

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität zu München  
Direktor: Prof. Dr. Dr. med. Christoph Klein

**Nichtinvasive magnetresonanztomographische Bestimmung  
von intrakraniellm Druck, Blutfluss und Liquorfluss  
bei Patienten mit Migräne**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von Stefanie Barbara Immler  
aus Wangen im Allgäu  
im Jahr 2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Florian Heinen
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Stefan Zausinger
	PD Dr. med. Louisa von Baumgarten
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. med. Inga Katharina Koerte
Dekan:	Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner
Tag der mündlichen Prüfung:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
	19.04.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>7</b>
1.1 MIGRÄNE.....	7
1.1.1 <i>Epidemiologie</i> .....	7
1.1.2 <i>Sozioökonomie</i> .....	7
1.1.3 <i>Klinik</i> .....	8
1.1.3.1 Klassifikation und diagnostische Kriterien.....	8
1.1.3.2 Risikofaktoren zur Entstehung von Migräne.....	9
1.1.3.3 Therapie.....	9
1.1.3.4 Bildgebende Diagnostik.....	10
1.1.4 <i>Pathophysiologie</i> .....	10
1.1.4.1 Vaskuläre und neurogene Hypothese.....	10
1.1.4.2 Aktuelles Erklärungsmodell.....	11
1.1.4.3 Intrakranieller Druck bei Migräne.....	12
1.2 MRICP – NICHTINVASIVE MESSUNG DES INTRAKRANIELLEN DRUCKS MITTELS MRT.....	13
1.2.1 <i>Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie</i> .....	13
1.2.1.1 Protonen und Präzession.....	13
1.2.1.2 Anregung und MR-Signal.....	15
1.2.1.3 Relaxation und Gewichtung.....	15
1.2.1.4 Ortskodierung.....	16
1.2.1.5 Sequenzen.....	16
1.2.1.5.1 SE-Sequenz.....	17
1.2.1.5.2 GE-Sequenz.....	17
1.2.1.5.3 MP-RAGE-Sequenz.....	17
1.2.1.5.4 FLAIR-Sequenz.....	18
1.2.1.5.5 TOF MRV.....	18
1.2.1.6 Bildqualität.....	18
1.2.2 <i>Grundlagen der Methode MRICP</i> .....	19
1.2.2.1 Das kraniospinale Fluss-Volumen-Modell.....	19
1.2.2.2 Phasenkontrastangiographie.....	20
1.2.2.3 Bestimmung des kranialen Blut- und Liquorflusses.....	22
1.2.2.4 Intrakranieller Druck und Compliance.....	24
1.2.2.5 Validierung der Methode.....	26
1.3 ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT.....	27
<b>2 METHODIK</b> .....	<b>29</b>
2.1 KOLLEKTIV.....	29
2.1.1 <i>Rekrutierung von Patienten und Probanden</i> .....	29
2.1.2 <i>Einschlusskriterien</i> .....	29
2.1.2.1 Einschlusskriterien für Patienten mit Migräne.....	29
2.1.2.2 Einschlusskriterien für Probanden.....	30
2.1.3 <i>Ausschlusskriterien</i> .....	30

2.1.3.1	Allgemeine Ausschlusskriterien für alle Studienteilnehmer.....	30
2.1.3.2	Ausschlusskriterien für Patienten mit Migräne.....	31
2.1.3.3	Ausschlusskriterien für gesunde Vergleichsprobanden.....	31
2.2	AKQUISITION KLINISCHER DATEN MITTELS FRAGEBOGEN.....	32
2.2.1	Anamnesefragebogen.....	32
2.2.1.1	Migräneanamnese.....	32
2.2.1.2	Klinische Vorgeschichte.....	32
2.2.2	Fragebogen zur Untersuchung während Kopfschmerz.....	32
2.3	DATENAKQUISITION MITTELS MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE.....	33
2.3.1	Untersuchungsablauf im kopfschmerzfreen Intervall bei Migränepatienten und bei gesunden Vergleichsprobanden.....	33
2.3.2	Untersuchungsablauf während Kopfschmerz.....	34
2.3.3	MR-Studienprotokoll.....	34
2.3.3.1	Basissequenzen.....	36
2.3.3.2	MPRAGE.....	36
2.3.3.3	TOF MRV.....	36
2.3.3.4	CINE Phasenkontrastangiographien.....	36
2.3.3.4.1	Blutflussmessung.....	36
2.3.3.4.2	Liquorflussmessung.....	37
2.3.3.4.3	Kombinierte Blut-Liquorfluss-Messung (Dual-Sequenz).....	37
2.3.3.5	T2 FLAIR.....	37
2.3.4	Digitale Datenbearbeitung.....	37
2.3.4.1	Bildbearbeitung mittels PUBS (Pulsatility Based Segmentation).....	37
2.3.4.2	Berechnung der Blut- und Liquorflussparameter.....	38
2.3.4.3	MRV.....	39
2.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	39
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>40</b>
3.1	PATIENTEN UND PROBANDEN.....	40
3.1.1	Ausgeschlossene Patienten mit Migräne.....	40
3.1.2	Eingeschlossene Patienten mit Migräne.....	40
3.1.3	Die Vergleichskollektive.....	41
3.1.4	Klinische Angaben der Migränepatienten.....	42
3.1.4.1	Migräneanamnese.....	42
3.1.4.2	Weiterführende klinische Angaben.....	44
3.2	ERGEBNISSE DER MRT-UNTERSUCHUNGEN.....	45
3.2.1	Untersuchung im kopfschmerzfreien Intervall.....	46
3.2.1.1	Der sekundärvenöse Fluss.....	46
3.2.1.2	Der primärvenöse Fluss.....	49
3.2.1.3	Der gesamtvenöse Ausstrom und der gesamtarterielle Einstrom.....	50
3.2.1.4	Liquorfluss und intrakranieller Druck.....	51
3.2.1.5	MRV.....	51
3.2.2	Untersuchung während Kopfschmerz.....	52
3.2.2.1	Kopfschmerzfragebogen.....	52

