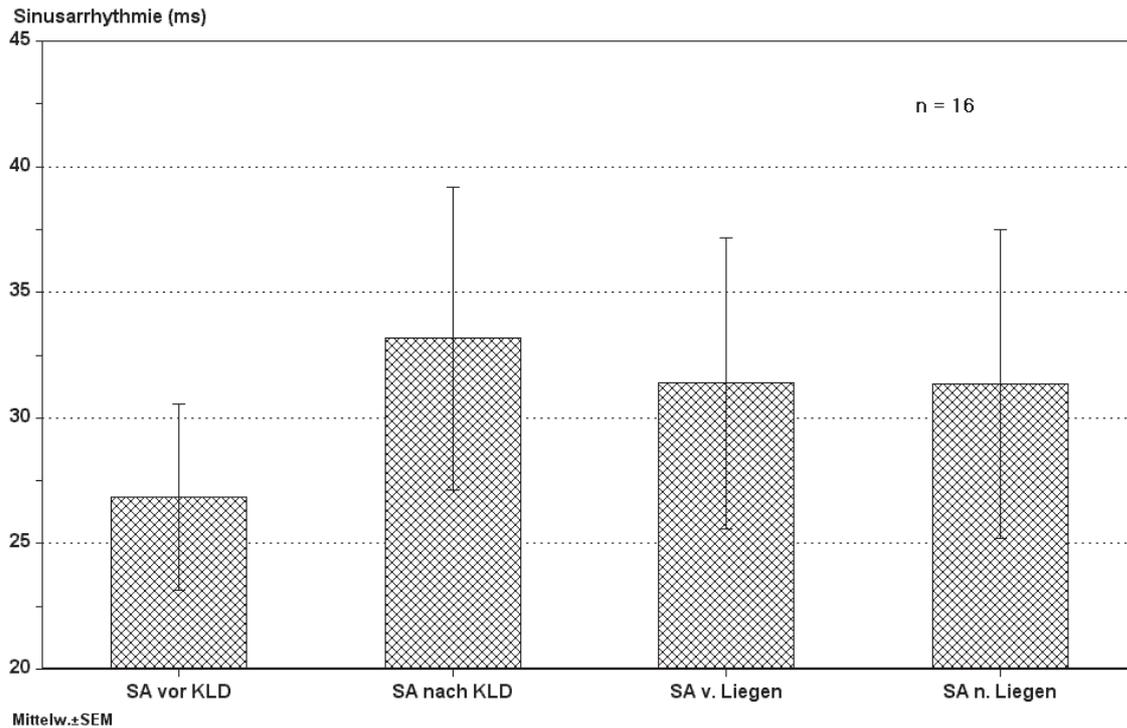


Abbildung 7-20: Vergleich des Verhaltens der Sinusarrhythmiezunahme bei der KLD und beim einfachen Liegen in der Gruppe 3 (n = 16)

Die Sinusarrhythmie vor der Messung mit KLD lag dabei etwas niedriger als die Sinusarrhythmie vor der Messung mit einfachem Liegen, deren Messzeitpunkt jeweils einige Tage nach der Messung mit KLD gelegen hatte. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

(5) Eckoldt Diagramm für HF und SA bei KLD und beim Liegen

Um den Unterschied zwischen der KLD und dem einfachen „Liegen“ bezüglich ihrer Auswirkung auf das Vegetativum noch einmal besser visualisieren zu können, werden die Wertepaare HF/SA für die beiden Versuchsabläufe im Diagramm von Eckoldt eingetragen.

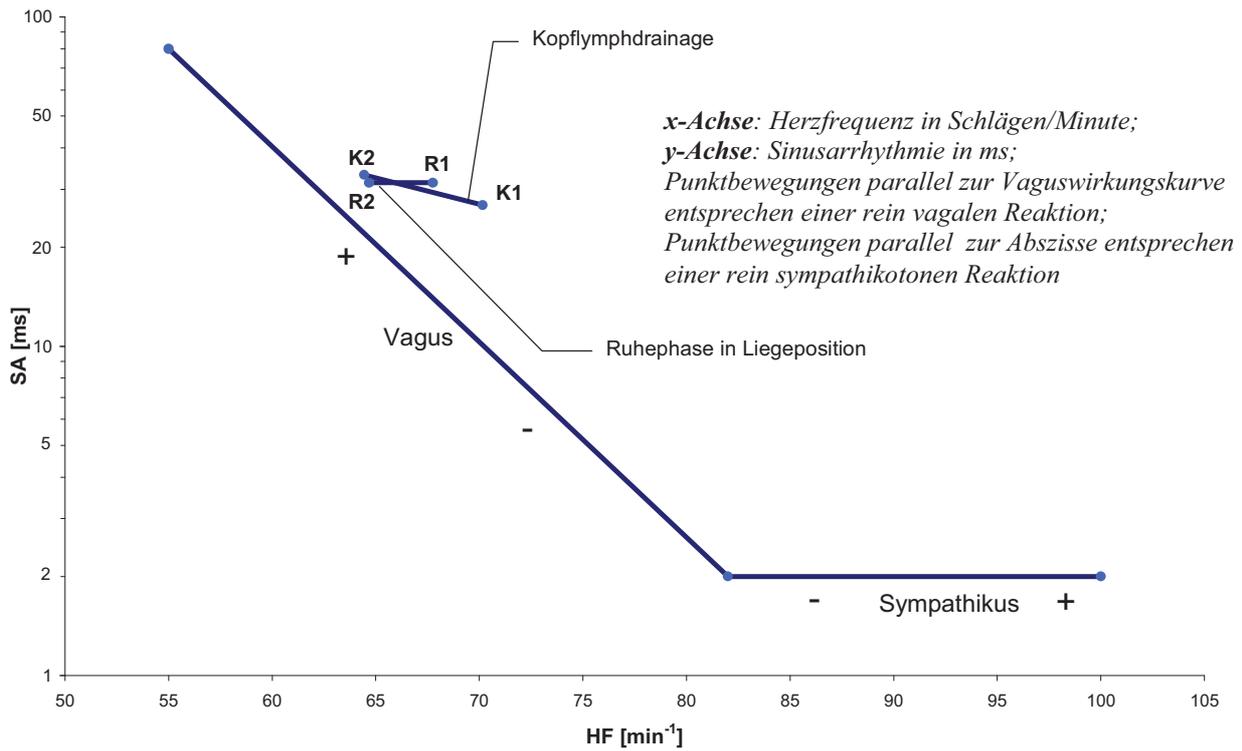


Abbildung 7-21: Rasterdiagramm nach Eckoldt mit Eintragung der Wertepaare SA/HF vor und nach KLD (K₁ und K₂) sowie vor und nach der Ruhephase in Liegeposition (R₁ und R₂).

K₁ = (70,16; 26,84) K₂ = (64,45; 33,15)
 R₁ = (67,76; 31,37) R₂ = (64,68; 31,35)

Auf diese Weise lässt sich noch einmal klar erkennen, dass die KLD eine viel ausgeprägtere vagotonisierende Wirkung besitzt als das Ausruhen im Liegen, welches beinahe ausschließlich sympathikolytisch wirkt.

7.4.2. Auswirkung des Liegens auf die Hautdurchblutung

(1) Auswirkung des Liegens auf den Mean-Flux

Vergleicht man beim Liegen die Mean-Flux-Werte im Fingerbereich mit denen im Stirnbereich, so zeigen sich zu Versuchsbeginn auch hier deutlich höhere Mean-Flux-Werte im Fingerbereich gegenüber den Werten im Stirnbereich. Doch ist dieser Unterschied - wie schon beim ersten Versuchsablauf bei den gesunden Probanden vor der KLD - nicht signifikant.

Ebenso ergeben sich durch die Ruhephase im Liegen sowohl im Bereich der Finger als auch im Bereich der Stirn keine signifikanten Veränderungen der mittleren kutanen Perfusion.

Zur Verdeutlichung sind die Mean-Flux-Werte an den verschiedenen Messorten vor und nach dem Liegen der Gruppe 3, bestehend aus einer Teilgruppe der gesunden Probanden, in nachfolgender Tabelle 7-12 aufgeführt.

Messort	Mittlerer Mean-Flux vor dem Liegen (PU)	Mittlerer Mean-Flux nach dem Liegen (PU)
linker Finger	90,84 +/- 43,19	73,63 +/- 38,85
rechter Finger	114,34 +/- 57,92	118,75 +/- 91,79
linke Stirn	73,49 +/- 95,40	76,31 +/- 102,95
rechte Stirn	40,33 +/- 18,64	61,66 +/- 37,16

Tabelle 7-12: Mittlerer Mean-Flux vor dem Liegen und nach dem Liegen an verschiedenen Messorten bei der Gruppe 3 (Teilgruppe der gesunden Probanden) (n = 16).

(2) Vergleich zwischen der Hautdurchblutungsveränderung durch KLD und der durch einfaches Liegen

Sowohl bei der KLD als auch beim einfachen Ausruhen in Liegeposition zeigten sich bei der Gruppe 3 (Teilgruppe der gesunden Probanden) keine signifikante Veränderung der Hautdurchblutung an den verschiedenen Messorten am Fingern und Stirn.

Der bei der KLD an beiden Fingern zu beobachtende, nicht signifikante Fluxabfall war beim Liegen allerdings nur noch am linken Finger zu beobachten. Die Durchblutung an der Stirn zeigte bei beiden Versuchsabläufen kein konkretes Verhalten.

Um die Veränderungen der Hautdurchblutung bei den verschiedenen Versuchsabläufen besser miteinander vergleichen zu können, werden im Folgenden die einzelnen Werte in Tabelle 7-13 aufgeführt und anschließend für den Fingerbereich und dann für den Stirnbereich in den Abbildungen 7-22 und 7-23 graphisch dargestellt.

Messort	Mean-Flux vor KLD (PU)	Mean-Flux nach KLD (PU)	Mean-Flux vor dem Liegen (PU)	Mean-Flux nach dem Liegen (PU)
linker Finger	66,07 +/- 45,87	50,10 +/- 39,45	90,84 +/- 43,19	73,64 +/- 38,85
rechter Finger	77,37 +/- 51,01	57,22 +/- 46,87	114,34 +/- 57,93	118,75 +/- 91,79
linke Stirnseite	51,02 +/- 50,17	60,83 +/- 84,35	73,49 +/- 95,40	76,31 +/- 102,95
rechte Stirnseite	54,21 +/- 49,82	48,05 +/- 40,33	40,33 +/- 18,64	61,66 +/- 37,16

Tabelle 7-13: Mean-Flux-Werte vor und nach KLD sowie vor und nach dem einfachen Liegen bei den gesunden Probanden (n =16)

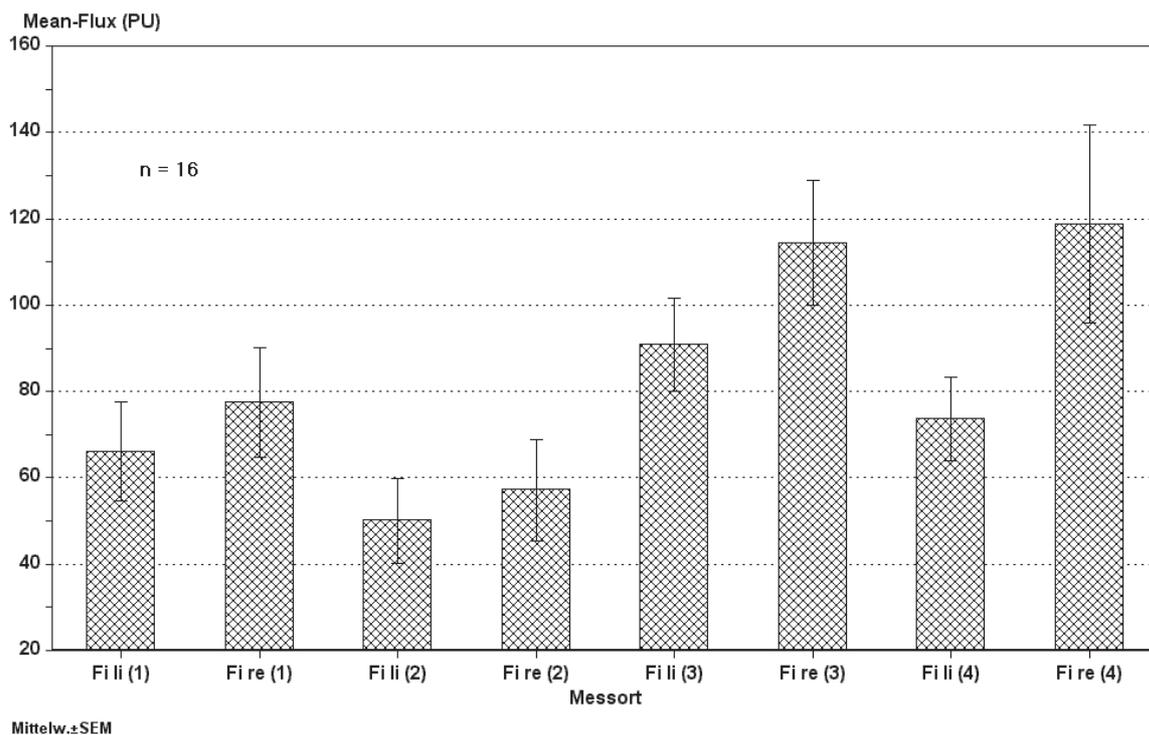


Abbildung 7-22: Vergleich der Mean-Flux-Werte vor KLD (1) und nach KLD (2) mit den Werten vor dem Liegen (3) und nach dem Liegen (4) im Bereich des linken Fingers (Fi li) und des rechten Fingers (Fi re) bei den gesunden Probanden (n = 16).

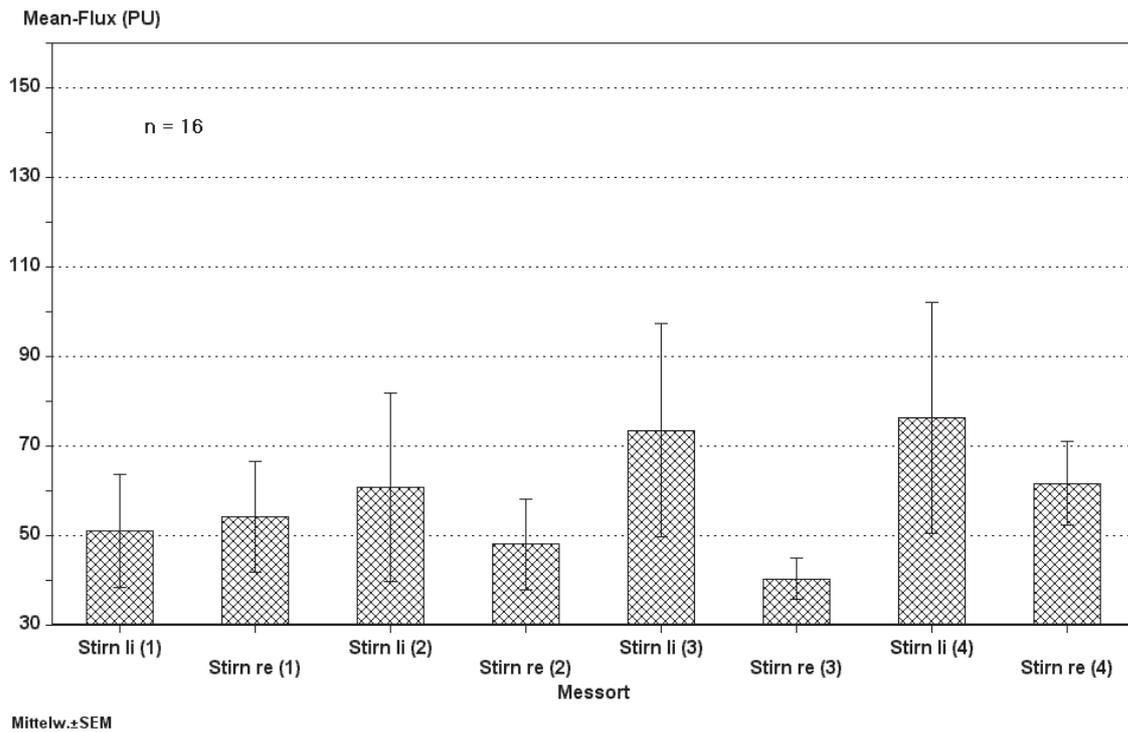


Abbildung 7-23: Vergleich der Mean-Flux-Werte vor KLD (1) und nach KLD (2) mit den Werten vor dem Liegen (3) und nach dem Liegen (3) im Bereich der linken Stirnseite (Stirn li) und der rechten Stirnseite (Stirn re) bei den gesunden Probanden (n = 16)

8. Diskussion

Hauptanliegen der Arbeit ist es, mögliche zentrale oder auch lokale Wirkungen der Kopflymphdrainage (KLD) an gesunden Probanden und Migränepatienten näher zu beleuchten, eventuelle Unterschiede der beiden Gruppen in ihrer Reaktion auf die KLD herauszuarbeiten und die Ergebnisse als therapeutischen Ansatzpunkt bei der prophylaktischen Behandlung der Migräne aufzugreifen.

