

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Strukturelle Veränderungen des Gehirns bei chronischer Migräne

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kaili Bastian

aus Saverne (Frankreich)

Datum der Promotion: 01.03.2019

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
1.1	KLINISCHE ASPEKTE DER MIGRÄNE	6
1.1.1	<i>Definition der Migräne</i>	6
1.1.2	<i>Therapie der Migräne</i>	8
1.2	PATHOPHYSIOLOGIE DER MIGRÄNE	9
1.2.1	<i>Genetische Komponente</i>	9
1.2.2	<i>Trigeminale Aktivierung</i>	10
1.2.3	<i>Die Rolle des Hirnstammes in der Pathogenese der Migräne</i>	11
1.2.4	<i>Konzepte der Chronifizierung</i>	11
1.3	ERKENNTNISSE AUS BILDGEBENDE STUDIEN BEI MIGRÄNEPATIENTEN	12
1.3.1	<i>Veränderungen der weißen Substanz und Diffusion Tensor Imaging</i>	12
1.3.2	<i>Veränderungen der grauen Substanz und Voxel-basierte Morphometrie</i>	14
1.4	ZIELSETZUNG	15
2	MATERIAL UND METHODEN	18
2.1	PROBANDENREKRUTIERUNG	18
2.1.1	<i>Einschlusskriterien</i>	18
2.1.2	<i>Ausschlusskriterien</i>	18
2.2	DATENAKQUISITION	19
2.3	DATENVERARBEITUNG	21
2.3.1	<i>Diffusion Tensor Imaging</i>	21
2.3.2	<i>Voxel-basierte Morphometrie</i>	23
2.3.3	<i>Klinische Parameter und demographische Daten</i>	25
3	ERGEBNISSE	26
3.1	DEMOGRAPHIE DER PROBANDEN	26
3.2	DIFFUSION TENSOR IMAGING	28
3.3	VOXEL-BASIERTE MORPHOMETRIE	31
3.3.1	<i>Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu gesunde Kontrollen</i>	31
3.3.2	<i>Patienten mit episodischer Migräne im Vergleich zu gesunde Kontrollen</i>	34
3.3.3	<i>Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu Patienten mit episodischer Migräne</i>	35
3.3.4	<i>Korrelationsanalyse</i>	37
4	DISKUSSION	42
4.1	INTERPRETATION	42
4.1.1	<i>Diffusion Tensor Imaging</i>	42
4.1.2	<i>Voxel-basierte Morphometrie</i>	44
4.2	LIMITIERUNGEN DER VORLIEGENDE STUDIE	52
4.2.1	<i>Einschränkungen des Probandenkollektivs</i>	52
4.2.2	<i>Limitierungen der Analyse-Methode</i>	55
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	57
6	LITERATURVERZEICHNIS	59
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	76
8	ANHANG	78
9	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	82
10	LEBENS LAUF	83
11	KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE	84
12	DANKSAGUNG	85

Strukturelle Veränderungen des Gehirns bei chronischer Migräne

Kaili Bastian

Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Zusammenfassung:

Einleitung: Magnet Resonanz Tomographie basierte Methoden wie Voxel-basierte Morphometrie (VBM) und *Diffusion Tensor Imaging* (DTI), erlauben einen Vergleich der grauen Substanz beziehungsweise der Mikrostruktur der weißen Substanz des Gehirns zwischen verschiedenen Gruppen. Mit Hilfe dieser Methoden konnten strukturelle Veränderungen der grauen und weißen Substanz bei Patienten mit episodischer Migräne gezeigt werden. Einige dieser Veränderungen korrelierten mit der Krankheitsdauer und der Kopfschmerzfrequenz. Diese Erkenntnisse deuten daraufhin, dass es sich bei der Migräne um eine fortschreitende Erkrankung handeln könnte. Die vorliegende Arbeit untersucht strukturelle Veränderungen des Gehirns bei chronischer und episodischer Migräne um das Konzept der Migräne als progrediente Erkrankung zu erforschen.

Methodik: Konventionelle Magnetresonanz- und DTI-Sequenzen wurden von nach Alter und Geschlecht angeglichenen chronischen Migränepatienten (CM), episodischen Migränepatienten (EM), beide ohne Aura, und gesunden Kontrollprobanden (n=21 pro Gruppe) erhoben. Die Analyse der DTI- und VBM-Daten wurde anhand der *Tract-based spatial statistics* Methode, beziehungsweise mit Hilfe von SPM8, durchgeführt. Die Fraktionelle Anisotropie (FA), die durchschnittliche, radiale und axiale Diffusivität sowie das Volumen der grauen Substanz (GMV) wurden zwischen den drei Gruppen verglichen. Zusätzlich wurde eine Korrelationsanalyse der bildgebenden Daten mit der Krankheitsdauer und -frequenz durchgeführt.

Ergebnisse: Die DTI Analyse ergab bei CM im Vergleich zu Kontrollprobanden und EM keine signifikante Veränderungen. Im Gegensatz zu vorherigen Studien konnten auch bei EM verglichen mit den Kontrollprobanden keine signifikante Veränderung der weißen Substanz beobachtet werden. Die FA korrelierte nicht mit der Krankheitsdauer oder der Kopfschmerzfrequenz. In der VBM Analyse wurden im Vergleich von CM zu Kontrollprobanden signifikante GMV Zunahmen in der Amygdala, im Putamen, im Hippocampus und in der Insula beobachtet. Bei EM im Vergleich zu Kontrollprobanden waren keine signifikanten Ergebnisse zu sehen. Die Kopfschmerzfrequenz von allen Probanden mit Migräne korrelierte positiv mit dem GMV im Putamen, und im frontal und temporalen Gyrus, sowie negativ mit dem GMV im Cuneus.

Schlussfolgerung: Es konnten keine Veränderung der weißen Substanz bei CM beobachtet werden. Chronische Migräne scheint kein Risikofaktor für mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz in der DTI zu sein. Strukturelle Veränderungen der grauen Substanz konnten in der VBM bei CM in Regionen, die in der Schmerzbearbeitung involviert sind, nachgewiesen werden. Einige GMV Veränderungen korrelierten mit der Kopfschmerzfrequenz. Diese Ergebnisse sprechen für den Einfluss von chronischen Schmerzen auf die Hirnplastizität. Die Zunahme der grauen Substanz könnte ein Korrelat für die Anpassung des Gehirns auf wiederholte Kopfschmerzattacken sein, die zu einer Sensibilisierung des zentralen Nervensystems und einem kontinuierlichen ictal-ähnlichen Zustand des Gehirns bei Patienten mit chronischer Migräne führen.

Structural changes of the brain in chronic migraine

Kaili Bastian

Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Abstract:

Background: Magnetic resonance imaging based methods such as voxel based morphometry (VBM) and diffusion tensor imaging (DTI) enable a comparison of the gray matter as well as of the white matter of the brain, allowing a variety of previous studies to demonstrate not only gray matter alterations but also microstructural changes in the white matter, both correlating partially with the disease duration and the headache frequency, in patients with episodic migraine. These findings suggest that Migraine is a progressive disorder with evolving structural changes in the brain. The following study aims to compare the structure of the brain of patients with chronic and episodic migraine to subsequently evaluate the concept of migraine as a progressive disorder of the brain.

Methods: Individually age and sex-matched subjects with chronic migraine (CM), episodic migraine (EM), both without aura, and healthy controls (n=21 per group) were submitted to conventional MRI and DTI Imaging. The microstructural analysis of the white matter was performed using tract-based spatial statistics while the gray matter alterations were determined based on SPM8 and VBM. Fractional anisotropy (FA), mean, radial and axial diffusion as well as the gray matter volume (GMV) were compared between the three groups. Moreover a correlation analysis with the headache frequency and the disease duration was performed.

Results: DTI analysis revealed no changes in the white matter in CM compared to controls und EM. No significant alterations were found in EM compared to controls. The FA did not correlate neither with the disease duration nor with the headache frequency. In the VBM Analysis, significant GMV increases in CM compared to controls were identified in amygdala, putamen, hippocampus and insula. There were no significant changes in GMV in EM compared to controls. The headache frequency correlated positively with the GMV in putamen, frontal and temporal gyrus and negatively with the GMV in cuneus.

Conclusion: No white matter alterations were observed in CM. Chronic migraine does not seem to be a risk factor for microstructural changes of the white matter in DTI. Structural gray matter alterations were identified in VBM in CM in regions involved in the pain processing. These results correlated partially with the disease duration and severity. The findings indicate possible progressive alterations of the plasticity of the brain in chronic migraine caused by numerous regular attacks, and may be an indication for a sensitized nervous system and a permanent ictal-like state of the brain.

Key words: voxel based morphometry, diffusion tensor imaging, magnetic resonance imaging, chronic migraine, pain processing, progression

Publikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

- Neeb, L., Bastian, K., Villringer, K., Gits, H. C., Israel, H., Reuter, U. and Fiebach, J. B. (2015),
No Microstructural White Matter Alterations in Chronic and Episodic Migraineurs: A Case–Control Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Study.
Headache: The Journal of Head and Face Pain, 55: 241–251. doi: 10.1111/head.12496
Impact Factor: 2.961
- Neeb, L., Bastian, K., Villringer, K., Israel, H., Reuter, U. and Fiebach, J. B. (2017),
Structural gray matter alterations in chronic migraine – implications for a progressive disease?
Headache: The Journal of Head and Face Pain, 57(3):400–16. doi : 10.1111/head.13012
Impact Factor: 2.961

1 Einleitung

Laut „Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011“ der WHO beträgt die weltweite Prävalenz der Migräne bei Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren über 10 % [1]. Die Migräne gehört damit zu den drei Leiden mit der höchsten Prävalenz überhaupt [2] und geht mit einem großen Maß an Einschränkungen einher: Sie verursacht 2,5% der durch gesundheitliche Einschränkungen verlorenen gesunden Lebensjahre (Years Lost to Disability, YLDs) und ist damit die zehnthäufigste Ursache für YLDs weltweit [3]. Bei einer Subgruppe der Patienten mit episodischer Migräne kommt es zu einer Progression mit einer Zunahme der Kopfschmerzfrequenz. Jährlich entwickelt sich bei 2,5% der Patienten mit einer episodischen Migräne eine chronischen Migräne [4]. Hierunter versteht man eine Migräne mit mindestens 15 Kopfschmerztagen je Monat, von denen mindestens 8 Tage die Kriterien der International Headache Society für Migräne erfüllen (s.u.).

Die Pathomechanismen, die dieser Erkrankung und ihrer Chronifizierung zugrunde liegen, konnten jedoch bislang noch nicht vollständig erklärt werden. Mit Hilfe von bildgebenden Methoden konnten in den letzten Jahren neue Erkenntnisse über die Vorgänge im zentralen Nervensystem bei einer Migräneerkrankung gewonnen [5]. In diesen Studien wurden bei Patienten mit Migräne verschiedene strukturelle sowie funktionelle Veränderungen im Gehirn festgestellt. Diese Veränderungen korrelierten teilweise mit der Dauer der Migräneerkrankung und/oder der Kopfschmerzfrequenz und deuten somit auf eine progrediente Verlaufsform der Migräne hin. Bislang wurden jedoch nur wenige bildgebende Studien bei Patienten mit chronischer Migräne durchgeführt. Die vorliegende Arbeit untersucht mittels bildgebender Verfahren, ob sich bei Probanden mit chronischer Migräne im Vergleich zu gesunden Probanden strukturelle Veränderungen nachweisen lassen. In einem zweiten Schritt wird untersucht, ob sich diese strukturellen Veränderungen im Vergleich mit Patienten mit episodischer Migräne unterscheiden. Diese Ergebnisse könnten dazu beitragen, das Konzept der Migräne als eine progrediente Erkrankung zu untermauern.

1.1 Klinische Aspekte der Migräne

1.1.1 Definition der Migräne

Die Internationale Headache Society (IHS) hat in der dritten Edition der Kopfschmerzklassifikation (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition beta (ICHD-3 beta)) Migräne und ihre Subtypen durch Kriterien definiert, die sich aus dem Schmerzcharakter, der Schmerzdauer, der Schmerzlokalisation und der Begleitsymptome

ergeben [6]. Migräne wird typischerweise als ein wiederkehrender Kopfschmerz beschrieben, der zumeist hemikraniell lokalisiert ist und einen pulsierenden Charakter aufweist. Die Schmerzintensität verstärkt sich in den meisten Fällen durch körperliche Belastung. Oft werden die Attacken von Übelkeit (80%), Photophobie (60%), Phonophobie (50%), Erbrechen (40-50%) und/oder Geruchsempfindlichkeit (10%) begleitet (siehe Tabelle 1) [7]. Bei der Migräne handelt es sich um eine primäre Kopfschmerzerkrankung, das heißt andere ursächliche Erkrankungen liegen ihr nicht zugrunde. Bei bis zu einem Drittel der Patienten tritt eine sogenannte Aura auf [8], die durch transiente visuelle Phänomene, wie Flimmerskotome, aber auch durch fokalneurologische Defizite, wie Paresen oder Sprachstörungen, gekennzeichnet sein kann [9].

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Migräne ohne Aura laut der ICHD-III (International Classification of Headache disorders 3rd edition beta, 2013)

Diagnostische Kriterien der Migräne ohne Aura
<p>A. Mindestens fünf Kopfschmerzattacken, die die Kriterien B-D erfüllen.</p> <p>B. Kopfschmerzdauer ohne Therapie oder erfolglos therapiert von 4-72 Stunden</p> <p>C. Die Kopfschmerzen haben mindestens zwei der folgenden Eigenschaften :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Hemikranielle Lokalisation 2. Pulsierender Schmerz 3. Moderate bis starke Schmerzintensität 4. Verstärkung der Schmerzen bei Aktivität oder Vermeiden von Aktivität <p>D. Mindestens eines der folgenden Begleitsymptome während der Attacke:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Übelkeit und/oder Erbrechen 2. Photophobie und Phonophobie <p>E. Schmerzen können nicht mit einer anderen Krankheit assoziiert werden.</p>

Definitionsgemäß tritt die Aura innerhalb einer Stunde vor Beginn der Kopfschmerzen auf und entwickelt sich in über mehr als fünf Minuten. Darüber hinaus weisen ca. 30% der Migränepatienten Stunden bis Tage vor dem Beginn der Kopfschmerzen prodromale Symptome auf [10]. Zu diesen zählen Müdigkeit, Hyperaktivität, mentale Langsamkeit, Depression, Euphorie, Irritabilität, Schläfrigkeit, Hunger, Durst und Unruhe [11,12].

Bei der chronischen Migräne treten laut Definition der ICHD-3 Beta Kopfschmerzen in einem Zeitraum von über drei aufeinanderfolgenden Monaten an mindestens fünfzehn Tagen pro Monat auf. An mindestens acht Tagen müssen die Kopfschmerzen die Kriterien für eine Migräne erfüllen oder auf ein Triptan ansprechen [6].

Die Prävalenz der chronischen Migräne beträgt weltweit zwischen 1,4 und 2,2% [13]. Erhebungen einer amerikanischen Studie ergaben, dass 8% aller Patienten mit Migräne unter

einer chronischen Migräne leiden [14]. Verschiedene Risikofaktoren konnten für die Chronifizierung identifiziert werden; unter Anderem Übergewicht, eine hohe Attackenfrequenz, Schlafstörungen, weibliches Geschlecht, ein erhöhter Einsatz von Kopfschmerzmedikation und ein hoher Koffein-Konsum [15].

1.1.2 Therapie der Migräne

1.1.2.1 Akuttherapie

Zur Akuttherapie von mittelschweren – schweren Migräneattacken werden in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in erster Linie die sogenannten Triptane, Serotonin-5-HT_{1B/1D/1F} Rezeptoragonisten, empfohlen. Bei leichten Migräneattacken bleiben Analgetika wie ASS, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen und Paracetamol die erste Wahl [16]. Triptane oder die Kombination von Triptanen und Analgetika sollten an nicht mehr als zehn Tagen im Monat eingenommen werden, da diese einen sogenannten Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch auslösen können [16]. Bei ausschließlichem Gebrauch von Analgetika sollte die Einnahme maximal 15 Tage / Monat betragen.

1.1.2.2 Prophylaxe der Migräne

Eine medikamentöse Prophylaxe ist bei häufigen Migräneattacken und einem hohen Leidensdruck indiziert. Das Ziel einer prophylaktischen Therapie ist es, die Frequenz, die Intensität und die Dauer von Migräne-Attacken zu reduzieren [17]. Verschiedene pharmakologische Substanzen können zur Migräne-Prophylaxe eingesetzt werden, wobei der spezifische Migräne-prophylaktische Wirkmechanismus der zumeist für andere Indikationen entwickelten Substanzen nicht genau bekannt ist. Zu den Medikamenten der ersten Wahl zur Prophylaxe der episodischen Migräne zählen die Betablocker Propranolol und Metoprolol, der Kalziumantagonist Flunarizin und die Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramal. Bei Erfolglosigkeit dieser medikamentösen Maßnahmen kann auch als Therapie der 2. und 3. Wahl auf Antidepressiva wie Amitriptylin oder Venlafaxin, das Antikonvulsivum Gabapentin, Naproxen, Magnesium allein sowie Vitamin B2 in Kombination mit Magnesium zurückgegriffen werden [16].

Es existieren nur wenige randomisierte, placebokontrollierte Studien zur prophylaktischen Therapie der chronischen Migräne. Viele Therapien basieren auf offenen Fallstudien [17]. Der stärkste Therapieeffekt wird einer multidisziplinären Therapie mit einer Kombination von medikamentöser- und nichtmedikamentöser Therapie (Ausdauersport, Entspannungsverfahren, ggf. Physiotherapie und Verhaltenstherapie), zugesprochen [18]. Onabotulinumtoxin A und

Topiramate sind die einzigen für die Prophylaxe der chronischen Migräne zugelassenen Präparate [16]. Ihre Wirksamkeit in der chronischen Migräne konnte in placebokontrollierten, verblindeten Studien nachgewiesen werden [19–22]. Botulinumtoxin Typ A wird intramuskulär in 31 Punkten des Kopf-Hals-Bereichs injiziert [22].

1.2 Pathophysiologie der Migräne

Die Mechanismen der Migräne sind nicht vollständig erklärt. Eine Schlüsselkomponente der Migräne ist das trigeminovaskuläre System. Die hieran beteiligten neuroanatomischen Strukturen sind die Meningen, insbesondere die Dura Mater, die intrakraniellen Gefäße, der ophthalmische Teil des Nervus trigeminus sowie seine Afferenzen [23].

1.2.1 Genetische Komponente

Eine hereditäre Komponente der Migräne wurde bereits früh vermutet. Bei ca. 50% der Patienten mit Migräne ist ein Verwandter ersten Grades bekannt, der auch an Migräne leidet [24]. Der Risiko an Migräne zu erkranken ist 1,9-fach erhöht bei Verwandten 1. Grades von Patienten mit Migräne ohne Aura, beziehungsweise 3,9-fach erhöht bei Verwandte 1. Grades von Patienten mit Migräne mit Aura [25]. Studien zu einer seltenen, autosomal dominant vererbten Form, der familiären hemiplegischen Migräne, konnten Mutationen in verschiedenen Genen identifizieren, die in kausalem Zusammenhang mit dieser speziellen Migräneform stehen. Hierzu gehören Defekte im Gen CACNA1A, das die alpha-1-Untereinheit eines neuronalen spannungsabhängigen P/Q-Typ-Calciumkanals kodiert, und Veränderungen im Gen SCN1A, das eine Untereinheit des neuronalen spannungsabhängigen Natriumkanals kodiert, sowie Defekte im Gen ATP1A2, das den Code für die alpha-2-Untereinheit einer Natrium/Kalium Pumpe enthält [26,27]. Mutationen im SLC4A4-Gen, das für einen Natrium-Bikarbonat-Kotransporter kodiert, finden sich sowohl bei der familiären hemiplegischen Migräne als auch bei klassischer und gewöhnlicher Migräne. In Astrozyten reguliert dieser Transporter den lokalen pH und moduliert auf diese Weise die neuronale Reizbarkeit [28,29]. Bei Patienten mit klassischer Migräne wurde eine Mutation im KCNK18 Gen, das den *two-pore domain TWIK-related spinal cord* Kalium Kanal (TRESK) kodiert, entdeckt [30]. Diese verschiedenen Defekte der Ionenkanäle könnten eine mögliche Erklärung für eine niedrigere Reizschwelle darstellen, die wiederum zur Entwicklung einer *Cortical Spreading Depression* führen kann [26]. Eine *Cortical Spreading Depression* bezeichnet eine langsam (drei bis vier mm pro Minute) über den Cortex fortschreitende Welle von Depolarisationen neuronaler und glialer Zellen, der eine länger

anhaltende neuronale Untererregbarkeit folgt. Bei diesem Vorgang handelt es sich wahrscheinlich um den Mechanismus, der der Migräne-Aura zugrunde liegt [23].

Eine in 2016 publizierte Metaanalyse von genomweiten Assoziationsstudien hat bei über 59.000 Probanden mit Migräne im Vergleich zu 316.000 Kontrollen 38 genomische Loci identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko an Migräne zu erkranken assoziiert waren. Die identifizierten Loci zeigten eine Anreicherung für Gene, die in vaskulärem und glattem Muskelgewebe exprimiert werden und somit eine vaskuläre Ätiologie der Migräne unterstützten [31].

1.2.2 Trigeminale Aktivierung

Das zentrale Nervensystem besitzt im Gegensatz zu den intrakraniellen Gefäßen und Meningen keine Nozizeptoren [32]. Ein Großteil der kranialen Afferenzen stammt vom Nervus trigeminus. Der Migräne-Kopfschmerz entsteht durch die Depolarisation der terminalen trigeminalen sensorischen Neuronen. Diese sind für die Versorgung der Meningen und Gefäße zuständig. In verschiedenen tierexperimentellen Studien führte eine Aktivierung der trigeminovaskulären Afferenzen zu einer Aktivierung sekundärer Neurone des dorsalen Horns im Nucleus trigemini pars caudalis und im C1- und C2-Segment des Rückenmarks [33–35]. Die Signale werden dann über die sekundären Neuronen zu weiteren Kernen im Hirnstamm und übergeordneten Strukturen, unter anderem im Thalamus und Hypothalamus, weitergeleitet. Die thalamische Neuronen projizieren weiter aufsteigend unter anderem zum primären und sekundären somatosensorischen Kortex, die Insel und den anterioren zingulären Kortex; Strukturen, die für die Wahrnehmung und unangenehme Empfindung von Schmerz verantwortlich sind [28].

Die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems verursacht zugleich eine sterile meningeale Inflammation, die als wichtiger Mechanismus in der Aktivierung und Sensibilisierung der Meningen betrachtet wird. Eine Aktivierung der Nozizeptoren führt zu einer Ausschüttung von *Calcitonin Gene Related Peptide* (CGRP) und Substanz P, die wiederum eine Vasodilatation der Hirnhautgefäße, eine Plasmaextravasation und eine Degranulation von Mastzellen mit Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren wie Histamin und Zytokinen nach sich zieht. Die Mastzellendegranulation kann eine längere Aktivierung und Sensibilisierung der Nozizeptoren auslösen [28]. NK-1 Antagonisten, die experimentell die Plasmaextravasation hemmen [36], erwiesen sich allerdings in der Therapie der akuten Migräneattacke als nicht effektiv [37]. Die Plasmaextravasation kann somit nicht allein als kausal für die Migräne betrachtet werden [38]. Inzwischen gilt das Neuropeptid CGRP als Schlüsselmediator in der Migräne. Es wird in der akuten Attacke ausgeschüttet und durch eine CGRP Infusion kann eine Migräneattacke bei Patienten mit Migräne ausgelöst werden [38,39]. Die Blockade von CGRP durch CGRP-

Antagonisten hat sich als wirksam in der akuten Therapie der Migräneattacke erwiesen [40], jedoch zeigten sich in Phase II Studien lebertoxische Nebenwirkungen [41]. Aktuell befinden sich Antikörper gegen CGRP und den CGRP-Rezeptor in der klinischen Prüfung hinsichtlich ihrer Effektivität in der Prophylaxe der Migräne. Die ersten veröffentlichten Studien deuten auf eine gute Wirksamkeit dieser neuen Substanzklasse sowohl in der chronischen als auch episodischen Migräne hin [42].

1.2.3 Die Rolle des Hirnstammes in der Pathogenese der Migräne

Verschiedene Tierversuche deuten darauf hin, dass Hirnstammkerne bei der Schmerzmodulation eine Rolle spielen [43,44]. In Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Studien bei Patienten mit Migräne zeigte sich während einer Migräne-Attacke eine Aktivierung im dorsolateralen Hirnstamm, die auch nach einer erfolgreichen Therapie fortbestand [45,46]. Man nimmt an, dass diese Regionen bei der Genese der Migräne-Attacken eine wichtige Rolle spielen [28,47].

Bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen und mit episodischer Migräne wurde im Kernspintomographen eine signifikante Zunahme des Eisen-Gehalts im periaquäduktalen Grau (PAG) beobachtet. Das Ausmaß der Eisenablagerungen korrelierte mit der Krankheitsdauer [48]. Das PAG ist im Zentrum des sogenannten absteigenden antinozizeptiven neuronalen Netzwerks lokalisiert [28]. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die Eisenablagerung im PAG durch wiederholte Hyperämien während der Migräneattacken verursacht wird. Laut den Autoren sprächen diese Ergebnisse für eine mögliche Rolle des Hirnstammes als „Migränegenerator“ [48].

1.2.4 Konzepte der Chronifizierung

Lange wurde Migräne als eine episodische Erkrankung mit transienten Kopfschmerz-Attacken und dazwischenliegenden beschwerdefreien Phasen angesehen. Der klinische Verlauf deutet jedoch teilweise auf eine progrediente Entwicklung der Erkrankung hin. Klinisch zeigt sich bei einer Vielzahl der Patienten mit episodischer Migräne im Laufe der Zeit eine Zunahme der Kopfschmerzfrequenz. Weltweit erfahren jährlich 2,5 % der Patienten mit episodischer Migräne eine Transformation ihrer Kopfschmerzen zur chronischen Migräne [4]. Der genaue Mechanismus, der zu dieser Chronifizierung führt, ist nicht bekannt. Man nimmt an, dass verschiedene Prozesse, wie die Sensibilisierung der trigeminalen Nerven, eine Dysfunktion in der Schmerzmodulation und eine zunehmende kortikale Übererregbarkeit eine Rolle spielen [49].