3.2.2.2 Blutfluss- und Liquorflussparameter während Kopfschmerzen.....	54
<b>4 DISKUSSION.....</b>	<b>56</b>
4.1 KLINISCHE DATEN DER PATIENTEN MIT MIGRÄNE.....	56
4.2 UNTERSUCHUNG IM KOPFSCHMERZFREIEN INTERVALL MITTELS MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE.....	59
4.2.1 <i>Blutfluss, Liquorfluss und ICP</i> .....	59
4.2.1.1 Der sekundärvenöse Fluss.....	59
4.2.1.1.1 Epiduralvenen (EV), Vertebralvenen (VV), tiefe Halsvenen (DCV).....	60
4.2.1.1.2 UMV und MRV.....	62
4.2.1.2 Der primärvenöse Fluss.....	62
4.2.1.3 Der gesamtvenöse Fluss.....	63
4.2.1.4 Der arterielle Fluss und der Liquorfluss.....	63
4.2.1.5 Intrakranieller Druck.....	64
4.2.2 <i>Der veränderte venöse Abfluss bei Migränepatienten – Erklärungsmodelle</i> .....	66
4.2.2.1 Die Veränderung des kranialen venösen Abflussmusters als Folge persistierender vasoaktiver Substanzen?.....	66
4.2.2.1.1 Schmerzinduktion und vasoaktive Substanzen.....	66
4.2.2.1.2 CGRP.....	68
4.2.2.2 Die Veränderung des kranialen venösen Abflussmusters als Folge von veränderter Resistance und veränderten Druckverhältnissen?.....	70
4.2.2.2.1 Physiologische Nutzung sekundärer venöser Abflusswege.....	70
4.2.2.2.2 Erhöhung der Resistance in venösen Gefäßen durch Manipulation.....	72
4.2.2.3 Der kraniale venöse Abfluss bei weiteren neurologischen Erkrankungen – Parallelen zur Migräne?.....	74
4.2.2.3.1 Posttraumatischer Kopfschmerz.....	74
4.2.2.3.2 Multiple Sklerose.....	76
4.2.2.3.3 Pseudotumor cerebri und Sinusvenenthrombose.....	78
4.2.2.4 Mögliche Folgen durch den veränderten kranialen venösen Abstrom – Die vaskuläre Theorie neu interpretiert.....	81
4.2.2.5 Schnittstellen zwischen Migräne und Gefäßsystem.....	82
4.2.2.5.1 Aktuelles.....	82
4.2.2.5.2 Historie – Exkurs.....	83
4.3 UNTERSUCHUNG WÄHREND KOPFSCHMERZ.....	84
4.3.1 <i>Blut- und Liquorflussparameter während Migränekopfschmerzen</i> .....	84
4.3.2 <i>Klinische Daten der Kopfschmerzuntersuchung</i> .....	86
4.4 LIMITATIONEN DER STUDIE.....	87
4.5 AUSBLICK.....	88
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>90</b>
<b>6 ANHANG.....</b>	<b>92</b>
6.1 BEFRAGUNGSMATERIAL.....	92
6.1.1 <i>Anamnesefragebogen – Allgemeiner Teil</i> .....	92
6.1.2 <i>Anamnesefragebogen – Klinische Vorgeschichte</i> .....	94
6.1.3 <i>Kopfschmerzfragebogen</i> .....	97

6.1.4Schmerzdiagramm.....	99
6.2DATENSAMMLUNG.....	100
6.2.1Tabellen der Rohdaten.....	100
6.2.2Beispiel eines MRICP-Reports.....	106
6.3ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	107
6.4TABELLENVERZEICHNIS.....	107
6.5ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	107
<b>7DANKSAGUNG.....</b>	<b>110</b>
<b>8LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>111</b>
<b>9EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>122</b>

# 1 Einleitung

Kopfschmerz ist das vorherrschende Symptom in der Neurologie. Stechend, pochend oder drückend kann er eines jeden Tag verderben und seine belastenden Auswirkungen wurden von den meisten Menschen schon erlebt. [1] Selten ist er ein Zeichen für ernste Erkrankungen wie Tumore. In über 90% der Fälle ist er Ausdruck einer gutartigen primären Kopfschmerzerkrankung. Hierzu gehört auch die Migräne, die mit weitreichenden Auswirkungen für die Betroffenen und deren Umfeld einhergeht und aufgrund ihrer hohen Prävalenz von enormer sozioökonomischer Bedeutung ist. Trotz intensiver Forschung konnte die Pathophysiologie der Migräne bisher nicht vollständig geklärt werden, ein Beitrag dazu soll hier geleistet werden.