Zur Untersuchung einer zentralen Wirkung der KLD wurde die Beeinflussung der vegetativen Tonuslage durch die Berechnung von Herzfrequenz und Sinusarrhythmie aus dem Ruhe-EKG vorgenommen, da auf diese Weise der kardiale Einfluss von Parasympathikus und Sympathikus getrennt abgeschätzt werden kann. Das EKG wurde jeweils vor und nach KLD bei den Probanden durchgeführt und die Werte anschließend zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Um einen direkten, lokalen Effekt der KLD beurteilen zu können, wurde die Veränderung der kutanen Mikrozirkulation im Massagegebiet (genauer gesagt: an der Stirn) näher untersucht, indem die mittlere kutane Perfusion durch den Einsatz eines Laser-Doppler-Gerätes vor und nach der KLD ermittelt und später auch im Vergleich der beiden Gruppen ausgewertet wurde. Zusätzlich wurden dieselben Laser-Doppler-Untersuchungen an den Fingern wiederholt und miteinander verglichen, um weitere Rückschlüsse auf eine vegetative Einflussnahme der KLD ziehen zu können.

Um den unterschiedlichen Effekt einer KDL im Vergleich zu einer Ruhephase im Liegen genauer herauszustellen, wurde bei einem Teil der gesunden Probanden derselbe Untersuchungsablauf noch einmal durchgeführt - diesmal jedoch ohne KLD, wobei die Liegephase zwischen den Messungen der durchschnittlichen Dauer einer KLD entsprach.

Die *Hauptergebnisse* seien hier eingangs noch einmal kurz aufgeführt:

1. Bezüglich ihrer vegetativ-gesteuerten kardialen Ausgangslage unterschieden sich die Migränepatienten nicht signifikant von den gesunden Probanden. Ebenso zeigte ihre Hautdurchblutung an den einzelnen Messorten weder signifikante Unterschiede zu den Gesunden

noch Unterschiede zwischen der vom Kopfschmerz betroffenen Seite und der vom Kopfschmerz nicht-betroffenen Seite. Der Unterschied zwischen der kutanen Perfusion im Stirnbereich und an den Fingern (mit einer deutlich erhöhten Perfusion im Bereich der Finger gegenüber der Stirn), der bei beiden Gruppen vorlag, war allerdings nur bei den Migränepatienten signifikant.

2. Durch die KLD konnte bei beiden Gruppen eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz bei gleichzeitiger Zunahme der Sinusarrhythmie beobachtet werden. Die Zunahme der Sinusarrhythmie war nur bei den Migränepatienten signifikant, zeigte jedoch im Vergleich zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Dies bedeutet, dass die KLD bei den Migränepatienten eine (nur leicht) ausgeprägtere parasympathikotone kardiale Wirkung besitzt als bei den Gesunden.

Bei der kutanen Fingerdurchblutung zeigten die Migränepatienten ebenfalls eine stärkere Reaktion als die gesunden Probanden: Die bei beiden Gruppen auftretende kutane Perfusionsabnahme war nur bei den Migränepatienten signifikant.

Die Hautdurchblutung der Stirn veränderte sich jedoch bei keiner der beiden Gruppen wesentlich.

3. Im Liegen konnte nur ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz eruiert werden, während die Sinusarrhythmie beinahe unbeeinflusst blieb. So zeigt sich im Liegen ein beinahe ausschließlich sympathikolytischen Effekt.

Da sich bei der KLD neben einer signifikanten Herzfrequenzabnahme ein zusätzlichen signifikanten Anstieg der Sinusarrhythmie nachweisen ließ, so ist davon auszugehen, dass bei der KLD eine - gegenüber dem Liegen - zusätzliche parasympathische, kardiale bzw. eine vegetative parasympathische Allgemeinwirkung besitzt.

Die Hautdurchblutung der Finger nahm bei der KLD zwar deutlicher ab als beim einfachen Ruhen in Liegeposition; doch war dieser Unterschied nicht signifikant. Ebenso blieb die kutane Stirndurchblutung beim Liegen ohne signifikante Perfusionsänderung.

Im folgenden soll nun zunächst versucht werden, die bei der Untersuchung bestehende Ausgangslage der Migränepatienten bezüglich ihres vegetativen Tonus und ihrer kutanen Mikrozirkulation im anfallsfreien Intervall näher zu beschreiben und einen Vergleich mit den bereits zu diesem Thema vorliegenden Arbeiten zu ziehen. Erst dann wird die Reaktion der

Migränepatienten auf die KLD im Vergleich mit den Gesunden genauer diskutiert und auf die Wirkung der KLD im Unterschied zu einer Ruhephase im Liegen näher eingegangen werden.

8.1. Ausgangslage der Migränepatienten im Vergleich mit den Gesunden

8.1.1. Vegetative Ausgangslage der Migränepatienten im Vergleich mit den Gesunden

Am Interesse der Migräneforschung am vegetativen Nervensystem hat sich auch in den letzten Jahren nichts geändert, wirft sich doch die Frage auf, ob nicht - bei inzwischen bekannter Hyperreaktivität der Migränepatienten in Bezug auf ihre cerebrovaskuläre oder cortikale Erregbarkeit oder auch auf ihre kognitiven Prozesse - ebenso in anderen cerebralen Systemen eine solch veränderte Reaktionslage besteht. Hierbei erscheint die Untersuchung des vegetativen Nervensystems als durchaus naheliegend, da das autonome Nervensystem strukturell und funktionell eng mit dem schmerzverarbeitenden System verknüpft ist.

Erst jüngst wurde in diesem Zusammenhang eine groß angelegte Studie in Heidelberg an Kindern und Jugendlichen, die an Migräne erkrankt waren, durchgeführt. Dabei wurden zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage bzw. zur Einschätzung der Reaktion auf vegetative Reize ebenfalls kardiovaskuläre bzw. -respiratorische Funktionstests angewendet und Parameter wie die *Herzfrequenz und ihre Variabilität* - ähnlich der hier vorliegenden Arbeit - untersucht (Ebinger et al. 2006). Gleichzeitig wurde eine Literaturübersicht über die wichtigsten Studien der letzten 20 Jahre gegeben, die das Vegetativum der Migränepatienten anhand verschiedenster kardiovaskulärer Provokationsmanöver (Metronom-Atemtest, Kipptischversuch, Schellongtest, Valsalvamanöver, isometrische Übungen, Kaltwassertest, Aschnertest) bereits näher untersucht hatten. Meist wurden auch die kardiovaskulären Ausgangssituationen mit angegeben, weswegen diese – sofern Parameter wie Herzfrequenz oder R-R-Abstände der EKG-Kurven direkt oder indirekt verwendet wurden - mit den Messdaten der vorliegenden Arbeit verglichen werden konnten:

Neben der einfachen Ermittlung der *Herzfrequenz*, die Hinweise sowohl für den sympathischen als auch für den parasympathischen Einfluss auf die kardiale Aktivität liefert, wurde in den Studien mehrfach auch die *Variabilität der Herzfrequenz* mittels *Spektralanalyse* untersucht.

Hierbei wird die Herzfrequenz zunächst als Funktion der Zeit aufgezeichnet und die sich ergebende Kurve anschließend auf vorliegende Frequenzen hin untersucht. Durch anschließende Analyse bzw. Transformationen dieser Frequenzen wird anschließend ein sog. Leistungsspektrum erstellt, bei welchem die einzelnen Frequenzen mit ihren Häufigkeiten bzw. Leistungen zur Darstellung kommen. Inzwischen weiß man, dass gewisse Frequenzbereiche auf den Einfluss bestimmter Faktoren zurückzuführen sind: So wird das Frequenzspektrum von 0,05 bis 0,15 Hz (sec^{-1}) (sog. LF, low frequency) dem Einfluss der Vasomotorik und der Barorezeptoren zugeschrieben, welche sowohl von Sympathikus als auch Parasympathikus mitbestimmt werden. Demgegenüber kommt das Frequenzspektrum zwischen 0,2 und 0,4 Hz (sec^{-1}) (sog. HF, high frequency) durch die Atmung zustande und wird rein vagal beeinflusst (Akselrod et al. 1985; Pomeranz et al. 1985).

Teilweise wurden die Frequenzspektren auch in Beziehung zueinander gesetzt, und der *Quotient aus LF/HF* gebildet, der von einigen Autoren ebenfalls als ein Maß für den parasympathischen Tonus gehalten wird (Pagani et al. 1986, Malliani et al. 1991), was andere wiederum bestreiten (Eckberg 1997, Lambertz und Langhorst 1998).

Daneben wurde in den Studien auch das *E/I-Verhältnis des R-R- Intervalls* (Verhältnis zwischen dem Abstand zweier R-Zacken im EKG bei Expiration und dem Abstand zweier R-Zacken im EKG bei Inspiration) oder die *Sinusarrhythmie* (Mittelwert der Differenzen zweier aufeinanderfolgender R-R/Intervalle) gemessen. Hierbei handelt es sich um zwei Parameter, die beide eine Aussage allein über den parasympathischen Einfluss auf die Herzaktion zulassen (siehe auch 6.1.2.2.).

(I) Herzfrequenz

In den Studien, die die Herzfrequenz als Maß für den sympathischen und parasympathischen Ausgangstonus verwendet hatten, zeigte sich bei den Migränepatienten beinahe durchweg eine normale Herzfrequenz (Mikamo et al. 1989, Pierangeli et al. 1997, Mosek et al. 1990, Tabata et al. 2000). Lediglich bei der Untersuchung von Cortelli fand sich eine signifikant erhöhte Herzfrequenz der Migränepatienten, wobei es sich hier um eine relativ kleine Gruppe von zehn Migränepatientinnen handelte (Cortelli et al. 1991). Die Studie von Ebinger selbst zeigte eine

signifikant verminderte Herzfrequenz in Ruhe bei den Migränepatienten, deren Durchschnittsalter allerdings knapp elf Jahre betrug (Ebinger et al. 2006).

Somit stimmt das Ergebnis der hier vorliegenden Untersuchung an Erwachsenen, bei welcher in Ruhe lediglich eine leichte Erniedrigung der Herzfrequenz bei den Migränepatienten (64,83 +/- 9,55 Schläge /min) im Vergleich zu den gesunden Probanden (70,26 +/- 13,49 Schläge/min) bestand, weitgehend mit der gängigen Literatur überein.

(2) Sinusarrhythmie

Was die Sinusarrhythmie (SA) betrifft, so fand sich nur in einer einzigen Studie dasselbe Verfahren zur Ermittlung der Herzfrequenzvariabilität im weitesten Sinne (Thomsen et al. 1995). Bei dieser Untersuchung ergab sich eine leichte, nicht signifikante Reduktion bei den Migränepatienten entsprechend einem leicht reduzierten parasymphathischen Ausgangstonus. Dies steht ebenfalls im Einklang mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Untersuchung, bei der die SA bei den Migränepatienten 27,42 ms und die SA bei den Gesunden 28,27 +/- 14,74 ms betrug.

Wurde in den Studien die I/E-Ratio der R-R-Abstände verwendet, so zeigte sich entweder kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Havanka-Kannianen et al. 1986; Shechter et al. 2002) oder sie war erniedrigt (Havanka-Kannianen et al. 1986, 1987, 1988), was ebenfalls einem reduzierten parasymphathischen Effekt auf die Herzaktion gleichkommt.

Griff man bei den Untersuchungen auf die Spektralanalysen der Herzfrequenz zurück, so waren die rein parasymphathisch beeinflussbaren respiratorischen Peaks bei all diesen Studien ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Wurden bei den Migränepatienten zusätzlich die Peaks im niedrigen Frequenzbereich untersucht, die sowohl unter sympathischem als auch parasymphathischem Einfluss stehen, so bestand entweder kein signifikanten Unterschied zu den Gesunden (Sanya et al. 2005) oder sie waren signifikant erhöht (Appel et al. 1992, Zigelman et al. 1992 und 1994). Dies bedeutet, dass hier in der Mehrzahl der Fälle eine normale parasymphathische Tonuslage bei den Migränepatienten ermittelt wurde, neben welcher teilweise ein erhöhter Sympathikotonus bestand.

Zusammenfassend wies in der hier vorliegenden Studie die vegetativ-gesteuerte kardiale Ausgangslage der Migränepatienten, die mittels Herzfrequenz und Sinusarrhythmie ermittelt worden war, keinen signifikanten Unterschied zu den Gesunden auf, womit das Ergebnis mit der Mehrzahl der Studienergebnisse zu diesem Thema übereinstimmt.

8.1.2. Ausgangslage der Hautdurchblutung der Migränepatienten im Vergleich zu den Gesunden

Die lokale Hautdurchblutung wurde in der hier vorliegenden Arbeit anhand der Fluxkurve berechnet, die sich durch Aufsetzen eines Laserdopplergerätes an der Stirn und an den Fingern ergab. Als Maß für die mittlere kutane Perfusion wurde der Mittelwert der Fluxkurve über den Messzeitraum von vier Minuten gewählt.

(1) Vergleich der Hautdurchblutung an Fingern und Stirn innerhalb der Gruppen

Sowohl in der Gruppe der Migränepatienten als auch in der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich ein deutlich erhöhter Flux im Bereich der Finger gegenüber dem an der Stirn. Der Unterschied war bei den Migränepatienten sogar durchweg mit $p < 0,01$ signifikant, während er bei den Gesunden nur noch innerhalb der Körperseiten im selben Maße signifikant war.

Eine Erklärung dafür liegt in der Messtechnik der Laserdoppler-Untersuchung der Haut, bei welcher bei einer Eindringtiefe von 0,5 bis 1,0 mm in die Haut der Blutfluss in den Kapillaren, den aufsteigenden Arteriolen, den Venulen, sowie den dazwischenliegenden arteriovenösen Anastomosen erfasst wird (siehe 6.7.2.).

Wie Bravermann und seine Kollegen anhand von Laserdoppler-Messungen kombiniert mit histologischen Befunden aus den Messgebieten haben feststellen können, besteht tatsächlich eine hohe Korrelation zwischen der Flux-Kurve und der Architektur des darunterliegenden mikrovaskulären Gefäßbettes. So entspricht eine hohe Signalstärke der Fluxkurve einem Hautareal, das reich an aufsteigenden Arteriolen und Venulen oder arteriovenösen-Anastomosen (AVA) ist, während eine niedrige Signalstärke mit einer niedrigen Perfusion einhergeht, wie sie an relativ perfusionsarmen Hautarealen mit einer niedrigen Dichte an Arteriolen, Venulen und

AVA besteht (Bravermann et al. 1992). Die mittlere kutane Perfusion steht also in direktem Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Arteriolen oder arteriovenösen Anastomosen bzw. deren Dichte innerhalb eines gemessenen Hautareals.