Nach dem Beginn der Migräne-Attacke entwickeln viele Patienten eine kutane Allodynie [50,51]. Diese Hypersensibilität am Kopf und Gesicht stellt vermutlich das klinische Korrelat

einer Sensibilisierung der primären trigeminalen Neuronen des trigeminozervikalen Komplexes dar. Eine extrakranielle Allodynie am Rumpf und an den Extremitäten weist auf eine Sensibilisierung der sekundären Neurone des Thalamus hin [52]. Die Aufrechterhaltung dieser Hypersensibilität scheint von der Aktivität der Hirnstammkerne abhängig zu sein, die an der Modulation des Schmerzes beteiligt sind. Dazu gehören die aktivitätsabhängige Plastizität des Hinterhorns [53] sowie Veränderungen im zentralen Schmerzsystem, wie zum Beispiel im PAG [54]. Eine positive Korrelation wurde zwischen der Dauer der Migräneerkrankung und den Allodynie-Symptomen beobachtet [55]. Bei einem Teil der Patienten mit chronischer Migräne ist die kraniale Allodynie nicht nur auf die Kopfschmerz-Attacke begrenzt, sondern zeigt sich auch in der kopfschmerzfreen Phase [56]. Dies weist auf eine zunehmende chronische Sensibilisierung der trigeminovaskulären Neuronen hin.

In einer PET Studie zeigte sich bei Patienten mit chronischer Migräne eine Abnahme des zerebralen Metabolismus im frontalen, parietalen und somatosensorischen Cortex [57]. Darüber hinaus konnte bei Patienten mit chronischer Migräne mittels transkranieller Magnetstimulation des okzipitalen Kortex eine stark erhöhte visuelle Wahrnehmungsexaktheit nachgewiesen werden, die bei Patienten mit episodischer Migräne nur leicht erhöht ist [57]. Diese Beobachtungen deuten auf eine reduzierte inhibitorische Kapazität des Gehirns bzw. eine erhöhte kortikale Erregbarkeit bei Patienten mit chronischer Migräne hin. Nachfolgende neurophysiologische Studien konnten mittels visuell evozierter Potentiale [58] und somatosensibel evozierter Potenziale [59] eine kortikale Hyperexzitabilität bei Patienten mit chronischer Migräne vor allem im somatosensorischen und visuellen Cortex bestätigen [60].

1.3 Erkenntnisse aus bildgebende Studien bei Migränepatienten

Moderne bildgebende Methoden erlauben die Untersuchungen von strukturellen und funktionellen Veränderungen im menschlichen Gehirn *in vivo*. Bei Studien mit Probanden mit primären Kopfschmerzerkrankungen ist es wichtig, nach Messungen zu unterscheiden, die a) während der Aura, b) iktal oder c.) interiktal durchgeführt worden sind. Da die vorliegende Arbeit interiktale Veränderungen bei Probanden mit Migräne untersucht, konzentriert sich der folgende Teil auf bildgebende Studien bei Migränepatienten in der kopfschmerzfreen Phase.

1.3.1 Veränderungen der weißen Substanz und Diffusion Tensor Imaging

Mehrere Studien konnten zeigen, dass Migräne mit einem erhöhten Auftreten von strukturellen Läsionen in der Magnetresonanztomografie (MRT) einhergeht [61,62]. In konventionellen MRT-Studien wiesen Patienten mit Migräne, insbesondere solche mit Aura, häufiger subklinische

Infarkte im hinteren Stromgebiet und Läsionen der weißen Substanz auf als gesunde Kontrollen [63].

Diffusion Tensor Imaging (DTI) ist eine Variante des diffusionsgewichteten MRTs (DWI). Die DWI stellt die Stärke der Diffusivität (Eigenschaft eines Milieus, die Diffusion von gelösten Substanzen zu ermöglichen) im Gewebe dar, allerdings lediglich in einer Raumrichtung. Dies ist ausreichend, um die Diffusion in einer isotropen Umgebung zu messen, in der sich die Diffusion gleichstark in alle Richtungen ausbreitet, wie z.B. in der grauen Substanz. Bei einer DTI-Untersuchung wird jedem Volumen-Element (Voxel) ein Tensor, der aus drei Vektoren mit drei Eigenwerten besteht, anstelle eines einzelnen Zahlenwertes zugeschrieben. Dies erlaubt es der Diffusion einen Grad der Gerichtetheit und eine Hauptrichtung zuzuschreiben. Mit Hilfe dieses Verfahrens ist es möglich, Veränderungen in der weißen Substanz zu erkennen, die sich im konventionellen MRT nicht darstellen lassen. Die Diffusion des Wassers im Hirngewebe wird von der lokalen Mikrostruktur beeinflusst. Wasser breitet sich längs zu den Axonen leichter aus als quer zu ihnen. So erlaubt es die DTI Messung eine Karte der Nervenbahnen der weißen Substanz zu konstruieren. Aus dem Datensatz der DTI-Messung können dann verschiedene skalierte Informationen isoliert werden. Die fraktionelle Anisotropie (FA) ist ein Maß für den Grad der Gerichtetheit der Diffusion. Sie variiert zwischen 0 und 1, wobei ein Wert von 0 eine gleichstarke Diffusion in alle Richtungen bezeichnet (Isotropie) und ein Wert von 1 für eine Diffusion steht, die vollständig in eine Richtung zielt. Die FA in der weißen Substanz variiert abhängig von der Myelinisierung, Axonen-Dichte, axonalen Membranintegrität und dem Axondurchmesser [64] und ist somit ein Maß für mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz. Anhand der drei Eigenwerte des Diffusions-Tensors kann man zusätzlich die mittlere, die axiale und die radiale Diffusivität bestimmen. So ist die mittlere Diffusivität definiert als der Mittelwert der drei Eigenwerte und kann beliebig groß sein, wobei ein Wert von 0 ein Fehlen jeglicher Diffusion der Moleküle bedeutet. Die axiale Diffusivität ist der größte Wert und beschreibt die Diffusion in der Hauptrichtung. Eine hohe axiale Diffusivität spricht für unbeschädigte Axone. Die radiale Diffusion ist der Mittelwert der zwei restlichen Werte und beschreibt so die durchschnittliche Diffusion senkrecht zur Hauptrichtung. Diese steigt mit dem Grad der Demyelinisierung der Axone [65].

Vorangehende Arbeiten konnten bei Migränepatienten eine reduzierte FA in visuellen Verarbeitungsarealen [66] und in thalamo-kortikalen Fasern nachweisen [67]. Zusätzlich zeigten sich spezifische Unterschiede der Migräne-Subgruppen: Bei Migränepatienten mit Aura konnten reduzierte FA-Werte in den ventralen trigemino-thalamischen Bahnen beidseits und bei

Patienten mit Migräne ohne Aura im ventrolateralen PAG nachgewiesen werden [67]. Diese *Regions of Interest* (ROI) Basierte Analysen benötigen jedoch eine exakte und sehr präzise Registrierung der individuellen Faserbahnen im stereotaktischen Raum. Ein neuer Ansatz für die Auswertung von DTI-Analysen zu mikrostrukturellen Veränderungen der weißen Substanz ist die sogenannte „*tract-based spatial statistics*“ (TBSS). Hierbei handelt es sich um eine feinabgestimmte nonlineare Registrierung, die mit einer Projektion der Diffusionsparameter auf ein gemittelttes Skelett der Faserbahnen kombiniert wird [68]. Bei der Anwendung dieser Technik auf Migränepatienten ohne Aura zeigten sich eine Reduktion der FA, der mittleren Diffusivität und der axialen Diffusivität im Corpus callosum, die von den Autoren als ein Verlust von Axonen interpretiert wurden [69]. Die Veränderungen in dieser Region korrelierten negativ mit der Attackenfrequenz und der Dauer der Erkrankung. Die reduzierte FA im Corpus Callosum bestätigte sich in einer weiteren Studie [70]. In einer anderen, ähnlichen Untersuchung mit gleicher Methodik zeigten sich bei den Migränepatienten hingegen eine reduzierte FA und eine erhöhte mittlere und radiale Diffusivität in einem Teil des rechten Frontallappen, der Verbindungen zu schmerzmodulatorischen Regionen aufweist [71].

Über die zeitliche Entwicklung der mikrostrukturellen Veränderungen der weißen Substanz ist bisher wenig bekannt. Aktuell existiert lediglich eine longitudinale Studie, die strukturellen Gehirnveränderungen bei Migränepatienten untersucht [72]: Hier zeigten sich bei Migränepatienten keine signifikanten Veränderungen in der TBSS-Analyse nach einem Jahr im Vergleich zu den Baseline-Daten. DTI Studien zur chronischen Migräne finden sich bisher nicht.

1.3.2 Veränderungen der grauen Substanz und Voxel-basierte Morphometrie

Bei der Voxel-basierten Morphometrie (VBM) handelt es sich um eine automatisierte Methode, mit deren Hilfe Veränderungen der Morphologie, Konzentration und Volumen der grauen sowie auch der weißen Substanz des Gehirns untersucht werden können. Durch einer Registrierung der T1 gewichteten Bildgebung in einer gemeinsamen Matrize und in den neuroanatomisch übereinstimmenden Regionen erlaubt sie einen voxelweisen Vergleich der Struktur des gesamten Gehirns ohne sich nur auf bestimmten Areale zu beschränken [73].

Die erste Studie, die 2003 mit Hilfe der VBM mögliche Veränderungen im Gehirn von Patienten mit episodischer Migräne mit und ohne Aura untersuchte, konnte keine statistisch signifikanten Unterschiede in der weißen und grauen Substanz im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe finden (Matharu et al., 2003). Spätere Studien zeigten jedoch bei Probanden mit Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine Reduktion der grauen Substanz in verschiedenen anatomischen Regionen, unter anderem im präfrontalen Cortex, Temporallappen und Gyrus

Cinguli [75–78]. Diese Regionen gehören zu der sogenannten „Schmerzmatrix“, einen Komplex aus verschiedenen neuroanatomischen Komponenten, die in die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung involviert sind. Dazu gehören 1.) sensorische Diskriminationsareale, wie der primäre (S1) und sekundäre (S2) somatosensorische Kortex, der Thalamus und die posteriore Insula, und 2.) affektiv-kognitiv-evaluative Areale, wie die anteriore Insula, der anteriore Gyrus cinguli, und der präfrontale Kortex [79]. Zusätzlich zu diesen Regionen der Schmerzmatrix wurde bei Patienten mit Migräne eine Zunahme der grauen Substanz in Regionen entdeckt, welche pathophysiologisch mit der Migräne in Verbindung stehen, wie zum Beispiel das PAG oder der dorsolaterale Pons [75]. Die Veränderungen der grauen Substanz korrelierten in einigen Regionen negativ mit der Dauer der Krankheit und der Kopfschmerzfrequenz [75,80–82]. Die Hauptzahl dieser Ergebnisse beruhen auf ROI-Analysen, beziehungsweise auf *Small Volume Corrections* für multiple Vergleiche, mit einer Limitierung auf ausgewählte Regionen des Gehirns. Nur zwei dieser Studien konnten Veränderungen in einer Analyse des ganzen Gehirns nachweisen. Diese zeigten Volumenabnahmen im anterioren Gyrus cinguli, in den frontalen, temporalen und okzipitalen Lappen, sowie im Zerebellum und im Hirnstamm [75,80].

In einer longitudinalen Studie bei Patienten mit einer neu diagnostizierten episodischen Migräne (Krankheitsdauer < 14 Wochen) konnte innerhalb eines Jahres eine Volumenabnahme der grauen Substanz unter anderem im Frontallappen, im somatosensorische Cortex und im Hippocampus beobachtet werden [72].

Nur wenige VBM Studien untersuchten bisher Patienten mit chronischer Migräne. Eine kleine Studie hat die Veränderungen der grauen Substanz bei Versuchspersonen mit episodischer und chronischer Migräne verglichen [77]. In dieser Studie zeigte sich bei Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu episodischer Migräne hauptsächlich eine Reduktion der grauen Substanz im Gyrus Cinguli, die mit der Frequenz der Kopfschmerzattacken korrelierte. Ein Vergleich der einzelnen Gruppen mit gesunden Probanden erfolgte nicht. Kürzlich zeigte eine VBM Studie bei Patienten mit chronischer Migräne (mit und ohne Medikamentenübergebrauch) im Vergleich zu gesunden Probanden eine Volumenabnahme der grauen Substanz im Frontal-, Temporal- und Okzipitallappen, Precuneus und Zerebellum [83].

1.4 Zielsetzung

Klinische und wissenschaftliche Erkenntnisse deuten daraufhin, dass es sich bei der Migräne wenigstens bei einer bestimmten Subgruppe von Patienten um eine progrediente Erkrankung handelt. Ca. 2,5% der Patienten mit Migräne gehen pro Jahr von der episodischen Verlaufsform in die chronische über [4]. Es konnten bestimmte Risikofaktoren für die Chronifizierung der

Migräne identifiziert werden, unter anderem ein erhöhter Einsatz von Kopfschmerzmedikamenten zur Akuttherapie, ein weibliches Geschlecht, ein hoher Koffein-Konsum und Übergewicht [15,84]. Die Pathomechanismen, die dieser Chronifizierung zugrunde liegen, sind allerdings bisher nicht gut verstanden.

Die Mehrheit der bildgebenden Studien zur Migräne wurde bei Patienten mit episodischer Migräne durchgeführt. In diesen Studien korrelierten einige strukturelle Veränderungen mit klinischen Aspekten der Progredienz (Attackenfrequenz und Krankheitsdauer) [69,75,80–82]. Es existieren nur wenige bildgebende Studien mit Patienten mit chronischer Migräne. Bisher untersuchten nur zwei Studien strukturelle Veränderungen im Gehirn von chronischen Migränepatienten. Lediglich eine dieser Studie verglich Patienten mit chronischer Migräne mit gesunden Kontrollprobanden [83]. Die andere Studie zeigte einen Vergleich mit Patienten mit episodischer Migräne [77].

Die vorliegende Arbeit untersucht in einem ersten Schritt, ob Probanden mit chronischer Migräne Veränderungen der grauen und weißen Substanz im Vergleich zu gesunden Kontrollen und zu Probanden mit episodischer Migräne (alters- und geschlechtsabgestimmte Gruppen) aufweisen. In einem zweiten Schritt wird überprüft, ob strukturelle Veränderungen mit der Dauer der Migräne und ihrem klinischen Schweregrad, gemessen anhand der Kopfschmerzfrequenz, korrelieren. Eine Korrelation der strukturellen Veränderungen mit klinischen Parametern und/oder eine Zunahme der strukturellen Veränderungen bei Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu Patienten mit episodischer Migräne könnte das Konzept der Migräne als progrediente Erkrankung untermauern. Aus dieser Zielsetzung ergaben sich folgende, konkrete Fragestellungen:

1. Weisen die Gehirne von Probanden mit chronischer Migräne im Vergleich mit alters- und geschlechtsabgestimmten Probanden mit episodischer Migräne und mit gesunden Kontrollpersonen strukturelle Veränderungen auf?
2. Korreliert das Ausmaß der strukturellen Veränderungen mit der Krankheitsdauer und/oder Krankheitsschwere gemessen an der Kopfschmerzfrequenz und MIDAS-Score und/oder HIT-6 Score bei Migräne?

Nicht alle Patienten mit episodischer Migräne entwickeln eine chronische Migräne. Die Ergebnisse der Arbeit könnten einen Ansatzpunkt für die Identifizierung von Patienten bieten,

die ein hohes Risiko für eine Progression haben. Die Chance einer frühzeitigen Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Chronifizierungsrisiko könnte ein Argument für eine frühe prophylaktische Behandlung sein, um so gegebenenfalls das Risiko einer Progression der Erkrankung zu mindern. Gleichzeitig können die Ergebnisse zu einem besseren Verständnis der der Chronifizierung von Migräne zugrunde liegende Pathomechanismen beitragen

2 Material und Methoden

2.1 Probandenrekrutierung

In der neurologischen Kopfschmerzambulanz der Charité wurden Patienten rekrutiert, die unter einer diagnostizierten chronischen Migräne leiden. Die Diagnosestellung erfolgte durch einen neurologischen Kopfschmerzspezialisten anhand der ICHD-3 beta Kriterien [6]. Als Vergleichsgruppen dienten Patienten mit episodischer Migräne und gesunde Probanden. Die Versuchspersonen für beide Kontrollgruppen wurden so ausgewählt, dass sie den Probanden mit chronischer Migräne jeweils in Alter und Geschlecht entsprachen. Die Patienten mit episodischer und chronischer Migräne wurden von März 2013 bis März 2014 rekrutiert. Die Rekrutierung der gesunden Studienteilnehmer erfolgte aus dem Umfeld der an der Studie beteiligten Personen und durch Aufrufe im Intranet der Charité.

Die Studie wurde von der lokalen Ethik Kommission bewilligt (EA1/276/13) und alle Probanden gaben vor Beginn der Untersuchung eine schriftliche Einwilligungserklärung zu der Durchführung der Untersuchung und der anonymisierten Verarbeitung ihrer Daten ab.

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Kohorte mit chronischer Migräne wurden Patienten eingeteilt, die unter einer diagnostizierten chronischen Migräne gemäß den Kriterien der *International Headache Society* ICHD-3 beta [6] an mindestens fünfzehn Kopfschmerztage pro Monat litten. Von diesen 15 Kopfschmerztage, mussten definitionsgemäß mindestens 8 Tage die Diagnosekriterien einer Migräne erfüllen. In die Studie wurden Probanden im Alter zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen.

Zu der Gruppe mit episodischer Migräne zählten Patienten, die an einer den ICHD-3 beta Kriterien entsprechenden Migräne mit Kopfschmerzen an drei bis acht Tagen pro Monat litten. Um homogene Studiengruppen zu erreichen, wurden nur Probanden rekrutiert, die ausschließlich von Migräne ohne Aura betroffen sind.

Die gesunden Probanden und die Patienten mit episodischer Migräne waren individuell mit den Probanden mit chronischer Migräne hinsichtlich des Alters (Unterschied maximal +/- zwei Jahre) und des Geschlechts abgeglichen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Probanden, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:

- MRT Kontraindikationen (Herzschrittmacher, künstliche Herzklappen, nicht-MRT-geeignete Metallimplantate, Klaustrophobie)

- Migräne mit Aura und isolierte Auren
- systemische oder metabolische Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen einhergehen (z.B. insulinpflichtiger Diabetes Mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, hochgradiger arterieller Hypertonus(nicht medikamentös kontrolliert oder Einnahme von mehr als einer Substanzklasse zur Behandlung), nicht durch Diät oder medikamentöse Behandlung kontrollierte Hypercholesterinämie)
- andere zentralnervöse Erkrankungen außer Migräne (Zustand nach Schlaganfall, Subarachnoidalblutung, Multiple Sklerose, Zustand nach ZNS-Neurochirurgie, Morbus Parkinson)
- psychiatrische Erkrankungen außer nicht medikamentös behandelte Angststörungen und/oder leichte oder mittelschwere rezidivierende depressive Episoden, andere Schmerzkrankungen außer Migräne
- andere primäre oder sekundäre Kopfschmerzkrankungen
- Radiologische Auffälligkeiten wie ischämische oder hämorrhagische Läsionen, Tumore und intrakranielle Zysten
- Schwangerschaft
- Substanzabusus (Drogen oder Alkohol)

2.2 Datenakquisition

Bei allen Patienten wurde eine strukturierte Kopfschmerz-Anamnese durchgeführt (siehe Anhang 1). Es wurde nach dem Beginn der Migräne-Erkrankung, nach der Anzahl der Jahre mit chronischer Migräne, nach der Dauer und Häufigkeit von Migräne-Attacken, nach der Anzahl der Migränetage pro Monat, nach der Intensität und Lokalisation des Kopfschmerzes, nach Begleitphänomenen und nach Aurasymptomen gefragt. Alle Patienten führten darüber hinaus einen Kopfschmerzkalender zur Dokumentation der Kopfschmerzfrequenz und der Einnahmehäufigkeit von Akutmedikation. Ein Medikamentenübergebrauch wurde anhand der Anzahl an Einnahmetagen von akuter Medikation pro Monat bestimmt. Retrospektiv wurde das Ansprechen der Kopfschmerzen auf vorangehende Entzugsversuche erfasst. Zusätzlich wurden allgemeine Fragen zu Begleiterkrankungen gestellt, insbesondere zu kardiovaskulären Risikofaktoren, zur Medikation, zum Alkoholkonsum, zu Rauchgewohnheiten sowie zur Größe und Gewicht.

Die MRT-Messung der Probanden erfolgte ausschließlich im migränefreiem Intervall. Der Abstand zu dem Ende der letzten Migräneattacke sowie der letzten Einnahme einer

Kopfschmerzmedikation betrug minimal 24 Stunden. Die Untersuchung erfolgte in einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen (Siemens, Tim Trio, Erlangen, Deutschland) mit einer 32 Kanal Kopfspule, mit folgenden Sequenzen: DTI-Sequenz (Repetitionszeit (TR) = 8000 ms, Echozeit (TE) = 93 ms, Bildausschnitt (*Field of view* (FOV)) = 224 x 224 mm², Voxelgröße = 2.5 x 2.5 x 2.5 mm³, 62 Schnitte, Schnittdicke = 2 mm, 67 Diffusionsrichtungen, *b value* = 1000 s/mm²), T1- *magnetization-prepared rapid gradient echo* (MPR) Sequenz (TR = 1900 ms, TE = 2.52 ms, Inversionszeit (TI) = 900 ms, *flip angle* = 9°, FOV = 256 x 256 mm², Matrixgröße = 256 x 256, 192 Schnitte, Schnittdicke = 1 mm), 1 mm isovoxel T2-gewichtete Sequenz und 1 mm isovoxel T2-Gewichtung *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) Sequenz (TR= 8000 ms, TE = 96 ms, FOV = 220 x 220 mm², Matrixgröße= 256 x 256, 25 Schnitte, Schnittdicke = 5 mm). Alle MRT-Untersuchungen wurden im Forschungs-MRT des Center for Stroke Research Berlin am Charité Campus Benjamin Franklin durchgeführt. Läsionen der weißen Substanz in der T2-FLAIR Sequenz wurden anhand des Wahlund Score bewertet. Hierbei handelt es sich um eine Beurteilungsskala für supra- und infratentorielle Veränderungen der weißen Substanz in CT und MRT [85]. T1 und T2 gewichtete Sequenzen wurden von einem Facharzt für Radiologie beurteilt, um Probanden mit klinisch stummen Läsionen, wie lakunäre Infarkte, Raumforderungen oder intrakranielle Zysten, auszuschließen.

Am Tag der MRT-Untersuchung füllten die Probanden noch drei Fragebögen aus: *Headache Impact Test-6* (HIT-6), *Migraine Disability Assessment Test* (MIDAS) und Beck-Depressions-Inventar (BDI). Der HIT-6 und der MIDAS dienen zur Beurteilung der Beeinträchtigung des Alltags durch die Kopfschmerzen. Der HIT-6 beinhaltet sechs Fragen, die alle als Antwortmöglichkeiten jeweils „nie“, „selten“, „manchmal“, „sehr oft“ und „immer“ anbieten. Diese Fragen umfassen die Schwere der Kopfschmerzen, die psychologische Belastung, die Konzentrationsfähigkeit, den Einfluss auf das soziale Leben und die Vitalität [86,87]. Durch einen Punktsystem erhält man einen Endwert zwischen 36 und 78, der dann als wenig oder keine Auswirkung (<49), gewisse Auswirkung (50-55), substanzielle Auswirkung (56-59), und schwere Auswirkung (60-78) der Kopfschmerzen auf dem Alltag interpretiert wird [87]. Der MIDAS-Fragebogen besteht aus fünf Fragen. Es wird nach der Anzahl von Fehltagen bei der Arbeit oder in der Schule, im Haushalt und nach kopfschmerzbedingtem Ausfall von Sozial- oder Entspannungsaktivitäten gefragt. Ferner wurde die Anzahl der Tage ermittelt, an denen die Leistung im Haushalt oder bei der Arbeit aufgrund von Kopfschmerzen stark eingeschränkt war [88]. Endwerte von 0 bis 5 werden dann als wenig bis keine Einschränkung des Alltags, von 6 bis 10 als eine milde, von 11 bis

20 als eine moderate, und über 21 als eine schwere Einschränkung des Alltags bewertet. Zur Beurteilung einer eventuell vorliegenden Depression wurde der Beck-Depressions-Inventar (BDI) benutzt [89]. Er umfasst 21 Aussagen, die jeweils drei Intensitätsgrade haben. So werden verschiedene emotionale Zustände, Verhaltensweisen sowie somatische Symptome untersucht. Die Antworten werden dann summiert und ergeben einen Punktestand zwischen 0 und 63. Ergebnisse in der Höhe von 11 bis 18 Punkten werden als milde Depression interpretiert, Werte von 19 bis 26 Punkten sprechen für eine mittlere und Werte von 26 bis 63 Punkten für eine schwere Depression. Ergebnisse über 18 werden als klinisch bedeutsam angesehen.

2.3 Datenverarbeitung

2.3.1 Diffusion Tensor Imaging

Die DTI ist, wie im Abschnitt 1.3 beschrieben, eine Variante der Diffusionsgewichteten-MRT. Anhand des Tensors, der jedem Voxel zugeschrieben wird, werden verschiedene Ausgangswerte und damit die Integrität der Faserverbindungen in der weißen Substanz berechnet. Dazu gehören: die fraktionelle Anisotropie (FA), die ein Wert für die Gerichtetheit der Diffusion ist, die mittlere Diffusivität (MD), die den Mittelwert der Diffusivität in jeglicher Richtung darstellt, die axiale Diffusivität (AD), die die Diffusion in Richtung des Vektors erfasst, und die radiale Diffusivität (RD), die die Diffusion quer zum Vektor beschreibt. Die DTI-Analyse wurde anhand der *functional software library –Tools* (FSL software 5.0.6; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) des *Oxford Center for Functional MRI of the Brain* (FMRIB, Oxford, UK) bearbeitet [90–92].

2.3.1.1 Vorbearbeitung der Daten

Mit dem Tool *Eddy-Current-Correction*, das auf der Grundlage einer affinen Registrierung zu einem Referenzgehirn arbeitet, wurden zuerst die Bewegung und die Distorsion der DTI-Dateien korrigiert. Das Gehirn wurde dann mit Hilfe des *FSL-Brain-Extraction-Tools* extrahiert. Durch diesen Schritt werden extrazerebrale Strukturen, wie Knochen, Nase, Hals und Augen entfernt [93]. Mit dem FSL-DTIFIT-*Diffusion-Tensor Fitting* Programm wurde ein Diffusion-Tensor-Model an jeden Voxel angepasst. Dieser Schritt kreiert pro Proband mehrere Karten, die jeweils die Verteilung eines bestimmten vom Vektor erfassten Wert zeigen (wie z.B. FA oder MD-Werte) [94].