## 1.1 Migräne

### 1.1.1 Epidemiologie

Weltweit leiden ca. 11% der Menschen an Migräne, was sich in den westlichen Industriestaaten auf 17% der Frauen und 6% der Männer verteilt. [2] Betrachtet man die Gesamtbevölkerung weltweit, steht die Migräne an 19. Stelle der häufigsten Erkrankungen und an 5. Stelle bei Frauen. [1-4] Auch in Deutschland sind Frauen ca. dreimal häufiger betroffen als Männer. Eine dänische Studie beschreibt eine jährliche Inzidenz von 8/1000 Personenjahren. [5] Eine Migräneerkrankung tritt meist erstmals zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf, während der Gipfel der Häufigkeit zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr liegt. Danach fallen Prävalenz und Inzidenz stetig ab. Bei der lokalen Verteilung zeigt sich ein häufigeres Auftreten der Migräne in Europa und Nordamerika (14,8%, respektive 11,1%) im Vergleich zu Südamerika (9,6%), Afrika (4,0%) und Asien (10,6%). [2, 6-9]

Auch in der Kinder- und Jugendmedizin hat die Bedeutung der Migräne in den letzten 30 Jahren stetig zugenommen und zählt in der EU mit einer Prävalenz von 7 - 10% zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen im Kindesalter. Vor der Pubertät ist die Geschlechterverteilung noch ausgeglichen. [1, 2, 10-15]

### 1.1.2 Sozioökonomie

Durch ihre hohe Prävalenz hat die Migräne in Deutschland, in der EU und weltweit enorme Auswirkungen auf die Gesellschaft und die Gesundheitssysteme. Der Hauptanteil der Kosten entsteht durch sogenannte indirekte Kosten, wie Fehlzeiten in der Arbeit und reduzierte Arbeitseffizienz. Diese werden in Europa auf jährlich 27 Milliarden Euro (bei 41 Mio. Patienten) geschätzt. In den USA werden indirekte Kosten von 14,4 Milliarden Dollar (bei 22 Mio. Patienten) angegeben. In Deutschland werden 3,5 Milliarden Euro indirekte Kosten angenommen (bei 8 Mio. Patienten). [4, 16] Bezüglich der direkten Kosten, die aus Arztbesuchen und Medikamenten entstehen, gehört die Migräne zu den neurologischen Erkrankungen mit den niedrigsten Kosten pro Patient. [1] Durch die hohe Anzahl an Patienten verursacht sie jedoch die meisten Kosten unter den neurologischen Erkrankungen mit 450 Millionen Euro pro Jahr in Deutschland. Da aber nur die Hälfte aller Migränepatienten in Deutschland einen Arzt konsultiert, kann von zusätzlichen 500 Millionen Euro Ausgaben durch den Erwerb von freiverkäuflichen Medikamenten ausgegangen werden. Betrachtet man die zunehmenden Kosten für

Schmerzmittel in Deutschland – Zunahme um 32% von 2007 bis 2010 – sind Kopfschmerzen an zweiter Stelle der Kostenverursacher nach Rückenschmerzen. [17]

Studien zeigen wie sehr eine Migräneerkrankung das Leben eines Patienten und dessen Umfeld einschränken kann. 300.000 Menschen bleiben in den USA täglich wegen einer akuten Migräne zu Hause. Die Migräne nimmt den 19. Platz auf der DALY-Liste der WHO ein (Disability-Adjusted Life Year). Gemessen wird die Bevölkerungsgesundheit, errechnet aus „erhöhter Mortalität“ und „vermehrter Lebenseinschränkung“ durch eine Erkrankung. [18] Migränepatienten fühlen sich demnach stärker eingeschränkt als Epilepsie- und MS-Patienten. Über 50% der Patienten mit Migräne geben in einem standardisierten Fragebogen, der die Tage mit Einschränkung durch die Erkrankung erfasst und daraus einen Score von 1-4 errechnet, die höchste Kategorie an (Migraine-Disability-Assessment-Score). [19] Auch das Familien-, Sexual- und Sozialleben wird durch die Erkrankung beeinträchtigt. Betroffene geben an gesellschaftliche Aktivitäten zu reduzieren und die Familienplanung einzuschränken. [1, 2, 20]

Es besteht also großer Bedarf die kopfschmerzbedingten Leiden weltweit objektiv zu erfassen, in evidenzbasierte Daten zu überführen und Lösungen zu erarbeiten. Mit diesem Ziel wurde von den Kopfschmerzgesellschaften und der WHO die internationale Initiative „Lifting The Burden“ gegründet (LTB Campaign, „The global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide“). [21, 22]

## 1.1.3 Klinik

### 1.1.3.1 Klassifikation und diagnostische Kriterien

In dieser Arbeit wurde als Basis der Migränediagnostik die für Studien empfohlene zweite Auflage der internationalen Klassifikation für Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-II, 2004) der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft IHS (International Headache Society) herangezogen. Wie in Abbildung 1 ersichtlich, werden Kopfschmerzerkrankungen hierin in drei Hauptgruppen unterteilt: Primäre, sekundäre und andere Kopfschmerzen. Primäre Kopfschmerzerkrankungen stellen in Abgrenzung zu den sekundären, eine eigenständige Erkrankung dar und sind nicht Symptom einer erfassbaren Ursache. Hierzu zählt die Migräne, sowie Spannungskopfschmerzen, der Clusterkopfschmerz und andere primäre Kopfschmerzen.