Die Abhängigkeit des Fluxsignals von anatomischen Gegebenheiten war bereits Jahre zuvor von Tur und seinen Mitarbeitern untersucht worden. Er hatte bei zehn gesunden Probanden an über 52 Körperstellen eine Laserdopplermessung der Haut in Kombination mit einer Photo-plethysmographie durchgeführt, wobei Körperstellen mit hoher und Körperstellen mit niedriger Perfusion in Abhängigkeit ihrer anatomischen Lage ermittelt werden konnten. Besonders hohe Fluxsignale konnten dabei an einzelnen Stellen am Kopf, im Gesicht, an den Ohren, den Volarseiten der Finger und Handflächen abgeleitet werden, während an anderen Körperstellen wie Rücken, Brust, proximalen Arm- und Beinregionen viel niedrigere Ruhefluxwerte gemessen wurden (Tur et al. 1983).

An welchen Stellen sich Hautareale mit einer hohen Dichte an AVA beim Menschen befinden, ist schon lange Gegenstand anatomischer Studien. So weiß man, dass sich arteriovenöse Anastomosen vor allem in den Hautarealen der Hände, Finger, Füße und Zehen befinden, während sie am Thorax oder Abdomen nicht zu entdecken sind (Hoyer 1877 und Grosser 1902, zitiert in Bergerson 1993). Was das Gesicht betrifft, so gibt es eine reichliche Versorgung der Haut mit AVA an der Stirn, an der Nase und an den Ohren (Prichard und Daniel 1956, zitiert in Bergerson 1993). Märk untersuchte dabei die Hautareale der Nase etwas differenzierter und entdeckte AVA nur am unteren Ende des knorpeligen Anteils, während der Nasenrücken keine bzw. nur sehr wenige AVA aufwies (Märk 1942, zitiert in Bergersen 1993).

Das Stirnareal wurde später von Bergersen mit Hilfe physiologischer Laserdopplermessungen auf das Vorhandensein von AVA hin untersucht, indem er auf die Ergebnisse früherer Doppleruntersuchungen zurückgriff:

Man hatte nämlich mittels intravitaler Mikroskopie und Laser-Doppler-Fluxmetrie nachgewiesen, dass jeder Gefäßtyp der Endstrombahn letztlich über eine eigene, charakteristische Fluxmotion bzw. Fluxkurve mit entsprechender Amplitude und Frequenz verfügt (Colantuoni und Bertuglia 1994). Hiernach weisen die Arteriolen Kaliberschwankungen auf, die sich in Frequenz und relativer Amplitude umgekehrt proportional zum arteriolen Durchmesser verhalten, während Kapillaren und Venulen keine signifikanten Kaliberschwankungen zeigen. Auch AVA, die im Rahmen ihrer thermoregulatorischen Funktion eine

weit größere vasomotorische Aktivität zeigen als Arterien, zeichnen sich durch eine eigene charakteristische Schwankung bei der Messung der Blutgeschwindigkeit aus, bei der der maximale Wert fünf bis zehnmal so groß ist wie der minimale Wert (Thoresen und Walløe 1980).

Ferner war bereits festgestellt worden, dass diejenigen Arterien, die eine Hautregion mit einer hohen Dichte an AVA versorgen, dasselbe typische Schwingungsmuster bezüglich der Blutgeschwindigkeit aufweisen wie die AVA selbst, was auf die rückwirkende synchrone vasomotorische Aktivität der AVA in der versorgten Hautregion zurückgeführt wurde. Bei Arterien allerdings, die Hautareale ohne AVA versorgen, fehlen diese charakteristischen Schwingungen, die bei all den Arterien, die eine AVA-reiche Hautregion versorgen, mit einer hohen Korrelation - lediglich zeitversetzt - an den verschiedenen Körperstellen gemessen werden können (Lossius et al. 1992, zitiert in Bergersen 1993).

Exakt dieses synchrone Schwingungsmuster machte sich Bergersen zum Auffinden von AVA in den verschiedenen Hautarealen am Körper – speziell auch im Stirnbereich - zu Nutze (Bergersen 1993): Er verglich die Fluxkurven der A. radialis, die die reichlich mit AVA versorgte Haut der Hand durchblutet, mit denen der A. angularis (im Nasenwurzelbereich), der A. facialis (im Bereich der unteren Mandibulakante), der A. temporalis (im Bereich der Augenbraue) und der kutanen Äste der A. thoracica (im Bereich des M. pectoralis major zwischen 4. und 5. Rippe) und stellte eine beinahe synchronen Schwingungsverlauf zwischen der A. radialis und der A. angularis fest. So konnte die Nasenregion, die von der A. trochlearis versorgt wird, als ein Hautareal identifiziert werden, das reich an AVA ist. Es wurde jedoch kein Hinweis auf AVA im Bereich der Stirnhaut gefunden, die von der A. temporalis versorgt wurde. Es wurde jedoch die Möglichkeit in Erwägung gezogen, dass die Stirnhaut, die von der A. supratrochlearis (von der A. ophthalmica herkommend) durchblutet wird, möglicherweise reich an AVA ist. Dabei würde es sich allerdings um einen Bereich der medialen Stirn direkt über der Nasenwurzel handeln, der von unseren Messungen nicht erfasst wurde.

Dieses Ergebnis stimmt übrigens auch mit den bereits erwähnten Untersuchungsergebnissen von Tur überein (siehe oben, Tur et al. 1983), der im Bereich der medialen Stirn einen deutlich höheren basalen Perfusionswert ermittelte als im Bereich der Stirn oberhalb der mittleren Augenbraue. Vergleich man die Perfusion an der Stirn mit der an der Volarseite der Finger, so waren die Perfusionswerte an den Fingern sogar mehr als doppelt so hoch.

Zusammenfassend ist also der unterschiedliche Fluxwert im Bereich der Finger und an der Stirn leicht zu erklären: Die Haut der volaren Finger ist reich an Arterien und AVA, weswegen dort auch in einer thermoneutralen Umgebung eine vergleichsweise hohe Perfusion mit hohem Fluxwert abzuleiten ist. Die über der mittleren Augenbraue sich befindende Stirnhaut dagegen besitzt keine bzw. kaum AVA, so dass dort nur eine vergleichsweise geringe Perfusion der Haut aufgrund der anatomischen Verhältnisse der terminalen Strombahn zu messen ist.

(2) Vergleich der Hautdurchblutung an Stirn und Fingern zwischen den beiden Gruppen

Was die Mikrozirkulation der Haut im Vergleich zwischen den beiden Gruppen betrifft, so fand sich sowohl an der Stirn als auch an den Fingern kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Fluxkurven. Tendenziell konnte bei den Migränepatienten jedoch eine etwas erhöhte mittlere Perfusion an den Fingern und eine etwas erniedrigte Perfusion im Bereich der Stirn gegenüber den Gesunden nachgewiesen werden.

Damit stimmt die Perfusionsmessung an den Fingern mit den Perfusionsmessungen von Downey und Frewin (1972), French et al. (1967) und Appenzeller et al. (1963) überein, die alle eine erhöhte Perfusion der Finger mittels Venenverschlussplethysmographie (siehe 6.1.1.1.) bei Migränepatienten gemessen hatten. Das Ergebnis war dabei allerdings entweder gar nicht erst statistisch verwertet worden (French et al. 1967 und Appenzeller et al. 1963) oder es war nicht signifikant (Downey und Frewin 1972) - wie in unserem Fall. Als Ursache für die Durchblutungssteigerung wurde ein erniedrigter sympathischer Ruhetonus der Blutgefäße in den Fingern diskutiert.

Dennoch erscheint ein direkter Vergleich der Messungen einer Laser-Doppler-Fluxmetrie mit denen einer Venenverschlussplethysmographie nicht ganz unproblematisch, zumal bei der Venenverschlussplethysmographie auch die Durchblutung tiefergelegener Schichten unter der Haut miterfasst werden.

Im Gegensatz dazu zeigten die Messungen von Gasser und Meienberg (1991) bei Migränepatienten einen signifikant reduzierten Blutfluss im Bereich der Finger. Ihre Messungen waren allerdings mit Hilfe einer dynamischen Kapillaroskopie durchgeführt worden, bei welcher nur der nutritive Anteil der totalen Hautdurchblutung erfasst wird. Dieser macht nur circa zehn

Prozent der gesamten Mikrozirkulation der Haut aus und ist völlig unbeeinflusst von jeglicher sympathischer oder parasympathischer Innervation. Da bei derselben Untersuchung auch eine Erweiterung der Kapillarschlingen bei annähernd gleicher Kapillardichte pro Millimeter bei den Migränepatienten beobachtet worden war, ist wohl die Verlangsamung des kapillären Blutflusses hierauf zurückzuführen.

Eine Laser-Doppler-Fluxmetrie an den Fingern ist bei Migränepatienten noch nie durchgeführt worden, weswegen ein direkter Vergleich der in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse mit den anderen Untersuchungen aufgrund der ungleichen Methodik schwierig ist.

Zu Mikrozirkulationsmessungen an der Stirnhaut finden sich in der Literatur neben den Messungen von Tur nur zwei weitere Studien. In der einen wurde bei 13 gesunden Probanden die Reaktion der Hautgefäße auf eine Hyperventilation gemessen (Smits et al. 1987) und in der anderen wurde die Reaktion auf eine Nervenblockade, auf eine Temperaturveränderung und auf eine Sauerstoffinhalation bei zehn gesunden Probanden erfasst (Salerund et al. 1983). Hierbei wurden allerdings keine Angaben zum Mean-Wert der Fluxkurve gemacht, da bei den Untersuchungen jeweils eine Spektralanalyse der Frequenzen der Fluxkurve durchgeführt wurde, welche dann näher beschrieben wurde.

Bei Migränepatienten liegen keinerlei Laser-Doppler-Fluxmessungen der Kopfhaut vor, weswegen ein direkter Vergleich mit unseren Ergebnissen leider nicht möglich ist.

Was den bei Migränepatienten ausgeprägteren Perfusionsunterschied zwischen Stirn- und Fingerdurchblutung anbelangt, der durch einen leicht erhöhten Flux im Fingerbereich und einen leicht erniedrigten Flux im Stirnbereich zustandekommt, so könnte die Erklärung in der leicht veränderten vegetativen Ausgangssituation der Migränepatienten liegen.

Die etwas erniedrigte Herzfrequenz könnte als möglicher Hinweis auf einen erniedrigten Sympathikotonus gedeutet werden, wodurch es zu einer Vasodilatation der Arterien bzw. Arteriolen im Bereich der Finger kommen könnte. Gleichzeitig könnte man bei diskret erniedrigter Sinusarrhythmie einen leicht erniedrigten Parasympathikotonus diskutieren, was im Bereich der Kopfhaut, wo auch parasympathische Fasern die Endstrombahn versorgen (Zenker und Neuhuber 1994), zur Verengung der Arterien führen könnte.

(3) Untersuchung der Hautdurchblutung im Hinblick auf eine Seitendifferenz bei Migränepatienten

Bei der Untersuchung der Mean-Flux-Werte an der Stirn und an den Fingern ergab sich in dieser Untersuchung bei den Migränepatienten kein signifikanter Unterschied zwischen der vom Kopfschmerz betroffenen Seite und der nicht-betroffenen Seite.

Dies ist kein überraschendes Ergebnis, betrachtet man die zahlreichen Untersuchungen zur cerebralen Durchblutung in der interiktalen Phase, die mittels bildgebender Verfahren wie Angiographie, TCD (transkranielle Dopplersonographie), SPECT (Single-Photonen-Emissions-Computertomographie) oder PET (Positron-Emissions-Tomographie) inzwischen durchgeführt worden sind und die interiktal nur in wenigen Fällen Auffälligkeiten bezüglich der Durchblutung gezeigt hatten. Die wichtigsten Ergebnisse hierüber sind in den Übersichtsarbeiten von Friberg (1991) und May und Goadsby (1999) nachzulesen und sollen hier kurz im Überblick aufgeführt werden:

Es gibt zwar einige TCD-Studien, bei denen ein erhöhter Blutfluss bei Migränepatienten in der interiktalen Phase in einzelnen Arterien festgestellt werden konnte, doch ließen sich hierbei keine einheitlichen Seitendifferenzen bzw. keine Seitendifferenzen zwischen der vom Kopfschmerz betroffenen Seite und der nicht-betroffenen Seite ableiten.

Im Gegensatz hierzu stehen genauso viele andere TCD-Studien, die keinerlei Veränderung in ihren Blutgeschwindigkeitsmessungen eruieren konnten (einen guten Überblick über die TCD Studien bietet auch die Arbeit von Abernathy und Mitarbeiter von 1994).

Friberg und Kollegen stellten bei einer Untersuchung mittels SPECT fest, dass beinahe 50 % der Probanden mit Migräne, die bereits während des Anfalls eine Seitendifferenz des regionalen cerebralen Blutflusses aufwiesen, diese auch während der interiktalen Phase in abgeschwächter Form beibehielten. Diese Asymmetrie wurde mit einer cerebrovaskulären Dysfunktion der Migränepatienten erklärt (Friberg et al. 1994).

Bei vielen anderen SPECT- oder PET-Studien, die während des Migräneanfalls sogar Auffälligkeiten gezeigt hatten, verschwanden diese wieder interiktal.

In Bezug auf den Unterschied zwischen der Durchblutung in den größeren cerebralen Gefäßen und der nutritiven regionalen Durchblutung wurde von Friberg und seinen Mitarbeitern eine andere Studie – allerdings während einer Migräneattacke – durchgeführt (Friberg, Olesen et al. 1991). Hierbei blieb eine Erhöhung der Flussgeschwindigkeit bei der TCD der A. cerebialis

media auf der Kopfschmerzseite ohne Auswirkung auf die Messung der regionalen Durchblutung mittels SPECT im Versorgungsgebiet der Arterie. Es ist also offensichtlich, dass eine Erhöhung der Durchblutung in den großen Gefäßen nicht auch ohne weiteres mit einer Erhöhung der nutritiven cerebralen Gewebdurchblutung einhergeht. So relativieren sich wiederum die Studienergebnisse, die mittels TCD einen veränderten Fluss bei den Migränepatienten festgestellt hatten.

In den wenigen Studien also, die in der interiktalen Phase überhaupt Auffälligkeiten bezüglich der cerebralen Durchblutung bei den Migränepatienten geboten hatten, konnten keine Unterschiede bezüglich einer Durchblutungsdifferenz zwischen der vom Kopfschmerz-betroffenen und der nicht-betroffenen Seite gemacht werden - wobei auch meist gar nicht danach gesucht wurde.

8.2. Wirkung der Kopflymphdrainage (KLD) bei Migränepatienten und Gesunden

Bereits während der Anwendung der KLD konnte auch bei unseren Probanden eine als angenehm empfundene Entspannung beobachtet werden, die den einen oder anderen Probanden sogar einschlafen ließ. Dass dieser bei einer KLD allgemein zu beobachtende sedierende Effekt auf die letztlich vagotonisierende Wirkung der KLD zurückzuführen ist, konnte bereits durch die Untersuchung von Hutzschenreuther und Ehlers anhand von Hautwiderstands- und Hautkapazitätsmessungen belegt werden (Hutzschenreuther und Ehlers 1986).

So zeigte sich auch bei unserer Untersuchung bei sämtlichen Probanden neben einem eventuellen sympathikolytischen vor allem ein vagotonisierende Effekt der KLD, der anhand der Veränderungen der Herzaktivität ermittelt werden konnte:

Neben einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz (als kardiale Begleitreaktion auf eine Abnahme des Sympathikotonus oder auch auf eine Zunahme des Parasympathikotonus) wurde vor allem eine Zunahme der Sinusarrhythmie (als kardiale Begleitreaktion auf eine Zunahme des Parasympathikotonus) verzeichnet.

8.2.1. Wirkung der KLD auf das Vegetativum bei den Migränepatienten im Vergleich zu den Gesunden

Im Gegensatz zu den gesunden Probanden war die Zunahme der Sinusarrhythmie jedoch nur bei den Migränepatienten signifikant, wobei diese Zunahme zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied zeigte. Dies bedeutet, dass die KLD bei den Migränepatienten einen ausgeprägteren parasympathischen Effekt hat als bei den Gesunden bzw. dass die Migränepatienten auf die vegetative Wirkung der KLD eine stärkere vagale, kardiale Reaktion zeigen als die Gesunden.