2.3.1.2 Statistische Analyse

Die Voxel-per-Voxel-Analyse der DTI-Dateien wurde anhand der *Tract-Based-Spatial-Statistics* Version 1.2 (TBSS) [92,93,95], als Teil des FSL-Paketes, durchgeführt. TBSS ist

eine automatisierte Methode, um das ganze Gehirn Voxel per Voxel zu analysieren, ohne sich auf bestimmte Faserbahnen zu konzentrieren. Die FA-Bilder werden zunächst mit Hilfe von FMRIB's *Non-linear Image Registration Tool* (FNIRT) nicht linear auf ein 1 mm^3 Montreal-Neurological-Institute MNI152 Standard-Gehirn registriert [95]. Zur Gruppenauswertung der individuellen Bilder ist die gleiche räumliche Ausrichtung der Daten notwendig. Diese wird in zwei Schritten durchgeführt: Erstens werden die Dateien von allen Probanden am FMRIB58_FA Standard-Raum ausgerichtet. Der FMRIB58_FA Standard-Raum ist eine durchschnittliche FA-Mappe mit hoher Auflösung aus 58 gesunden männlichen und weiblichen Probanden zwischen 20 und 50 Jahre. Der zweite Schritt transformiert die ausgerichteten Dateien linear im MNI152 Standard-Raum. Aus den erhaltenen FA-Dateien wird dann ein Mittelwert berechnet, um eine durchschnittliche FA-Datei zu generieren. Aus dieser Datei kann jetzt ein gemittelttes Fasertraktgerüst erzeugt werden, das das Zentrum der gemeinsamen Bahnen darstellt. Alle FA-Werte dieses Gerüsts, die unter die Grenze von 0,2 fallen, wurden ausgeschlossen. Hierdurch werden Voxel, die hauptsächlich in der grauen Substanz oder im Liquor enthalten sind, ausgegrenzt. Außerdem wird eine Ausdehnung des Gerüsts bis zum äußersten Hirnrand, wo die Ausrichtung der am meisten variablen Bahnen eingeschränkt ist, verhindert. Zum Schluss werden die individuellen FA-Daten auf dieses Gerüst projiziert, so dass der individuelle Wert eines bestimmten Voxels auf dem korrespondierenden Voxel des Fasertraktgerüsts abgebildet wird. So schafft man eine Ausrichtung zwischen dem Gerüst und den individuellen FA-Dateien, ohne dass eine perfekte nicht-lineare Präregistrierung notwendig wäre. Auf diese Weise wird eine skelettierte 4D-Datei erstellt, in der die vierte Dimension die Probanden-Identität bezeichnet.

Diese 4D-Datei wurde für die statistische Voxel per Voxel Analyse benutzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein nicht-parametrischer T-Test mit einer *Threshold-Free Cluster Enhancement* (TFCE) Korrektur mit 5000 Permutationen verwendet. TFCE erlaubt es, Signale, die eine räumliche Kontinuität aufweisen, auszuwerten, ohne sich auf strenge, auf Schwellenwerten basierende Cluster zu stützen. Es verarbeitet die Rohdaten, indem es voxelweise Werte zu den umliegenden Werten in Beziehung setzt (Smith et al 2009).

Es erfolgte ein Gruppenvergleich der Probanden mit chronischer Migräne mit Probanden mit episodischer Migräne und mit den gesunden Kontrollen. Zusätzlich wurde die Gruppe von Probanden mit episodischer Migräne mit den gesunden Kontrollen sowie alle Probanden mit Migräne (episodisch und chronisch) mit den Kontrollen verglichen. Der Schwellenwert für statistische Signifikanz wurde mit einem $p < 0.05$, TFCE-korrigiert für multiple Vergleiche, festgesetzt. In der gleichen Weise wurden auch die MD, die RD und die AD Werte der

Gruppen verglichen. Darüber hinaus erfolgte zusätzlich mittels einer linearen Regression eine Korrelationsanalyse zwischen den FA-Werten aller Migränepatienten, der Kopfschmerzfrequenz sowie der Krankheitsdauer ($p < 0,05$, TFCE-korrigiert für multiple Vergleiche). Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, die die Patienten mit chronischer Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauch separat untersuchte. Die anatomischen Regionen wurden anhand des *JHU ICBM-DTI-81 White-Matter Labels* und *JHU White-Matter Tractography Atlas* definiert.

2.3.2 Voxel-basierte Morphometrie

Bei der Voxel-basierten Morphometrie (VBM) handelt es sich um eine Methode, um topographische und volumetrische Veränderungen der grauen und weißen Substanz des Gehirns zu erfassen. Der Vorteil dieser Methode ist, dass sie einen voxelweisen Vergleich des ganzen Gehirns erlaubt ohne sich auf bestimmte Regionen zu beschränken [73]. Die VBM-Analyse der T1MPR Dateien wurde mit Hilfe von *Statistical Parametric Mapping 8* (SPM8) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK) auf Matlab R2011b (Math-Works, Natick, MA, USA) durchgeführt.

2.3.2.1 Vorbereitung der Daten

Vor der Bearbeitung der Dateien wurde jede native T1-MPR-Datei manuell im SPM-Display so verschoben und gedreht, dass sich der Ursprung der Koordinaten im Gyrus cinguli anterior befand. Anschließend wurden die verschiedenen Gewebearten mit dem *New Segment Tool* von SPM identifiziert und getrennt. Diese Trennung basiert einerseits auf Probabilitäts-Gewebe-Mappen („*tissue probability maps*“) und andererseits auf der Intensität eines jeden Voxels. So erhält man für jeden Probanden drei verschiedene Dateien: je eine für die graue Substanz (GM), die weiße Substanz (WM) und den Liquor (CSF) [73]. Mittels DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra), einem Algorithmus für diffeomorphische Bilder-Registrierung, wurde eine nicht-lineare Transformation simultan auf die GM- und WM-Daten jedes Probanden angewendet [96]. DARTEL ist eine neue Auswertungsmethode, die eine verbesserte Registrierung ermöglichen soll [96,97]. Dies umfasst eine Angleichung der Bilder durch Rotation, Verschiebung, Skalierung oder Verzerrung anhand einer von den probandeneigenen Durchschnitten erzeugten studienspezifischen Matrize (*template*) [98]. In einem weiteren Schritt wurden anhand DARTEL mit Hilfe dieser neuerzeugten Matrize die GM- und die WM- Bilder nichtlinear in einem stereotaktischen Raum normalisiert. Als Referenzgehirn wurde das Montreal-Neurological-Institute-Gehirn (MNI) benutzt. Daraufhin wurden die Bilder geglättet

(Gaussian Kernel 10 mm Full Width at Half Maximum), um eine Normalisierung der Werte und ein besseres Verhältnis von Signal zu durch Artefakt bedingten Signalen zu erreichen [96,99–101].

2.3.2.2 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der GM- Bilder erfolgte mit dem im SPM-Paket enthaltenen General-Linear-Model (GLM). Mittels eines zweiseitigen T-Test für unverbundene Stichproben wurden Gruppenunterschiede der statistischen GM-Karten zwischen den Probanden mit chronischer Migräne und gesunden Kontrollen sowie den Probanden mit episodischer Migräne berechnet. Weiterhin erfolgte ein Vergleich der Patienten mit episodischer Migräne mit gesunden Kontrollen. Voxel, die einen Wert unter 0.2 hatten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Das totale intrakranielle Volumen, das Geschlecht und das Alter der Versuchspersonen wurden als Kovariablen eingegeben. Das totale intrakranielle Volumen wurde mit dem MATLAB script „get_totals“ (http://www0.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/get_totals.m) erfasst, indem die Volumen der grauen und weißen Substanz sowie des Liquors summiert wurden.

Zunächst wurde eine Analyse des ganzen Gehirns mit einer FWE-Korrektur für multiple Vergleiche mit einem definierten Schwellenwert von $p < 0,05$ und einer minimalen Clustergröße von 10 Voxeln durchgeführt.

Um eine Vergleichbarkeit mit vorherigen VBM Studien zu erlauben wurde in einem zweiten Schritt die Analyse des ganzen Gehirns mit einem weniger konservativen, unkorrigierten Schwellenwert bei $p < 0,001$ wiederholt.

Anschließend erfolgte eine *Regions of Interest* (ROI) basierte Analyse. Die ausgewählten Regionen entsprachen denjenigen, die in zuvor publizierten VBM Studien mit Patienten mit Kopfschmerzen und anderen chronischen Schmerzen Veränderungen aufzeigten: Frontaler und dorsolateraler präfrontaler Cortex, Gyrus temporalis inferior und medius, sekundärer somatosensorischer Cortex, präcentraler Cortex, Lobulus parietalis superior, parietaler Cortex posterior, Putamen, Amygdala, Nucleus Caudate, Gyrus fusiformis, Gyrus cinguli, Insula, Cuneus, Precuneus, Thalamus, Hippocampus, Gyrus parahippocampalis und Hirnstamm [76,77,81,102–109]. Die binären ROI-Masken der jeweils beidseitigen Regionen wurden mit Hilfe der *Wake Forest University-Pickatlas-Toolbox* (<http://fmri.wfubmc.edu/software/pickatlas>) mit dem *Automated Anatomical Labelling* (AAL) Atlas in SPM 8 erstellt [110] und wurden einzeln statistisch ausgewertet. Als statistische Signifikanz wurde ein $p < 0,05$, *Familywise error* (FWE) korrigiert, innerhalb der ROI festgelegt.

Cluster, die im Gruppenvergleich mit einem unkorrigierten $p < 0,001$ erkannt wurden, jedoch nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht weiterbestanden, wurden als nicht signifikant gewertet, aber deskriptiv aufgeführt.

Des Weiteren wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden das Verhältnis zwischen den Veränderungen der grauen Substanz in der VBM und der Frequenz der Kopfschmerzattacken, der bisherigen Dauer der Migräne-Erkrankung, den Ergebnissen des MIDAS-Tests, den Tablettentagen (Akutmedikation pro Monat) sowie dem Punktwert des BDIs untersucht. Die Korrelationsanalyse erfolgte im GLM mittels einer multiplen Regressions-Analyse mit den oben angegebenen Werten als Regressoren. Als Kovariablen wurden das intrakranielle Volumen, das Geschlecht und das Alter verwendet. Die Ergebnisse wurden zuerst in der Analyse des ganzen Gehirns mit einem $p < 0,001$, unkorrigiert, ausgewertet.

Die anatomischen Regionen wurden anhand des AAL-Atlas mit Hilfe der xjView Toolbox (<http://www.alivelearn.net/xjview8/>) definiert. In den Resultaten werden die MNI Koordinaten der Cluster Maxima und Zahl der Voxel der anatomischen Regionen, die mit den signifikanten Cluster überlappen, aufgeführt.

2.3.3 Klinische Parameter und demographische Daten

Die klinischen und demographischen Dateien der Probanden wurden mit SPSS (Statistical Analysis Software (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago IL, USA)) ausgewertet. Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung sowie mit dem Levene-Test auf Gleichheit der Varianzen geprüft. Kontinuierliche Daten, die diese Kriterien erfüllten, wurden entweder mit einem T-Test für unabhängige Stichproben (zwei Gruppen Vergleich), oder mit einer einfachen Varianzanalyse (ANOVA) mit Bonferroni als post-hoc Test (drei Gruppen Vergleich) auf statistische Signifikanz geprüft. Nominale und kategoriale Daten wurden mit Hilfe des Chi-Square-Tests verglichen. Statistische Signifikanz wurde als alpha Wert von 0,05 definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Demographie der Probanden

Eine Zusammenfassung der Merkmale der verschiedenen Probandengruppen findet sich in Tabelle 2. Insgesamt wurden von 32 Patienten mit chronischer Migräne kraniale MRT-Bilder angefertigt. Aus dieser Gruppe wurden sieben Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, weil sie an einem insulin-pflichtigen Diabetes, einem Restless-Legs Syndrom, einem Zustand nach Clipping eines Aneurysmas, einem Zustand nach Schlaganfall, einer entzündlichen rheumatoiden Erkrankung, einer mit Diazepam therapierten Angsterkrankung und einer schweren Depression litten.

Weiterhin wurden 39 nach Alter (+/- zwei Jahre) und Geschlecht abgestimmte Probanden episodischer Migräne im MRT untersucht. Aus dieser Gruppe mussten 14 Patienten aufgrund einer mit Sertralin, Venlafaxin bzw. Lithium therapierten Depression, einer großen temporalen Arachnoidalzyste, einer frontobasalen Arachnoidalzyste, einer kortikalen Dysplasie in der Corona radiata und Migräneaura ausgeschlossen werden.

Für die Kontrollgruppe wurden insgesamt 38 nach Alter (+/- zwei Jahre) und Geschlecht abgestimmte gesunde Probanden, untersucht. Aus dieser Gruppe mussten fünf Probanden aufgrund von Hirnatrophie, einem Vorhofflimmern, einer mit Escitalopram therapierten Angststörung, einer mit Escitalopram therapierten Depression sowie eines therapieresistenten arteriellen Hypertonus ausgeschlossen werden.

Aus diesem Kollektiv wurden je 21 Probanden für jede Gruppe ausgewählt, die einander in Alter (+/- zwei Jahren), Geschlecht und Händigkeit entsprachen. Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug in jeder Gruppe 6:15. Die Patienten mit chronischer Migräne (Mittelwert: 49,0 Jahre alt, Standardabweichung: +/- 7,5) litten durchschnittlich an 17,4 Kopfschmerztagen im Monat (+/- 2,7; Min: 15 ; Max: 24) bei einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 24,4 (+/- 8,3) Jahren. Neun dieser Probanden nahmen eine medikamentöse Migräne-Prophylaxe (mit Amitriptylin, Metoprolol, Topiramamat, Venlafaxin und Onabotulinum Toxin A) ein. 15 Probanden mit chronischer Migräne (71%) nahmen an über 10 Tagen im Monat eine akute Kopfschmerzmedikation ein: 11 dieser Patienten nahmen Triptane ein, weitere 4 nahmen eine Kombination aus Triptane, Ibuprofen und/oder Paracetamol. Zusätzlich nahmen acht Probanden Antihypertensiva ein. Die Probanden mit episodischer Migräne (Mittelwert: 49,4 Jahre alt; +/- 7,6) litten im Durchschnitt unter 5,3 Kopfschmerztagen im Monat (+/- 1,6 ; Min: 3; Max: 8). Sie waren seit 26,7 (+/- 14,4) Jahren an Migräne erkrankt. Vier Probanden wurden mit einer medikamentösen Migräneprophylaxe behandelt (mit Topiramamat, Amitriptylin und

Metoprolol). Vier Patienten erhielten Medikamente zur Therapie einer arteriellen Hypertension und ein weiterer Proband ein Statin bei Cholesterinämie. In der Kontrollgruppe (Mittelwert: 49,4 Jahre Alt, +/- 7,8) wiesen vier Probanden einen medikamentös therapierten Bluthochdruck und zwei eine therapierte Cholesterinämie auf.

Die Probanden mit chronischer Migräne boten ein HIT-6 Ergebnis von 63,5 (+/- 4,8) (schwere Auswirkung der Kopfschmerzen auf den Alltag), Probanden mit episodischer Migräne von 59,2 (+/- 9,9) (substanzielle Auswirkung) ohne statistisch signifikanten Unterschied (T-Test für unverbundene Stichproben: $p = 0,077$). Im Gegensatz dazu zeigten die Punktwerte des MIDAS-Tests einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Kohorten mit einem $p < 0,001$. Der Punktwert beider Gruppen entspricht einer „schweren Einschränkung des Alltags“ (>21) (Mittelwert: EM : 25,1 +/- 20,1; CM: 67,3 +/- 48,9).

Der BDI ergab einen Mittelwert von 13,0 (+/- 10,1) in der Gruppe mit chronischer Migräne, 8,1 (+/- 6,5) in der Gruppe mit episodischer Migräne und 2,9 (+/- 3,0) in der Kontrollgruppe. Zwischen der Gruppe mit chronischer Migräne und der Kontrollgruppe war der Unterschied signifikant (ANOVA mit Post-Hoc Bonferroni-Test: $p < 0,001$). Die BDI Werte zwischen

Tabelle 2: Demographische und klinische Merkmale der Probandengruppen

	Episodische Migräne (n=21)	Chronische Migräne (n=21)	Kontrollgruppe (n=21)	P Wert	Test Wert	Test
Alter, Jahre (Standard-Abweichung)	49,36 (7,62)	49,04 (7,46)	49,40 (7,79)	0,986	0,014 (F)	ANOVA
Frauen (% innerhalb der Gruppe)	15 (71,4%)	15 (71,4%)	15 (71,4%)	1,000	0,000	Chi Square
KST / Monat (SA)	5,33 (1,59)	17,38 (2,66)	N/A	<0,001	18,185 (T)	unpaired T
Schmerzintensität (Scala 1-10) (SA)	6,19 (1,40)	7,05 (1,63)	N/A	0,075	1,83 (T)	unpaired T
BDI-Score (SA)	8,05 (6,50)	13,00 (10,09)	2,94 (2,98)	<0,001	9,058 (F)	ANOVA
HIT-6 (SA)	59,15 (9,86)	63,52 (4,83)	N/A	0,077	1,817 (T)	unpaired T
MIDAS (SA)	25,14 (20,056)	67,29 (48,894)	N/A	0,001	3,654 (T)	unpaired T
Medikamentenübergebrauch (% innerhalb der Gruppe)	0 (0%)	15 (71,4%)	N/A	<0,001	21,333	Chi Square
Einnahme einer Prophylaxe (% innerhalb der Gruppe)	4 (19,0%)	9 (42,9%)	N/A	0,095	2,785	Chi Square
Dauer der Migränekrankheit, Jahre (SA)	26,71 (14,42)	24,43 (8,32)	N/A	0,534	0,629 (T)	unpaired T
art. Hypertonus (% innerhalb der Gruppe)	4 (19,0%)	8 (38,1%)	4 (19,0%)	0,262	2,681	Chi Square
Hypercholinesterinämie (% innerhalb der Gruppe)	1 (4,8%)	0 (0%)	2 (9,5%)	0,350	2,100	Chi Square
Wahlund Score (SA)	1,38 (2,46)	1,43 (1,57)	1,43 (1,50)	0,986	0,004 (F)	ANOVA
Rechtshänder	21	20	21	0,326	2,032	Chi Square

chronischer Migräne und episodischer Migräne sowie zwischen episodischer Migräne und Kontrollpersonen unterschieden sich nicht signifikant (ANOVA mit Post Hoc Bonferroni-Test: EM vs. CM $p=0,108$, EM vs. CTRL $p=0,099$).

In den T2-gewichteten Bildern zeigten sich Läsionen der weißen Substanz vor allem bei älteren Probanden ohne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (durchschnittlicher Wahlund Score bei allen Probanden: 1,46; ANOVA $p=0,986$).

3.2 Diffusion Tensor Imaging

Im Diffusion Tensor Imaging zeigten sich in keiner der untersuchten Modalitäten (FA, MD, AD oder RD) signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen ($p < 0,05$, TFCE für multiple Vergleiche korrigiert) (siehe die T-Wert Mappen in den Abbildungen 2 und 3).

In einem Vergleich von allen Migräneprobanden (CM + EM) mit der Kontrollgruppe ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Es zeigte sich lediglich ein Trend zu FA-Abnahmen bei Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich mit gesunden Kontrollen im Corpus callosum und in der Corona radiata superior links (Peak $p = 0.098$, TFCE für multiple Vergleiche korrigiert) (siehe Abbildung 1) sowie im Vergleich von chronischen mit episodischen Migränepatienten in der anterioren thalamischen Radiation und in der Capsula interna anterior links ($p < 0,25$, TFCE für multiple Vergleiche korrigiert) (Tabelle 3). Eine darüberhinaus durchgeführte Korrelationsanalyse ergab keine signifikante Korrelation zwischen den FA Werten der Probanden mit Migräne und der Kopfschmerzfrequenz

Tabelle 3: Peak p-Werte der verschiedenen Gruppenvergleiche der FA-Werte

Vergleich	Anatomische Region	MNI Koordinaten (mm)			P (TFCE)	T Wert
		x	y	z		
CM < CTRL	Corpus callosum (truncus) L	-14	-5	33	0,098	4,01
CM > CTRL	Tractus corticospinalis R	13	-32	-27	0,551	3,56
CM < EM	Radiatio thalami anterior L	-17	1	45	0,244	3,95
CM > EM	Tractus corticospinalis R	7	-27	-37	0,809	3,87
EM < CTRL	Fasciculus longitudinalis superior L	-40	-24	42	0,733	3,78
EM > CTRL	Fasciculus frontooccipitalis inferior R	31	-29	8	0,485	2,94
AM < CTRL	Fasciculus longitudinalis superior L	-35	-12	24	0,354	3,57
AM > CTRL	Tractus corticospinalis R	20	-13	1	0,548	3,61

R = Rechts; L = Links; AM= Alle Migränepatienten (episodisch und chronisch); CM = Probanden mit chronischer Migräne; CTRL = gesunde Kontrollen; EM = Probanden mit episodischer Migräne; FA= fractional anisotropy; MNI = Montreal Neurological Institute.

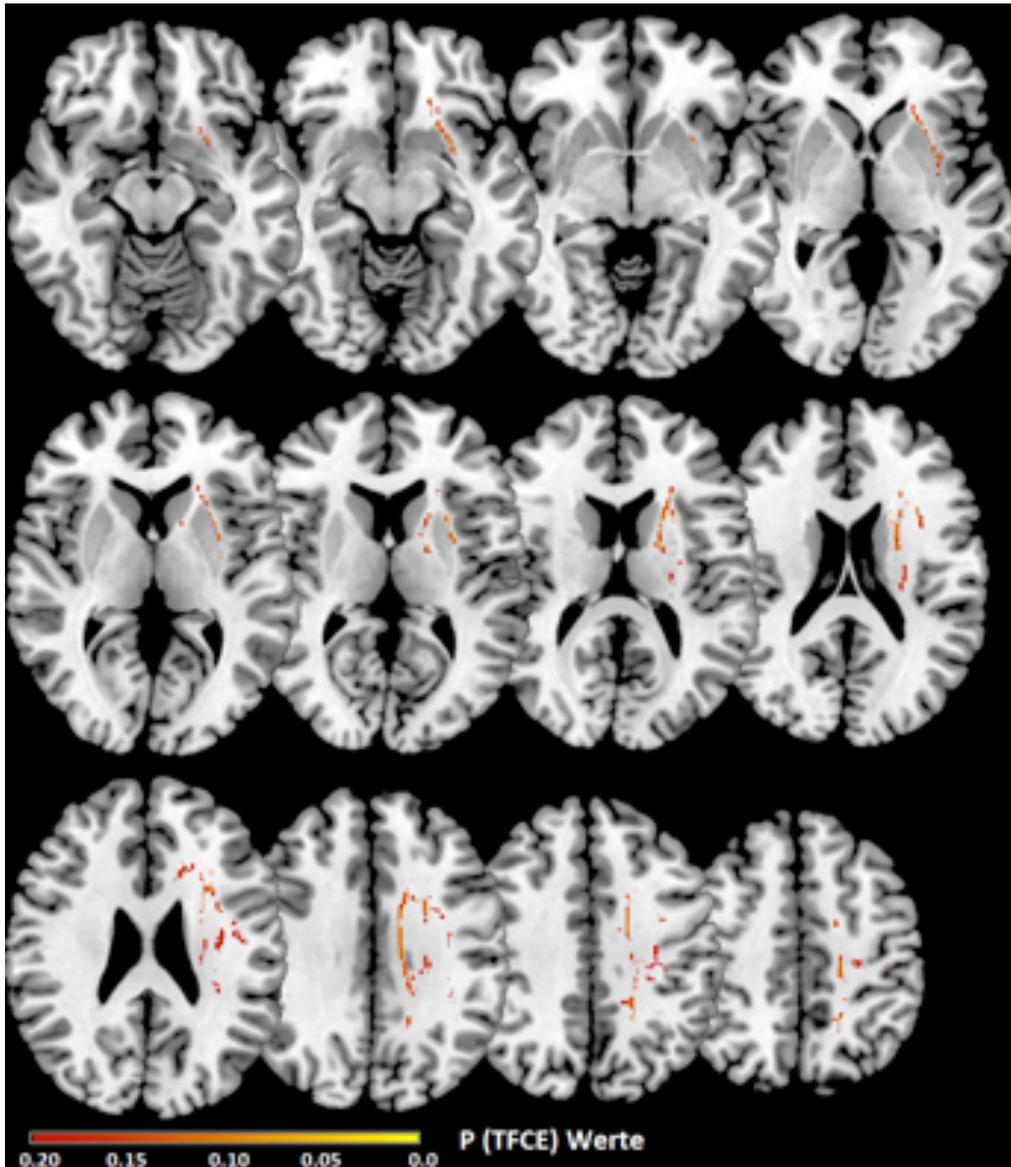
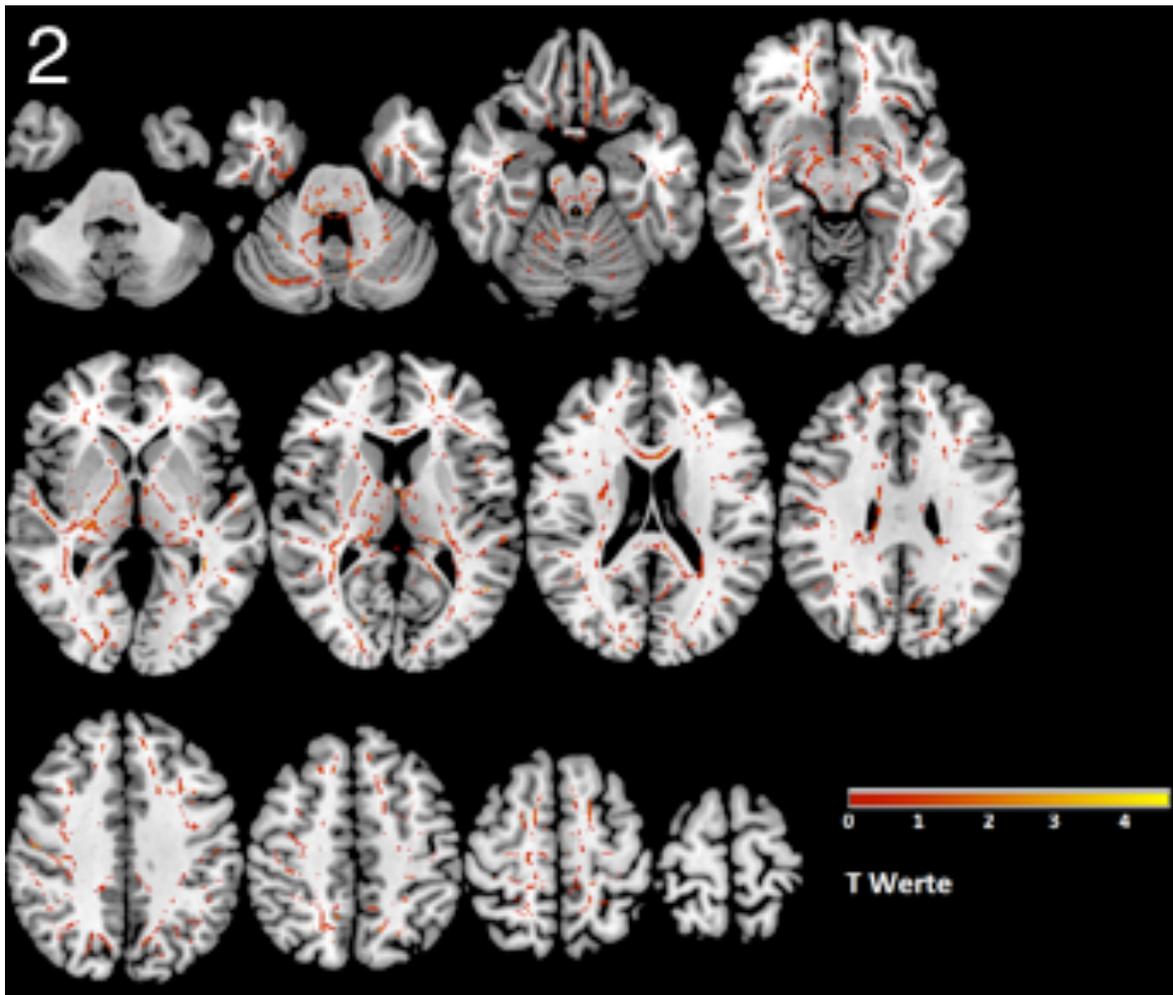


Abbildung 1: FA-Abnahmen bei Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die p-Wert Karten des Gruppenvergleichs wurden mit einem Schwellenwert von $p < 0,2$, korrigiert für multiple Vergleiche, dargestellt. Die FA-Abnahmen wurden auf ein T1-gewichtetes MNI Standardgehirn, das in MRIcron implementiert ist, projiziert. Dargestellt sind FA-Abnahmen im Corpus callosum, in der Corona radiata superior, im Fasciculus longitudinalis superior und in der anterioren thalamischen Radiation links. Die Schnittbilder sind in der Orientierung der neurologischen Konvention dargestellt.