Migräne wird unterteilt in zwei Hauptsubtypen, *Migräne mit Aura* und *Migräne ohne Aura*. Die Diagnosekriterien sind in Tabelle 1 zusammengefasst. *Migräne ohne Aura* stellt mit ca. 80% die häufigste Form von Migräne dar. Sie zeigt sich in wiederkehrenden typischen Kopfschmerzattacken von 4 bis 72 Stunden Dauer. Die Frequenz ihrer Attacken ist höher und die einhergehende Beeinträchtigung ist stärker als bei *Migräne mit Aura*.

Im Gegensatz dazu ist die *Migräne mit Aura* durch anfallsweise auftretende, reversible und fokale neurologische Symptome charakterisiert, die sich über 5 - 20 Minuten hinweg entwickeln und weniger als 60 Minuten lang anhalten. In der Regel folgen Kopfschmerzen. Sie müssen die Charakteristika des Migränekopfschmerzes ohne Aura aufweisen (linke Spalte in Tabelle 1). Die häufigste Subgruppe der *Migräne mit Aura* ist die unter 1.2.1. in der ICHD-II beschriebene „typische Aura mit Migränekopfschmerz“. Die typische Aura tritt unmittelbar vor oder zu Beginn des Migränekopfschmerzes auf und besteht aus visuellen, sensiblen oder dysphasischen Symptomen. Die Patienten können intermittierend auch Migräneattacken ohne Auren haben. Beiden Migräneformen

kann eine Vorbötenphase vorausgehen, die nicht zur Aura gehört und zwei Tage bis kurz vor den Kopfschmerzen auftritt. [23-27] Es gibt noch weitere fünf Untergruppen der *Migräne mit Aura*, die zur Erhaltung der Homogenität des Kollektivs in dieser Studie nicht eingeschlossen wurden.

Abbildung 1: Einteilung der Kopfschmerzerkrankungen.  
 Kurzüberblick nach der Internationalen Klassifikation ICHD-II.

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Migräne.

Migräne ohne Aura	Typische Aura mit Migränekopfschmerz*
<b>A</b> Mindestens <b>5</b> Attacken . <b>B</b> Attackendauer <b>4-72</b> Std . <b>C</b> Mindestens <b>2</b> der Charakteristika: . 1 einseitig . 2 pulsierend . 3 mittlere/starke Intensität . 4 Verstärkung durch Routineaktivität bzw. Vermeidung dieser . <b>D</b> Während des Kopfschmerzes besteht mindestens <b>eines</b> : . 1 Übelkeit und/oder Erbrechen . 2 Photophobie und Phonophobie . <b>E.</b> Nicht auf eine andere Krankheit zurückzuführen	<b>A</b> Mindestens <b>2</b> Attacken . <b>B</b> Mindestens <b>ein</b> Symptom aus: . 1. visuelle Störung . 2 sensible Störung . 3 dysphasische Sprachstörung . <b>C.</b> Mindestens <b>2</b> Symptome aus: . 1 homonyme visuelle und/oder einseitige sensible Symptome . 2. ein Symptom hält $\geq 5$ min und/oder mehrere Symptome im Abstand $\geq 5$ min . 3 jedes Symptom hält $\geq 5$ min und $\leq 60$ min . <b>D.</b> Kopfschmerz beginnt während Aura oder folgt innerhalb von 60 min . <b>E.</b> Nicht auf eine andere Krankheit zurückzuführen

\* Die Kopfschmerzen müssen hier ebenfalls die Kriterien links erfüllen.

### 1.1.3.2 Risikofaktoren zur Entstehung von Migräne

Zu den bisher formulierten Risikofaktoren für die Entstehung einer Migräne zählen weibliches Geschlecht, familiäre Prädisposition, mangelnde Schulbildung, hohe Arbeitsbelastung und häufige Spannungskopfschmerzen. [1] Es stehen weitere Erkrankungen in der Diskussion einen Zusammenhang mit Migräne zu haben. Hierzu gehören Diabetes, Schlaganfall, Adipositas und andere Kopfschmerzerkrankungen. Diskutiert werden auch weitere kardiovaskuläre Faktoren wie koronare Herzerkrankung und kongenitale Herzfehler. Zu Depressionen und Angststörungen besteht möglicherweise ein bidirektionales Verhältnis, d.h. Migränepatienten weisen ein erhöhtes Risiko auf eine der beiden Störungen zu bekommen und umgekehrt. In der Klinik ist es wichtig diese sogenannten Kofaktoren in die Behandlung miteinzubeziehen, um den Therapieerfolg zu verbessern. In klinischen Studien können diese Komorbiditäten zu Störfaktoren werden. [1, 28]