Ein Vergleich des Ergebnisses mit früheren Arbeiten, die durch die Anwendung verschiedenster kardiovaskulärer und -respiratorischer Funktionstests die Reaktion der Migränepatienten auf vegetative Reize einzuschätzen und deren vegetative Tonuslage zu beurteilen versuchten, soll wiederum mit Hilfe der bereits erwähnten Studie von Ebinger und seinen Mitarbeitern erfolgen, bei welcher ein guter literarischer Überblick zu diesem Thema gegeben wird (Ebinger et al. 2006):

Bei den Studien, bei denen die Herzfrequenz als Maß für die parasympathische oder sympathische kardiale Aktivität und die Herzfrequenzvariabilität als Maß für die parasympathische kardiale Aktivität der Migränepatienten verwendet wurde, erfolgte die Auslegung der Ergebnisse jeweils im Hinblick auf eine Störung im sympathischen und/oder parasympathischen Nervensystem.

So wurden die verschiedenen Reaktionen der Migränepatienten auf die unterschiedlichen Provokationsmanöver (Metronom-Atemtest; Kipptischversuch, Valsalvamanöver, isometrischer Übungen, Schellongtest, etc.) meist als Zeichen einer bestehenden sympathischen oder parasympathischen Über- oder Unterfunktion gewertet. Die Ergebnisse waren dabei recht unterschiedlich und beinhalteten sämtliche Varianten: Man fand Hinweise auf eine sympathische Unterfunktion (Havanka-Kanniainen et al. 1986,1987,1988; Bioardi et al. 1988; Mikamo et al. 1989; Osipova 1992; Pogacnik 1993; Ostertag 1998, Martin et al. 1992; Zigelman et al 1994), auf eine sympathischen Überfunktion (Mosek et al. 1999; Drummond 1985; Hassinger et al. 1999), auf eine sympathischen Instabilität (Zigelman et al. 1994; Appel et al 1992; Zigelman et al. 1992), eine parasympathischen Unterfunktion (Havanka-Kanniainen et al. 1986,1987,1988; Osipova 1992; Martin 1992; Thomsen et al. 1995; Tabata et al. 2000; Sanya et al. 2005) und auch einer parasympathische Überfunktion (Gotoh et al. 1984).

Demgegenüber stand allerdings auch eine ganze Reihe von Ergebnissen, die eine normale vegetative Reaktionslage der Migränepatienten vermuten ließen (Cortelli et al. 1987; Cortelli et al. 1991; Havanka-Kanniainen et al. 1986).

Meist handelte es sich dabei um Studien mit erwachsenen Migränepatienten, die - laut Ebinger - in der Mehrzahl der Fälle eher reduzierte vegetative Reaktionen auf die verschiedenen Tests zeigten. Vergleich man jedoch deren Ergebnisse mit denen von Jugendlichen und Kindern, die an Migräne leiden (Ebinger et al. 2006) , so zeigte sich dort eher eine sowohl sympathische als auch parasympathische Hyperreaktivität.

Ebinger warnt jedoch davor, von den kardiovaskulären Reaktionen der Migränepatienten in den Tests ohne Umschweife auf deren sympathische oder parasympathische Funktionslage oder deren vegetativen Tonus zu schließen (Ebinger et al. 2006). So wird z. B. die atemabhängige Herzfrequenzvariabilität zwar vagal vermittelt, doch stellt der N. vagus lediglich einen Teil der efferenten parasympathischen Bahnen des vegetativen Nervensystems dar. Ebinger weist noch einmal darauf hin, dass die Differenzierung in ein sympathisches und parasympathisches System sich lediglich auf den peripheren efferenten Anteil des autonomen Systems bezieht. Beide antagonistisch wirkenden Systeme sind durch ihr Zusammenspiel lediglich ausführende Organe des vegetativen Nervensystems, dessen Hauptaufgabe die Homöostase des inneren Milieus im Organismus und die Regulierung der Organfunktionen entsprechend den jeweiligen Umweltanforderungen ist.

Diese Regulierung schließt neben der Kontrolle über Atmung und den Kreislauf, auch die Kontrolle über Dinge wie die Thermoregulation, den muskulären Tonus oder die mentale Aktivität mit ein. Die aus der Peripherie kommenden afferenten Impulse werden dabei in den verschiedenen autonomen Zentren im Gehirn mit anderen zentralnervösen Impulsen verarbeitet, entsprechend den jeweiligen Anforderung moduliert und wieder an die Peripherie verschickt.

Dabei findet die autonome Regulierung auf verschiedenen Ebenen des zentralen Nervensystems statt. Eine für die zentrale cardio-respiratorische und somato-motorische Regulierung ausschlaggebende Struktur stellt die *Formatio reticularis* dar, die sich im unteren Hirnstamm befindet. Sie ist für den Aufbau und die Koordination der kardiovaskulären und respiratorischen Rhythmen - also auch für die atemabhängige Herzfrequenzvariabilität - verantwortlich und auch dafür, dass in einem völlig entspannten Wachzustand wie dem bei einer tiefen Meditation eine Gleichheit und Rhythmisierung der einzelnen Schwingungsmuster zustande kommt (Ebinger et al. 1989 und Langhorst et al. 1991, zitiert in Ebinger et al. 2006).

Zudem weist Ebinger noch einmal auf die bei den Migränepatienten immer wieder zu beobachtende reduzierte Herzfrequenzvariabilität hin, bei der auch - betrachtet man die Peaks in der Spektralanalyse der Herzfrequenz - eine Korrelation zur Atemfrequenz deutlich erniedrigt ist. Diese reduzierte atemabhängigen Herzfrequenzvariabilität interpretiert er als verminderte Fähigkeit der Koordination bzw. Kopplung der atemabhängigen und kardiovaskulären Schwingungsmuster. Dies könnte dann auch - betrachtet man die Neigung zur Rhythmisierung der einzelnen Schwingungsmuster bei völliger Entspannung - mit einer verminderten Fähigkeit des Systems einhergehen, sich in einen völlig entspannten Wachzustand zu versetzen, sich also auszuruhen.

Er zieht daraus den Schluss, *dass jede Möglichkeit, die Entspannungsfähigkeit der Migränepatienten zu fördern, dringend als Therapiemaßnahme in Erwägung gezogen werden sollte* (Ebinger et al. 2006).

Die entspannende Wirkung einer Therapie äußert sich dabei im körperlich messbaren Bereich vor allem durch das Auftreten von parasympathischen Reaktionen wie z.B. Pupillenverengung, Blutdrucksenkung, Erhöhung der Sinusarrhythmie, Verlangsamung und Gleichmäßigkeit der Atmung, Senkung des Gasaustausches, Absinken der Kerntemperatur mit gleichzeitigem Ansteigen der Hauttemperatur, Erniedrigung der Spontanfluktuation der Hautleitfähigkeit, Zunahme des Hautwiderstandes, verstärkter Speichelfluss, im Elektromyogramm nachweisbarer Muskelhypotonus, deutliche Synchronisationstendenz im EEG (entsprechend einer Abschirmung äußerer Reize) etc. (Melchart, Brenke et al. 2002).

Da auch die KLD in der vorliegenden Untersuchung einen nachweislich parasympathischen Effekt besitzt wie die Steigerung der vagoton-vermittelten Sinusarrhythmie, ist sie also durchaus im Sinne einer Entspannungstherapie zu bewerten. Insofern wäre ihr Einsatz bei Migränepatienten als Therapiemethode als sinnvoll zu betrachten.

Die mangelnde Fähigkeit der Migränepatienten, sich auszuruhen und sich auch gegenüber äußeren Reizen abzuschirmen, äußert sich teilweise wohl auch in ihrer verminderten Gabe, auf repetitive Reize mit einer erniedrigten Aufmerksamkeit zu reagieren, was sich messtechnisch bei CNV-Messungen („contingent negative variation“; siehe auch 2.4.1. und 2.4.4.) in einer erhöhten Amplitude bemerkbar macht. Es entsteht schnell eine Art Übererregungszustand, der sich teilweise auch psychisch in einer Angespanntheit oder Ängstlichkeit bemerkbar macht.

Da die medikamentöse Migräneprophylaxe mit Betablockern zu einer messbaren Abnahme der erhöhten CNV führt, besteht Grund zu der Annahme, dass diese wenigstens zum Teil auch auf einem hyperaktiven adrenergen zentralen Tonus beruht, der durch kompetitive Verdrängung des Adrenalins von zentralen Betarezeptoren gedämpft werden kann. Dabei ist die klinische Wirksamkeit der Betablocker umso besser, je höher die Veränderung der CNV-Amplitude vor Therapiebeginn gewesen ist (Schellenberg 2001).

So scheint die prophylaktische Betablockertherapie über ihren zentralen sympathikolytischen Effekt zu wirken, der letztlich über eine Stärkung der parasympathischen Tonuslage eine bessere Abschirmung gegenüber Außenreizen ermöglichen und so die Anfallsbereitschaft herabsetzen kann.

Ein zentraler sympathikolytischer Effekt könnte auch bei der KLD bestehen, da sich bei der hier vorliegenden Studie eine signifikante Senkung der Herzfrequenz hat nachweisen lassen, die sowohl sympathisch als auch parasympathisch vermittelt wird.

Die gegenüber den gesunden Probanden etwas verstärkte vagotone Reaktion der Migränepatienten auf die KLD könnte am ehesten mit der leicht erniedrigten parasympathikotonen Ausgangslage der Migränepatienten erklärt werden, zumal die Wirkung einer Massage bzw. die Reaktion der Patienten auf einen Massageeffekt jeweils in Abhängig von der vegetativen Ausgangslage der Patienten zu sein scheint: So nimmt zum Beispiel der vagotonisierende Effekt eine Bindegewebsmassage im Laufe einer Behandlungsserie immer mehr ab, nachdem bei wiederholten Anwendungen eine langsame vegetativ-umstimmende Wirkung hin zum Parasympathikotonus durch die Massage erzielt werden kann (Schuh 1992).

8.2.2. Wirkung der KLD auf die Hautdurchblutung bei Migränepatienten im Vergleich mit Gesunden

Bei der hier vorliegenden Untersuchung zeigte sich während der KLD bei allen Probanden im Bereich der Finger ein Abfall der Hautperfusion, der sich bei den Migränepatienten sogar als signifikant erwies. Die Stirndurchblutung blieb dagegen bei allen Probanden beinahe unverändert.

(1) Hautdurchblutung an den Fingern

Der Abfall der Hautdurchblutung im volaren Fingerbereich während der KLD erscheint auf den ersten Blick recht verwunderlich, zumal diese Region reichlich mit Arteriolen und AVA versorgt ist, deren Durchblutung durch Änderungen des sympathischen vasokonstriktorischen Tonus gesteuert wird. Da die KLD aber eine parasymphatische und eventuell auch eine sympathikolytische Wirkung besitzt, müsste sich also durch den Effekt der KLD eine Erweiterung der sympathisch innervierten Gefäße ergeben mit einer Zunahme der mittleren Hautperfusion - äußert sich doch auch jede entspannungsfördernde Maßnahme durch eine Erwärmung der Fingerdurchblutung (Brenke, Melchart 2002).

Da die Perfusion der Blutgefäße jedoch während der KLD ein vielmehr gegenteiliges Verhalten aufweist, ist die Erklärung für dieses Phänomen wohl in einem anderen Bereich zu suchen, wobei am ehesten die *thermoregulatorische Reaktionen* der Haut hierfür in Frage kommen.

Die Aufgabe der Thermoregulation ist es ja, die Kerntemperatur des menschlichen Organismus trotz Schwankungen von Wärmeaufnahme, -bildung und -abgabe auf einen Sollwert konstant zu halten (Silbernagl, Despopoulos 1978). Das oberste Steuerzentrum der Thermoregulation ist dabei der Hypothalamus. Je nach thermischem Reiz beeinflusst er über motorische und vegetative Fasern die inneren Organe und die Skelettmuskulatur zur Wärmebildung, zur Dilatation oder Kontraktion der Gefäße und Schweißdrüsensekretion in der Haut, wodurch eine gleichbleibende Kerntemperatur gewährleistet werden kann.

Die Vasomotorik als thermoregulatorisches Stellglied weist dabei regionale Unterschiede auf, wobei grob zwischen der Durchblutung an den Akren, der Perfusion an proximaleren Körperstellen sowie im Stirnbereich unterteilt werden muss:

Die Steuerung der *Akrendurchblutung*, also der Hand, Nase, Ohren und Lippen erfolgt über die sympathischen noradrenergen Nervenfasern. Die Alpha-Rezeptoren-vermittelte Regulation dient der Wärmeabgabe oder der Isolation durch die Körperschale. Eine Zunahme des sympathischen Tonus geht mit einer Vasokonstriktion der dort vorkommenden Arteriolen einher, während eine Abnahme des Tonus zu deren Dilatation führt. In gleicher Richtung wird auch die Weite der AVA, die in den Fingern in großer Dichte vorkommen, durch den Sympathikus beeinflusst. Durch die Eröffnung der AVA kann die Durchblutung der Extremitäten und damit der

konvektive Wärmetransport extrem gesteigert werden, weswegen auch die Hautdurchblutung der Akren bevorzugt der Thermoregulation dient.

Außerhalb der Akren, *Rumpf und proximalen Extremitäten*, führt ein Anstieg der Körperkerntemperatur über aktive vasodilatatorische Mechanismen, die an die Funktion der Schweißdrüsen gebunden sind, zu einer vermehrten Perfusion der Haut. Bei Kälteexposition tritt eine kutane Vasokonstriktion über das adrenerge System auf und vermindert den Wärmeverlust (Siegenthaler 1987).

Im *Gesichtsbereich, speziell an der Stirn*, besitzen vasomotorische Nerven kaum Einfluss: bei Kälteexposition tritt keine Vasokonstriktion auf. Bei Wärme kommt es durch cholinerge, sympathische Fasern zur Schweißsekretion und zugleich zur Gefäßerweiterung (Schmidt und Thews 1985).

Die autonom gesteuerte Thermoregulation besitzt dabei innerhalb der autonomen Hierarchie das Primat gegenüber der Herz-Kreislaufregulation. So unterliegen zum Beispiel in Konkurrenzsituationen die gefäßverengenden Impulse der Blutdruckregulation den gefäßerweiternden der Thermoregulation (Siegenthaler 1987).

Kühlt also die Haut an den Fingern eines Probanden trotz angenehm empfundener Raumtemperatur ab (wie das in diesem Versuch der Fall gewesen zu sein scheint), so werden - trotz einer zentralen parasympathikotonen und sympathikolytischen Tonusveränderung durch die KLD - die Arteriolen und AVA zur Vermeidung eines Absinkens der Körperkerntemperatur enggestellt.

Gleichzeitig kann die sympathische Aktivität in der Haut auch völlig abgekoppelt von der zu erwartenden vegetativen Reaktionslage erfolgen wie dies von Wallin und seinen Mitarbeitern in einer Studie nachgewiesen werden konnte: Sie untersuchten bei Patienten mit schwerer Angina pectoris, bei denen aus therapeutischen Gründen eine Sinus-Caroticus-Stimulation durchgeführt wurde, die Reaktion der sympathischen Aktivität in der Haut und im Muskel auf eine elektrische Stimulierung des Sinus caroticus. Damit imitierten sie die zur Blutdruckstabilisierung dienenden sog. homöostatischen Kreislaufreflexe, bei denen über afferente, von den Pressorezeptoren in Aorta und Karotissinus ausgehende Bahnen Impulse zentralwärts geschickt und mit entsprechenden parasympathisch- und sympathisch-vermittelten kardiovaskulären Reaktionen beantwortet werden: Ein akut zu hoher Blutdruck erhöht die afferente Impulsrate und aktiviert das depressorische Feld, von wo als (depressorische) Reflexantwort zum einen über den N. Vagus die Herzaktion vermindert wird und zum anderen über eine Hemmung der sympathischen

Gefäßinnervation eine Gefäßerweiterung und damit eine Verminderung des peripheren Widerstandes erfolgt. Beides führt dann zur Senkung des erhöhten Blutdrucks.