(Tage/Monat) oder der Krankheitsdauer (Jahre) ($p < 0,05$, TFCE für multiple Vergleiche korrigiert). Um einen möglichen Einfluss des Medikamentenübergebrauchs zu analysieren, wurden in einer präliminären Subgruppen-Analyse Patienten mit chronischer Migräne mit ($n=15$) und ohne Medikamentenübergebrauch ($n=6$) untereinander und mit den nach Alter und Geschlecht abgestimmten Probanden mit episodischer Migräne und gesunden Kontrollen



Abbildungen 2 : Karten der T-Werte der FA-Abnahmen bei Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die T-Wert Karten des Gruppenvergleichs wurden auf ein T1-gewichtetes MNI Standardgehirn, das in MRICron implementiert ist, projiziert. Die Schnittbilder sind in der Orientierung der Neurologischen Konvention dargestellt.

verglichen. Auch in dieser Analyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in FA, MD, AD oder RD ($p < 0,05$, TFCE für multiple Vergleiche korrigiert).

Da die statistische Korrektur, die in dieser Studie appliziert wurde, das Risiko eines Fehlers der zweiten Art (die Alternativhypothese wird abgelehnt, obwohl diese korrekt wäre) erhöht, wurde zusätzlich eine präliminäre Analyse mit einem weniger strengen Signifikanzniveau von $p < 0,001$, unkorrigiert, durchgeführt. Auch hier wurden keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen festgestellt.

3.3 Voxel-basierte Morphometrie

3.3.1 Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu gesunde Kontrollen

In der Analyse des ganzen Gehirns zeigte sich im Vergleich von Patienten mit chronischer Migräne und gesunden Kontrollen eine signifikante Volumenzunahme der grauen Substanz in der Amygdala und im Putamen rechts ($p < 0,05$, FWE korrigiert).

Präliminäre Ergebnisse ($p < 0,001$, unkorrigiert) zeigten eine Volumenzunahmen der grauen Substanz bei Probanden mit chronischer Migräne im Putamen beidseits, in der rechten Amygdala, im rechten Hippocampus, im rechten Gyrus parahippocampalis, im rechten Pallidum, im rechten Lobulus parietalis superior und in der linken Insula (siehe Abbildung 3). Eine statistisch signifikante Abnahme der grauen Substanz zeigte sich nicht. Außer der Volumenzunahme im rechten Lobulus parietalis superior und im rechten Pallidum blieben alle Veränderungen in der ROI Analyse mit einer Korrektur für multiple Vergleiche ($p < 0,05$, FWE korrigiert) signifikant. Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 4 im Detail ausgeführt.

Tabelle 4: Regionen mit einer Volumenzunahme in der grauen Substanz bei Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu gesunde Kontrollen, $p < 0,001$, unkorrigiert (R= Rechts, L= Links)

Anatomische Region	MNI Koordinaten (mm)			T Wert	CE	unkorr P	P (FWE)	ROI (FWE)
	x	y	z					
Cluster 1	33.00	-3.00	-12.00	6,34	812	<0,001	0,003	
Amygdala R	33.00	-3.00	-12.00		198			0,000
Putamen R	32.00	0.00	-11.00		173			0,000
Hippocampus R	31.50	-7.00	-14.00		25			0,011
Pallidum R	27.00	0.00	-6.00		16			N/A
Cluster 2	32.00	3.00	-32.00	4,21	73	<0,001	0,480	
Gyrus Parahippocampalis R	30.00	3.00	-32.00		23			0,015
Amygdala R	33.00	-3.00	-12.00		24			0,000
Cluster 3	-33.00	-4.00	-11.00	4,00	187	<0,001	0,659	
Putamen L	-30.00	-3.00	-9.00		25			0,042
Insula L	-36.00	-6.00	-12.00		21			0,047
Cluster 4	28.00	-49.00	58.00	3,56	21	0,001	0,942	
Lobulus parietalis superior R	28.00	-49.00	58.00		21			0,102

MNI = Montreal Neurological Institute; CE = Cluster Extension - Anzahl der Voxel in einem Cluster; Unkorr P = Peak P Wert des Clusters, unkorrigiert; P (FWE) = Peak P Wert des Cluster in der Analyse des ganzen Gehirns, Family wise error korrigiert; ROI (FWE) = P Wert in der Region of Interest Analyse, Family wise error korrigiert für multiple Vergleiche.

Die angegebene Cluster wurden anhand SPM mit einem Schwellenwert von $p < 0,001$, unkorrigiert, generiert. Die MNI Koordinaten bezeichnen die Cluster-Maxima. Die anatomische Lokalisation wurde Anhand des *Automatic Anatomic Labeling* (AAL) Atlas durchgeführt. Die Zahl der Voxel der anatomischen Regionen, die mit den signifikanten Cluster überlappen, sind aufgeführt.

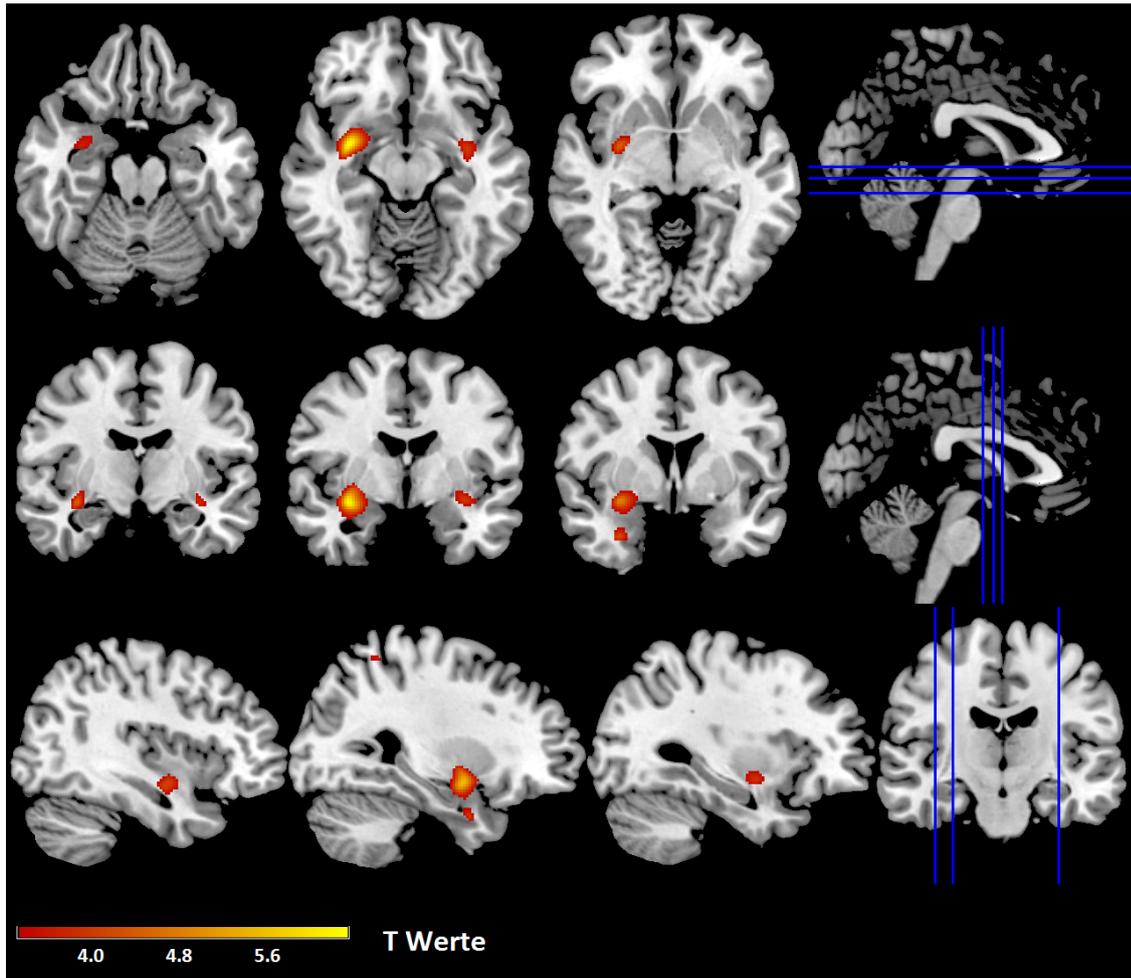


Abbildung 3: Volumenzunahmen der grauen Substanz bei Probanden mit chronischer Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die T Karten des Gruppenvergleichs wurden mit einem Schwellenwert von $p < 0,001$, unkorrigiert für multiple Vergleiche, dargestellt. Die Volumenveränderungen wurden auf ein T1-gewichtetes MNI Standardgehirn, das in MRIcron implementiert ist, projiziert. In der ROI-Analyse signifikante Zunahmen stellen sich im rechten Putamen, Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Amygdala und im linken Putamen und Insula dar. Die Schnittbilder sind in der Orientierung der neurologischen Konvention dargestellt.

Um einen möglichen Einfluss der medikamentösen Prophylaxe zu untersuchen, wurde eine Subgruppen Analyse mit den Probanden mit chronischer Migräne ohne Migräneprophylaxe ($n=12$) im Vergleich zu den nach Alter- und Geschlecht abgestimmten Kontrollprobanden durchgeführt. Diese ergab ähnliche Ergebnisse wie die Analyse der gesamten Studienpopulation: In der Analyse des ganzen Gehirns zeigte sich eine signifikante Volumenzunahme in der Amygdala links ($p < 0,05$, FWE korrigiert). Bei der präliminären Analyse mit einem $p < 0.001$ unkorrigiert, konnten Volumenzunahmen in der Amygdala beidseits, dem Putamen beidseits, dem Hippocampus beidseits, die Insula beidseits, im

Tabelle 5: Regionen mit Volumenveränderungen in der grauen Substanz bei Patienten mit chronischer Migräne ohne Prophylaxe im Vergleich zu gesunde Kontrollen, $p < 0,001$, unkorrigiert (R= Rechts, L= Links)

Anatomische Region	MNI Koordinaten (mm)			T Wert	CE	unkorr P	P (FWE)	ROI (FWE)
	x	y	z					
Volumenzunahme der grauen Substanz								
Cluster 1	-33	-7	-14	6,34	197	0,000	0,043	
Hippocampus L	-33	-9	-15		24			0,003
Putamen L	-30	-3	-9		13			0,068
Amygdala L	-30	-6	-14		10			0,007
Insula L	-36	-6	-12		4			0,126
Cluster 2	34	-6	-12	5,89	345	0,000	0,087	
Putamen R	34	-6	-8		66			0,006
Amygdala R	33	-3	-12		45			0,002
Hippocampus R	36	-7	-17		19			0,019
Insula R	39	-4	-9		6			0,197
Cluster 3	-66	-18	-21	4,71	223	0,000	0,494	
Gyrus temporalis medius L	-66	-18	-21		114			0,059
Gyrus temporalis inferior L	-64	-19	-23		41			0,060
Cluster 4	30	2	-30	4,54	65	0,000	0,596	
Gyrus Parahippocampalis R	30	2	-30		26			0,027
Amygdala R	28	0	-29		27			0,011
Cluster 5	33	-54	61	3,98	40	0,000	0,903	
Lobulus parietalis superior R	27	-48	58		38			0,126
Volumenabnahme der grauen substanz								
Cluster 1	-18	-69	60	4,33	64	0,000	0,726	
Precuneus L	-18	-69	60		18			0,083
Gyrus parietalis superior L	-18	-67	58		46			0,063
Cluster 2	-46	-25	37	4,23	69	0,000	0,785	
Gyrus parietalis inferior L	-46	-25	37		62			0,064
Gyrus postcentralis L	-45	-24	39		7			0,157
Cluster 3	51	-34	49	4,21	28	0,000	0,795	
Gyrus parietalis inferior R	51	-34	49		19			0,066
Gyrus supramarginalis R	51	-33	48		9			N/A
Gyrus postcentralis R					3			
Cluster 4	15	-75	37	4	51	0,000	0,895	
Cuneus R	15	-75	37		47			0,079
Gyrus occipitalis superior R	20	-75	37		2			0,163
Precuneus R					2			

MNI = Montreal Neurological Institute; CE = Cluster Extension - Anzahl der Voxel in einem Cluster; Unkorr P = Peak P Wert des Clusters, unkorrigiert; P (FWE) = Peak P Wert des Cluster in der Analyse des ganzen Gehirns, Family wise error korrigiert; ROI (FWE) = P Wert in der Region of Interest Analyse, Family wise error korrigiert für multiple Vergleiche.

Die angegebene Clusters wurden anhand SPM mit einem Schwellenwert von $p < 0,001$, unkorrigiert, generiert. Die MNI Koordinaten bezeichnen die Cluster-Maxima. Die anatomische Lokalisation wurde Anhand des *Automatic Anatomic Labeling* (AAL) Atlas durchgeführt. Die Zahl der Voxel der anatomischen Regionen, die mit den signifikanten Cluster überlappen, sind aufgeführt.

Temporallappen links, im Gyrus parahippocampalis rechts und im Gyrus parietalis superior rechts beobachtet werden. Zudem zeigten sich Volumenabnahmen im Precuneus beidseits, im Gyrus parietalis superior links, im Gyrus parietalis inferior beidseits, im Gyrus postcentralis beidseits, im Cuneus rechts, im Gyrus supramarginalis rechts, und im Gyrus occipitalis superior rechts. Nach einer Korrektur für multiple Vergleichen in der ROI Analyse verblieben ausschließlich Volumenzunahmen im Hippocampus beidseits, in der Amygdala beidseits, im Putamen links und im Gyrus parahippocampalis rechts signifikant ($p < 0,05$, FWE korrigiert) (Siehe Tabelle 5).

3.3.2 Patienten mit episodischer Migräne im Vergleich zu gesunde Kontrollen

Die präliminäre Analyse des ganzen Gehirns bei Patienten mit episodischer Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollen ergab hauptsächlich Volumenabnahmen der grauen Substanz im Frontallappen beidseits sowie im rechten Gyrus angularis. Volumenzunahmen zeigten sich im linken Cuneus, im linken Gyrus occipitalis superior sowie im rechten

Tabelle 6: Regionen mit einer Volumenveränderung der grauen Substanz bei Patienten mit episodischer Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollen, $p < 0,001$, unkorrigiert. (R= Rechts, L= Links)

Anatomische Region	MNI Koordinaten (mm)			T Wert	CE	unkorr P	P (FWE)	ROI (FWE)
	x	y	z					
Volumenabnahmen der grauen Substanz								
Cluster 1	-28	27	36	3,99	28	<0,001	0,684	
Gyrus frontalis medius L	-28	26	34		28			0,164
Cluster 2	51	30	22	3,81	95	<0,001	0,821	
Dorsolateraler präfrontaler Cortex R	51	30	22		58			0,093
Gyrus frontalis medius R	49	32	22		36			0,135
Cluster 3	40	-60	34	3,70	30	<0,001	0,891	
Gyrus angularis R	40	-60	34		30			N/A
Cluster 4	-51	30	24	3,58	22	0,001	0,943	
Dorsolateraler präfrontaler Cortex L	-51	30	24		21			0,157
Volumenzunahmen der grauen Substanz								
Cluster 1	-15	-79	27	4,03	115	<0,001	0,649	
Gyrus occipitalis superior L	-15	-79	27		100			0,079
Cuneus L	-15	-79	30		13			0,053
Cluster 3	15	-42	-53	3,67	17	<0,001	0,906	
Cerebellum (Lobulus 9) R	15	-42	-53		17			N/A

MNI = Montreal Neurological Institute; CE = Cluster Extension - Anzahl der Voxel in einem Cluster; Unkorr P = Peak P Wert des Clusters, unkorrigiert; P (FWE) = Peak P Wert des Cluster in der Analyse des ganzen Gehirns, Family wise error korrigiert; ROI (FWE) = P Wert in der Region of Interest Analyse, Family wise error korrigiert für multiple Vergleiche.

Die angegebene Clusters wurden anhand SPM mit einem Schwellenwert von $p < 0,001$, unkorrigiert, generiert. Die MNI Koordinaten bezeichnen die Cluster-Maxima. Die anatomische Lokalisation wurde Anhand des *Automatic Anatomic Labeling* (AAL) Atlas durchgeführt. Die Zahl der Voxel der anatomischen Regionen, die mit den signifikanten Cluster überlappen, sind aufgeführt.

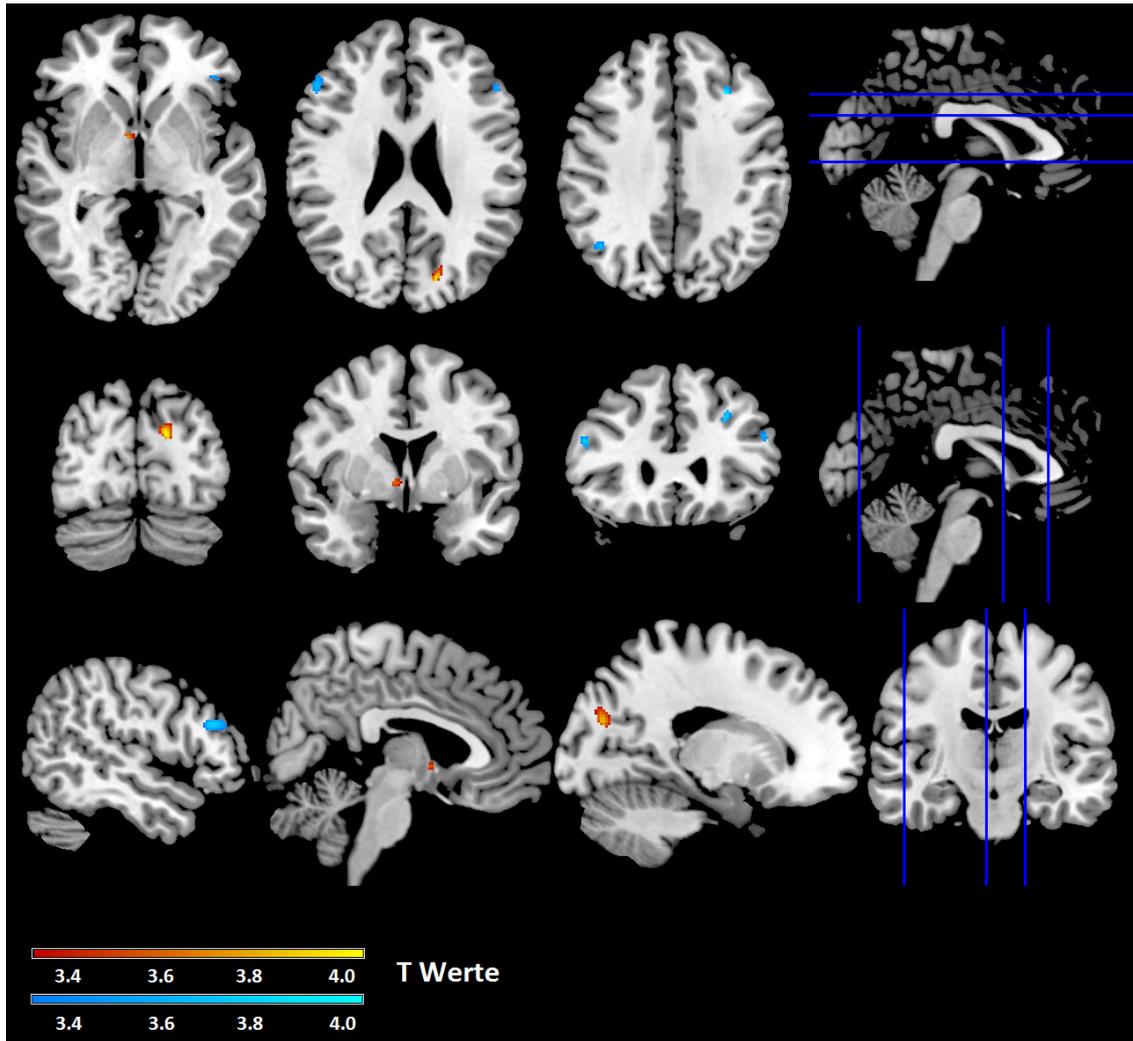


Abbildung 4: Volumenveränderungen der grauen Substanz bei Patienten mit episodischer Migräne verglichen mit gesunden Kontrollen. Die T-Wert Karten des Gruppenvergleichs wurden mit einem Schwellenwert von $p < 0,001$, unkorrigiert, dargestellt. Die Volumenzunahmen (EM > CTRL) sind in rot-gelb dargestellt, die Volumenabnahmen (CTRL > EM) in blau. Die Volumenveränderungen wurden auf ein T1-gewichtetes MNI Standardgehirn, das in MRIcron implementiert ist, projiziert. Die Schnittbilder sind in der Orientierung der Neurologischen Konvention dargestellt.

Cerebellum ($p < 0,001$, unkorrigiert). Nach Korrektur für multiple Vergleiche zeigten sich weder in der Analyse des gesamten Gehirns noch in der ROI Analyse signifikante Volumenveränderungen ($p < 0,05$, FWE Korrigiert). Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 6 und der Abbildung 4 dargestellt.

3.3.3 Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu Patienten mit episodischer Migräne

Die Analyse des gesamten Gehirns ergab bei Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu Patienten mit episodischer Migräne keine signifikanten Volumenänderungen ($p < 0,05$,

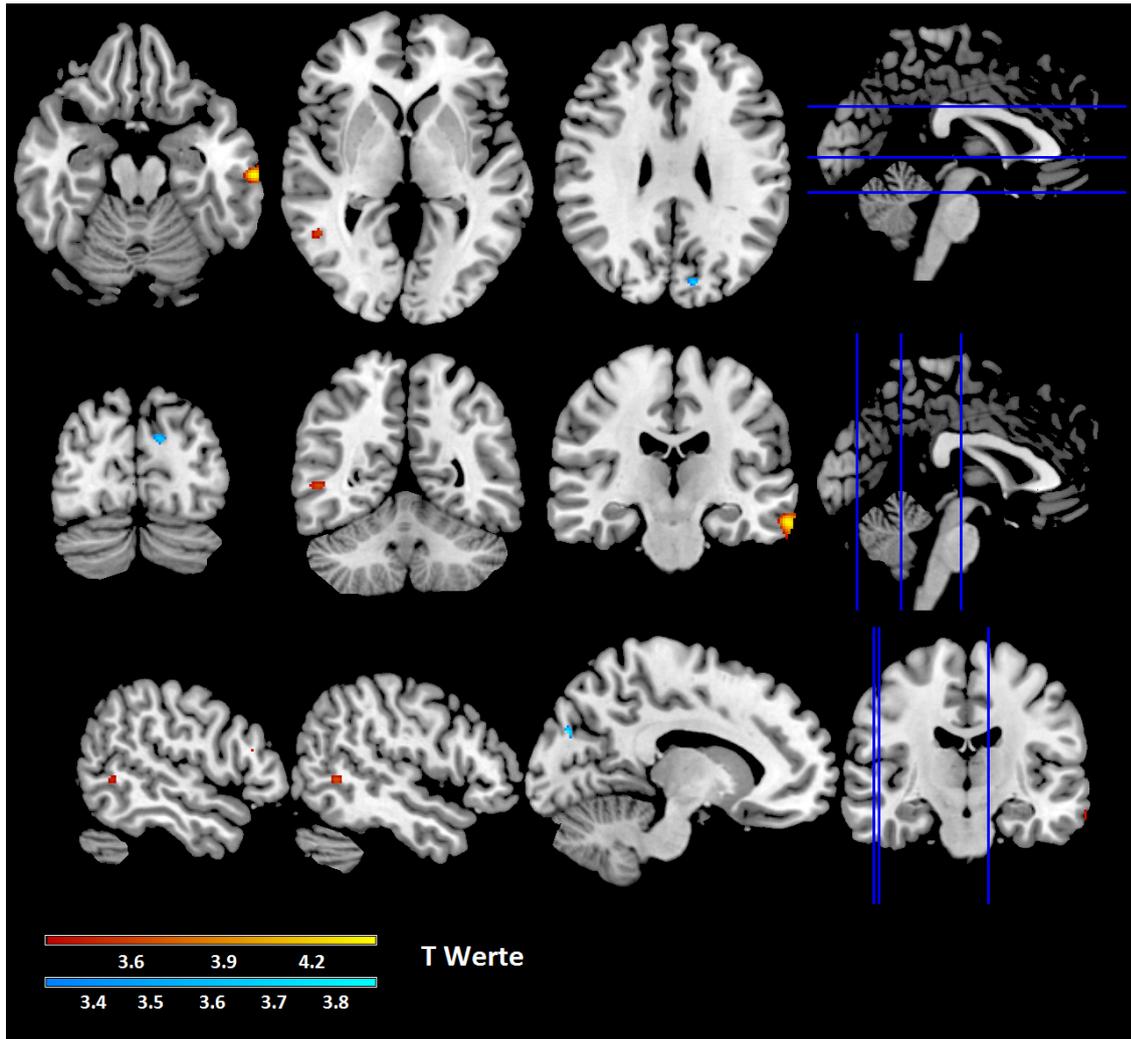


Abbildung 5: Volumenveränderungen der grauen Substanz bei Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu Patienten mit episodischer Migräne. Die T-Wert Karten des Gruppenvergleichs wurden mit einem Schwellenwert von $p < 0,001$, unkorrigiert, dargestellt. Die Volumenzunahmen (CM > EM) sind in rot-gelb dargestellt, die Volumenabnahmen (EM > CM) dagegen in blau. Die Volumenveränderungen wurden auf ein T1-gewichtetes MNI Standardgehirn, das in MRICron implementiert ist, projiziert. Die Schnittbilder sind in der Orientierung der neurologischen Konvention dargestellt.