### 1.1.3.3 Therapie

In der medikamentösen Behandlung der Migräne gibt es zwei wesentliche Elemente: Die Akuttherapie im Anfall und die Prophylaxe. Zur Akuttherapie werden nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente (non steroidal anti inflammatory drugs, NSAID) empfohlen, gegebenenfalls in Kombination mit Antiemetika. Bei schweren Attacken werden zusätzlich Triptane (5HT 1B/1D-Agonisten) gegeben. Eine Prophylaxe hat zum Ziel Häufigkeit, Schwere und Dauer der Attacken zu

reduzieren und ist indiziert bei besonders starkem Leidensdruck, bei Häufung der Attacken ( $\geq 3$  Attacken/Monat,  $> 7$  Migränetagen/Monat,  $> 72$  Std. Attackendauer), bei therapierefraktären Attacken oder langanhaltender Aura. Die Medikamente umfassen hierbei Betablocker, Naproxen, Calciumantagonisten, Antikonvulsiva, Antidepressiva und Pestwurz. Mindestens halbjährlich wird ein Auslassversuch empfohlen, um Abhängigkeit und Schmerzinduktion durch Medikamente zu vermeiden. Eine Ergänzung mit nichtmedikamentösen Therapieverfahren wie Entspannungsverfahren, Biofeedback, Akkupunktur, physikalische Therapie, Ausdauersport und Verhaltenstherapie werden empfohlen. [11, 23, 29-31]

#### 1.1.3.4 Bildgebende Diagnostik

Im klinischen Bereich wird die Bildgebung verwendet, um bei Erstmanifestation einer Migräne mit Aura Pathologien als Ursache einer sekundären Kopfschmerzerkrankung auszuschließen. Insbesondere begegnet man so der häufig ausgeprägten Tumorangst von Kopfschmerzpatienten. Bei unauffälligem neurologischem Befund ist nur in 0,4% der Fälle mit Auffälligkeiten zu rechnen. [4, 23] Überdurchschnittlich häufig sieht man bei Migränepatienten, insbesondere bei *Migräne mit Aura*, in der MRT Hyperintensitäten (White Matter Lesions), die als Hinweis auf ischämische Schädigung gewertet werden. [24, 32] Bildgebende Verfahren werden bei Migränepatienten darüberhinaus überwiegend im Rahmen von wissenschaftlichen Studien eingesetzt. Der Schwerpunkt liegt, basierend auf den pulsierenden Kopfschmerzen, in der Darstellung von Blutfluss, Blutversorgung und Liquorflussveränderungen. [33]

### 1.1.4 Pathophysiologie

Obwohl die Migräne eine bekannte und weltweit häufige Erkrankung ist, bleibt ihre Pathophysiologie bis heute in vielen Teilen unklar. Keine Theorie kann bisher alle auftretenden Phänomene der Migräne einer grundlegenden Störung zuordnen und sie gänzlich erklären. Jede Attacke ist ein komplexes Ereignis. Sie zeigt sich in vielen verschiedenen Symptomen und wird deshalb auch als „Chamäleon der Neurologie“ bezeichnet. [33, 34]

#### 1.1.4.1 Vaskuläre und neurogene Hypothese

Lange ging man bei der Suche nach der Pathophysiologie der Migräne, geleitet vom typischen pulsierenden Charakter des Migränekopfschmerzes, von einer rein vaskulären Ursache aus. Diese Hypothese besagt, dass ein initialer Vasospasmus die Aura auslöst und eine darauffolgende arterielle Vasodilatation den Ursprung des pulsierenden Kopfschmerzes darstellt. Diese Theorie hat sich in den 1930er Jahren etabliert. Sie erklärt jedoch wahrscheinlich nur einen Teil der Pathophysiologie und kann nicht länger als alleinige Erklärung aller Symptome gelten. [34-37]

Dass sich die neurologischen Migränesymptome nicht an vaskuläre Versorgungsgrenzen halten, sprach dafür, dass vaskuläre Veränderungen eine Folge neuronaler Dysfunktion sind. Man ging zu rein neurogenen Erklärungsmodellen über. [38, 39] Diese Theorie konzentrierte sich auf das trigeminovaskuläre System. Ein wichtiger Aspekt besteht darin, dass das Gehirn selbst nicht sensibel innerviert ist, und damit bei der Schmerzentstehung nicht unmittelbarer Verursacher sein kann. Die schmerzgenerierenden Strukturen des ZNS sind die Meningen und ihre Gefäße, sowie proximale

Anteile der großen zerebralen Arterien (Arteria basilaris, vertebralis und carotis) und die großen Venensinus. Ihre Innervation besteht aus sensorischen Afferenzen des Ganglion trigeminale und der oberen zwei Halswurzeln, die über den Thalamus zum sensiblen Cortex aufsteigen. [33, 36, 40-43] Die trigeminovaskuläre, oder auch trigeminozervikal genannte Aktivität und ihre Interaktion mit den meningealen Blutgefäßen sind zentraler Bestandteil neuer Erklärungsmodelle der Migräne. Sie unterstreichen bereits den unmittelbaren Zusammenhang zwischen neuronalen und vaskulären physiologischen Ereignissen der Migräne. [3, 33, 36, 44]

#### 1.1.4.2 Aktuelles Erklärungsmodell

Neuere Erkenntnisse zeigen, dass ein komplexerer Ablauf wahrscheinlicher erscheint als allein eine Weitung oder Verengung von Gefäßen mit Aktivierung der zuständigen Nervenfasern.