Bei der Untersuchung von Wallin wurden die in der Peripherie ankommenden elektrischen Impulse an kutanen und muskulären Fasern des N. peroneus in Höhe des Fibulaköpfchens abgeleitet. Dabei zeigte sich bei der Stimulation des Sinus caroticus - neben einer Reduktion von Herzfrequenz und Blutdruck - in den muskulären Fasern zwar die zu erwartende verminderte Aktivität in den sympathischen Fasern der Muskulatur, die sympathische Aktivität der Haut blieb jedoch bei den meisten Stimulierungen unverändert (Wallin et al. 1975). So muss also das Verhalten der sympathischen Aktivität der Haut nicht unbedingt mit der zentralen vegetativen Tonuslage konform sein.

Die deutlichere kutane Perfusionsabnahme der Migränepatienten im Bereich der Finger gegenüber den gesunden Probanden ist dabei kein überraschendes Ergebnis. Mehrfach schon konnte bei Migränepatienten ein verändertes Verhalten der akralen Hautgefäße auf Wärme- und Kältereize auch im anfallsfreien Intervall messtechnisch nachgewiesen werden:

Schon 1963 wurde durch erste plethysmographische Messungen eine herabgesetzte reflektorische Vasodilatation im Bereich der Finger auf eine Körpererwärmung hin festgestellt (Appenzeller et al. 1963). Downey und Frewin beobachteten 1972 bei den Migränepatienten mittels photoplethysmographischer Messungen an den Fingern beim Abkühlen der Hand einen verminderten prozentualen Perfusionsabfall (Downey und Frewin 1972), während Gasser 1991 mittels dynamischer Kapillaroskopie am Nagelfalz unter Anwendung eines lokalen Kältereizes bei Migränepatienten eine verstärkte akrale vasospastische Neigung ausfindig machen konnte, die zum Sistieren des Blutflusses in den Kapillaren führte (Gasser 1991). Letzteres Ergebnis wurde 1997 in einer Untersuchung mit ähnlichem Versuchsaufbau bestätigt (Hegyalijai et al. 1997).

Eine Erklärung hierfür sah man in einer peripheren, vasomotorischen Dysregulation bzw. gestörten Mikrozirkulation (Gasser 1991), wie sie bei Migränepatienten auch im Rahmen einer Kopfschmerzattacke intrazerebral zu beobachten ist.

Hinweise für eine periphere Ursache dieses Phänomens wie z.B. eine besondere Bindungskapazität der Adventitia für Katecholamine oder für eine ausgesprochen reichliche Versorgung der akralen Hautgefäße mit sympathischen Nervenfasern haben sich bisher nicht ergeben, zumal sich das Perfusionsverhalten der Migränepatienten nach intra-arterieller Infusion

von Noradrenalin und Tyramin in die A. brachialis als völlig normal erwies (Downey und Frewin 1972).

Ebenso konnte auch eine besondere Sensibilität der Thermorezeptoren an den Fingern von Migränepatienten im Vergleich zu Gesunden von Becser und seinen Mitarbeitern ausgeschlossen werden. Sie führten eine Studie durch, bei welcher bei Migränepatienten im anfallsfreien Intervall Reizschwellen für fühlbare Wärme- und Kälteveränderungen an der Haut am Daumenballen und am Handrücken (auch an der Stirn) näher untersucht wurden. Sie klebten Temperatursonden auf die Haut, mit welchen sie - nach Einstellung der Sonden auf die Hauttemperatur - die Sondentemperatur langsam sukzessiv nach oben oder nach unten regulieren konnten. Die Patienten mussten einen fühlbaren Temperaturwechsel sofort durch Knopfdruck melden. Dabei stellten sich an keinem Messpunkt unterschiedliche Schwellenwerte für das Temperaturempfinden im Wärme- und im Kältebereich heraus. (Becser et al. 1998).

So scheint die Ursache für den verstärkte Perfusionsabfall im Bereich der Finger weniger in der Peripherie als im zentral gesteuerten Bereich bzw. in der Reizverarbeitung zu liegen.

(2) Durchblutung der Stirn

Die Durchblutung an den Messpunkten der Stirn zeigte in beiden Gruppen keine signifikante Veränderung, eher sogar eine leichte Zunahme des Ruhewertes.

Geht man nun auch hier von einer Abkühlung des Körpers aus, so fällt die hier fehlende Abnahme der Hautdurchblutung auf, die doch im Fingerbereich durch die sympathisch regulierten Tonusveränderungen zu einer Vasokonstriktion geführt hatte. In Anbetracht der wenig vorhandenen thermoregulatorisch-wirksamen Arteriolen und AVA im Stirnbereich ist dies jedoch gar nicht so verwunderlich..

Zudem stimmt das Ergebnis mit anderen Studienergebnissen überein, bei denen die Hautareale an der Stirn und an den Fingern bereits auf ihre vasomotorische Aktivität hin während Kälte- und Wärmeexposition untersucht worden sind.

So konnte man beim Abkühlen und anschließenden Erwärmen des Körpers in einer Badewanne, die nur zur Hälfte mit kaltem bzw. warmem Wasser gefüllt war, an verschiedenen Körperstellen ein unterschiedliches Temperaturverhalten der Haut feststellen: während die Finger und die Nase mit der Temperatur massiv absanken bzw. anstiegen, konnten an der Stirn, am oberem Arm und an der Brust kaum Temperaturveränderungen wahrgenommen werden (Blair et al. 1961).

Einen ähnlichen Versuch führten Fox und seine Mitarbeiter durch, die ebenfalls Temperaturmessungen an badenden Probanden vornahmen, die entweder in warmem Wasser saßen oder kalt abgeduscht wurden. Auch sie kamen mit kalorimetrischen und plethysmographischen Messungen zu einem ähnlichen Ergebnis (Fox et al. 1962).

Auch Drummond führte Temperaturmessungen in Verbindung mit parallel durchgeführten Nervenblockaden und gustatorischer Stimulationen zur zusätzlichen Abschätzung der Schweißbildung und kam bezüglich der Thermoregulation an der Stirn zu folgenden Schlussfolgerungen: Aufgrund der beinahe fehlenden Reaktion der Hautgefäße auf indirekte Abkühlung scheint es im Messbereich *der Stirn kaum eine Versorgung mit thermoregulatorischen vasokonstriktorischen Fasern* zu geben. Erst bei längerer Erwärmung kommt es durch eine sympathische Aktivierung der sudomotorischen Fasern unter Schweißbildung und Freisetzung von Bradykinin zur Gefäßerweiterung. Aktive Vasodilatation scheint dabei vor allem dort vorzukommen, wo die Anzahl der Schweißdrüsen recht hoch ist, wie zum Beispiel an der Stirn. Eine parasymphatisch induzierte sudomotorischen Aktivität wird dabei ebenfalls diskutiert (Drummond 1983).

In Anbetracht dieser Ergebnisse schließt also eine fehlende Abnahme der Hautdurchblutung im Stirnbereich eine Abkühlung der Probanden während der KLD nicht aus, und umgekehrt führt eine Abkühlung des Probanden nicht unbedingt zu einer Perfusionsänderung der Haut im Stirnbereich.

Natürlich wären neben einer zentralen Wirkung der KLD auch direkte lokale Effekte vorstellbar, So könnten auch durch die *mechanische Reizung* der Haut *reflektorisch-nervale* Prozesse in Bewegung gesetzt werden, wie sie zum Beispiel bei der Bindegewebsmassage oder der Klassischen Massage zum Teil auch auf segmentaler Ebene zur örtlichen Hyperämie führen. Dabei kommt es u.a. zur Auslösung von Axonreflexen und kutiviszeralen Reflexen, die dann zur lokalen Hyperämisierung führen. Ein *Axonreflex* soll dabei dadurch entstehen, dass sich bei Reizung dünner, unmyelinisierter nozizeptiver kutaner Fasern die Erregung nicht nur afferent zum Rückenmark, sondern auch efferent in kollateralen Fasern zu den Arteriolen des innervierten Hautgebietes ausbreitet. Dort wird unter Freisetzung von Substanz P die

Arterioldilatation bewirkt (Ganong 1979). Der *kutiviszzerale Reflex* läuft direkt über die Erregung von sensiblen Spinalnerven oder zusammen mit dem Gefäßplexus über die Hinterwurzel zu den vegetativen Wurzelzellen im Seitenhorn des Rückenmarks. Von dort aus ziehen efferente sympathische Fasern zur Vorderwurzel, werden im zugehörigen Grenzstrangganglion umgeschaltet und schließen sich postganglionär den Spinalnerven zur Körperdecke an.

Hinweise für nennenswerte lokale oder reflektorische Effekte der KLD im Stirnbereich, die zu einer signifikanten Veränderung der Hautperfusion hätten führen können, habe sich bei der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht ergeben.

Damit steht das Ergebnis der Arbeit im Einklang mit der Studie von Wallis, in welcher ebenfalls mit Hilfe der Laserdopplerfluxmetrie der Effekt einer Lymphdrainage auf die Hautdurchblutung näher untersucht worden ist. Die Messungen wurden allerdings nicht bei Migränepatienten, sondern bei Patienten mit Lymphödem an der unteren Extremität gemacht und zeigten auch hier keinerlei Einfluss der ML auf die Hautperfusion (Wallis 2000). Als ursächlich hierfür wurde eine zu geringe physikalische Reizintensität der sanften Massagetechnik gesehen, nachdem eine direkte Beziehung zwischen der Intensität eines Massagereizes und der hierdurch erzielten Zunahme der Durchblutung hergestellt werden kann (Bojahr et al. 1991).

Auch Bauer beschäftigte sich mit dem Thema der ML und ihrer Auswirkung auf die Hautdurchblutung. Er verwendet ebenfalls den Laserdoppler für seine Messungen, die an Schlaganfallpatienten mit Lymphödemen an den Beinen durchgeführt wurden, doch wertete er eine transformierte Spektralanalyse der Fluxkurve aus, weswegen sein Ergebnis kaum in Beziehung mit den Untersuchungsergebnissen dieser Arbeit in Beziehung gesetzt werden kann (Bauer 1992). Er beobachtete zwar eine Steigerung der Vasomotionsamplitude, doch muss dies nicht unbedingt mit einer signifikanten Erhöhung der Perfusion in der terminalen Strombahn einhergehen. So steht auch sein Ergebnis nicht im Widerspruch zum hier vorliegenden Untersuchungsergebnis.

8.3. Wirkung der KLD im Vergleich zu einfachem Liegen

8.3.1. Wirkung der KLD auf das Vegetativum im Vergleich zu einfachem Liegen

Bei der hier durchgeführten Untersuchung zeigte sich bei den ausschließlich gesunden Probanden der Gruppe 3 sowohl bei der KLD (Abfall von 70,16 +/- 14,68 Schläge/min auf 64,45 +/- 11,71 Schläge/min) als auch beim einfachen Liegen (Abfall von 67,66 +/- 10,43 Schläge/min auf 64,68 +/- 10,90 Schläge/min) ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz, was auf einen sowohl parasympathischen als auch sympathikolytischen Effekt zurückzuführen ist.

Beim Liegen zeichnete sich dabei keine Veränderung der beinahe ausschließlich vagoton gesteuerten Sinusarrhythmie ab (31,37 +/- 23,20 ms zu Beginn der Liegephase, 31,35 +/- 24,54 ms nach dem Liegen), weswegen der Herzfrequenzabfall hier vorwiegend auf einen *primär sympathikolytischen Effekt* zurückzuführen ist. Dieser ist bei der KLD wegen des stärkeren Herzfrequenzabfalls ausgeprägter als beim einfachen Liegen.

Bei der KLD dagegen wurde ein signifikanter Anstieg der vorwiegend parasympathisch gesteuerten Sinusarrhythmie nachgewiesen (Anstieg von 26,84 +/- 14,78 ms auf 33,15 +/- 24,15 ms; $p = 0,0017$), weswegen der Herzfrequenzabfall *zu einem weit größeren Teil einer parasympathischen kardialen Reaktion* zuzuordnen ist als beim Liegen.

Das unterschiedliche Verhalten der Probanden bezüglich des Sinusarrhythmieanstiegs während der beiden Versuchsabläufe erwies sich hier sogar als signifikant.

Vergleicht man dabei das Ergebnis der Sinusarrhythmieveränderung der Gruppe 1 (gesunde Probanden) mit der der Gruppe 3, deren Probanden aus einer Teilgruppe der gesunden Probanden bestand, so fällt auf, dass bei der KLD der Anstieg der SA bei der Gruppe 1 (gesunde Probanden) nicht signifikant (Anstieg von 28,27 +/- 14,76 ms auf 33,83 +/- 22,42 ms; $p = 0,1055$) war, während er nun bei der Teilgruppe der gesunden Probanden signifikant ist.

Dies ist am ehesten auf die unterschiedliche Gruppengröße zurückzuführen und ändert zudem nichts an der Tatsache, dass die KLD im Vergleich zum Liegen einen deutlich größeren parasympathischen kardialen Effekt besitzt.

Somit steht das Ergebnis in keinerlei Widerspruch zur bereits mehrfach erwähnten Arbeit von Hutzschenreuter und Ehlers, in welcher bei der KLD durch Messung des elektrischen

Hautwiderstandes und der Hautkapazität ein primär sympathikolytischen Effekt nachgewiesen werden konnte, der dann zu einem relativen Überwiegen der parasympathischen Tonuslage geführt hat (Hutzschenreuther und Ehlers 1986).

Eine Abnahme des Sympathikotonus wurde auch von Brenke und Seewald bei der Durchführung einer Manuellen Lymphdrainage (ML) an der unteren Extremität beobachtet, bei der ebenfalls ein Abfall der Herzfrequenz bei allerdings unveränderter Sinusarrhythmie nachgewiesen werden konnte (Brenke und Seewald 1992).

Somit ist die *KLD* im Vergleich zum Liegen eine deutlich bessere Methode, einen Probanden bzw. einen Patienten vegetativ umzustimmen, da sie *im Vergleich zum Liegen nicht nur eine deutlichere sympathikolytische, sondern auch zusätzlich eine signifikant größere parasympathische Wirkung* besitzt.

8.3.2. Wirkung der KLD auf die Hautdurchblutung im Vergleich zum Liegen

Die Hautdurchblutung an den Fingern nahm bei der KLD zwar am rechten Finger deutlicher ab als beim einfachen Liegen, doch war dieser Unterschied in der Perfusionsabnahme zwischen den beiden Versuchsabläufen nicht signifikant.

Die Perfusion an den beiden Stirnseiten zeigte weder bei der KLD noch beim Liegen ein gleichsinniges regelhaftes Verhalten. Sämtliche gemessenen Durchblutungsänderungen waren jedoch letztlich nicht signifikant.

Zusammenfassend lassen sich also *keine wesentlich unterschiedlichen Reaktionen* der Hautperfusion auf die KLD im Vergleich zum einfachen Liegen durch die Messung des mittleren Mean-Flux nachweisen.

8.4. Therapeutischer Ansatzpunkt der KLD bei der Migräneprophylaxe

Nachdem nun bei der hier vorliegenden Untersuchung eine sympathikolytische und vor allem parasympathische Wirkung bei der Anwendung der KLD nachgewiesen werden konnte, eignet

sich die KLD - viel stärker als das einfache Ausruhen in Liegeposition - als ein ausgezeichnetes Entspannungsverfahren. Als solches zeichnet es sich rein messtechnisch im körperlichen Bereich vor allem dadurch aus, dass parasymphatische Reaktionen (zu denen auch der hier gemessene vagoton vermittelte Abfall der Sinusarrhythmie) verstärkt werden (Melchart, Brenke et al.2002).