FWE korrigiert). In der präliminären Analyse zeigten sich Volumenzunahmen der grauen Substanz bei Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu Patienten mit episodischer Migräne im Temporallappen beidseits. Zudem stellte sich eine Volumenabnahme im linken Cuneus dar ($p < 0,001$, unkorrigiert) (siehe Abbildung 5). In der ROI-Analyse blieb die Volumenzunahme der grauen Substanz bei Patienten mit chronischer Migräne im Gyrus temporale medius und inferior links und die Volumenabnahme im Cuneus links signifikant ($p < 0,05$, FWE korrigiert) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Regionen mit einer Volumenveränderung bei Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu Patienten mit episodischer Migräne, $p < 0,001$, unkorrigiert (R=rechts, L=links)

Anatomische Region	MNI Koordinaten (mm)			T Wert	CE	unkorr P	P (FWE)	ROI (FWE)
	x	y	z					
Volumenabnahmen der grauen Substanz								
Cluster 1	-12	-81	28	3.85	25	<0.001	0.781	
Cuneus L	-12	-81	28		22			0,039
Volumenzunahmen der grauen Substanz								
Cluster 1	-66	-19	-20	4.39	194	<0.001	0.353	
Gyrus temporalis medius L	-66	-19	-20		109			0,029
Gyrus temporalis inferior L	-66	-21	-20		44			0,048.
Cluster 2	48	-52	1	3.69	40	<0.001	0.887	
Gyrus temporalis medius R	49	-52	1		30			0,150

MNI = Montreal Neurological Institute; CE = Cluster Extension - Anzahl der Voxel in einem Cluster; Unkorr P = Peak P Wert des Clusters, unkorrigiert; P (FWE) = Peak P Wert des Cluster in der Analyse des ganzen Gehirns, Family wise error korrigiert; ROI (FWE) = P Wert in der Region of Interest Analyse, Family wise error korrigiert für multiple Vergleiche.

Die angegebene Clusters wurden anhand SPM mit einem Schwellenwert von $p < 0,001$, unkorrigiert, generiert. Die MNI Koordinaten bezeichnen die Cluster-Maxima. Die anatomische Lokalisation wurde Anhand des *Automatic Anatomic Labeling* (AAL) Atlas durchgeführt. Die Zahl der Voxel der anatomischen Regionen, die mit den signifikanten Cluster überlappen, sind aufgeführt.

3.3.4 Korrelationsanalyse

3.3.4.1 Krankheitsdauer

Die Korrelationsanalyse mit der Krankheitsdauer in Jahren wurde separat bei Patienten mit chronischer und Patienten mit episodischer Migräne durchgeführt. Bei Patienten mit episodischer Migräne konnte keine positive Korrelation beobachtet werden. Es zeigten sich in der präliminären Analyse eine negative Korrelationen mit der Krankheitsdauer im linken Cerebellum, linkem Gyrus occipitalis inferior und Gyrus fusiformis beidseits ($p < 0,001$, unkorrigiert) (Siehe Abbildung 6).

Bei Patienten mit chronischer Migräne stellten sich in der präliminären Analyse in mehreren anatomischen Regionen (Cerebellum beidseits, der Gyrus lingualis rechts, der Precuneus rechts, der Hippocampus und Gyrus parahippocampalis rechts, der Gyrus fusiformis links, der Gyrus frontalis medius rechts sowie der dorsolateraler präfrontaler Cortex beidseits) negative Korrelationen, aber keine positiven Korrelation dar ($p < 0,001$, unkorrigiert). Die Ergebnisse sind in der Tabelle 8 im Detail ausgeführt.

Tabelle 8: Regionen mit einer Volumenveränderung bei Patienten mit chronischer Migräne und Patienten mit episodischer Migräne die eine Korrelation mit der Krankheitsdauer aufweisen, $p < 0,001$, unkorrigiert (R=rechts, L=links)

Anatomische Region	MNI Koordinaten (mm)			T Wert	CE	unkorr P
	x	y	z			
Negative Korrelation bei Patienten mit episodischer Migräne						
Cluster 1	-16	-60	-29	3,83	11	0,001
Cerebellum (Lobulus 6) L	-16	-60	-29		4	
Cluster 2	-36	-54	17	4,75	623	<0,001
Gyrus fusiformis L	-36	-54	17		569	
Cerebellum (Lobulus 6) L	-30	-61	-18		43	
Cluster 3	27	-61	-12	4,21	29	<0,001
Gyrus fusiformis R	27	-61	-12		29	
Negative Korrelation bei Patientien mit chronischer Migräne						
Cluster 1	-26	-42	-44	5,45	115	<0,001
Cerebellum (Lobulus 8) L	-26	-42	-44		86	
Cerebellum (Lobulus 9) L	-22	-42	-45		20	
Cluster 2	12	-48	-11	5,08	1084	
Cerebellum (Lobuli 4 und 5) R	12	-48	-11		484	
Gyrus lingualis R	14	-46	-8		261	
Precuneus R	14	-42	6		44	
Gyrus parahippocampalis R	21	-39	-5		41	
Cerebellum (Lobulus 3) R	8	-40	-8		34	
Hippocampus R	20	-33	-6		30	
Cluster 3	-30	-58	-11	3,78	11	<0,001
Gyrus fusiformis L	-30	-58	-11		11	
Cluster 4	-46	38	6	4,77	84	<0,001
Dorsolateraler präfrontaler Cortex L	-46	38	6		84	
Cluster 5	39	32	25	4,24	21	
Dorsolateraler präfrontaler Cortex R	39	32	25		20	
Cluster 6	37	26	43	3,93	38	0,001
Gyrus frontal medius R	37	26	43		38	

MNI = Montreal Neurological Institute; CE = Cluster Extension - Anzahl der Voxel in einem Cluster; Unkorr P = Peak P Wert des Clusters, unkorrigiert.

Die angegebene Clusters wurden anhand SPM mit einem Schwellenwert von $p < 0,001$, unkorrigiert, generiert. Die MNI Koordinaten bezeichnen die Cluster-Maxima. Die anatomische Lokalisation wurde Anhand des *Automatic Anatomic Labeling* (AAL) Atlas durchgeführt. Die Zahl der Voxel der anatomischen Regionen, die mit den signifikanten Cluster überlappen, sind aufgeführt.

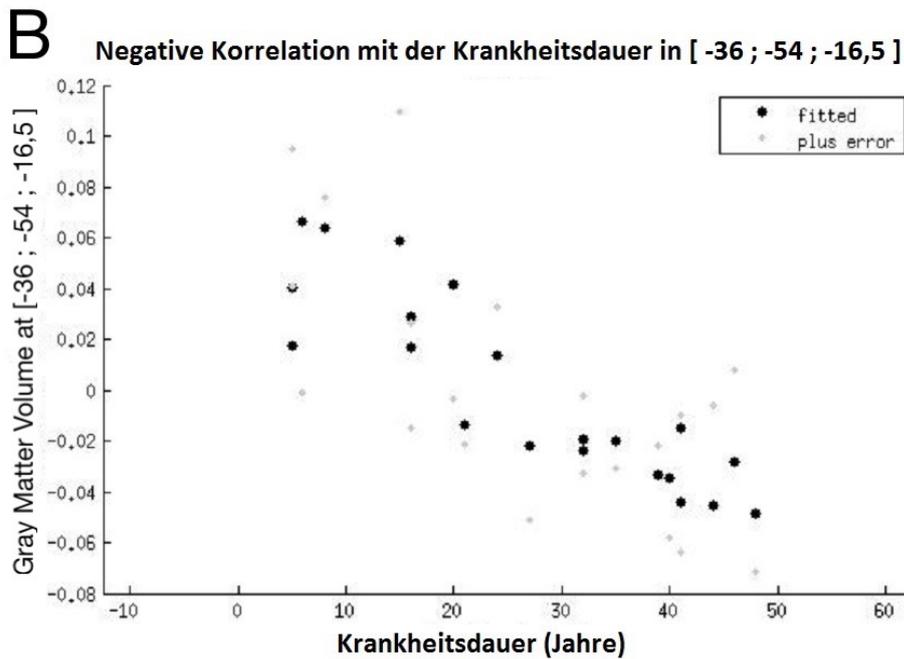
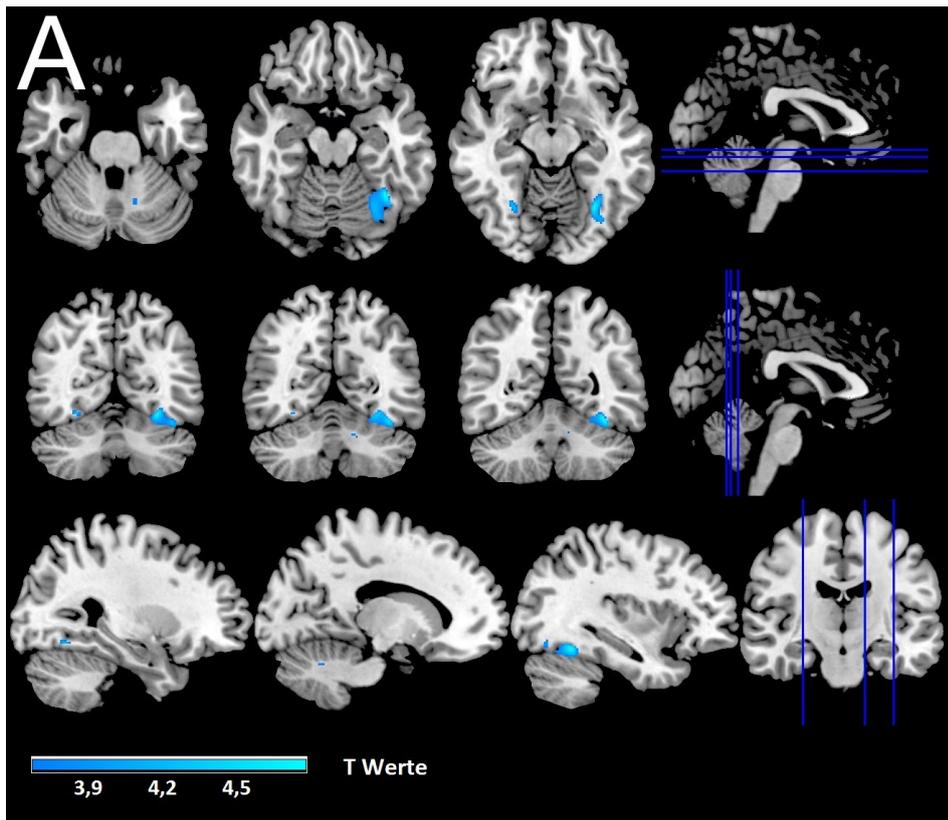


Abbildung 6: A: negative Korrelation der Volumenveränderungen mit der Krankheitsdauer bei episodischer Migräne. Die T-Wert Karten der Korrelationsanalyse wurden mit einem Schwellenwert von $p < 0,001$, unkorrigiert, in blau dargestellt. Die Ergebnisse wurden auf ein T1-gewichtetes MNI Standardgehirn, das in MRIcron implementiert ist, projiziert. Die Schnittbilder sind in der Orientierung der Neurologischen Konvention dargestellt. B: Exemplarisch ist der Plot der negativen Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und der Veränderung der grauen Substanz im Gyrus fusiformis links [Koordinaten -36; -54; -16,5] dargestellt.

3.3.4.2 Krankheitsschwere

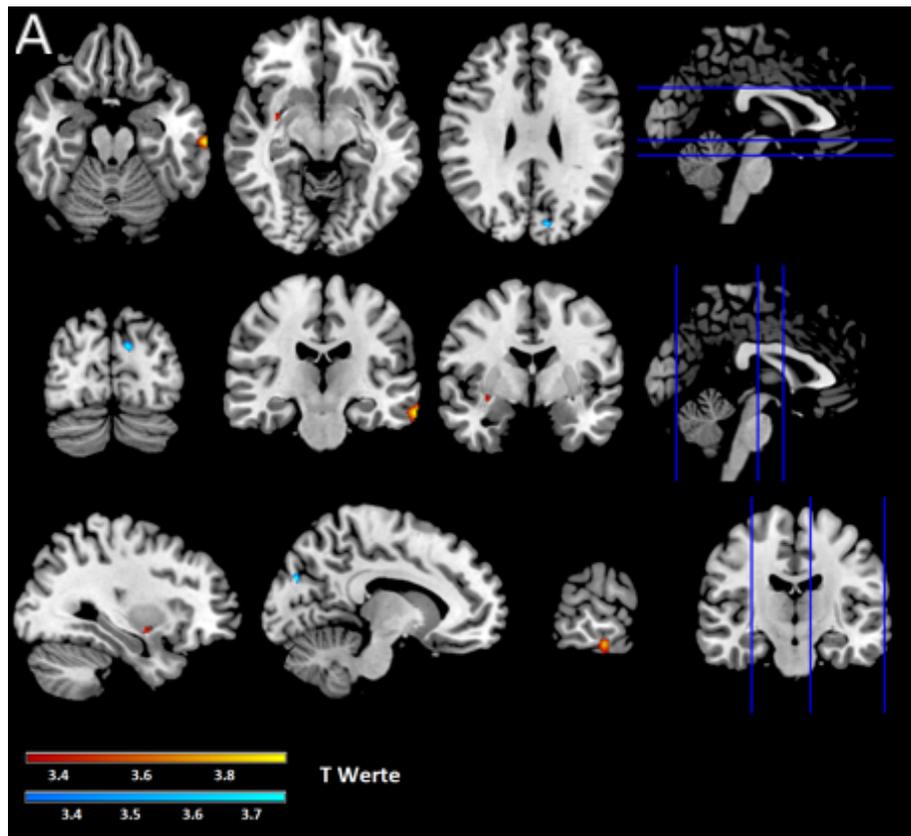
Die Korrelationsanalyse zwischen der Kopfschmerzfrequenz und dem Volumen der grauen Substanz bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne zeigte hauptsächlich eine positive Korrelation ($p < 0,001$, unkorrigiert) im Gyrus temporalis medius beidseits, im Gyrus temporalis inferior links, im Putamen rechts sowie im Gyrus frontalis inferior rechts. Eine negative Korrelation zeigte sich im Cuneus links. In der FWE korrigierten Analyse des ganzen Gehirns waren keine signifikanten Ergebnisse zu beobachten ($p < 0,05$ FWE korrigiert) (Siehe Abbildung 7 und Tabelle 9).

Tabelle 9: Regionen mit einer Volumenveränderung bei Patienten mit chronischer Migräne und episodischer Migräne die eine Korrelation mit der Kopfschmerzfrequenz aufweisen, $P < 0,001$, unkorrigiert (R=rechts, L=links)

Anatomische Region	MNI Koordinaten			T-Wert	CE	unkorr P
	x	y	z			
Positive Korrelation						
Cluster1	-68	-21	-20	3,57	130	<0,001
Gyrus temporalis medius L	-66	-19	-20		80	
Gyrus temporal inferior L	-66	-21	-20		27	
Cluster2	50	-52	0	3,81	47	<0,001
Gyrus temporalis medius R	50	-52	0		52	
Cluster 3	33	-1	-9	3,2	18	0,001
Putamen R	33	-1	-9		7	
Cluster 4	54	26	18	3,18	13	0,001
Gyrus frontalis inferior (tri) R	54	26	18		13	
Negative Korrelation						
Cluster 1	-12	-81	-28	3,74	32	<0,001
Cuneus L	-12	-81	-28		32	

MNI = Montreal Neurological Institute; CE = Cluster Extension - Anzahl der Voxel in einem Cluster; Unkorr P = Peak P Wert des Clusters, unkorrigiert.

Die angegebene Clusters wurden anhand SPM mit einem Schwellenwert von $p < 0,001$, unkorrigiert, generiert. Die MNI Koordinaten bezeichnen die Cluster-Maxima. Die anatomische Lokalisation wurde Anhand des *Automatic Anatomic Labeling* (AAL) Atlas durchgeführt. Die Zahl der Voxel der anatomischen Regionen, die mit den signifikanten Cluster überlappen, sind aufgeführt.



B Positive Korrelation mit der Kopfschmerzfrequenz

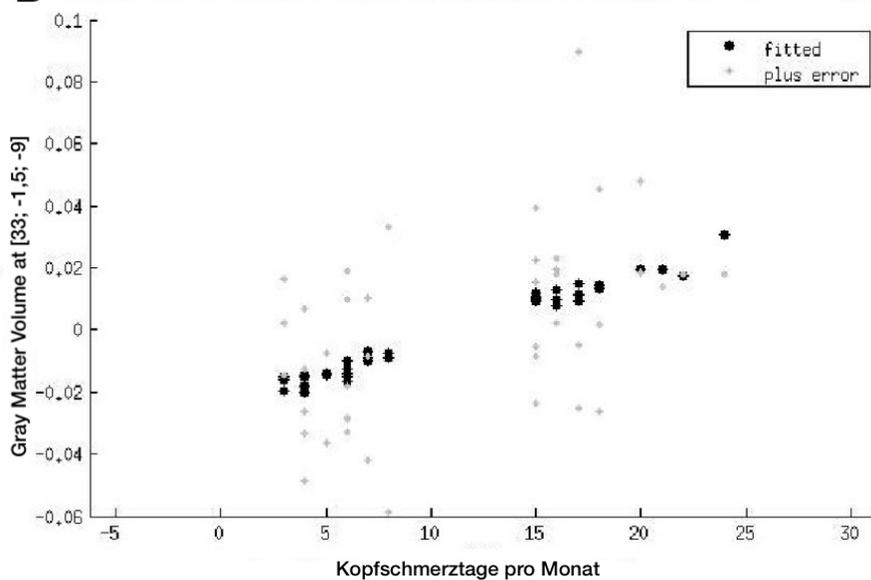


Abbildung 7: A: Korrelationen zwischen Volumenveränderungen der grauen Substanz mit der Kopfschmerzfrequenz bei episodischer und chronischer Migräne. Die T-Wert Karten der Korrelationsanalyse wurden mit einem Schwellenwert von $p < 0,001$, unkorrigiert, dargestellt. Positive Korrelationen sind in rot-gelb und die negativen in blau abgebildet. Die Ergebnisse wurden auf ein T1-gewichtetes MNI Standardgehirn, das in MRICron implementiert ist, projiziert. Die Schnittbilder sind in der Orientierung der Neurologischen Konvention dargestellt; B: Exemplarisch ist der Plot der positiven Korrelation zwischen der Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat und der Veränderung der grauen Substanz im Putamen rechts [Koordinaten 33; -1,5; -9] dargestellt.

4 Diskussion

4.1 Interpretation

4.1.1 Diffusion Tensor Imaging

Im Gegensatz zu vorangegangenen DTI-Studien bei Patienten mit episodischer Migräne [61] wurden in der vorliegenden DTI-Analyse mittels TBSS im Vergleich zwischen Patienten mit episodischer Migräne und mit nach Alter und Geschlecht abgestimmten gesunden Kontrollen, keine mikrostrukturellen Veränderungen der weißen Substanz im Gehirn nachgewiesen. Ebenso wenig zeigten sich Unterschiede im Vergleich zwischen Patienten mit chronischer Migräne und gesunden Kontrollen oder mit Patienten mit episodischer Migräne. In früheren DTI-Studien wurden niedrigere FA-Werte bei Patienten mit episodischer Migräne nachgewiesen [66,67,69–71,111]. Allerdings zeigten diese Studien keine einheitlichen Ergebnisse, sondern unterschiedliche Veränderungen in verschiedenen anatomischen Regionen. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse ist die abweichende Methodik. ROI-basierte Analysen, die bei einigen dieser Studien durchgeführt wurden [67,111,112], gehen mit einer eingeschränkten anatomischen Lokalisation der Veränderungen einher. Außerdem setzt eine ROI-Analyse eine anatomische a priori Hypothese voraus. Da es sich in der vorliegenden Studie um die erste DTI-Untersuchung bei Patienten mit chronischer Migräne handelt, wurde eine Analyse des gesamten Gehirns ohne eine a priori Hypothese durchgeführt. In den vorangegangenen TBSS-Studien, bei denen das gesamte Gehirn analysiert wurde, zeigten sich jedoch auch keine einheitlichen Ergebnisse: Szabo et al. wiesen bei Migränepatienten reduzierte FA-Werte im rechten Frontallappen nach [71], Yu et al. und Yuan et al. dagegen fanden reduzierte FA-Werte bei Patienten mit Migräne ohne Aura im Corpus callosum [69,70]. Yu et al. wiesen zusätzlich reduzierte FA-Werte in der Capsula interna posterior und anterior, in der corticospinalen Bahn und im Thalamus, jedoch nicht in dem von Szabo et al. beschriebenen Areal nach [69]. Eine weitere mögliche Erklärung für die abweichenden Ergebnisse könnten die unterschiedlichen Studienkollektive sein: Migränepatienten mit und ohne Aura [66,67,71,82], Patienten mit und ohne prophylaktische Migränetherapie [67] oder nur weibliche Probanden [71,82]. Die unterschiedlichen strukturellen Veränderungen in den einzelnen DTI-Analysen scheinen von der Art der Migräne und der Probandenkohorte abhängig zu sein. Zudem zeigte eine ROI-basierte Studie, die sich auf den Thalamus konzentrierte, eine dynamische Komponente der FA-Veränderungen bei Patienten mit episodischer Migräne : die FA-Werte der Probanden mit Migräne, die in der ictalen Phase gescannt wurden, unterschieden sich nicht von den FA-

Werten der gesunden Kontrollen, während die FA-Werte bei Patienten mit Migräne in der interiktalen Phase im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant höher waren [112]. Die Probanden der vorliegenden Studie waren zum Zeitpunkt des MRTs mindestens 24 Stunden kopfschmerzfrei. Allerdings wurde nicht dokumentiert in welchem Abstand zu der MRT Messung die Patienten ihre nächste Migräneattacke erlitten, so dass nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass sich einige Probanden in der präiktalen Phase befanden. Der dynamische Aspekt der strukturellen DTI Veränderungen könnte die Diskrepanz der Ergebnisse der verschiedenen Studien zumindest zum Teil erklären. Eine Definition von Migräne-spezifischen mikrostrukturellen Veränderungen der weißen Substanz ist anhand der vorliegenden Studien aktuell nicht möglich.

Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen den Probanden der vorliegenden Studie und den der vorherigen TBSS-Studien ist der Altersdurchschnitt. Da sich die chronische Migräne zumeist erst später im Verlauf aus der episodischen Migräne entwickelt, ist der Altersdurchschnitt der Probanden in der vorliegenden Arbeit höher als in den vorherigen Studien mit Patienten mit episodischer Migräne: Während die Versuchspersonen in dieser Untersuchung durchschnittlich 49,3 Jahre alt waren, lag das mittlere Alter der Probanden in den zuvor veröffentlichten Analysen zwischen 32 und 36 Jahren. Verschiedene altersabhängige Mechanismen können einen Einfluss auf die weiße Substanz haben. Die CAMERA-Studie zeigte mittels konventionellem MRT ein erhöhtes Risiko für subklinische Infarkte und Läsionen der weißen Substanz in einem Patientenkollektiv im Alter von durchschnittlich 48 Jahren [113]. Mit steigendem Alter erhöht sich auch die Prävalenz von anderen Komorbiditäten, die mit einem erhöhten vaskulären Risiko und somit vermehrten strukturellen zerebralen Veränderungen einhergehen. In dieser Studie wurden Probanden mit ausgeprägter arterieller Hypertonie oder einem insulinabhängigen Diabetes Mellitus ausgeschlossen. Allerdings litten 38% der Probanden mit chronischer Migräne sowie jeweils 19% der gesunden Probanden und der Patienten mit episodischer Migräne an einem geringen bis moderaten Bluthochdruck, der unter Umständen zu strukturellen Veränderungen des Gehirns beitragen kann. Es ist denkbar, dass die in anderen Studien beobachteten FA-Veränderungen nur gering ausgeprägt sind und bei älteren Patienten durch weitere Veränderungen überlagert werden, so dass sie in der statistischen Analyse nicht mehr nachweisbar sind.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die erste DTI-Untersuchung bei Patienten mit chronischer Migräne. In einer vorangegangenen DTI-Studie wurde bei Patienten mit episodischer Migräne eine negative Korrelation der FA-Werte im Corpus Callosum mit der

Dauer der Krankheit und der Attackenfrequenz beobachtet (Yu et al 2013). Eine andere Studie konnte eine solche Korrelation nicht nachweisen (Szabo et al 2012). Eine longitudinale Untersuchung zeigte keine Änderung der DTI-Parameter nach einem Jahr [72], was gegen eine kurzfristige Progression der Veränderungen in diesem Zeitraum spricht. In einer konventionellen MRT-Untersuchung eines Kollektivs von Migränepatienten mit einem durchschnittlichen Alter von 57 Jahren, konnte keine Assoziation der Läsionen der weißen Substanz mit der Kopfschmerzfrequenz etabliert werden [114]. In einem Vergleich von Patienten mit hochfrequenter und Patienten mit niederfrequenter Migräne konnte keine signifikante FA-Veränderung gezeigt werden [82]. Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ergibt sich kein zusätzlicher Hinweis darauf, dass die chronische Migräne ein Risikofaktor für progressive mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz in der DTI ist.

4.1.2 Voxel-basierte Morphometrie

In der vorliegenden VBM-Untersuchung wurden bei Versuchspersonen mit chronischer Migräne, im Vergleich zu gesunden Probanden, Volumenzunahmen in anatomischen Regionen beobachtet, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind (Amygdala, Insula, Putamen, Hippocampus). Die Volumenzunahme der grauen Substanz in der Amygdala ist die einzige Volumenveränderung in dieser Studie, die in der Analyse des gesamten Gehirns signifikant ist ($p < 0,05$, FWE korrigiert). Bei Patienten mit chronischer Migräne zeigt sich im Vergleich zu Patienten mit episodischer Migräne eine Abnahme der grauen Substanz im linken okzipitalen Cortex und eine Volumenzunahme im linken Temporallappen. Im Vergleich von Patienten mit episodischer Migräne zu gesunden Kontrollen zeigte sich bei einem unkorrigierten $p < 0,001$ eine Volumenabnahme der grauen Substanz im Gyrus frontalis (z.B. dorsolateraler präfrontaler Kortex) diese waren jedoch in den für multiple Vergleiche korrigierten Analysen (gesamtes Gehirn oder ROI-Analyse) nicht signifikant. Die Änderungen, die bei Patienten mit chronischer Migräne beobachtet wurden, unterschieden sich anatomisch von den Veränderungen bei Probanden mit episodischer Migräne.