Der Ablauf einer Migräneattacke wird folgendermaßen erklärt: Es kommt zur Stimulation des trigeminalen Systems mit darauffolgender Freisetzung von vasoaktiven Neuropeptiden, woraufhin eine neurogene, sterile Inflammation entsteht, die ihrerseits wiederum zu Vasodilatation, Plasmaproteinextravasation, Schmerz und Sensibilisierung führt. [33, 44-48] Dies, so wird angenommen, geschieht auf der Basis einer genetischen Prädisposition mit einer sensorischen Fehlregulation im trigeminovaskulären Schmerzsystem. Aktiviert wird die Kaskade unter Einwirkung von Triggerfaktoren wie Stress, Veränderung der Tages- oder Schlafrythmik, Nahrungsmitteln und Blutzuckerschwankungen. Für diese Triggerfaktoren besteht eine individuelle Schwelle. Dieser Prozess scheint sich selbst zu verfestigen, zu begünstigen und zu funktionellen Veränderungen zu führen, die den Fortbestand der Erkrankung weiter unterhalten.

Anerkanntes Erklärungsmodell für die Entstehung der Aura ist die Cortical Spreading Depression (CSD), eine sich ausbreitende Welle von Depolarisationen über dem Cortex. [34, 49, 50] Neuere Studien konnten belegen, dass die CSD einen Kausalzusammenhang zwischen Aura und Schmerzentstehung herstellt und somit die bisher getrennt betrachteten Ereignisse erstmals verknüpft. [51]

Bei der Initialisierung einer Attacke spielt die zentrale und periphere Sensibilisierung, oder auch Sensitivierung, durch eine herabgesetzte Reizschwelle mit überschießender Reizantwort auf nozizeptive und nichtnozizeptive Stimulation eine Rolle. Überproportionale Aktivität auf mehreren Ebenen des trigeminalen Systems konnte auf zentrale und periphere Reize nachgewiesen werden. [33, 44, 52-54] Hinzu kommt eine fehlende Schmerz-inhibition durch niedrige Serotoninspiegel. [55, 56] Ein sich selbst verfestigender Prozess mit Zunahme des Antwortausmaßes und neuronaler Spontanaktivität scheint die Folge. [57-59]

Komplexe genetische Störungen sind wohl ein Teilaspekt der Migränepathophysiologie. Zunächst gelang der Nachweis hereditärer Ursachen für die seltene Unterform der familiären hemiplegischen Migräne und konnte nun für häufigere Migräneformen bestätigt werden. [60-63] Nach wie vor wird die Rolle der Vasodilatation während einer Migräneattacke diskutiert. Kritische Studien fanden jedoch keinen Unterschied im Durchmesser intrakranialer Gefäße [64-66], wohingegen die positive Wirkung von vasokonstriktiven Medikamenten bestätigt werden konnte. [23, 33, 67-69] Um die Ursache und Folge der Vasoaktivität zu klären, wurde eine Vielzahl vasoaktiver Substanzen untersucht. Darunter Substanz P (SP), Calcitonin gene-related peptide (CGRP), Neurokinin A, Stickoxid (NO), Histamin,

vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP), Neuropeptid Y (vasokonstriktiv), vascular endothelial growth factor (VEGF) und atriales natriuretisches Peptid (ANP). [45, 46, 64, 67, 70-75]

Die Regulation der Gefäßweite scheint folglich ein wesentlicher Bestandteil der Pathophysiologie zu sein, dessen Entstehung und Folge aber nicht vollständig geklärt ist. Die genannten Studien konzentrierten sich stets auf Arterien, insbesondere intrakranielle Gefäße. In der vorliegenden Studie sollten deshalb auch venöse Gefäße und besonders extrakranielle Gefäße betrachtet werden.

### 1.1.4.3 Intrakranieller Druck bei Migräne

Nach wie vor wird die Rolle des intrakraniellen Drucks (ICP, intracranial pressure) in der Migräne- und Kopfschmerzentstehung diskutiert. [76, 77] Parallelen werden in der Übereinstimmung von Schlüsselsymptomen gesehen. So stellen Übelkeit und Verstärkung des Schmerzes durch körperliche Aktivität, entscheidende Schlüsselphänomene von Migräne und pathologisch erhöhtem ICP dar. Ähnliche zentrale Mechanismen erscheinen möglich. Auch die intrakranielle Mechanosensitivität mit der Folge von pulsierenden Kopfschmerzen scheint bei beiden Pathologien eine Rolle zu spielen. [33, 54] Nach aktuellem Wissen gibt es jedoch keine Studien, die intrakranielle Druckwerte von Migränepatienten erhoben haben und auch im Rahmen der Diagnostik wird aufgrund der Invasivität davon abgesehen. Von einigen Autoren wird eine Hirndruckdiagnostik bei Migränepatienten gefordert, da in Einzelfällen nach langjähriger Erkrankung ein erhöhter ICP festgestellt werden konnte. [78-80]