Entspannung bedeutet aber auch, körperliche Schwingungsmuster in Einklang zu bringen. So sieht Ebinger in der immer wieder bei Migränepatienten beobachteten reduzierten atemabhängigen Herzfrequenzvariabilität (Appel, Kuritzky et al. 1991) eine verminderte Fähigkeit, die atemabhängigen mit den kardiovaskulären Schwingungsmustern zu synchronisieren, wie dies in einem völlig entspannten Wachzustand nachzuweisen ist (Ebinger 2006). In einem solchen Zustand zeigen auch elektroenzephalographisch-abgeleitete Wellenmuster eine ausgeprägte Gleichmäßigkeit und Rhythmisierung, wie sie der Abschirmung von Außenreizen entsprechen (Melchart, Brenke et al. 2002).

Gerade eine solche Abschirmung gegenüber äußeren und auch inneren Reizen scheint den Migränepatienten nicht zu gelingen, was sich bereits in einer vergrößerten Amplitude und einer reduzierten Habituation bei CNV-Messungen hat nachweisen lassen (Kropp, Göbel et al. 1996). Diese reduzierte Stresstoleranz führt schließlich zu einer Art Übererregungszustand auf zellulärer Ebene, der die Excitationsschwelle herabsetzt und bei entsprechender Triggerung zur Auslösung eines Migräneanfalls führen kann (Schellenberg 2001).

So ist also jede Möglichkeit, die *Entspannungsfähigkeit der Migränepatienten zu fördern*, dringend als Therapiemaßnahme in Erwägung zu ziehen.

Da die Betablockertherapie, die als anerkannte prophylaktische medikamentöse Therapie bereits seit vielen Jahren im Einsatz ist, neben einer Normalisierung der Herzfrequenzfluktuationen auch zu einer Abnahme der erhöhten CNV in Verbindung mit einer Abnahme der Attackenhäufigkeit führt, liegt die Vermutung nahe, dass bei den Migränepatienten im Intervall zumindest teilweise ein zentraler hyperaktiver adrenerger bzw. sympathischer Tonus vorliegt (Schellenberg 2001). So erscheint auch aus diesem Grunde jede *Dämpfung der zentralen sympathomimetischen Aktivität* ein sinnvoller Therapieansatz zu sein, der im Sinne des vegetativen Gleichgewichts auch *durch eine Stärkung des parasymphatischen Systems* erzielt werden kann.

In diesem Rahmen kann die KLD durchaus als eine auch kausal wirksame Therapie in der modernen nicht-medikamentösen Intervalltherapie der Migräne betrachtet werden.

9. Zusammenfassung

Im Rahmen naturheilkundlicher Behandlungskonzepte hat sich die Kopflymphdrainage (KLD) schon lange bei der Behandlung der Migräne vor allem bei der prophylaktischen Intervalltherapie bewährt. Bisher wurden jedoch keinerlei Studien durchgeführt, die eine Wirksamkeit der KLD im anfallsfreien Intervall der Migräne und ihre Wirkungsweise bei diesem Krankheitsbild hätten belegen können.

Schon seit vielen Jahren konstatiert man bei Migränepatienten eine Dysbalance des vegetativen Nervensystems und eine zentrale Hyperexzitabilität, welche sich unter Betablockertherapie am ehesten aufgrund einer zentralen sympathikolytische Wirkung bessern lassen.

Bei bekanntem sympathikolytischem bzw. parasymphathischem Effekt der KLD bei gesunden Probanden wurde nun versucht, einen solchen zentralen vegetativen Effekt der KLD bei Migränepatienten nachzuweisen.

Hierfür wurden die Herzfrequenz und die Sinusarrhythmie aus einer EKG-Ableitung errechnet, wodurch eine getrennte Aussage über den kardialen Sympathikotonus und Vagotonus ermöglicht wurde. Die Herzfrequenz wird nämlich sowohl vom Sympathikus als auch vom Vagus beeinflusst, während die Sinusarrhythmie beinahe ausschließlich vom Vagus bestimmt wird.

Die Untersuchung wurde an 23 Migränepatienten und 22 gesunden Probanden durchgeführt, wobei das EKG vor und nach der Durchführung einer KLD abgeleitet wurde, um einerseits eine Aussage über eine eventuell veränderte vegetative Ausgangslage der Migränepatienten machen zu können und andererseits die Wirkung der KLD entsprechend beurteilen zu können.

Dabei zeigte sich vor der KLD kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die KLD selbst bewirkte einen signifikanten Abfall der Herzfrequenz bei beiden Gruppen und eine Zunahme der Sinusarrhythmie, die lediglich bei den Migränepatienten signifikant war. Es zeigte sich also in beiden Gruppen eine sympathikolytische und parasymphathische kardiale Wirkung, wobei der vagotone Effekt bei den Migränepatienten etwas stärker war.

Damit zeigt die KLD einen Effekt, wie er für sämtliche Entspannungstherapien typisch ist. Die Migränepatienten scheinen hierauf in besonderem Maße zu reagieren.

Um lokale Wirkungen der KLD näher zu untersuchen, die aufgrund eines veränderten Lymphabflusses im Rahmen der KLD durchaus denkbar wären, wurden kutane Mikrozirkulationsmessungen vor und nach KLD anhand von Laserdopplertechnik an der linken und rechten Stirnseite durchgeführt. Die hierbei abgeleiteten Flux-Zeit-Kurven liefern dabei eine relative Messgröße für den mikrovaskulären Fluss und gelten als valides Maß für die lokale Durchblutung. Sie wurden jeweils über vier Minuten vor und nach KLD aufgezeichnet und anschließend ihr arithmetisches Mittel berechnet. Um auch Fernwirkungen der KLD aufdecken zu können, wurden dieselben Messungen am Mittelglied des Zeigefingers an beiden Händen vor und nach der KLD durchgeführt.

Bei den Migränepatienten sollten die Laserdopplermessungen vor der KLD auch darüber Aufschluss geben, ob die bei der Migräneattacke zu beobachteten cerebralen Mikrozirkulationsstörungen auch im attackefreien Intervall im äußeren Kopfbereich zu finden sind und ob einseitige Veränderungen entsprechend der vom Kopfschmerz betroffenen und nicht betroffenen Seite bestehen.

Dabei zeigten sich vor der KLD keine signifikanten Unterschiede zwischen den gesunden Probanden und den Migränepatienten. Auch gab es bei den Migränepatienten keine Perfusionsunterschiede zwischen der vom Kopfschmerz betroffenen Seite und der nicht-betroffenen Seite.

Der bei allen Probanden deutlich erhöhte Fluss im Bereich der Finger gegenüber dem an der Stirn lässt sich durch die anatomische Verteilung der aufsteigenden Arteriolen, Venulen und arterio-venösen-Anastomosen (AVA) erklären, die im Fingerkuppenbereich viel zahlreicher vorhanden sind als an der Stirn und eine viel größere Ruhedurchblutung in thermoneutraler Umgebung liefern als das relativ gefäßarme Areal an der Stirn jeweils über den Augenbrauen.

Während der KLD kam es in beiden Gruppen zu einer Perfusionsabnahme im Bereich der Finger, die bei den Migränepatienten signifikant war. Dies ist am ehesten auf thermoregulatorische Mechanismen zurückzuführen, die bei einer Abkühlung des Körpers zu einer sympathisch induzierten Vasokonstriktion der Arteriolen und AVA in den Akren führt. Die Ursache für den deutlichere Perfusionsabfall bei den Migränepatienten ist dabei wohl in einer

veränderten, zentralen Reizverarbeitung der Umgebungstemperatur zu sehen, da bisher periphere Ursachen wie z. B: eine erhöhte Sensibilität der Thermorezeptoren an den Fingern, eine erhöhte Katecholaminempfindlichkeit der Adventitia der akralen Arteriolen und AVA oder eine besonders ausgesprochen reichliche Versorgung an sympathischen Nervenfasern bei Migränepatienten ausgeschlossen werden konnten.

Die Durchblutung an den beiden Stirnseiten zeigte aufgrund der wenigen thermoregulatorisch wirksamen Arteriolen und AVA in diesem Bereich erwartungsgemäß keine signifikante Durchblutungsveränderung.

Um den Wirkungsunterschied einer KLD im Vergleich zu einer einfachen Ruhephase im Liegen hervorzuheben, wurde bei 16 gesunden Probanden derselbe Versuchsablauf noch einmal ohne KLD durchgeführt, wobei die Patienten die selbe Liegeposition für dieselbe Zeit einnahmen wie bei der KLD.

Dabei konnte bei einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz und bei einer fehlenden Veränderung der Sinusarrhythmie eine rein sympathikolytische kardiale Reaktion nachgewiesen werden, während die KLD eine signifikante Erhöhung der Sinusarrhythmie bewirkte. Somit liegt der wesentliche Unterschied zwischen einer KLD und dem Liegen in der zusätzlichen parasympathischen kardialen und damit auch vegetativen Allgemeinwirkung der KLD.

Zusammenfassend erfüllt also die KLD durch die nachgewiesene sympathikolytische und zugleich parasympathische Wirkung durchaus die Kriterien einer Entspannungstherapie, die doch letztlich das Ziel hat, eine zentrale Übererregbarkeit zu bremsen und die Informationsbewertungsprozesse zu normalisieren. Somit wäre die KLD vom theoretischen Ansatzpunkt her eine ideale Therapie, das Auftreten von Migräneattacken zu verhindern - auch, wenn der Therapieeffekt bei der Migräne wohl eher nicht auf eine Anregung der Lymphgefäße zurückzuführen ist.

10. Abkürzungsverzeichnis

A.:	Arteria
AEP:	akustisch evozierte Potentiale
AMP:	Adenosin-Mono-Phosphat
ATP:	Adenosin-Tri-Phosphat
AU:	Arbitrary units, willkürliche Einheiten
AVA:	arterio-venöse Anastomose
BKD:	Blutkapillardruck
BOLD-MRT:	Blood-oxygenation-level-dependent MRT, Messung des Sauerstoffverbrauchs in einer Region mittels MRT
BZ:	Biological Zero, biologischer Nullwert
Ca ²⁺	Calcium-Ion
C 1-4:	Nervus cervicalis 1-4
CBV:	Blutzellgeschwindigkeit
CGRP:	Calcitonin-gen-related Protein
CNV:	contingente negative Variation
Cl ⁻ :	Clorid-Ion
COX:	Cyclooxygenase
CSD:	Cortical spreading depression
CSF:	cerebrospinale Flüssigkeit
DBH:	Dopamin-Beta-Hydroxylase
DMKG:	Deutsche Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft
EKG:	Elektrokardiogramm
f-MRI:	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA:	Gamma-Amino-Butter-Säure
Ggl.:	Ganglion
HC:	Hautkapazität
HF:	Herzfrequenz
HPD:	Herzperiodendauer
HR:	Hautwiderstand
IHS:	Internationale Kopfschmerzgesellschaft
ISF:	interstitielle Flüssigkeit
K ⁺ :	Kalium-Ion

KK:	konventionelle Kapillaroskopie
KLD:	Kopflymphdrainage
KPE:	Komplexe Physikalische Entstauungstherapie
LDF:	Laser-Doppler-Fluxmetrie
ML:	manuelle Lymphdrainage
MRI:	Magnetresonanztomographie
MRT:	Magnetresonanztomographie
N.:	Nervus
Na ⁺ :	Natrium-Ion
NA:	Noradrenalin
Ncl.:	Nucleus
NMDA:	N-Methyl-D-Aspartat
NO:	Stickstoffmonoxyd
NSAR:	Nicht-steroidale Antirheumatika
NPY:	Neuropeptid Y ₁
PACAP:	Pituitary adenylat cyclase activity polypeptide
PAG:	Periäquadauktales Grau
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
PG:	Prostaglandine),
PPE:	Protein-Plasma-Extravasation
PU:	Perfusions Units, Perfusionseinheiten
SA:	Sinusarrhythmie
SPECT:	Single-Photonen-Emissions-Computertomographie
TCD:	Transkranielle Dopplersonographie
Th 1-12:	Nervus thoracalis 1-12
TPR:	totaler peripherer Strömungswiderstand
TX:	Thromboxan
V.:	Vena
VEP:	visuell evozierte Potentiale
VIP:	vasoaktives intestinales Peptid
ZNS:	Zentrales Nervensystem

11. Literaturverzeichnis

1. **Abbot, N.;** Beck, S.: Biological zero in laser Doppler measurements in normal, ischaemic and inflamed human skin. *Int J Microcirc: Clin Exp* 1993;12:89-98.
2. **Abernathy, M.;** Donnelly, G., Kay, G. et. al.: Transcranial doppler sonographie in Headache-free migraineurs, *Headache* 1994,34:198-203.
3. **Akselrod, S.;** Gordon, D.; Madwed J.B. et al.: Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;249:H867-75.
4. **Amery, W.:** Brain hypoxia: the turning point in the genesis of the migraine attack. *Cephalalgia* 1982;2:83-109.
5. **Anderson, A.;** Friberg, L.; Skyhoj-Olsen, T.; Olesen, J.: Delayed hyperemia following hypoperfusion in classic migraine: single photon emission computed tomographic demonstration. *Arch Neurol* 1988;45:154-159.
6. **Anderson, R.;** Parrish, J.: The optics of human skin. *J Invest Dermatol* 1981,77: 13-19.
7. **Anthony, M.;** Lance, J.: Histamine and Serotonin in cluster headache. *Arch Neurol* 1971;25:225-31.
8. **Antony, M.:** Biochemical indices of sympathetic activity in migraine. *Cephalalgia* 1982;1:83-89.
9. **Appel, S.:** Evidence for instability of the autonomic nervous system in patients with migraine headache. *Headache* 1992;32:10-17.
10. **Appenzeller O.;** Davison, K.; Marshall, J.: Reflex vasomotor abnormalities in the hands of migrainous subjects. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1963;26: 447-50.
11. **Appenzeller, O.:** The auonomic nervous system. Elsevier, New York, 1970.
12. **Aurora, S.;** Ahmad, B.; Welch, K. et al.: Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology* 1998;50:1111-14.

13. **Aurora, S.;** Welch K.: Migraine: imaging the aura. *Curr Opin Neurol* 2000;13:273-76.
14. **Bailey, P.;** von Bonin, G.: *The isocortex of man*. Chicago: University of Illinois Press. 1951.
15. **Barker, J.H.;** Ryan, J.T.: Skin microcirculation. *Clinically applied microcirculation-research*;1995:315-37.
16. **Battelli, L.;** Black, K.; Wray, S.: Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. *Neurology* 2002;58:1066-69.
17. **Bauer, G.:** Die Wirkung der manuellen Lymphdrainage auf die Mikrozirkulation der Haut bei hemiparetischen Patienten mit Ödemen. *Med. Dissertation, München*, 1992.
18. **Becser, N.;** Sand, T.; Pareja, J.A.; Zwart, J.-A.: Thermal sensitivity in unilateral headaches: *Cephalalgia* 1998;18:675-85.
19. **Bellavance, A.J.;** Meloche, J.P.: Comparative study of naproxen sodium, pizotyline and placebo in migraine prophylaxis. *Headache* 1990;30:710-15.
20. **Bergersen, T.K.:** A search for arteriovenous anastomoses in human skin using ultrasound Doppler. *Acta Physiol Scand* 1993;147:195-201.
21. **Bircher A.;** De Boer, E. et al.: Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by Laser Doppler flowmetry. *Contact Dermatitis*, 1993.
22. **Bioardi, A.;** Munari, L.; Milanesi, I. et al.: Impaired cardiovascular reflexes in clusterheadaches and migraine patients: evidence for an autonomic dysfunction. *Headache* 1988;28:417-22.
23. **Blair, D.A.;** Glover, W.E.; Roddie, I.C.: Cutaneous vasomotor nerves to the head and trunk. *Journal of applied Physiology* 1961;16:119-22.
24. **Blanchard, E.B.;** Apfelbaum, K.A., Nicholson, N.L. et al.: A controlled evaluation of the addition of cognitive therapy to a home-based biofeedback and relaxation treatment of vascular headache. *Headache* 1990;30:371-76.
25. **Bojahr, B.;** Danz, J: Einfluss einer abgestuften Allgemeinmassage auf Hauttemperatur und Empfinden. *Zeitschrift für Physiotherapie* 1991;43 (4):245-50.