Ähnliche Volumenabnahmen wurden in früheren Studien bei episodischer Migräne im Frontallappen (Gyrus frontalis medius) [75,80,81,115] beobachtet. Darüber hinaus stellten sich in den vorangegangenen Studien Volumenabnahmen im Gyrus cinguli, Parietallappen, Insula, Temporallappen und Gyrus precentralis [75–78,81] dar, die in der vorliegenden Arbeit nicht reproduziert werden konnten. Die Ursache für diese Abweichungen steht womöglich mit der jeweils gewählten Analyse-Methode in Verbindung. Valfré et al. und Schmitz et al. haben eine Analyse bei einem statistischen Schwellenwert $p < 0,001$, unkorrigiert für multiple

Vergleiche, durchgeführt. Die in dieser Analyse gefundene Cluster wurden anschließend mit einer *Small Volume Correction* für multiple Vergleiche korrigiert, ohne im Voraus ausgewählte ROIs zu definieren [77,78]. Weiterhin wurden diese Analysen mit SPM2 durchgeführt, einer älteren Version der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Software SPM8. Außerdem variieren die Glättungen von Studie zur Studie. In der vorliegenden Studie wurde ein *Smoothing* Kernel von 10 mm FWHM appliziert, während Rocca et al. und Schmidt-Wilcke et al. ein 12 mm FWHM Kernel applizierten [75,76]. Stärkere Glättungsgrößen könnten größere Cluster erkennen und somit vermehrt falsch-positive Ergebnisse ergeben [101]. In diesen Studien wurden unterschiedliche Patientenkollektive untersucht. Schmidt-Wilcke et al. schlossen Patienten mit menstruationsassoziiierter Migräne ein, ohne Angabe, ob diese unter einer Aura leiden oder nicht. Zudem unterschieden sich die Kontrollgruppe und Migränegruppe signifikant hinsichtlich des Alters [76]. Rocca et al., Schmitz et al. und Kim et al. untersuchten Migränepatienten mit und ohne Aura. [75,78,81]. Bei Rocca et al. wurden nur Patienten mit T2-Läsionen in die Untersuchung eingeschlossen [75]. Die Heterogenität der diversen Patientengruppen sowie die unterschiedlichen angewandten Analysemethoden erschweren eine Vergleichbarkeit der Studien untereinander und verhindern eine Verallgemeinerung der Ergebnisse.

Bis vor kurzem hatte keine VBM Studie spezifisch Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht. Valfré et al. analysierten die graue Substanz im Vergleich von Patienten mit chronischer und Patienten mit episodischer Migräne. In diesem Vergleich boten die Patienten mit chronischer Migräne eine Volumenabnahme der grauen Substanz in der Amygdala, im Gyrus cinguli, im Gyrus frontalis inferior und medius und in der Insula [77]. Ein Vergleich mit gesunden Probanden wurde allerdings nicht durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich im direkten Vergleich von chronischen und episodischen Migränepatienten eine Abnahme der grauen Substanz im Cuneus und eine Zunahme des Volumens im Temporallappen der Probanden mit chronischer Migräne. Die abweichenden Ergebnisse könnten auch durch die unterschiedlichen Patientenkollektive erklärbar sein. Valfré et al. haben kleinere Patientengruppen untersucht (16 Patienten mit episodischer Migräne und 11 Patienten mit chronischer Migräne), die sich signifikant im Alter unterschieden. Mit dem Alter nimmt das Volumen der grauen Hirnsubstanz bei Erwachsenen ab [116]. Die Ergebnisse von Valfré et al. könnten somit durch den Altersunterschied der Probandengruppen beeinflusst worden sein. Es wurden keine Angaben zum Medikamentenübergebrauch gegeben. Des Weiteren wurden sowohl Patienten mit als auch ohne Aura eingeschlossen und es wurde nicht dargestellt, wie sich diese Patienten auf die

beiden Gruppen verteilt und ob der Anteil von Patienten mit Aura in beiden Migränegruppen gleich war.

Eine aktuelle Studie untersuchte die MRT-Veränderungen, die mit Medikamentenübergebrauch bei Patienten mit chronischer Migräne assoziiert sind. Darüberhinaus wurde ein separater Vergleich von Patienten mit chronischer Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauch mit gesunden Kontrollen durchgeführt. Diese Analyse zeigte bei den chronischen Migränepatienten eine Volumenabnahme der grauen Substanz in den Temporal-, Frontal- und Okzipitallappen, Precuneus und Zerebellum [83]. Das Patientenkollektiv und die Methodik dieser Studie ähneln der vorliegenden Arbeit: Patienten mit chronischer Migräne ohne Aura im Vergleich zu einer nach Alter- und Geschlecht abgestimmten Kontrollgruppe, Migränepatienten mit und ohne Medikamentenübergebrauch sowie VBM-Analyse anhand SPM8. Aus ethischen Gründen war in der vorliegenden Studie die weitere stabile Einnahme einer vorangehenden prophylaktischen Medikation erlaubt (19% der Probanden mit episodischer Migräne, 43% der Probanden mit chronischer Migräne nahmen eine medikamentöse Prophylaxe ein), dieses war in der Studie von Lai et al. nicht der Fall. Ein weiterer Einflussfaktor könnte das Vorliegen einer Depression sein. Patienten mit chronischen Kopfschmerzen leiden häufiger unter Depressionen [117]. So wiesen die Probanden mit chronischer Migräne in der vorliegenden Arbeit einen durchschnittlichen BDI-Wert von 13 auf, was einer leichten Depression entspricht. Die Probanden mit chronischer Migräne der Studie von Lai et al hatten einen HADS Wert für Depression von ca. 7, was einem hoch-normalen Wert entspricht. Depression wurde mit morphometrischen Veränderungen der grauen Substanz assoziiert: bei Patienten mit schweren depressiven Episoden konnte eine Volumenabnahme im Gyrus cinguli anterior, im präfrontalen Kortex und im orbitofrontalen Kortex beobachtet werden [118]. Ein weiterer Unterschied ist der Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. Lai et al. untersuchten die Probanden sowohl im kopfschmerzfremigen Intervall als auch im iktalen Zustand (zwei Drittel der Probanden gaben Kopfschmerzen während der MRT-Untersuchung an). Akute Migräne war in der vorliegenden Arbeit ein Ausschlusskriterium und die Probanden mussten für mindestens 24 Stunden vor der MRT-Untersuchung Migrärefrei sein. Bei Patienten mit episodischer Migräne konnten Fluktuationen des Volumens der grauen Substanz zwischen iktalem und kopfschmerzfremigem Zustand beobachtet werden. In Vergleich zu gesunden Kontrollen wiesen Migränepatienten in der kopfschmerzfremigen Phase Volumenabnahmen der grauen Substanz im Lobulus parietalis inferior und Temporallappen auf. In der iktalen Phase dagegen zeigten sich bei Migränepatienten Volumenzunahmen im Temporallappen, in der

Insula und im Nucleus lentiformis [119]. So könnte zumindest ein Teil der Unterschiede zwischen beiden Studien erklärt werden.

Die beobachtete Volumenzunahme der Amygdala bei Patienten mit chronischer Migräne ist das herausragendste Ergebnis dieser Studie. Eine Volumenzunahme der Amygdala wurde bei anderen Schmerzerkrankungen wie der Trigeminusneuralgie und chronischen Rückenschmerzen beobachtet [120,121]. Die Amygdala hat eine wichtige Funktion für die Verarbeitung von negativen Emotionen und Schmerzsignalen [122,123]. Sie moduliert nozizeptive Signale abhängig vom Affekt und den Umweltbedingungen [124]. So könnte sie eine Sensibilisierung durch eine Schmerzerwartung hervorrufen und zudem bei der emotionalen Verarbeitung des Schmerzes eine Rolle spielen [125,126]. Möglicherweise spielt die Amygdala auch eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung von neuropathischem Schmerz [127]. Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) übt über die CRH-Rezeptoren Subtypen 1 und 2 in der Amygdala konzentrationsabhängig einen inhibitorischen, als auch fördernden Einfluss auf die Schmerzverarbeitung aus [128]. Rouwette et al. stellten die Hypothese auf, dass ein Transport des CRH-Rezeptors 2 zur Zellmembran für die Terminierung des Schmerzes wichtig ist [127]. Eine Volumenzunahme der Amygdala bei Patienten mit chronischer Migräne könnte ein Ungleichgewicht in diesen Prozessen anzeigen, die zu einer Chronifizierung des Schmerzes beitragen könnte. In einem experimentellen Rattenmodell mit neuropathischem Schmerz konnte eine stärkere Reizbarkeit und eine synaptische Plastizität in der nozizeptiven Amygdala beobachtet werden [129]. Die Volumenzunahme der grauen Substanz der Amygdala könnte die synaptische Plastizität bei verstärkter emotionaler Schmerzwahrnehmung und einer stärkeren Schmerzsensibilität widerspiegeln, wobei letztere wahrscheinlich auch einen wichtigen Mechanismus der Chronifizierung der Migräne darstellt. Hierdurch könnte die Schwelle für eine Attackenauslösung in einem sensitisierten Gehirn von Patienten mit chronischer Migräne gesenkt werden. In der vorliegenden Studie boten die Patienten mit chronischer Migräne einen signifikant höheren BDI Score als die gesunden Probanden. Migräne und Depression besitzen eine bidirektionale Assoziation [130]. Die Kopfschmerzfrequenz korreliert signifikant mit psychosozialen Beeinträchtigungen [131]. Bei Ratten wurde nach einer experimentellen Nervenschädigung neben einem depressiven Verhaltensschema eine Hypertrophie der Amygdala mit einer Proliferation von Neuronen in den zentralen und basolateralen Kernen gezeigt [132]. Es ist daher denkbar, dass die Volumenzunahme der Amygdala eine Konsequenz der migräneassoziierten Depression ist oder eine strukturelle Neuordnung darstellt, die das Auftreten von Depressionen unterstützt.

Bei den Patienten mit chronischer Migräne wurde in der Analyse des ganzen Gehirns im Vergleich zu gesunden Kontrollen darüber hinaus eine Volumenzunahme im Putamen beobachtet. Eine Zunahme der grauen Substanz des Putamens wurde ebenfalls bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom [105], chronischem myofaszialem temporomandibulärem Schmerzsyndrom [133], chronischen Rückenschmerzen [134] sowie mit pädiatrischer Migräne [103] gezeigt. Das Putamen ist in die Verarbeitung von Schmerzen involviert [135,136]. Das ventrale Striatum projiziert auf den medialen orbitofrontalen Cortex [137], der eine Rolle bei der Unterdrückung des Schmerzes spielt, da er die Aufmerksamkeitsmechanismen bestimmt [138]. Eine an Ratten durchgeführte Studie mit thermalen Stimuli und Neuromonitoring zeigte, dass der Nucleus caudatus und das Putamen vermutlich entscheidend für die Verhaltens-Reaktion auf schädliche Stimuli sind [139]. Neben diesen schmerzverbundenen motorischen Prozessen ist das Putamen auch in die sensorische Verarbeitung des Schmerzes eingebunden. Starr et al. untersuchten in einer fMRT-Studie Patienten, die Läsionen im Putamen aufwiesen [140]. Diese Patienten zeigten eine reduzierte Schmerzsensibilität auf der betroffenen Seite sowie eine reduzierte Aktivität in schmerzassoziierten Regionen bei schmerzhafter Hitzestimulation. Diese ausgeprägte Reduktion der Aktivität könnte ein Indikator für den Einfluss des Putamens auf die Aktivierung dieser Regionen sein und damit die Bedeutung des Putamens bei der Modellierung des Schmerzes und seiner Intensität unterstreichen. Auf diese Weise könnte eine Volumenzunahme des Putamens mit einer erhöhten Schmerzsensibilität einhergehen. Bei Probanden mit hochfrequenter Migräne konnte eine Zunahme des Volumens und eine Reduzierung der Aktivität in den Basalganglien im Vergleich zu niederfrequente Migräne beobachtet werden [141]. Die Volumenzunahme des Putamens könnte also eine Reaktion auf regelmäßigen Schmerz darstellen, die diese nozizeptiven Signale kompensiert.

In der zusätzlich durchgeführten ROI-Analyse zeigten sich in der vorliegenden Arbeit darüberhinaus eine Volumenzunahme der grauen Substanz im Hippocampus und im Gyrus parahippocampalis bei chronischer Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Der Gyrus parahippocampalis und der Hippocampus sind beide an der Schmerzverarbeitung beteiligt [142–144]. Glukokortikoide, die bei Stress vermehrt ausgeschüttet werden, regulieren teilweise die strukturelle Plastizität des Hippocampus [145]. Eine Volumenabnahme des Hippocampus konnte bei mit Stress assoziierten Erkrankungen, wie posttraumatischer Belastungsstörung und Depression, beobachtet werden [146,147]. Morphologische und funktionelle Veränderungen des Hippocampus könnten eine Antwort auf prolongierten Stress, wie er bei chronischen Schmerzen auftritt, sein [144]. Die plastischen Veränderungen, die in

der vorliegenden Studie zu finden sind, könnten in diesem Sinne durch Stress induziert sein oder eine mit dem Hippocampus assoziierten Dysfunktion der Stressverarbeitung widerspiegeln. In einer Metaanalyse von VBM-Studien bei chronischen Schmerzen konnten ähnliche Volumenzunahmen in der grauen Substanz des Hippocampus gezeigt werden [106]. Der Hippocampus spielt eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisprozessen [148,149]. Intensive Lernprozesse induzieren eine Volumenzunahme des Hippocampus [150]. Die Reaktion des Hippocampus wird bei gleichem Schmerzstimulus durch eine erlernte angsteregende Vorwarnung beeinflusst, die den Schmerz intensiviert [143]. Die Volumenzunahme der hippocampalen Region bei chronischer Migräne könnte eine erlernte Anpassung an wiederholte Schmerzattacken bzw. anhaltende Schmerzen darstellen, die mit dem Langzeitgedächtnis der chronischen Schmerzen verbunden ist. Diese Adaptierung könnte die Bildung der Migräneattacken erleichtern und deren Frequenz erhöhen.

Eine Volumenzunahme der grauen Substanz zeigte sich weiterhin in der ROI Analyse in der Insula bei Patienten mit chronischer Migräne. Die Insula spielt eine zentrale Rolle in der Schmerzmodulierung, -Wahrnehmung und -Verarbeitung [151]. Zahlreiche Studien zu verschiedenen Schmerzsyndromen wiesen eine Volumenabnahme in der Insula nach [108]. In einer neueren Studie zeigte sich jedoch bei Patienten mit episodischem und chronischem Cluster-Kopfschmerz auch eine Zunahme der grauen Substanz in der posterioren Insula [152]. Neben der Schmerzverarbeitung spielt die Insula bei emotionalen und kognitiven Aspekten des Schmerzes eine Rolle [153]. Bei Patienten mit einer Läsion im Cortex der Insula zeigte sich ein Mangel an Reaktion oder negativer emotionaler Reaktion auf Schmerz [154]. In diesem Zusammenhang könnte eine Volumenzunahme der Insula eine verstärkte negative emotionale Reaktion auf Schmerz hervorrufen.

Bei Patienten mit episodischer Migräne beobachteten wir in der ROI-Analyse eine Abnahme des Volumens im präfrontalen Cortex. Ähnliche morphologische Veränderungen des Gyrus frontalis wurden bei vorherige Studien zur episodischen Migräne nachgewiesen [75,80,81]. Dem präfrontalen Cortex wird bei der Inhibierung des Schmerzes durch kognitive Kontrollmechanismen eine Rolle zugeschrieben: er soll entweder eine Inhibierung des limbischen Systems (Amygdala) oder eine Neubewertung der Emotionen bewirken [155]. Der präfrontale Cortex wird, zusammen mit dem Gyrus cinguli anterior und dem periaquäduktalen Grau, bei einer aktiven Ablenkung von den Schmerzen angeregt [156]. Diese Strukturen sind Teil des efferenten schmerzmodulierenden Systems [157]. In dieser Hinsicht könnte die Volumenabnahme im Gyrus frontalis medius bei episodischer Migräne ein Anzeichen für eine reduzierte Schmerzkontrolle und Ablenkung von Schmerzen sein [80].

Der Cuneus, der lediglich bei Patienten mit episodischer Migräne in der ROI Analyse eine Volumenzunahme zeigte, ist Teil des visuellen Kortex. Eine Volumenzunahme in dieser Region wurde auch bei Patienten mit Cluster-Kopfschmerzen festgestellt [158]. Ca. ein Drittel aller Migränepatienten leidet unter einer begleitenden Aura, häufig mit visuellen Symptomen, diese wurden jedoch in der vorliegenden Studie ausgeschlossen. Anatomisch ist der visuelle Kortex, durch eine corticolimbischen somatosensorischen Bahn mit dem sensomotorischen Kortex verbunden, und hat somit eine Funktion in Lern- und Gedächtnisprozessen [159]. In fMRT Studien wurde eine Aktivierung des Cuneus, zusammen mit sensomotorischen Arealen und weiteren Regionen der Schmerzmatrix (Gyrus cinguli anterior, Insula, Gyrus frontalis medius unter anderem) bei Schmerzstimulation an den Füßen und am Nervus trigeminus nachgewiesen [160,161]. So wäre es möglich, dass die Zunahme der grauen Substanz des Cuneus bei Patienten mit episodischer Migräne eine gelernte schmerzgebundene Sensibilisierung und Übererregbarkeit an visuellen Stimuli darstellt.

Im Vergleich zur episodischen Migräne zeigte sich bei Patienten mit chronischer Migräne nach der ROI-Korrektur auch eine Volumenzunahme im Temporallappen. Bei gesunden Patienten wurde nach repetitiven Schmerzstimuli eine ähnliche Volumenzunahme im Gyrus temporalis medius beobachtet [162]. Der Temporallappen wird während einer Migräne-Attacke durch Schmerzstimuli aktiv [163] und hat wahrscheinlich einen Anteil an der Kodierung affektiver Ereignisse im Gedächtnis [164].

Die Krankheitsdauer korrelierte in der vorliegenden Studie bei Patienten mit chronischer Migräne negativ mit dem Volumen der grauen Substanz in multiplen Regionen. Die Kopfschmerzfrequenz korrelierte hauptsächlich positiv mit dem Volumen der grauen Substanz im Putamen sowie in den Frontal- und Temporallappen bei Patienten mit chronischer und episodischer Migräne, was mit der beobachteten Volumenzunahme des Putamens bei Patienten mit chronischer Migräne einstimmt. Diese Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass die Migräne (zumindest bei einer Subpopulation von Patienten) eine progrediente und nicht nur eine episodische Erkrankung ist. Vorherige Studien konnten bei Migränepatienten negative Korrelationen mit der Krankheitsdauer [75,81,82,103] sowie eine negative und positive Assoziation mit der Attackenfrequenz beobachten [81,82,141]. Ergebnisse von Studien bei pädiatrischen Patienten mit Migräne und bei Patienten mit neu diagnostizierter Migräne [72,103] weisen darauf hin, dass ein Teil der morphologischen Veränderungen in den frühen Stadien der Krankheit stattfinden. Ein Teil der Regionen, die mit klinischen Daten assoziierte Veränderungen aufwiesen (Gyrus temporalis inferior und Gyrus precentralis), zeigten keine Änderungen im Vergleich mit gesunden Probanden.

Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Studie und den Daten der oben zitierten Studien ist es denkbar, dass sich einige strukturelle Veränderungen bereits in den Anfangsstadien der Migräneerkrankung manifestieren, während sich andere Veränderungen im Verlauf der Erkrankung abhängig von Krankheitsdauer und -schwere entwickeln.

Im Kontrast zu vorherigen VBM Studien zur Migräne und anderen chronischen Schmerzsyndromen [105,109,165–167] wurden in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich Volumenzunahmen bei Patienten mit chronischer Migräne beobachtet. Jedoch zeigten sich bei einigen Studien bei Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen auch Volumenzunahmen der grauen Substanz, z.B. bei chronischen Rückenschmerzen in den Basalganglien und im Thalamus [134] und bei Fibromyalgie im Cerebellum, Striatum und orbitofrontalen Cortex [115]. In einer VBM-Studie mit Patienten mit posttraumatischen Kopfschmerzen zeigte sich ein Jahr nach dem Trauma eine Volumenzunahme im Thalamus, Cerebellum und im Hirnstamm, im Kontrast zu einer früheren Messung drei Monate nach dem Trauma, wo nur Volumenabnahmen zu finden waren [168]. Bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom zeigte sich eine Volumenzunahme des dorsalen Putamens und des Hypothalamus [105]. Patienten mit einem chronischem myofaszialem Schmerzsyndrom in der kranio-mandibulären Region wiesen eine Volumenzunahme der grauen Substanz im Putamen posterior, im Globus pallidus, in der anterioren Insula, im Gyrus frontalis inferior, im Pons und im Thalamus (nucleus ventralis posterior) und eine positive Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Volumen im Gyrus cinguli posterior, Hippocampus, Cerebellar peduncle und Mesencephalon auf [133]. Riederer et al. zeigten bei Patienten mit Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch mit Migräne als zugrunde liegender Diagnose eine Volumenzunahme im Thalamus, dem ventralen Striatum, dem mittleren und hinteren Cingulum, dem hinteren Hippocampus, im Gyrus fusiformis und im Cerebellum [169]. Bei Patienten mit Trigeminusneuralgie wurde eine Zunahme der grauen Substanz im sensorischen Thalamus, in der Amygdala, im PAG und in den Basalganglien nachgewiesen [120].

Eine Volumenzunahme der grauen Substanz konnte in Folge von Übungen und Lernarbeiten in MRT Studien nachgewiesen werden. Nach zwei Wochen tägliches Trainings im spiegelverkehrt Lesen konnte eine Volumenzunahme der grauen Substanz im rechten dorsolateralen Okzipitallappen beobachtet werden, die mit der stärksten Hirnaktivität während des Lesens korrespondierte [170]. Medizinstudenten, bei denen eine MRT Untersuchung drei Monate vor dem Physikum und ein bis zwei Tage nach der Prüfung durchgeführt wurde, wiesen eine Volumenzunahme im Lobulus parietalis inferior und superior beidseits und eine

Volumenabnahme im Okzipitoparietallappen auf. Zusätzlich nahm die graue Substanz des Hippocampus weitere drei Monate später zu [150]. So könnte eine Volumenzunahme der grauen Substanz eine adaptive neurologische Antwort als Lernprozess auf den häufigen Schmerz interpretiert werden.

Die Hirnveränderungen von Migränepatienten sind jedoch wahrscheinlich nicht statisch sondern unterliegen auch Migränezyklus-abhängigen Veränderungen. So konnten in der iktalen Phase Volumenzunahmen der grauen Substanz im Temporallappen, in der Insula und im Nucleus lentiformis beobachtet werden, wobei im kopfschmerzfremden Intervall nur Volumenabnahmen zu sehen waren [119]. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei der chronischen Migräne ein pathologischer funktioneller Zustand wie bei permanenten Kopfschmerzen besteht, der durch neuronale Plastizität als Reaktion auf wiederkehrende Kopfschmerzen unterstützt wird [171]. So könnte die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Volumenzunahme der grauen Substanz bei Patienten mit chronischer Migräne im interiktalen Zustand eine Folge der hoch-repetitiven Kopfschmerzattacken sein. Diese könnte zu einer chronischen Sensibilisierung mit einer anhaltenden Aktivierung der Schmerzmatrix führen, so dass das Gehirn nicht komplett in einen interiktalen Zustand, wie bei der episodischen Migräne, zurückkehrt, sondern in einem konstanten iktal-ähnlichen Zustand verbleibt. Diese Hypothese wird von klinischen Studien unterstützt, die bei Patienten mit chronischer Migräne eine unabhängig von den Attacken persistierenden Allodynie als Zeichen einer chronischen zentralen Sensibilisierung [172] sowie eine anhaltende kortikale Hypererregbarkeit [173] demonstrieren.

4.2 Limitierungen der vorliegende Studie

4.2.1 Einschränkungen des Probandenkollektivs

Aus ethischen Gründen wurde die bei einigen Patienten bestehende stabile medikamentöse Migräneprophylaxe vor der Untersuchung nicht abgesetzt (4 Patienten mit episodischer Migräne, 9 Patienten mit chronischer Migräne). Zentral wirkende Medikamente, wie Topiramate oder Amitriptylin, könnten einen Einfluss auf die Mikrostruktur und die Aktivität der grauen und weißen Substanz gehabt haben. Es liegen bisher noch keine Studien vor, die einen möglichen Einfluss der verwendeten Medikamente auf die strukturelle und funktionelle Integrität des Gehirns untersucht haben. Eine VBM-Subgruppenanalyse nur mit Patienten mit chronischer Migräne ohne Prophylaxe zeigte ähnliche Ergebnisse wie die Untersuchung an dem gesamten Kollektiv, so dass ein Einfluss der prophylaktischen Medikamente in der vorliegenden Analyse unwahrscheinlich erscheint.

Weiterhin nahmen 15 (71%) Patienten mit chronischer Migräne an über zehn Tagen pro Monat eine Kopfschmerz-Akutmedikation ein; so dass nach IHS-Kriterien bei diesen Patienten formal zusätzlich ein Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch bestand [6]. Dreizehn (83%) der Patienten hatten bereits in der Vergangenheit einen Medikamentenentzug durchgeführt, der zu keiner oder keiner anhaltenden Verbesserung der Kopfschmerzen geführt hatte. Allerdings ist nach den ICHD-3-beta-Kriterien das Ansprechen der Kopfschmerzen auf eine Medikamentenpause kein Diagnosekriterium mehr für einen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch, so dass bei diesen Patienten dennoch unabhängig vom therapeutischen Erfolg zusätzlich die Diagnose eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch gestellt wird. Bislang gibt es noch keine DTI-Studie, die Patienten mit einem medikamenteninduzierten Kopfschmerz untersucht hat. Jedoch zeigte eine VBM-Studie bei Patienten mit dieser Diagnose, die eine Migräne als zugrundeliegende Erkrankung hatten, eine Volumenzunahme im Thalamus, im ventralen Striatum, im mittleren und hinteren Cingulum, im hinteren Hippocampus, im Gyrus fusiformis und im Cerebellum [169]. Eine weitere Studie mit einem ähnlichen Kollektiv wie die zuvor erwähnte Studie konnte im Gegensatz hierzu keine signifikanten Unterschiede in der VBM nachweisen [174]. Ein Vergleich von Patienten mit chronischer Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauch zeigte eine Volumenabnahme der grauen Substanz bei Patienten mit Medikamentenübergebrauch im orbitofrontalen Kortex und im Gyrus occipitalis medius, sowie eine Volumenzunahme im Polus temporalis [83]. Eine orientierende Subgruppenanalyse von Patienten mit und ohne Medikamentenübergebrauch ergab keine signifikanten Unterschiede, weder in der VBM noch in der DTI. Jedoch ist die Probandenanzahl für diesen Vergleich nicht ausreichend, so dass ein Einfluss des Medikamentenübergebrauchs auf die in der vorliegenden Studie beobachteten Veränderungen nicht auszuschließen ist. Allerdings zeigt sich ein Anteil von ca. 2/3 Patienten mit Medikamentenübergebrauch auch in anderen klinischen Studien mit Patienten mit chronischer Migräne, so dass das untersuchte Kollektiv die klinische Realität bei chronischer Migräne widerspiegelt [175,176].