Es gibt verschiedene Verfahren um den intrakraniellen Druck zu bestimmen. Die empirische Erfassung des Druckwertes beschränkt sich bisher jedoch auf invasive Messungen mit Drucksonden oder Kathetern. Sie werden wie in Abbildung 2 zu sehen, intraventrikulär, intraparenchymal, epidural, subarachnoidal, transfontanellär oder lumbal ins Liquorsystem eingebracht. Die Standardmethode ist die Ventrikelpunktion, die intraparenchymale Messung ist zuverlässiger aber kostenintensiver. Mit beiden Methoden lässt sich eine kontinuierliche Überwachung durchführen. Einen Momentanwert erhält man durch die einfache und häufig angewendete Lumbalpunktion, allerdings ist diese bei Verdacht auf erhöhten Hirndruck kontraindiziert und setzt ein funktionierendes kommunizierendes Liquorsystem voraus.

Da bei invasiven Eingriffen immer das Risiko von Komplikationen wie Gewebeverletzungen mit neuronaler Schädigung, Infektionen und Blutungsgefahr besteht und Messfehler durch das Abknicken oder Verrutschen der Sonde entstehen, werden nichtinvasive Methoden entwickelt. Hierfür stehen bisher jedoch lediglich Methoden zur Verfügung, die indirekte Anzeichen eines erhöhten Hirndrucks wiedergeben, nicht aber den ICP selbst. So die Fundoskopie, die Otoskopie, die Palpation der Fontanellen im Kleinkindalter, die Latenzzeit visuell evozierter Potentiale und bildgebende Verfahren wie CT, MRT und sonographische Untersuchungsmethoden. [11, 81-87]

In der vorliegenden Studie besteht erstmals die Möglichkeit, den intrakraniellen Druck nichtinvasiv zu messen. Für die Klinik und die Forschung bietet sich hierdurch die Chance durch ein einfaches und ethisch vertretbares Verfahren Blutfluss-, Liquorfluss- und Hirndruckparameter zu erfassen. Nicht nur für Migräne können neue Daten zur weiteren Klärung der Pathophysiologie beitragen. [83, 86, 88]

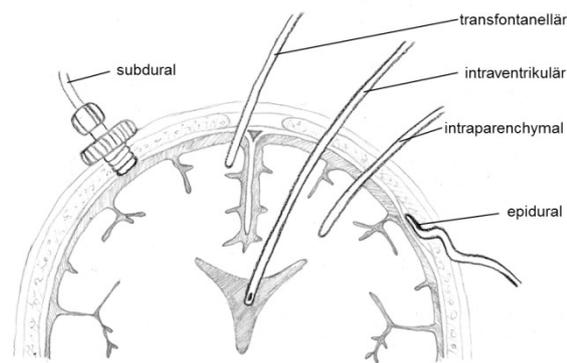


Abbildung 2: Mögliche Sondenplatzierungen zur invasiven Messung des Hirndrucks.  
Eigene Darstellung auf der Basis von T.C.Huff.

## 1.2 MRICP – Nichtinvasive Messung des intrakraniellen Drucks mittels MRT

Die Methodik der „nichtinvasiven Messung des intrakraniellen Drucks mittels Magnetresonanztomographie“ (MRICP, engl.: Magnetic Resonance Intracranial Pressure) verwendet geschwindigkeitskodierte CINE Phasenkontrastaufnahmen der Kopf- und Halsgefäße und des Liquorraums zur Quantifizierung des transkraniellen Blut- und Liquorflusses, um daraus den intrakraniellen Druck zu berechnen.

### 1.2.1 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

#### 1.2.1.1 Protonen und Präzession

Die Magnetresonanztomographie (MRT) beruht auf dem physikalischen Grundphänomen der Kernspinresonanz von Atomkernen mit ungerader Protonenzahl. Zur Bilderzeugung nutzt man das Verhalten von Wasserstoffionen ( $H^+$ , Protonen). Sie führen durch die hohe Protonendichte im menschlichen Körper zu hoher Sensitivität in der MRT.

Protonen weisen einen Eigendrehimpuls (Spin) um die eigene Achse auf. Durch die rotierende Masse wird ein Drehimpuls erzeugt, durch die bewegte elektrische Ladung ein magnetisches Dipolmoment. Das Proton verhält sich gleichzeitig wie ein Kreisel und ein Stabmagnet. Die Rotationsachse bzw. der Magnetvektor  $B$  richtet sich nach äußeren magnetischen Feldern aus, so auch beim Anlegen des Magnetfeldes  $B_0$  im Tomographen. Hierbei vollführen die Protonen eine Ausweichbewegung um die Achse des Hauptmagnetfeldes, wie ein Kreisel, der durch die Schwerkraft auf seiner Kreiselbahn ins Taumeln gerät. Dies wird Präzessionsbewegung genannt. Die Vorgänge sind veranschaulicht in Abbildung 3.