26. **Bolay, H.;** Reuter, U.; Dunn, A. et al.: Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature medicine* 2002;8 (2):136-42.
27. **Bollinger A.;** Hoffmann, U.; Franzceck U.K.: Evaluation of flux motion in man by the laser doppler technique. *Blood vessels* 1991;28:21-26.
28. **Bongard, O.;** Bounameaux, H.: Clinical investigation of skin microcirculation. *Dermatology* 1993;186:6-11.
29. **Bongard, O.;** Fagrell, B.: Discrepancies between total and nutritional skin microirradiation in patients with peripheral arterial occlusive disease (PAOD). *VASA* 1990;19(2):105-11.
30. **Braverman, I.;** Keh, A.; Goldminz,D.: Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. *J Invest Dermatol* 1990;95:283-86.
31. **Braverman, I.;** Schener, J. et al.: Topographic mapping of the cutaneous microcirculation using two outputs of laser-Doppler flowmetry: Flux and the concentration of moving blood cells. *Microvasc Res* 1992;44:33–48.
32. **Brenke, R.;** Seewald, A.: Vegetativer Tonus bei manueller Lymphdrainage. *Lymphologica* 1992:90-91.
33. **Brenke, R.;** Polonius, D.: Hydro- und Thermoerapie. In: Melchart, D.; Brenke, R.; Dobos, G. et al. *Naturheilverfahren*. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 2002;294-331.
34. **Brenke, R.;** Polonius,D.; Kretschmar, K.: Massagen. In: Melchart, D.; Brenke, R.; Dobos. G. et al.: *Naturheilverfahren*. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 2002; 332-61.
35. **Buring, J.E.;** Peto, R.; Hennekens, C.H.: Low-dose aspirin for migraine prophylaxis.*JAMA* 1990;264:1711-13.
36. **Cao, Y.;** Welch, K.M. et al.: Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999;56:548-54.
37. **Casley-Smith, J.R.:** Are the Intitial Lymphatics normally pulled open by the anchoring filaments? *Lymphology* 1975;8/1:16-20.

38. **Colantuoni, A.;** Bertuglia, S.; Intaglietta, M.: Microvascular vasomotion: origin of laser Doppler flux motion. *Int J Microcirc-Clin-Exp* 1994;14 (3):151-58.
39. **Cortelli, P.;** Lugaresi, A. et al.: Cardiovascular reflex in migraine patients during and out of migraine attack. *Cephalalgia* 1987; Suppl 6:289-90.
40. **Cortelli, P.;** Pierangeli G. et al.: Autonomic nervous system function in migraine without aura. *Headache* 1991;31:457-62.
41. **Cserr, H.;** Ostrach, L.: Bulk flow of interstitial fluid after intracranial injection of blue dextran 2000. *Exp Neurol* 1974;45:50-60.
42. **Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft:** Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) 2000 (siehe auch Diener, Brune 2000)
43. **Diener, H.C.:** Migräne. Thieme Verlag, Stuttgart 2002.
44. **Diener, H.C.;** Brune, K.; Gerber, W.D. et al.: Therapy of the acute migraine attack and migraine prophylaxis. Recommendation of the „Deutsche Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft“. *Schmerz* 2000;14:269-83.
45. **Downey, J.;** Frewin D.: Vascular responses in the hands of patients suffering from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972;35:258-63.
46. **Drummond, P.D.:** Vascular responses in headache-pron subjects during stress. *Biol Psychol* 1985;21:11-25.
47. **Drummond, P.D.;** Gonski, A.; Lance, J.W.: Facial flushing after thermocoagulation of the gasserian ganglion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:611-16.
48. **Ebinger, F.;** Lambertz, M.; Langhorst, P.: Functional organisation of the common brainstem system to different states at different times. In: Koepchen, H.P.; Huopaniemi, T.: *Cardiorespiratory and motor coordination*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag 1989;158-74.
49. **Ebinger F.** et al.: Cardiorespiratory regulation in migraine. Results in children and adolescents and review of the literature. *Cephalalgia* 2006;26:295-309.

50. **Eckbert D.L.:** Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 1997;96:3224-32.
51. **Eckoldt, K. :** Verfahren und Ergebnisse der quantitativen automat. Analyse der Herzfrequenz und deren Spontanvariabilität. *Dt. Gesundheitswesen* 1984;39(22):856-63.
52. **Eckoldt, K.;** Pfeifer, B.: Die Variabilität der Herzschlagfolge als funktionsdiagnostisches Kriterium. *Ergebn exper Med* 1982;41:7-51.
53. **Egger, J.;** Carter, C.M.; Wilson, J. et al.: Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigen treatment. *Lancet* 1983;2 (8355):865-69.
54. **Evers, S.;** May A., Fritsche, G. et al.: Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne, Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der deutschen Gesellschaft für Neurologie, *Nervenheilkunde* 2008;10:933-49.
55. **Fagrell, B.;** Östergren, J.: Microcirculation of the skin. *Prog Appl Microcirc* 1986;10:53-61.
56. **Földi, M.:** Probleme der Lymphologie und der manuellen Lymphdrainage. Referat aus der Földi-Klinik, 1988.
57. **Földi, M.;** Kubik, S.: Lehrbuch der Lymphologie. Gustav-Fischer Verlag, Stuttgart-Jena-Lübeck-Ulm, 1999.
58. **Földi, M.,** Strößenreuther, R.: Grundlagen der manuellen Lymphdrainage. Gustav-Fischer Verlag, Stuttgart-Jena-Lübeck-Ulm, 1996.
59. **Földi, M.;** Földi, E.; Kubik, S. (Hrsg.): Lehrbuch der Lymphologie. Urban & Fischer Verlag, München, 2005.
60. **Fox, R.H.;** Goldsmith R.; Kidd, D.J.: Cutaneous vasomotor control in the human head, neck and upper chest. *Journal of Physiology* 1962;161:298-312.
61. **French, E.;** Lassers, B. et al.: Reflex vasomotor responses in the hands of migrainous subject. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1967;30:276-78.
62. **Friberg, L.:** Cerebral blood flow changes in migraine: methods, observation and hypotheses. *J Neurol* 1991;238:S12-17.

63. **Friberg, L.;** Olesen, J.; Iversen, H.; Sperling, B.: Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation; reversal by sumatriptan. *Lancet* 1991;338:13-17.
64. **Friberg, L.;** Olesen, J.; Nicolic, I. et al.: Interictal „patchy“ regional cerebral blood flow patterns in migraine patients: a single photon emission computerized tomographic study. *Eur. J. Neurol.* 1994;1:35-43.
65. **Führbeth, Ch.:** Naturheilkundliche Ernährungstherapie. In: Melchart, D.; Brenke, R., Dobos, G. et al.: *Naturheilverfahren.* Schattauer Verlag, Stuttgart- New York, 2002.
66. **Ganong, W.F.:** Lehrbuch der medizinischen Physiologie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1979.
67. **Gasser P.;** Meienberg, O.: Finger microcirculation in classical migraine. A video-microscopic study of nailfold capillaries. *Eur. Neurol* 1991;31:168-171.
68. **Gauthier, J.G.;** Carrier, S.: Long-term effect of biofeedback on migraine headache: a prospective follow-up study. *Headache* 1991;31:605-12.
69. **Goadsby, P.J.:** How do the currently used prophylactic agents work in migraine? *Cephalalgia* 1997;17:85-92.
70. **Goadsby, P.J.;** Edvinsson, L.; Ekman, R.: Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of Neurology* 1990;28:183-87.
71. **Gobel, H.;** Peterson-Braun, M.; Soyka, D.: The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1994;14:97–106.
72. **Gobel, H.;** Schmidt, G.; Soyka, D.: Effect of peppermint and eucalyptus oil preparations on neurophysiological and experimental algometric headache parameters. *Cephalalgia* 1994;14:228-34.
73. **Goldstein, M.;** Chen, T.: The epidemiology of disabling headache. *Adv Neurol* 1982; 33: 377-90.
74. **Gotho, F.;** Kanda, T.; Sakai, F.; et al.: Serum dopamine-beta-hydroxylase activity in migraine. *Arch Neurol* 1976;33:656-657.

75. **Gotho, F.;** Komatsumoto, S. Araki, N.; Gomi, S: Noradrenergic nervous activity in migraine. Arch Neurol 1984;41:951-55.
76. **Grant, E.C.:** Food allergies and migraine. Lancet 1979;1 (8123):966-69.
77. **Grosser, O.:** Über arterio-venöse Anstomosen an den Extremitätenenden beim Menschen und den krallentragenden Säugetieren. Arch Mikrosk Anat 1902;60:191-216.
78. **Grosser, K.;** Oelkers, R.; Hummer, T. et al.: Olfactory and trigeminal event-related potentials in migraine. Cephalalgia 2000;20:621-31.
79. **Hassinger, H.J.;** Semenchuk, E.M.; O'Brien W.H.: Cardiovascular responses to pain and stress in migraine. Headache 1999;39:606-15.
80. **Hatanaka, H.;** Matsumoto, S. et al.: Fundamental studies on the measurement of skin blood flow by a Periflux laser Doppler flowmeter and its clinical application. Rinsho Byori 1984;32:1025-28.
81. **Hauck, G.:** Prälymphatische Bahnen. In: Bollinger, A.; Partsch, H. (Hrsg.): Initiale Lymphstrombahn. Thieme, Stuttgart – New York, 1984;47-54.
82. **Havanka-Kanniainen, H.;** Tolonen U.; Myllylä, V.: Cardiovascular reflexes in young migraine patients. Headache 1986;26:420-24.
83. **Havanka-Kanniainen, H.;** Tolonen U.; Myllylä, V.: Autonomic dysfunction in adult migraineurs. Headache 1986;26:425-30.
84. **Havanka-Kanniainen, H.;** Juujärvi, K.; Tolonen U.; Myllylä, V.: Cardiovascular reflexes and plasma noradrenaline levels in migraine patients before and during nimodipine medication. Headache 1987;27:39-44.
85. **Havanka-Kanniainen, H.;** Tolonen, U.; Myllylä, V.: Autonomic dysfunction in migraine: a survey of 188 patients. Headache 1988;28: 465-70.
86. **Headache Classification Committee of the International Headache Society:** Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. Cephalalgia 1988;8 (Suppl 7):1-96.

87. **Hegyalijai, T.;** Meienberg, O. et al.: Cold-induced acral vasospasm in migraine assessed by nailfold video-microscopy: Prevalence and response to migraine prophylaxis. *Angiology* 1997;48 (4):345-49.
88. **Heinze A.;** Heinze-Kuhn K.; Göbel, H.: In der Diskussion - Akupunktur bei Kopfschmerzen. *Forschung und Praxis* 2006;429:10.
89. **Hirata, K.;** Nagasaka, T.; Yuko N.: Partitional measurement of capillary and Arterio-venous anastomotic blood flow in the human finger by laser-Doppler-flowmeter. *Eur J Appl Physiol* 1988;57:616-21.
90. **Hoffmann, U.;** Yanar, A.; Franzceck, U. et al.: The frequency histogram – a new method for the evaluation of laser doppler flux motion. *Microvascular research* 1990;40:293-301.
91. **Hoffmann, R.;** Franzeck K.; Bollinger A.: Laser Doppler-Technik bei Krankheiten der peripheren Gefäße. *DMW* 1992;117:1889-97.
92. **Hoyer, H.:** Über unmittelbare Einmündung kleinster Arterien in Gefäßäste venösen Charakters. *Arch Mikrosk Anat* 1877;13:603-44.
93. **Hsu, L.K.P.,** Grisp, A.H. et al: Early morning migraine: Nocturnal plasma levels of catecholamines, tryptophan, glucose, and free fatty acids and sleep encephalographs. *Lancet* 1977;2:447-451.
94. **Huether, S.;** Jacobs, M.: Determination of normal variation in skin blood flow velocity in healthy adults. *Nursing research* 1986;35:162-65.
95. **Hutzschenreuther, P.;** Ehlers, R.: Die Einwirkung der Manuellen Lymphdrainage auf das Vegetativum. *Lymphology* 1986;X:58-60.
96. **Jensen, R.;** Brinck, T.; Olesen, J.: Sodium valproate has prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover Study. *Neurology* 1994;44:647-51.
97. **Jost, W.;** Selbach, O.: Therapie der Migräne, UNI-MED Verlag, Bremen, 2001.
98. **Kahle W.:** Nervensystem und Sinnesorgane. In: Band 3 des Taschenatlas der Anatomie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1979.

99. **Kalendovsky, Z.;** Austin, J.: Changes in blood clotting systems during migraine attacks. *Headache* 1977;16:293-312.
100. **Kappert, A.:** Lehrbuch und Atlas der Angiologie. Verlag Hans Huber (12. Auflage), 1987.
101. **Kasseroller, R.:** Kompendium der Manuellen Lymphdrainage nach Dr. Vodder, Haug Verlag, Heidelberg, 1996.
102. **Kasseroller, R.:** The Vodder School: The Vodder Method. *Cancer* 1998;Vol 83, Suppl 12: 2840-42.
103. **Katsarava, Z.;** Giffin, N.; Diener, H.; Kaube, H.: Abnormal habituation of „nociceptive“ blink reflex in migraine - evidence for increased excitability of trigeminal nociception. *Cephalalgia* 2003;23:814-9.
104. **Kernick, D.P.;** Tooke, J.E.; Shore, A.C.: The biological zero signal in laser doppler fluxmetry - origins and practical implications. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* 1999; 437:624-631.
105. **Knauer A.:** Möglichkeiten und Grenzen der Manuellen Lymphdrainage. *Physikalische Therapie* 10/1984;5:546-47.
106. **Korner, P.:** Integrative neural cardiovascular control. *Physiol Rev* 1971;51:312-66.
107. **Kovacs, K.;** Herman, F.; Jelencsik, I.; et al.: Platelet aggregation of migraineurs during and between attacks. *Cephalalgia* 1990;10:161-65.
108. **Krabbe, A.;** Olesen, J.: Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine: clinical results and receptor mechanisms. *Pain* 1980;8:253-59.
109. **Kropp, P.;** Göbel, H.; Dworschak, M.; Heinze, A.: Elektrophysiologische Untersuchungen bei Kopfschmerzen: Die „contingent negative variation“ (CNV). *Der Schmerz* 1996;10:130-34.
110. **Kunitada, S.;** Honna U.: Increase in plasma cyclic AMP dependent on endogenous catecholamines. *Eur J Pharmacol* 1978;48:159-69.
111. **Kurz, I.:** Textbook of Vodder`s manual of lymph drainage, Vol II, Haug Verlag, Heidelberg, 1989.

112. **Kvernmo, H. D.**; Stefanovska, A.; Bracic M. et al: Spectral analysis of the laser doppler perfusion in human skin before and after exercise. *Microvasc. Research* 1998;56,173-82.
113. **Langhorst, P.**; Kluge, W. et al.: Dynamic functional organization: a principle realized during cardiovascular and respiratory regulation. In: Yoshikawa, M.; Uono, M. et al: *New trends in autonomic nervous system research*. Amsterdam, New York: Elsevier 1991;311-15.
114. **Lambertz, N.**, Langorst, P.: Simultaneous changes of rhythmic organization in brainstem neurons, respiration cardiovascular system and EEG between 0,05 Hz and 0,5 Hz. *J Auton Nerv Syst* 1998;68:58-77.
115. **Lassen, L.**; Ashina, M. et al.: Nitric oxide synthase inhibition: a new principle in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1998;18:27-32.
116. **Lauritzen, M.**; Jørgensen, M.; Diemer, N. et al.: Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression. *Ann Neurol* 1982;12:469-272.
117. **Lauritzen, M.**; Skyhoj-Olsen, T.; Lassen, N.; Paulsen, O.: Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol* 1983;13:633-41.
118. **Leao, A.**: Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:379-90.
119. **Leonhardt, H.**: *Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen*. Thieme, Stuttgart, 1981; 301-08.
120. **Limmroth, V.**: *Migränefibel für den Hausarzt*. UNI-MED Verlag, Bremen, 2004.
121. **Limmroth, V.**: Antiepileptikum senkt Rate von Migräneattacken. *Forschung und Praxis* 2006;429:14.
122. **Linde, K.**; Streng A.; Jrgens S. et al.: Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. *Jama* 2005;293(17):2118-25.
123. **Lipton, R.**, Stewart F.: Prevalence und Impact of Migraine. *Adv Head* 1997;15(1).
124. **Lossius, K.**; Eriksen, M.; Walløe, L.: Fluctuations in blood flow to acral skin in humans: Connection with heart rate and blood pressure variability. *J Physiol*, 1992.