Die BDI-Werte unterschieden sich erwartungsgemäß signifikant zwischen Patienten mit chronischer Migräne und den gesunden Kontrollen. Es ist nicht auszuschließen, dass eine zusätzliche Depression die Ergebnisse der Studie beeinflusst hat. Yu et al. untersuchten den Einfluss von Depressions-Symptomen auf die Integrität der weißen Substanz bei Patienten mit Migräne ohne Aura. Sie konnten bei Migränepatienten mit einer depressiven Störung (erhoben mittels self-rating depression scale (SDS), dessen Werte von einer milden bis zu

einer schweren depressiven Störung eingeordnet waren) eine Abnahme der FA und eine Zunahme der MD und RD unter Anderem im Corpus callosum, im Fasciculus longitudinalis superior und in der Corona radiata anterior beobachten [177]. Zudem belegten verschiedene bildgebende Studien bei Patienten mit depressiven Störungen dass diese mit Veränderungen in der strukturellen Konnektivität des Gehirns einhergeht [178–180]. Signifikante Unterschiede zwischen chronischer Migräne mit hohem BDI und gesunden Kontrollen mit niedrigem BDI konnten in der vorliegenden Studie in der DTI nicht nachgewiesen werden, was einen Einfluss von Depression auf die Integrität der weißen Substanz in dem untersuchten Patientenkollektiv unwahrscheinlich macht. In einer VBM-Studie wurde jedoch bei Patienten mit einer rezidivierenden schweren depressiven Störung eine Volumenabnahme der grauen Substanz im Gyrus cinguli anterior, im präfrontalen Kortex und im orbitofrontalem Kortex beschrieben [118]. Zusätzlich zeigte eine weitere Studie bei Frauen mit einer depressiven Störung eine negative Korrelation zwischen der *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D) und dem Volumen des Gyrus cinguli anterior [181]. Eine Metaanalyse zur VBM-Veränderungen bei schwerer depressiver Störung beschrieb unter anderem eine Volumenabnahme der grauen Substanz der Amygdala [182]. Eine zusätzliche Korrelationsanalyse mit den Ergebnissen des BDI als Regressor bei allen Probanden sowie bei Patienten mit chronischer Migräne ergab jedoch in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Ergebnisse. Ein weiterer Vergleich von chronischer Migräne mit gesunden Kontrollen, mit den BDI Scores als Kovariable, ergab übereinstimmend eine Volumenzunahmen in der Amygdala und im Putamen, jedoch nur bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ unkorrigiert, und nicht bei einem $p < 0,05$ (FWE-korrigiert). Da jedoch zwischen der Depression und der Migräne eine bidirektionale Assoziation besteht [130] wurden signifikante Unterschiede der BDI Werte zwischen den Gruppen erwartet und der BDI Wert in der vorliegende Studie nicht als Zufallsvariable bewertet und somit auch nicht als Kovariable in der Analyse verwendet.

Probanden, die innerhalb von 24 Stunden vor oder während der MRT-Untersuchung unter Migräne litten bzw. ein Medikament gegen Kopfschmerzen eingenommen hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen bzw. wurde die Messung zu einem anderen Zeitpunkt wiederholt. Allerdings wurden keine Daten darüber erhoben, ob die Probanden in den Stunden nach der Untersuchung eine Kopfschmerz-Attacke hatten. In einer DTI Studie wurden dynamische Veränderungen während der Kopfschmerzen und im kopfschmerzfreen Intervall beobachtet, zudem konnte eine Korrelation zwischen der Anzahl der Tage nach einer Migräne Attacke und mikrostrukturellen Veränderungen der weißen Substanz im Thalamus gezeigt werden

[112]. Eine VBM-Studie bei dem gleichen Patientenkollektiv deutete auf ein dynamisches Verhalten der Veränderungen der grauen Substanz im ictalen und interiktalem Zustand hin [119]. Bisher gibt es noch keine Studie zur strukturellen Veränderungen in der präiktalen Phase bei Migränepatienten, daher ist es nicht auszuschließen, dass Veränderungen dieser Phase die Ergebnisse der Studie beeinflusst haben.

4.2.2 Limitierungen der Analyse-Methode

TBSS ist zur Standard-Analysemethode für eine Voxel-basierte-Analyse der DTI geworden. Eine bessere Sensitivität und Objektivität wurde mit der Implantierung eines Skeletts der Gehirnfasern, das Ausrichtungsfehler reduziert und den Einfluss der Glättung ausschaltet, erreicht [183]. Allerdings hat auch diese Analyse-Methode Limitierungen. Wie bei anderen Auswertungsmethoden können Bewegungsartefakte zu einer Verfälschung der statistischen Analyse führen. Wenn die Teilnehmer einer Gruppe häufiger ihren Kopf bewegen haben als die Teilnehmer der anderen, könnte dies zu einer nur dadurch begründeten Abweichung der FA-Werte und so zu einer Verfälschung der statistischen Analyse führen. Diese Limitierung wurde durch eine visuelle Durchsicht der einzelnen Sequenz hinsichtlich Bewegungsartefakte soweit wie möglich reduziert. Außerdem ist es möglich, dass chronische Migräne die FA-Werte in bestimmten Regionen so stark reduziert, dass die FA-Werte unter 0,2 fallen und deshalb nicht mehr Bestandteil der Analyse sein können [68]. Die anatomische Projektion der FA-Werte auf das Fasertraktgerüst kann auch Fehler enthalten, wenn etwa ein Teil der Voxel falsch auf eine nahe gelegene Bahn projiziert wird. Da die statistische TFCE-Methode sich auf die nächstgelegenen Voxel stützt, können diese fehlenden oder falsch ausgerichteten Werte statistisch die Signifikanz der nächstgelegenen Regionen beeinflussen [183]. Da der Projektionsschritt der FA-Werte auf das Fasertraktgerüst die directionale Information nicht mitberücksichtigt, wird die Übereinstimmung in komplexeren Regionen mit vielen Faserkreuzungen erschwert [183].

Die VBM ermöglicht eine umfassende Aussage über regionale morphologische Veränderungen [73]. Dennoch können einige Arbeitsschritte die Ergebnisse beeinflussen. Eine vergleichende Untersuchung von einzelnen Gehirnen ist nur möglich, wenn diese perfekt ausgerichtet sind. Eine fehlerhafte Registrierung kann zu verzerrten Ergebnissen führen [184–186]. Die Registrierung wurde durch den Algorithmus für diffeomorphe Registrierung DARTEL verbessert [96], dennoch besteht das Risiko einer fehlerhaften Registrierung weiterhin. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die Präzision der anatomischen Identifizierung durch die Registrierung und Glättung sinkt [187]. Zudem ist es möglich, dass

die Normalisierung der Daten nicht ausreichend ist, so dass bestimmte Daten trotz Glättung nicht normal verteilt sind, und dadurch falsch positive Ergebnisse entstehen [188].

In der Analyse des gesamten Gehirns war nur die Volumenzunahme der grauen Substanz in der Amygdala und Putamen bei Patienten mit chronischer Migräne im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant. Die weiteren Ergebnisse zeigten sich nur bei der Verwendung einer weniger konservativen und weniger robusten *Region of Interest*-Analyse. Zwar verwendet ein Großteil der vorhergehenden Studien zur Migräne und chronischen Schmerzen eine ähnliche statistische Auswertungsmethode, dennoch erhöht sich hierdurch das Risiko von Fehlern der ersten Art und damit die Anzahl von falsch-positiven Ergebnissen. Zudem wurden diese Regionen einzeln ausgewertet, und deren Signifikanzniveau nicht für multiple Vergleiche angepasst. Die Anwendung einer entsprechenden Korrektur ergab keine signifikanten Ergebnisse, so dass die Aussagekraft dieser Ergebnisse eingeschränkt ist. Die histologische Grundlage der morphologischen Veränderungen, die in der VBM beobachtet werden, ist noch unklar. Eine Änderung der grauen Substanz in der VBM könnte sowohl durch eine Änderung des Zellenvolumens, ein Wachstum oder eine Atrophie der Neurone und Gliazellen als auch durch eine Veränderung im intrakortikalen axonalen Aufbau hervorgerufen werden [189]. Die Ergebnisse der VBM stellen vermutlich eine Kombination aus Volumen- und Konzentrationsänderungen der grauen Substanz dar [190]. Aktuell ist noch unklar, ob eine erhöhte neuronale Aktivität in der Region eher eine Volumenzunahme erzeugt, oder im Gegenteil einen neurodegenerativen Prozess und somit eine Volumenabnahme hervorruft. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit kann nicht gefolgert werden, dass die beobachteten Veränderungen ursächlich für Migräne oder ihre Chronifizierung sind oder sekundär auf Grund regelmäßig auftretender Schmerzen vorkommen. Dieses könnte nur in einer longitudinalen Studie näher untersucht werden.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Wir konnten keine signifikanten Unterschiede in der Analyse der weißen Substanz von Patienten mit Migräne in der DTI Untersuchung nachweisen, weder im Vergleich von Probanden mit episodischer bzw. chronischer Migräne zu gesunden Kontrollen, noch im direkten Vergleich zwischen episodischer und chronischer Migräne. Basierend auf diesen Ergebnissen scheint die chronische Migräne kein Risikofaktor für progressive mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz in der DTI zu sein.

In der VBM Analyse zeigten sich dagegen Veränderungen in der grauen Substanz bei Patienten mit chronischer Migräne sowohl im Vergleich mit gesunden Kontrollen als auch mit Probanden mit episodischer Migräne. Strukturelle Veränderungen konnten bei Probanden mit chronischer Migräne in Regionen festgestellt werden, die nicht nur mit der Schmerzverarbeitung, sondern auch mit affektiven und kognitiven Anteilen des Schmerzes in Verbindung stehen. Die stärkere Ausprägung und Verteilung von Volumenveränderungen bei chronischer Migräne sowie die Korrelationen der Veränderungen mit Kopfschmerzfrequenz, Krankheitsdauer und MIDAS sprechen für progressive Veränderungen des zentralen Nervensystems bei chronischer Migräne. Die beobachteten Veränderungen könnten Zeichen einer Re-Modellierung des zentralen Nervensystems als Folge von repetitiven Kopfschmerzattacken, die zu einer chronischen Sensitisierung und einen permanenten ictal-ähnlichen Zustand des Gehirns bei chronischer Migräne führen, sein.

DTI- und funktionelle MRT-Studien zeigten, dass einige strukturelle und funktionelle Veränderungen im Gehirn von Probanden mit Migräne einer vom Migränezyklus abhängigen Dynamik unterliegen [112,119,191]. Aktuell ist unklar, ob die strukturellen Veränderungen in der VBM eine ähnliche dynamische Entwicklung aufzeigen. Ein solcher Entwicklungsgang wäre eine mögliche Erklärung für die Heterogenität der Studienergebnisse bei Migräne. Die beobachteten Veränderungen könnten unterschiedlichen Stadien einer kortikalen Anpassung an den Migränezyklus entsprechen. Es ist nicht bekannt, ob die festgestellten strukturellen Veränderungen bei Migräne durch z.B. eine wirksame prophylaktische Therapie potentiell reversibel sind. VBM-Analysen anderer Kopfschmerzerkrankungen und chronischer Schmerzsyndrome konnten einen partiellen Rückgang der Veränderungen der grauen Substanz nach einer effektiven Therapie nachweisen [168,192–194]. Solche Studien existieren für die prophylaktische Therapie der Migräne bisher nicht. Um die eventuell dynamische Komponente der strukturellen Veränderungen der grauen Substanz sowie deren Fortschreiten besser beschreiben zu können, sind longitudinale MRT-Studien zu

verschiedenen Zeitpunkten während des Migränezyklus und über einen längeren Verlauf während unterschiedlicher Stadien der Erkrankung (niedrig-frequente episodische Migräne / hoch-frequente episodische Migräne / chronische Migräne) sowie vor und nach prophylaktischer Therapie erforderlich. Neben einer Untersuchung der strukturellen Veränderungen abhängig vom Verlauf der Erkrankung könnten solche Studien auch die Frage beantworten, ob die beobachteten Veränderungen Ursache oder Folge der Erkrankung sind.

6 Literaturverzeichnis

1. World Health Organisation, Lifting the Burden. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. Geneva: World Health Organisation; 2011. 1-72 p.
2. World Health Organisation. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008. 24 p.
3. World Health Organisation. Global Health Estimates Summary Tables [Internet]. 2014 [cited 2014 Aug 9]. Available from:
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
4. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008 Sep;48(8):1157–68.
5. Lakhan SE, Avramut M, Tepper SJ. Structural and functional neuroimaging in migraine: insights from 3 decades of research. *Headache*. 2013 Jan;53(1):46–66.
6. IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul 1;33(9):629–808.
7. Diener H-C, Weimar C. Kapitel Kopfschmerzen und andere Schmerzen. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, Germany: Thieme; 2012.
8. Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen PER, Olesen JES. Prevalence and Sex-Ratio of the Subtypes of Migraine. 1995;24(3):612–8.
9. Ferrari MD. Migraine. *Lancet*. 1998 Apr 4;351(9108):1043–51.
10. Kelman L. The Premonitory Symptoms (Prodrome): A Tertiary Care Study of 893 Migraineurs. *Headache J Head Face Pain*. 2004 Oct;44(9):865–72.
11. Schoonman GG, Evers DJ, Terwindt GM, van Dijk JG, Ferrari MD. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia*. 2006 Oct;26(10):1209–13.
12. Silberstein SD, Young WB. Migraine aura and prodrome. *Semin Neurol*. 1995 Jun;15(2):175–82.
13. Natoli JL, Manack a, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010 May;30(5):599–609.
14. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, Lipton RB. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012;52(10):1456–

- 70.
15. Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ*. 2014 Mar 24;348(mar24 5):g1416–g1416.
 16. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Therapie der Migräne [Internet]. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2012 [cited 2013 Apr 20]. p. 1–36. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-057l_S1_Migraene_Therapie_2012_verlaengert.pdf
 17. Diener H-C, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD. Chronic migraine—classification, characteristics and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2012 Feb 14;8(3):162–71.
 18. Straube a, Gaul C, Förderreuther S, Kropp P, Marziniak M, Evers S, Jost WH, Göbel H, Lampl C, Sándor PS, Gantenbein a R, Diener H-C. [Therapy and care of patients with chronic migraine: expert recommendations of the German Migraine and Headache Society/German Society for Neurology as well as the Austrian Headache Society/Swiss Headache Society]. *Nervenarzt*. 2012 Dec;83(12):1600–8.
 19. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, Neto W, Schwabe S, Jacobs D, MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Feb 25;291(8):965–73.
 20. Diener H-C, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Láinez MJ a, Sandrini G, Wang S-J, Neto W, Vijapurkar U, Doyle A, Jacobs D. Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*. 2004;251(8):943–50.
 21. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Brandes JL, Bigal M, Saper J, Ascher S, Jordan DM, Greenberg SJ, Hulihan J. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47(2):170–80.
 22. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul;30(7):804–14.
 23. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol*. 2010 Apr;30(2):120–30.
 24. Bille B. A 40-Year Follow-Up of School Children with Migraine. *Cephalalgia*. 1997 Jun 7;17(4):488–91.
 25. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*. 1995;311(7004):541–4.

26. Cutrer FM, Smith JH. Human Studies in the Pathophysiology of Migraine: Genetics and Functional Neuroimaging. *Headache J Head Face Pain*. 2013 Feb;53(2):401–12.
27. Weller CM, Pelzer N, de Vries B, López MA, De Fàbregues O, Pascual J, Arroyo M a R, Koelewijn SC, Stam AH, Haan J, Ferrari MD, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM. Two novel SCN1A mutations identified in families with familial hemiplegic migraine. *Cephalalgia*. 2014 Apr 4;0(0):1–8.
28. Pietrobon D, Moskowitz M a. Pathophysiology of Migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013 Feb 10;75(1):365–91.
29. Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, Horita S, Yamada H, Bergmans B a, Legius E, Riant F, De Jonghe P, Li Y, Sekine T, Igarashi T, Fujimoto I, Mikoshiba K, Shimadzu M, Shiohara M, Braverman N, Al-Gazali L, Fujita T, Seki G. Defective membrane expression of the Na⁺-HCO₃⁻ cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine. *Proc Natl Acad Sci*. 2010 Sep 7;107(36):15963–8.
30. Lafrenière RG, Cader MZ, Poulin J-F, Andres-Enguix I, Simoneau M, Gupta N, Boisvert K, Lafrenière F, McLaughlan S, Dubé M-P, Marcinkiewicz MM, Ramagopalan S, Ansorge O, Brais B, Sequeiros J, Pereira-Monteiro JM, Griffiths LR, Tucker SJ, Ebers G, Rouleau G a. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med*. 2010 Oct;16(10):1157–60.
31. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, Farh K-H, Cuenca-Leon E, Muona M, Furlotte NA, Kurth T, Ingason A, McMahon G, Ligthart L, Terwindt GM, Kallela M, Freilinger TM, Ran C, Gordon SG, Stam AH, Steinberg S, Borck G, Koironen M, Quaye L, Adams HHH, Lehtimäki T, Sarin A-P, Wedenoja J, Hinds DA, Buring JE, Schurks M, Ridker PM, Hrafnisdóttir MG, Stefansson H, Ring SM, Hottenga J-J, Penninx BWJH, Farkkila M, Artto V, Kaunisto M, Vepsäläinen S, Malik R, Heath AC, Madden PAF, Martin NG, Montgomery GW, Kurki MI, Kals M, Magi R, Parn K, Hamalainen E, Huang H, Byrnes AE, Franke L, Huang J, Stergiakouli E, Lee PH, Sandor C, Webber C, Cader Z, Muller-Myhsok B, Schreiber S, Meitinger T, Eriksson JG, Salomaa V, Heikkilä K, Loehrer E, Uitterlinden AG, Hofman A, van Duijn CM, Cherkas L, Pedersen LM, Stubhaug A, Nielsen CS, Mannikko M, Mihailov E, Milani L, Gobel H, Esserlind A-L, Christensen AF, Hansen TF, Werge T, Consortium IHG, Kaprio J, Aromaa AJ, Raitakari O, Ikram MA, Spector T, Jarvelin M-R, Metspalu A, Kubisch C, Strachan DP, Ferrari MD, Belin AC, Dichgans M, Wessman M, van den Maagdenberg AMJM, Zwart J-A, Boomsma DI, Smith GD,

- Stefansson K, Eriksson N, Daly MJ, Neale BM, Olesen J, Chasman DI, Nyholt DR, Palotie A. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet.* 2016 Aug;48(8):856–66.
32. Edvinsson L, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol Ther.* 2012 Dec;136(3):319–33.
33. Edvinsson L. Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches. *Cephalalgia.* 2011 Apr;31(6):737–47.
34. Strassman a M, Mineta Y, Vos BP. Distribution of fos-like immunoreactivity in the medullary and upper cervical dorsal horn produced by stimulation of dural blood vessels in the rat. *J Neurosci.* 1994 Jun;14(6):3725–35.
35. Hoskin KL, Zagami AS, Goadsby PJ. Stimulation of the middle meningeal artery leads to Fos expression in the trigeminocervical nucleus: a comparative study of monkey and cat. *J Anat.* 1999 May;194(4):579–88.
36. Phebus LA, Johnson KW, Stengel PW, Lobb KL, Nixon JA, Hipskind PA. The non-peptide NK-1 receptor antagonist LY303870 inhibits neurogenic dural inflammation in guinea pigs. *Life Sci.* 1997;60(18):1553–61.
37. Goldstein DJ, Wang O, Saper JR, Stoltz R, Silberstein SD, Mathew NT. Ineffectiveness of neurokinin-1 antagonist in acute migraine: a crossover study. *Cephalalgia.* 1997 Nov;17(7):785–90.
38. Meßlinger K, Neeb L. Migräne: Pathophysiologie. In: Gaul C, Diener HC, editors. *Kopfschmerzen.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 69–76.
39. Russo AF. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP): A New Target for Migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015 Jan 6;55(1):533–52.
40. Edvinsson L. Novel migraine therapy with calcitonin gene-regulated peptide receptor antagonists. *Expert Opin Ther Targets.* 2007 Sep;11(9):1179–88.
41. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, Lines C, Edvinsson L, Goadsby PJ, Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology.* 2014 Sep 9;83(11):958–66.
42. Schuster NM, Rapoport AM. New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. *Nat Rev Neurol.* 2016 Oct 27;12(11):635–50.
43. Millan MJ. Descending control of pain. 2002;66(February):355–474.
44. Reynolds D V. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science.* 1969 Apr 25;164(3878):444–5.

45. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*. 2005 Apr;128(Pt 4):932–9.
46. Bahra A, Matharu M, Buchel C. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001;357:1016–7.
47. Schwedt T, Dodick D. Advanced neuroimaging of migraine. *Lancet Neurol*. 2009;8(6):560–8.
48. Welch K, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal Gray Matter Dysfunction in Migraine: Cause or the Burden of Illness? *Headache J Head Face Pain*. 2001 Jul 12;41(7):629–37.
49. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008 Jan;48(1):7–15.
50. Güven H, Çilliler AE, Çomoğlu SS. Cutaneous allodynia in patients with episodic migraine. *Neurol Sci*. 2013 Aug;34(8):1397–402.
51. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, Serrano D, Stewart WF. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol*. 2008 Mar;63(2):148–58.
52. Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol*. 2010 Jul;68(1):81–91.
53. Woolf CJ. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science (80-)*. 2000 Jun 9;288(5472):1765–8.
54. Knight Y, Goadsby P. The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neuroscience*. 2001 Oct;106(4):793–800.
55. Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology*. 2004 Sep 13;63(5):848–52.
56. Ashkenazi A, Sholtzow M, Shaw J, Burstein R, Young W. Identifying cutaneous allodynia in chronic migraine using a practical clinical method. *Cephalalgia*. 2007 Feb;27(2):111–7.
57. Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem Dysfunction in Chronic Migraine as Evidenced by Neurophysiological and Positron Emission Tomography Studies. *Headache J Head Face Pain*. 2007 Jul;47(7):996–1003.
58. Chen W-T, Wang S-J, Fuh J-L, Lin C-P, Ko Y-C, Lin Y-Y. Persistent ictal-like visual cortical excitability in chronic migraine. *Pain*. 2011 Feb;152(2):254–8.

59. Coppola G, Currà A, Di Lorenzo C, Parisi V, Gorini M, Sava SL, Schoenen J, Pierelli F. Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache. *BMC Neurol.* 2010 Dec 30;10(1):126.
60. Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2012 Mar;16(1):93–100.
61. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2013 Oct 1;81(14):1260–8.
62. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol.* 2004 Sep;61(9):1366–8.
63. Kruit M, Buchem M Van, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia.* 2010;30(2):129–36.
64. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15(7-8):435–55.
65. Wheeler-Kingshott CAM, Cercignani M. About “axial” and “radial” diffusivities. *Magn Reson Med.* 2009;61(5):1255–60.
66. Granziera C, DaSilva AFM, Snyder J, Tuch DS, Hadjikhani N. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Med.* 2006 Oct;3(10):e402.
67. DaSilva A, Granziera C, Tuch D. Interictal alterations of the trigeminal somatosensory pathway and periaqueductal gray matter in migraine. *Neuroreport.* 2007;18(4):1–5.
68. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TEJ. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage.* 2006 Jul 15;31(4):1487–505.
69. Yu D, Yuan K, Qin W, Zhao L, Dong M, Liu P, Yang X, Liu J, Sun J, Zhou G, von Deneen KM, Tian J. Axonal loss of white matter in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *Cephalalgia.* 2013 Jan;33(1):34–42.
70. Yuan K, Qin W, Liu P, Zhao L, Yu D, Zhao L, Dong M, Liu J, Yang X, von Deneen KM, Liang F, Tian J. Reduced Fractional Anisotropy of Corpus Callosum Modulates Inter-Hemispheric Resting State Functional Connectivity in Migraine Patients without Aura. Draganski B, editor. *PLoS One.* 2012 Sep 24;7(9):e45476.
71. Szabó N, Kincses ZT, Párdutz A, Tajti J, Szok D, Tuka B, Király A, Babos M, Vörös

- E, Bomboi G, Orzi F, Vécsei L. White matter microstructural alterations in migraine: a diffusion-weighted MRI study. *Pain*. 2012 Mar;153(3):651–6.
72. Liu J, Lan L, Li G, Yan X, Nan J, Xiong S, Yin Q, von Deneen KM, Gong Q, Liang F, Qin W, Tian J. Migraine-related gray matter and white matter changes at a 1-year follow-up evaluation. *J Pain*. 2013 Dec;14(12):1703–8.
73. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 2000 Jun;11(6 Pt 1):805–21.
74. Matharu MS, Good CD, May a, Bahra a, Goadsby PJ. No change in the structure of the brain in migraine: a voxel-based morphometric study. *Eur J Neurol*. 2003 Jan;10(1):53–7.
75. Rocca M a, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, Comi G, Scotti G, Filippi M. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke*. 2006 Jul;37(7):1765–70.
76. Schmidt-Wilcke T, Gänssbauer S, Neuner T, Bogdahn U, May a. Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia*. 2008 Jan;28(1):1–4.
77. Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache*. 2008 Jan;48(1):109–17.
78. Schmitz N, Arkink EB, Mulder M, Rubia K, Admiraal-Behloul F, Schoonman GG, Kruit MC, Ferrari MD, van Buchem M a. Frontal lobe structure and executive function in migraine patients. *Neurosci Lett*. 2008 Aug 1;440(2):92–6.
79. Tracey I. Imaging pain. *Br J Anaesth*. 2008 Apr 19;101(1):32–9.
80. Jin C, Yuan K, Zhao L, Zhao L, Yu D, von Deneen KM, Zhang M, Qin W, Sun W, Tian J. Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura. *NMR Biomed*. 2013 Jan;26(1):58–64.
81. Kim JH, Suh S-I, Seol HY, Oh K, Seo W-K, Yu S-W, Park K-W, Koh S-B. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia*. 2008 Jun;28(6):598–604.
82. Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, Kruit MC, Schoonman GG, Ferrari MD, van Buchem M a. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache*. 2008 Jul;48(7):1044–55.
83. Lai T-H, Chou K-H, Fuh J-L, Lee P-L, Kung Y-C, Lin C-P, Wang S-J. Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2016;0(201):1–10.

84. Scher a. I, Stewart WF, Ricci J a., Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106(1-2):81–9.
85. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P, European Task Force on Age-Related White Matter Changes. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001 Jun;32(6):1318–22.
86. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE, Garber WH, Batenhorst a, Cady R, Dahlöf CGH, Dowson a, Tepper S. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res*. 2003 Dec;12(8):963–74.
87. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6TM) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011 Feb;31(3):357–67.
88. Stewart WF, Lipton RB, Dowson a J, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001 Jan;56(6 Suppl 1):20–8.
89. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol*. 1984 Nov;40(6):1365–7.
90. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage*. 2012 Aug 15;62(2):782–90.
91. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, Beckmann C, Jenkinson M, Smith SM. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage*. 2009 Mar;45(1 Suppl):S173–86.
92. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004 Jan;23:208–19.
93. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002 Nov;17(3):143–55.
94. Jbabdi S, Sotiropoulos SN, Savio AM, Graña M, Behrens TEJ. Model-based analysis of multishell diffusion MR data for tractography: How to get over fitting problems. *Magn Reson Med*. 2012 Dec;68(6):1846–55.
95. Andersson JLR, Jenkinson M, Smith S. Non-linear optimisation. *FMRIB Technial*

- Report TR07JA1 [Internet]. 2007 [cited 2014 Oct 17]. Available from: www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep
96. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. 2007 Oct 15;38(1):95–113.
 97. Klein A, Andersson J, Ardekani BA, Ashburner J, Avants B, Chiang MC, Christensen GE, Collins DL, Gee J, Hellier P, Song JH, Jenkinson M, Lepage C, Rueckert D, Thompson P, Vercauteren T, Woods RP, Mann JJ, Parsey R V. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage*. 2009;46(3):786–802.
 98. Ashburner J, Chen C, Moran R, Henson R, Glauche V, Phillips C. SPM8 Manual [Internet]. 2013 [cited 2013 Dec 5]. Available from: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
 99. Ashburner J. VBM tutorial [Internet]. 2010 [cited 2013 Dec 5]. p. 1–14. Available from: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/~john/misc/VBMclass10.pdf>
 100. Ashburner J. Computational anatomy with the SPM software. *Magn Reson Imaging*. 2009 Oct;27(8):1163–74.
 101. Shen S, Sterr A. Is DARTEL-based voxel-based morphometry affected by width of smoothing kernel and group size? A study using simulated atrophy. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Jun;37(6):1468–75.
 102. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube a, Kämpfe N, Draganski B, Diener HC, Bogdahn U, May a. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology*. 2005 Nov 8;65(9):1483–6.
 103. Rocca M a, Messina R, Colombo B, Falini A, Comi G, Filippi M. Structural brain MRI abnormalities in pediatric patients with migraine. *J Neurol*. 2014 Feb;261(2):350–7.
 104. Luchtman M, Steinecke Y, Baecke S, Lützkendorf R, Bernarding J, Kohl J, Jöllenbeck B, Tempelmann C, Ragert P, Firsching R. Structural brain alterations in patients with lumbar disc herniation: a preliminary study. *PLoS One*. 2014 Jan;9(3):e90816.
 105. Barad MJ, Ueno T, Younger J, Chatterjee N, Mackey S. Complex regional pain syndrome is associated with structural abnormalities in pain-related regions of the human brain. *J Pain*. 2014 Feb;15(2):197–203.
 106. Smallwood RF, Laird AR, Ramage AE, Parkinson AL, Lewis J, Clauw DJ, Williams D a, Schmidt-Wilcke T, Farrell MJ, Eickhoff SB, Robin D a. Structural brain anomalies and chronic pain: a quantitative meta-analysis of gray matter volume. *J Pain*. 2013 Jul;14(7):663–75.

107. Schmidt-Wilcke T, Hierlmeier S, Leinisch E. Altered regional brain morphology in patients with chronic facial pain. *Headache*. 2010 Sep;50(8):1278–85.
108. May A. Structural Brain Imaging: A Window into Chronic Pain. *Neurosci*. 2011 Apr 1;17(2):209–20.
109. Obermann M, Rodriguez-Raecke R, Naegel S, Holle D, Mueller D, Yoon M-S, Theysohn N, Blex S, Diener H-C, Katsarava Z. Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia. *Neuroimage*. 2013 Jul 1;74:352–8.
110. Maldjian J a., Laurienti PJ, Kraft R a., Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*. 2003 Jul;19(3):1233–9.
111. Li XL, Fang YN, Gao QC, Lin EJ, Hu SH, Ren L, Ding MH, Luo BN. A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of corpus callosum from adult patients with migraine complicated with depressive/anxious disorder. *Headache*. 2011 Feb;51(2):237–45.
112. Coppola G, Tinelli E, Lepre C, Iacovelli E, Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Serrao M, Pauri F, Fiermonte G, Bianco F, Pierelli F. Dynamic changes in thalamic microstructure of migraine without aura patients: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol*. 2013 Nov 7;287–92.
113. Kruit MC, van Buchem M a, Hofman P a M, Bakkers JTN, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004 Jan 28;291(4):427–34.
114. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JME, Bakkers JTN, Hofman P a M, van Lew B, Middelkoop H a M, van Buchem M a, Ferrari MD, Kruit MC. Structural brain changes in migraine. *JAMA*. 2012 Nov 14;308(18):1889–97.
115. Schmidt-Wilcke T, Luerding R, Weigand T, Jürgens T, Schuierer G, Leinisch E, Bogdahn U. Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia – A voxel-based morphometry study. *Pain*. 2007 Nov;132:109–16.
116. Smith CD, Chebrolu H, Wekstein DR, Schmitt F a, Markesbery WR. Age and gender effects on human brain anatomy: a voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiol Aging*. 2007 Jul;28(7):1075–87.
117. Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain*. 2011;12(2):115–25.

118. Grieve SM, Korgaonkar MS, Koslow SH, Gordon E, Williams LM. Widespread reductions in gray matter volume in depression. *NeuroImage Clin.* 2013 Jan;3:332–9.
119. Coppola G, Di Renzo A, Tinelli E, Iacovelli E, Lepre C, Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Di Lenola D, Parisi V, Serrao M, Pauri F, Fiermonte G, Bianco F, Pierelli F. Evidence for brain morphometric changes during the migraine cycle: A magnetic resonance-based morphometry study. *Cephalalgia.* 2015 Aug 1;35(9):783–91.
120. DeSouza DD, Moayed M, Chen DQ, Davis KD, Hodaie M. Sensorimotor and Pain Modulation Brain Abnormalities in Trigeminal Neuralgia: A Paroxysmal, Sensory-Triggered Neuropathic Pain. Binshtok A, editor. *PLoS One.* 2013 Jun 18;8(6):e66340.
121. Mao C, Wei L, Zhang Q, Liao X, Yang X, Zhang M. Differences in brain structure in patients with distinct sites of chronic pain: A voxel-based morphometric analysis. *Neural Regen Res.* 2013 Nov 15;8(32):2981–90.
122. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci.* 2000;23(23):155–84.
123. Simons LE, Moulton E a, Linnman C, Carpino E, Becerra L, Borsook D. The human amygdala and pain: evidence from neuroimaging. *Hum Brain Mapp.* 2014 Feb;35(2):527–38.
124. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The Amygdala and Persistent Pain. *Neuroscientist.* 2004;10(3):221–34.
125. Ziv M, Tomer R, Defrin R, Hendler T. Individual Sensitivity to Pain Expectancy is Related to Differential Activation of the Hippocampus and Amygdala. *Hum Brain Mapp.* 2010;31:326–38.
126. Bingel U, Quante M, Knab R, Bromm B, Weiller C, Bu C. Subcortical structures involved in pain processing : evidence from single-trial fMRI. *Pain.* 2002;99:313–21.
127. Rouwette T, Vanelderden P, Roubos EW, Kozicz T, Vissers K. The amygdala, a relay station for switching on and off pain. *Eur J Pain.* 2012 Jul;16(6):782–92.
128. Ji G, Neugebauer V. Pro- and anti-nociceptive effects of corticotropin-releasing factor (CRF) in central amygdala neurons are mediated through different receptors. *J Neurophysiol.* 2008;99(3):1201–12.
129. Ikeda R, Takahashi Y, Inoue K, Kato F. NMDA receptor-independent synaptic plasticity in the central amygdala in the rat model of neuropathic pain. *Pain.* 2007;127:161–72.
130. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM a. Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology.* 2003 Apr 22;60(8):1308–12.

131. Ruscheweyh R, Müller M, Blum B, Straube A. Correlation of Headache Frequency and Psychosocial Impairment in Migraine: A Cross-Sectional Study. *Headache J Head Face Pain*. 2014 May;54(5):861–71.
132. Gonçalves L, Silva R, Pinto-Ribeiro F, Pêgo JM, Bessa JM, Pertovaara A, Sousa N, Almeida A. Neuropathic pain is associated with depressive behaviour and induces neuroplasticity in the amygdala of the rat. *Exp Neurol*. 2008 Sep;213(1):48–56.
133. Younger JW, Shen YF, Goddard G, Mackey SC. Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems. *Pain*. 2010 May;149(2):222–8.
134. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Gänssbauer S, Draganski B, Bogdahn U, Altmeyen J, May A. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain*. 2006 Nov;125(1-2):89–97.
135. Brooks JCW, Zambreanu L, Godinez A, Craig ADB, Tracey I. Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *Neuroimage*. 2005 Aug 1;27(1):201–9.
136. Bingel U, Gläscher J, Weiller C, Büchel C. Somatotopic representation of nociceptive information in the putamen: an event-related fMRI study. *Cereb Cortex*. 2004 Dec;14(12):1340–5.
137. Lehericy S, Ducros M, Van de Moortele P-F, Francois C, Thivard L, Poupon C, Swindale N, Ugurbil K, Kim D-S. Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Ann Neurol*. 2004 Apr;55(4):522–9.
138. Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*. 2003 May 1;126(5):1079–91.
139. Chudler EH. Response properties of neurons in the caudate-putamen and globus pallidus to noxious and non-noxious thermal stimulation in anesthetized rats. *Brain Res*. 1998 Nov 23;812(1-2):283–8.
140. Starr CJ, Sawaki L, Wittenberg GF, Burdette JH, Oshiro Y, Quevedo AS, McHaffie JG, Coghill RC. The contribution of the putamen to sensory aspects of pain: insights from structural connectivity and brain lesions. *Brain*. 2011 Jul 1;134(7):1987–2004.
141. Maleki N, Becerra L, Nutile L, Pendse G, Brawn J, Bigal M, Burstein R, Borsook D. Migraine attacks the Basal Ganglia. *Mol Pain*. 2011 Jan;7(1):71.
142. Grant JA, Courtemanche J, Duerden EG, Duncan GH, Rainville P. Cortical thickness and pain sensitivity in zen meditators. *Emotion*. 2010;10(1):43–53.
143. Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, Clare S, Bantick S, Wise R, Matthews PM,

- Rawlins JN, Tracey I. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J Neurosci*. 2001 Dec 15;21(24):9896–903.
144. McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;933:265–77.
145. Leuner B, Gould E. Structural Plasticity and Hippocampal Function. *Annu Rev Psychol*. 2010 Jan;61(1):111–40.
146. Kühn S, Gallinat J. Gray Matter Correlates of Posttraumatic Stress Disorder: A Quantitative Meta-Analysis. *Biol Psychiatry*. 2015 May 8;73(1):70–4.
147. Stratmann M, Konrad C, Kugel H, Krug A, Schöning S, Ohrmann P, Uhlmann C, Postert C, Suslow T, Heindel W, Arolt V, Kircher T, Dannlowski U. Insular and hippocampal gray matter volume reductions in patients with major depressive disorder. Draganski B, editor. *PLoS One*. 2014 Jul 22;9(7):e102692.
148. Eichenbaum H, Dudchenko P, Wood E, Shapiro M, Tanila H. The hippocampus, memory, and place cells: Is it spatial memory or a memory space? *Neuron*. 1999;23(2):209–26.
149. van der Flier WM, Scheltens P. Alzheimer disease: Hippocampal volume loss and Alzheimer disease progression. *Nat Rev Neurol*. 2009 Jul;5(7):361–2.
150. Draganski B, Gaser C, Kempermann G, Kuhn HG, Winkler J, Büchel C, May A. Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci*. 2006;26(23):6314–7.
151. Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin*. 2000 Oct;30(5):263–88.
152. Naegel S, Holle D, Desmarattes N, Theysohn N, Diener H-C, Katsarava Z, Obermann M. Cortical plasticity in episodic and chronic cluster headache. *NeuroImage Clin*. 2014 Jan;6:415–23.
153. Yalcin I, Barthas F, Barrot M. Emotional consequences of neuropathic pain: Insight from preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Aug 18;47C:154–64.
154. Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for Pain : A Sensory-Limbic Disconnection Syndrome. 1988;41–9.
155. Ochsner KN, Silvers JA, Buhle JT. Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Mar;1251(1):E1–24.
156. Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willoch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tolle TR. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain

- during pain--an fMRI analysis. *Pain*. 2004 Jun;109(3):399–408.
157. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*. 2007 Aug 2;55(3):377–91.
158. Absinta M, Rocca M a, Colombo B, Falini A, Comi G, Filippi M. Selective decreased grey matter volume of the pain-matrix network in cluster headache. *Cephalalgia*. 2012 Jan;32(2):109–15.
159. Price DD. Psychological and Neural Mechanisms of the Affective Dimension of Pain. *Science (80-)*. 2000 Jun 9;288(5472):1769–72.
160. de Leeuw R, Davis CE, Albuquerque R, Carlson CR, Andersen AH. Brain activity during stimulation of the trigeminal nerve with noxious heat. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Dec 15;102(6):750–7.
161. Fulbright RK, Troche CJ, Skudlarski P, Gore JC, Wexler BE. Functional MR imaging of regional brain activation associated with the affective experience of pain. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(5):1205–10.
162. Teutsch S, Herken W, Bingel U, Schoell E, May a. Changes in brain gray matter due to repetitive painful stimulation. *Neuroimage*. 2008 Aug 15;42(2):845–9.
163. Moulton E a, Becerra L, Maleki N, Pendse G, Tully S, Hargreaves R, Burstein R, Borsook D. Painful heat reveals hyperexcitability of the temporal pole in interictal and ictal migraine States. *Cereb Cortex*. 2011 Feb;21(2):435–48.
164. Godinho F, Magnin M, Frot M, Perchet C, Garcia-larrea L, Wertheimer P. Emotional Modulation of Pain : Is It the Sensation or What We Recall ? 2006;26(44):11454–61.
165. Krause T, Asseyer S, Taskin B, Flöel A, Witte a V, Mueller K, Fiebach JB, Villringer K, Villringer A, Jungehulsing GJ. The Cortical Signature of Central Poststroke Pain: Gray Matter Decreases in Somatosensory, Insular, and Prefrontal Cortices. *Cereb Cortex*. 2016 Jan 16;26(1):80–8.
166. Ivo R, Nicklas A, Dargel J, Sobottke R, Delank K-S, Eysel P, Weber B. Brain structural and psychometric alterations in chronic low back pain. *Eur Spine J*. 2013 Sep 8;22(9):1958–64.
167. Ruscheweyh R, Deppe M, Lohmann H, Stehling C, Flöel A, Ringelstein EB, Knecht S. Pain is associated with regional grey matter reduction in the general population. *Pain*. 2011 Apr;152(4):904–11.
168. Obermann M, Nebel K, Schumann C, Holle D, Gizewski ER, Maschke M, Goadsby PJ, Diener H-C, Katsarava Z. Gray matter changes related to chronic posttraumatic headache. *Neurology*. 2009 Sep 22;73(12):978–83.

169. Riederer F, Marti M, Luechinger R, Lanzenberger R, von Meyenburg J, Gantenbein AR, Pirrotta R, Gaul C, Kollias S, Sándor PS. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety. *World J Biol Psychiatry*. 2012 Oct;13(7):517–25.
170. Ilg R, Wohlschläger AM, Gaser C, Liebau Y, Dauner R, Wöller A, Zimmer C, Zihl J, Mühlau M. Gray matter increase induced by practice correlates with task-specific activation: a combined functional and morphometric magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 2008;28(16):4210–5.
171. Lai T-H, Protsenko E, Cheng Y-C, Loggia ML, Coppola G, Chen W-T. Neural Plasticity in Common Forms of Chronic Headaches. *Neural Plast*. 2015;2015:1–14.
172. Mathew PG, Cutrer FM, Garza I. A touchy subject: an assessment of cutaneous allodynia in a chronic migraine population. *J Pain Res*. 2016 Feb;9:101–4.
173. Aurora SK, Kulthia A, Barrodale PM. Mechanism of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2011 Mar;15(1):57–63.
174. Chanraud S, Di Scala G, Dilharreguy B, Schoenen J, Allard M, Radat F. Brain functional connectivity and morphology changes in medication-overuse headache: Clue for dependence-related processes? *Cephalalgia*. 2014 Jan 21;0(0):1–11.
175. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener H-C, Brin MF. OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results From the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phases of the PREEMPT Clinical Program. *Headache J Head Face Pain*. 2010 May 7;50(6):921–36.
176. Diener H-C, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2016 Sep 12;12(10):575–83.
177. Yu D, Yuan K, Zhao L, Dong M, Liu P, Yang X, Liu J, Sun J, Zhou G, Xue T, Zhao L, Cheng P, Dong T, von Deneen KM, Qin W, Tian J. White matter integrity affected by depressive symptoms in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *NMR Biomed*. 2013 Sep;26(9):1103–12.
178. Bessette KL, Nave AM, Caprihan A, Stevens MC. White matter abnormalities in adolescents with major depressive disorder. *Brain Imaging Behav*. 2014 Dec 19;8(4):531–41.
179. Liao Y, Huang X, Wu Q, Yang C, Kuang W, Du M, Lui S, Yue Q, Chan RCK, Kemp GJ, Gong Q. Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. *J Psychiatry Neurosci*. 2013 Jan;38(1):49–56.

180. LeWinn KZ, Connolly CG, Wu J, Drahos M, Hoeft F, Ho TC, Simmons AN, Yang TT. White Matter Correlates of Adolescent Depression: Structural Evidence for Frontolimbic Disconnectivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Aug;53(8):899–909.e7.
181. Hayakawa YK, Sasaki H, Takao H, Hayashi N, Kunimatsu A, Ohtomo K, Aoki S. Depressive symptoms and neuroanatomical structures in community-dwelling women: A combined voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *NeuroImage Clin*. 2014 Jan;4:481–7.
182. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord*. 2012 Apr 15;138(1-2):9–18.
183. Bach M, Laun FB, Leemans A, Tax CMW, Biessels GJ, Stieltjes B, Maier-Hein KH. Methodological considerations on tract-based spatial statistics (TBSS). *Neuroimage*. 2014 Oct;100:358–69.
184. Bookstein FL. “Voxel-based morphometry” should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage*. 2001 Dec;14(6):1454–62.
185. Crum W., Griffin L., Hill DL., Hawkes D. Zen and the art of medical image registration: correspondence, homology, and quality. *Neuroimage*. 2003 Nov;20(3):1425–37.
186. Shen S, Szameitat AJ, Sterr A. VBM lesion detection depends on the normalization template: a study using simulated atrophy. *Magn Reson Imaging*. 2007 Dec;25(10):1385–96.
187. Senjem ML, Gunter JL, Shiung MM, Petersen RC, Jack CR. Comparison of different methodological implementations of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease. *Neuroimage*. 2005 Jun;26(2):600–8.
188. Scarpazza C, Tognin S, Frisciata S, Sartori G, Mechelli A. False positive rates in Voxel-based Morphometry studies of the human brain: should we be worried? *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 May;52:49–55.
189. May A, Gaser C. Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. *Curr Opin Neurol*. 2006 Aug;19(4):407–11.
190. May A. [Chronic pain alters the structure of the brain]. *Schmerz*. 2009 Dec;23(6):569–75.
191. Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J Neurosci*. 2011 Mar 9;31(6):1937–43.

192. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci.* 2009;29(44):13746–50.
193. Riederer F, Gantenbein AR, Marti M, Luechinger R, Kollias S, Sándor PS. Decrease of gray matter volume in the midbrain is associated with treatment response in medication-overuse headache: possible influence of orbitofrontal cortex. *J Neurosci.* 2013 Sep 25;33(39):15343–9.
194. Gwilym SE, Filippini N, Douaud G, Carr AJ, Tracey I. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: A longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):2930–40.

7 Abkürzungsverzeichnis

AAL	Automated anatomical labeling
AD	Axiale Diffusivität
BDI	Beck'sche Depressionsinventar
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptid
CM	Patienten mit chronischer Migräne
CRH	Corticotropin releasing hormone
CSF	Liquorraum (cerebrospinal fluid)
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EM	Patienten mit episodischer Migräne
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Familywise Error
FWHM	Full Width at Half Maximum
FA	Fraktionelle Anisotropie
GM	Graue Substanz (gray matter)
GML	General Linear Model
HIT-6	Headache Impact Test
IHCD-3 Beta	International Classification of Headache Disorders, 3 rd Edition – beta version
IHS	International Headache Society
Max	Maximum
MD	Durchschnittliche Diffusivität
MIDAS	Migraine Disability Assessment Score
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
PAG	Periaquäduktales Grau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RD	Radiale Diffusivität
ROI	Region of interest
SA	Standartabweichung
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T1-MPR	T1- magnetization-prepared rapid gradient echo
TBSS	Tract-Based-Spatial-Statistics

TFCE	Threshold free cluster enhancement
VBM	Voxel Based Morphometry
WHO	World Health Organisation
WM	Weißer Substanz (white matter)

8 Anhang

Anhang 1: Patientenfragebogen

Patientendaten

Datum der Visite

Pseudonym

Geschlecht weiblich männlich

Gewicht Kg Größe
..... cm

Blutdruck mmHg Puls
..... /min

Temperatur °C

Kopfschmerzanamnese

Seit wann Diagnose Migräne bekannt

Seit wann chronische Migräne (≥ 15 KS Tage/ Monat)

Lokalisation des Kopfschmerzes holozephal hemikraniell

Seite links rechts wechselnd

Schmerzart dumpf drückend pulsierend stechend

Begleitsymptomatik Photophobie Phonophobie

Übelkeit Erbrechen

Autonome Begleitsymptomatik ja nein

Wenn ja, welche Seite ipsilateral kontralateral

Welche autonome BS?

.....
.....
.....

Verstärkung durch Aktivität ja nein

Aura ja nein

Durchschnittliche Schmerzintensität (1-10)
.....

Durchschnittliche Dauer (h)
.....

Durchschnittliche KS-Tage / Monat
.....

Akutmedikation
.....

Tage mit Einnahme Akutmedikation/Monat:

Entwöhnungsversuch Ja Nein

Verbesserung durch den Versuch Ja Nein

Aktuelle Prophylaxe

Prophylaxe seit wann

Vorherige Prophylaxen
.....
.....
.....

Vorherige Behandlung mit Botox Ja Nein

Wenn ja, wann und wie oft
.....

Familienanamnese für KS positiv negativ

Allgemeine Anamnese

Vorerkrankungen
.....
.....
.....
.....

.....
.....
Ausschlusskriterien

Kontraindikationen MRT (Herzschrittmacher, künstliche Herzklappen, Klaustrophobie usw.)

ja Nein

Metabolische Erkrankung (Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Vorerkrankungen)

Ja Nein

Andere Erkrankungen des ZNS außer Migräne (z.B. Z.n. Schlaganfall, Subarachnoidalblutung, Multiple Sklerose, M. Parkinson)

Ja Nein

Psychiatrische Erkrankungen außer Angststörung oder Depression

Ja Nein

Andere Schmerzerkrankungen außer Migräne

Ja Nein

Schwangerschaft

ja nein

Falls eine Frage mit Ja beantwortet, Patient nicht in die Studie einschließen.

Operationen / Chirurgische

.....
.....
Eingriffe im letzten Jahr

.....
.....
Alkoholkonsum? nie selten gelegentlich regelmäßig

Drogenkonsum? ja nein

Raucher /in? ja gelegentlich Ex-Raucher nie

Händigkeit links rechts

Aktuelle Medikamente

.....

.....

.....

.....

Orale Kontrazeption Ja Nein Präparat:

.....

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kaili Bastian, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Strukturelle Veränderungen des Gehirns bei chronischer Migräne“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Kaili Bastian hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Neeb, L., Bastian, K., Villringer, K., Gits, H. C., Israel, H., Reuter, U. and Fiebach, J. B., No Microstructural White Matter Alterations in Chronic and Episodic Migraineurs: A Case–Control Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Study. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2015

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen): Probandenrekrutierung, Anamnese, Bearbeitung und Auswertung der Daten.

Publikation 2: Neeb, L., Bastian, K., Villringer, K., Israel, H., Reuter, U. and Fiebach, J. B., Structural gray matter alterations in chronic migraine – implications for a progressive disease? Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2017

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen): Probandenrekrutierung, Anamnese, Bearbeitung und Auswertung der Daten.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Komplette Publikationsliste

Während meiner Mitarbeit als Doktorandin unter der Betreuung von Dr. Lars Neeb an der Klinik für Neurologie der Charité sind folgende Publikationen entstanden:

Neeb, L., Bastian, K., Villringer, K., Gits, H. C., Israel, H., Reuter, U. and Fiebach, J. B. (2015),

No Microstructural White Matter Alterations in Chronic and Episodic Migraineurs: A Case–Control Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Study.

Headache: The Journal of Head and Face Pain, 55: 241–251. doi: 10.1111/head.12496 Impact Factor: 2.961

Neeb, L., Bastian, K., Villringer, K., Israel, H., Reuter, U. and Fiebach, J. B. (2017),

Structural gray matter alterations in chronic migraine – implications for a progressive disease?

Headache: The Journal of Head and Face Pain, 57(3):400–16. doi : 10.1111/head.13012 Impact Factor: 2.961

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich alle Personen danken, die mir bei der Durchführung und das Schreiben dieser Dissertation geholfen und unterstützt haben.

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Jochen Fiebach danken, dessen Förderung diese Arbeit ermöglicht hat.

Besonders danke ich mein Betreuer Dr. Lars Neeb für seine zuverlässige und freundliche Unterstützung, sein Engagement und Motivation, und seine zahlreiche Ratschlägen und Hilfe, die wesentlich für das Entstehen dieser Studie waren.

Für deren Hilfe bei der Rekrutierung der Probanden sowie Unterstützung danke ich Dr. Heike Israel, Prof. Uwe Reuter und Dr. Jan-Peter Jansen.

Für deren wichtigen Ratschlägen und Erklärungen um die Analyse und Auswertung der Daten gilt mein Dank Dr. Kersten Villringer und Prof. Carsten Finke.

Den Mitarbeitern des *Center for Stroke Research* Berlin gilt meinen Dank für die wichtige Durchführung der Untersuchungen und ihren beständiges und freundliches Engagement.

Zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Freunden Wiebke Werner, Viktoria Krason und Katharina Baudisch bedanken, die mir mit den Schwierigkeiten der deutschen Sprache geholfen haben.