125. **Märk, W.:** Arterio-venöse Anastomosen in Lippen und Nase der Säugetiere. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1942;52:1-31.
126. **Malliani, A.;** Pagani, M, Lombardi, F. et al.: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-92.
127. **Martin, R.;** Ribera, C.; Molto, J.M. et al.: Cardiovascular reflexes in patients with vascular headache. *Cephalalgia* 1992;12:360-64.
128. **Masuhr, K.F.;** Neumann, M.: Neurologie. Duale Reihe. Hippokrates Verlag Stuttgart, 1992.
129. **Mauskop, A.;** Altura, B.M.: Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. *Clin Neurosci* 1998;5:24-27.
130. **May, A.;** Goadsby, P.J.: The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation (Review Article). *J. Cereb. Blood-Flow-Metab* 1999;19(2):115-27.
131. **May, A.:** Diagnostik und moderne Therapie der Migräne. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103 (17): 944-53.
132. **May, A.:** Vortrag beim Deutschen Schmerzkongress in Leipzig 2004; Berichterstattung hierüber im Artikel: Triptane stoppen Migräne-Kreislauf im Gehirn. *Ärzte Zeitung* 2004;197: 10.
133. **Melchart, D.;** Brenke, R.; Dobos, G. et al.: Naturheilverfahren. Schattauer Verlag, Stuttgart- New York, 2002
134. **Mikamo, K.;** Takeshima, T.; Takahashi, K.: Cardiovascular sympathetic hypofunction in muscle contraction headache and migraine. *Headache* 1989;29:86-89.
135. **Morrill, B.;** Blanchart, E.B.: Two studies of the potential mechanisms of action in the thermal biofeedback treatment of vascular headache. *Headache* 1989;29:169-76.
136. **Mosek A.;** Novak, V.; Opfer-Gehrking T.L. et al.: Autonomic dysfunction in migraineurs. *Headache* 1999;39:108-17.
137. **Moskowitz, M.:** The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16:157-168.

138. **Moskowitz M.:** Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993;43(Suppl 3):S16-S20,
139. **Moskowitz, M;** Cutrer, F.: CGRP: blood flow and more? *Cephalgia* 1996;16:287.
140. **Mück-Weymann, M.E.;** Albrecht, H.-P.; Hager, D. et al.: Respiratory-dependent laser-Doppler-flux motion in different skin areas and its meaning to autonomic nervous control of the vessels of the skin. *Microvasc Research* 1996;52:69-78.
141. **Neuhuber, W.:** Besonderheiten der Innervation des Kopf-Hals-Bereichs. *Orthopäde* 1998;27:794-801.
142. **Odland, G.F.:** Structure of the skin. In Goldsmith, L.A. (Hrsg.): *Physiology, biochemistry and molecular biology of the Skin*. Oxford Univ. Press 1991;16-20.
143. **Olesen, J.;** Bousser, M.G. et al. for the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders. 2nd Ed. *Cephalgia* 2004;24(Suppl 1):1-160.
144. **Olesen, J.;** Larsen, B.; Lauritzen, M.: Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981;9:344-52.
145. **Olesen, J.;** Lauritzen, M.: Vaskuläre Aspekte in der Pathophysiologie der Migräne. *Münch. med. Wochenschr.* 1984;126(84):1135-1137.
146. **Olesen, J.;** Friberg, L.; Skyhoj-Olsen, T. et al.: Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990;28:791-98.
147. **Olsen, T.:** Spreading oligemia in the migraine aura - most likely an artefact due to scattered radiation. *Cephalgia* 1993;13:86-88.
148. **Osipova, V.:** Psychoautonomic approaches to migraine. *Funct Neurol* 1992;7:263-73.
149. **Ostertag, D.;** Strittmatter, M.; Schimrigk, K.: Autonomic dysfunction in migraine and tension-type headache - a pilot study. *Schmerz* 1998;12:25-29.
150. **Pagani, M.;** Lombardi, G, Guzzetti, S. et al.: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178-93.

151. **Parantaine, J.;** Vapaatalo, H.; Hokkenen, E.: Clinical aspects of prostaglandins und leukotriens in migraine. *Cephalalgia* 1985;6 (Suppl 4):95-101.
152. **Peikert, A.;** Wilimzig, C.; Köhne-Volland, R.: Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996;16:257-63.
153. **Perimed, A.B.:** Periflux 2001 Master/ 4002 Satellite - User`s Manual. Järfälla, 1995.
154. **Pfaffenrath, V.:** Migräne und Kopfschmerzen. Wort & Bild Verlag, Baierbrunn, 2000.
155. **Pfaffenrath, V.;** Scherzer, S.: Analgesics and NSAIDs in the treatment of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 1995;15 (Suppl 15):14-20.
156. **Pfaffenrath, V.;** Wessely, P.; Meyer, C. et al.: Magnesium in the prophylaxis of migraine – a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996;16 (6):436-40.
157. **Piccini, P.;** Nuti, A.; Paoletti, A.M. et al.: Possible involvement of dopaminergic mechanisms in the anitmigraine action of flunirizin. *Cephalalgia* 1990;10:3-8.
158. **Pierangeli, G.;** Parchi P.; Barletta, G. et al.: Power Spectral analysis of heart rate and diastolic blood pressure variability in migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997;17:756-60.
159. **Pogacnik, T.;** Sega S.; Pecnik, B.; Kiauta, T.: Autonomic function testing in patients with migraine. *Headache* 1993;33:545-50.
160. **Pomeranz,B.;** Macauley, R.J.; Caudill, M.A: et al.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248:H 151-53.
161. **Powers, S.W.;** Mitchell, M.J.; Byars, K.C. et al.: A pilot study of one-session biofeedback training in pediatric headache. *Neurology* 2001;56:133.
162. **Richter, F.;** Lehmenkühler, A.: Spreading depression can be restricted to distinct depths of the rat cerebral cortex. *Neurosci Lett* 1993;152:65-68.
163. **Richter, I.L.;** McGrath, P.J., Humphreys P.J. et al.: Cognitive and relaxation treatment of paediatric migraine. *Pain* 1986;25:195-203.

164. **Rizzo, P.A.**; Pierelli, F.; Pozzessere, G. et al.: Pain, anxiety, and contingent negative variation: a clinical and pharmacological study. *Biol Psychiatry* 1985;20:1297-1302.
165. **Rothrock, J.F.**: Clinical studies of valproate for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997;17:81-83.
166. **Rubin, L.**; Graham, D.; Pasker, R.; Calhoun, W.: Autonomic Nervous System Dysfunction in common migraine. *Headache* 1985;25:40-48.
167. **Salerund, E.G.**; Tenland, T. et al.: Rhythmical variation in human skin blood flow. *Int J-Microcirc-Clin-Exp* 1983;2:91-102
168. **Sanya E.O.**, Brown, C.M et al.: Impairment of parasympathetic baroreflex responses in migraine patients. *Acta Neurol Scand* 2005;111:102-07.
169. **Saumet, J.L.**; Kollegg, D. et al.: Cutaneous laser-Doppler flowmetry: influence of underlying muscle blood flow. *J Appl Physiol* 1988;65(1):478-81.
170. **Schechner, J.S.**; Braverman, J.M.: Synchronous vasomotion in the human cutaneous microvasculature provides evidence for central modulation: *Microvasc-Res* 1991; (44):27-32.
171. **Schellenberg, R.**: Migräneprophylaxe - Möglichkeiten und praktische Anwendungen. UNI-MED Verlag, Bremen, 2001.
172. **Schmidt, R.F.**; Thews, G.: *Physiologie des Menschen*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 1985.
173. **Schoenen, J.**; Sianard-Gainko, J.; Lenaerts, M.: Blood magnesium levels in migraine. *Cephalalgia* 1991;11:97-99.
174. **Schoenen, J.H.**; Maertens de Noordhout et al.: Contingent negative variation and efficacy of beta-blocking agents in migraine. *Cephalalgia* 1986;6(4):229-33.
175. **Schuh, I.**: *Bindegewebsmassage*. Gustav Fischer Verlag, 1992.
176. **Schwarz, B.**, Stewart, W.: Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998;279: 381-83.

177. **Seifert, H.;** Jäger, K.; Bollinger, A.: Analysis of flow motion by the Laser Doppler technique in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Int J Microcirc Clin Exp* 1988;7: 23-36.
178. **Shechter A.;** Stewart, W.F.; Silberstein S. D.; Lipton R.B.: Migraine and autonomic nervous system function: a population-based, case-control study. *Neurology* 2002; 58:422-27.
179. **Siegenthaler, W.:** *Klinische Pathophysiologie.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1987.
180. **Silbernagl, S.;** Despopoulos, A.: *Taschenatlas der Physiologie.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1983.
181. **Smits T.M.;** Aarnoudse, J.G. et al.: Hyperventilation-induced changes in periodic oscillation in forehead skin blood flow measured by laser doppler flowmetry, *Int J Microcirc Clin Exp* 1987;6:149-59.
182. **Strassmann, A.;** Raymond, S.; Burstein, R.: Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature* 1996;384:560-64.
183. **Tabata, M.;** Takeshima T. et al.: Cosinor analysis of heart rate variability in ambulatory migraineurs. *Headache* 2000;40:457-63.
184. **Tassorelli, C.;** Joseph, S. et al.: Endothelin in migraine patients. *Cephalalgia* 1998; 8:329-32.
185. **Tenland, T.;** Salerud G. et al.: Spatial and temporal variations in human skin blood flow. *Int J Microcirc Clin Exp* 1983;2:81-90.
186. **Thomsen, L.L.;** Iversen H.K.; Boesen, F.; Olesen, J.: Transcranial Doppler and cardiovascular responses during cardiovascular autonomic tests in migraineurs during and outside attacks. *Brain* 1995;118:1319-27.
187. **Thoresen, M.;** Walløe, K.: Skin blood flow in humans as a function of environmental temperature measured by ultrasound. *Acta Physiol Scand* 1980;109:333-41.

188. **Tooke, J.E.;** Smaje, L.H.: The microcirculation and clinical disease. Clinically applied microcirculation research 1995;3-15.
189. **Trettin, H.:** Die manuelle Lymphdrainage in der Migränebehandlung. Lymphol 1989; 13:48-53.
190. **Trettin, H. (Hsg);** Bringezu, G.: Komplexe physikalische Therapie der Migräne und anderer Kopfschmerz-Syndrome, Ebert Verlag, Lübeck, 1995.
191. **Tur, E.;** Tur M,; Maibach, H. et al.: Basal perfusion of the cutaneous microcirculation: measurements as a function of anatomic position. J Invest Dermatol 1983;81:442-46.
192. **Vodder,E.:** Manuelle Lymphdrainage. Dtsch-Badebetr. 1965;56:386-88.
193. **Vodder E.** Die technische Grundlage der manuellen Lymphdrainage. Physikalische Therapie 1, 1983.
194. **Waeber, Ch.;** Moskowitz, M.: Therapeutic implications of central and peripheral neurologic mechanisms in migraine. Neurology 2003;61(Suppl 4):S9-20.
195. **Wallin, B.G.;** Sundllöf, G.; Delius W.: The effect of carotid sinus nerve stimulation on muscle and skin nerve symapthetic activity in men. Pflügers Arch. 1975;358:101-10.
196. **Wallis, K.:** Auswirkung unterschiedlicher manueller Massagetechniken auf die Mikrozirkulation der Haut. Eine Analyse mittels Laser-Doppler Fluxmetrie. Med. Dissertation, Humboldt-Universität Berlin, 2000.
197. **Wander, R.:** Anatomie und Physiologie des vegetativen Nervensystems. DZA (Dt. Ztschr. f. Akupunktur) 2003;45,3:34-40.
198. **Wardell, K.;** Braverman, I.; Silverman,D.; Nilsson, G.: Spatial heterogeneity in normal skin perfusion recorded with laser Doppler imaging and flowmetry. Microvasculare research 1994;48:26-38.
199. **Weiller, C.;** May, A. et al.: Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med 1995;1:658-60.
200. **Weinschütz Th.:** Akupunktur in der Kopfschmerztherapie. Bayerisches Ärzteblatt 2000;2:55-59.

201. **Welch, K.M.:** Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003; 61(8 Suppl 4):2-8.
202. **Weller, R.:** Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: Significance for Alzheimer disease, Prion disorders and Multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57(10):885-94.
203. **Witzleb, E.:** Funktion des Gefäßsystems. In Schmidt, R.F., Thews,G. (Hrsg.): *Physiologie des Menschen* (Springer Verlag), 1987.
204. **Wollersheim, H.;** Droste, H.; Reyenga, J.; Thien, Th.: Laser Doppler evaluation of skin vasomotor reflexes during sympathetic stimulation in normals and in patients with primary Raynaud`s phenomenon. *Int J Microcirc Clin Exp* 1991;10:33-42.
205. **Zenker, W.;** Neuhuber W.: Autonomes (viszerales, vegetatives) Nervensystem. In: Drenckhahn D.; Zenker W., Benninghoff: *Anatomie*, Bd. 2, 15. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, 1994;628-47.
206. **Zeuner, H.:** Bericht über das Internationale Symposium zu Ergebnissen der experimentellen und klinischen Forschung mit Buflomedil. *Med Mo Pharm*, 1986; Jg 9,Heft 10:311.
207. **Ziegler, D.K.:** Opioids in headache treatment. Is there a role? *Neurol Clin* 15 1997;199-207.
208. **Zigelman M.;** Kuritzky A. Appel, S. et al.: Propranolol in the prophylaxis of migraine - evaluation by spectral analysis of beat-to-beat heart rate fluctuations. *Headache* 1992; 32:169-74.
209. **Zigelman M.;** Appel, S.; Davidovitch S. et al.:The effect of verapamil calcium antagonist on autonomic imbalance in migraine: evaluation by spectral analysis of beat-to-beat heart rate fluctuations. *Headache* 1994;34:569-77.

Erklärung

Ich, Josephine Mathias, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Experimentelle Untersuchungen zur Auswirkung einer Kopflymphdrainage auf den vegetativen Tonus und die Hautdurchblutung bei Migränepatienten im anfallsfreien Intervall“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Wertingen, den _____

Danksagung

Am Ende meiner Arbeit möchte ich die Gelegenheit nutzen, allen meinen herzlichen Dank auszusprechen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen voran bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Rainer Brenke für die Überlassung des Themas, für seine vielfältige Unterstützung und konstruktive Kritik bei der Planung und Durchführung der Untersuchungen sowie für seine geduldige und motivierende Beratung über all die Jahre und auch Entfernungen hinweg.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Katrin Kretzschmar bedanken, die – neben einem dichtgedrängten Arbeitsplan – die Kopflymphdrainagen bei all meinen Probanden kompetent und in freundlicher Weise durchgeführt hat.

Außerdem möchte ich Frau OStRin Bettina Hof und Herrn Dr. phil. Johannes Mordstein meinen Dank aussprechen, die mir in freundschaftlicher Verbundenheit beim Korrekturlesen und bei der Literaturrecherche geholfen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt jedoch meiner Familie, ohne die die Fertigstellung dieser Arbeit völlig unmöglich gewesen wäre: Meiner Mutter, meiner Schwiegermutter und meiner Schwester für ihren unermüdlichen und unerschrockenen Einsatz bei der Kinderbetreuung und Familienversorgung, meinem Mann, meinem Schwiegervater, meinem Schwager und meinem Bruder für ihre damit verbundene Geduld, und meinen Kindern für ihre Bereitschaft, mich immer wieder für die Zeit an dieser Arbeit zu entbehren.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.