Die Präzessionsbewegung erfolgt in einer charakteristischen Larmor- oder Resonanzfrequenz, die proportional zur Magnetfeldstärke und abhängig vom Atomkern ist. Sie kann mit der Larmorgleichung berechnet werden:

Hierbei ist  $\omega_0$  die Larmorfrequenz in [MHz] und  $B_0$  die Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T].  $\gamma$  ist das gyromagnetische Verhältnis, eine Konstante für jedes Element. Für Protonen ist  $\gamma = 42,58$  MHz/T. Bei 3 T beträgt die Larmorfrequenz also 127,74 MHz.

In Ruhe sind die Protonen ungeordnet. Durch das äußere Magnetfeld kommt das System in einen stabilen Zustand, wobei sich die Längs- oder Longitudinalmagnetisierung in Z-Richtung ( $M_z$ ), entlang von  $B_0$  aufbaut. Zur Bildgebung tragen nur Protonen bei, die kein neutralisierendes Gegenstück haben. Die Vorgänge sind in Abbildung 4 dargestellt.

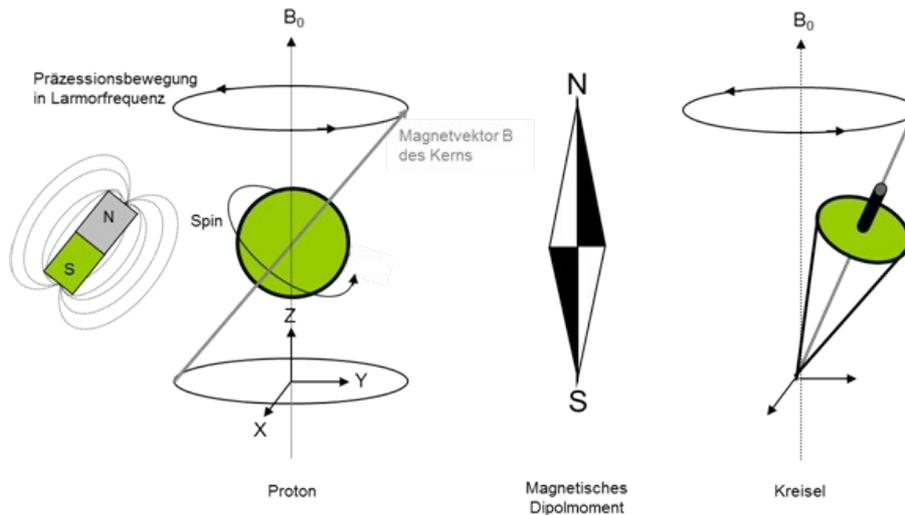


Abbildung 3: Präzessionsbewegung.

**Links:** Proton mit Spin, entstehender Magnetvektor B, bzw. Verhalten als Stabmagnet (links außen). **Rechts:** Kreisel und Präzessionsbewegung, ausgelenkt durch äußeres Magnetfeld  $B_0$ . Eigene Darstellung auf der Basis von [89].

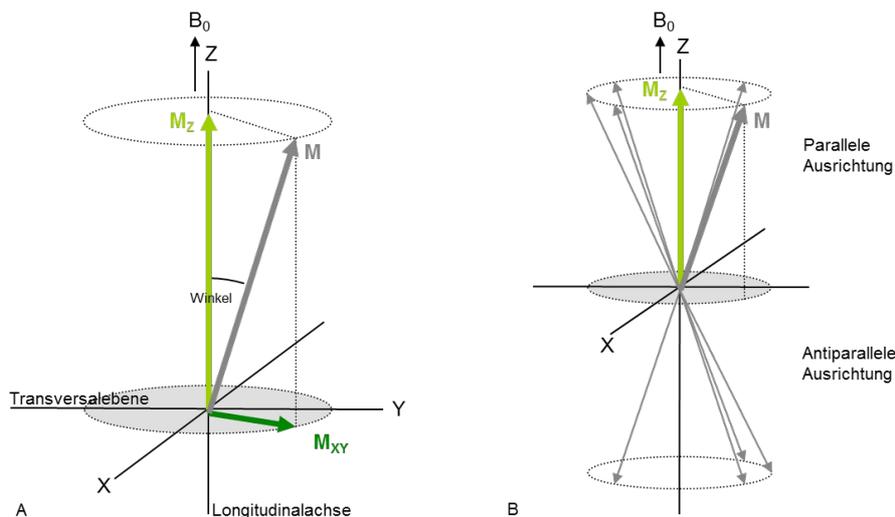


Abbildung 4: Magnetisierung.

**A:** Longitudinalmagnetisierung ( $M_z$ ) entlang von  $B_0$ . Auslenkung durch HF-Impuls (hier  $90^\circ$ ) in XY-Ebene. Es resultiert Transversalmagnetisierung ( $M_{xy}$ ), bzw. Gesamtmagnetisierung ( $M$ ). **B:**  $M_z$  ergibt sich aus der Addition der parallel ausgerichteten Dipolmomente ohne neutralisierendes (antiparalleles) Gegenstück nach unten. Dies ist die energetisch günstigere und folglich häufigere Lage der Dipole (Boltzmann-Verteilung). Eigene Darstellung auf der Basis von [89].

### 1.2.1.2 Anregung und MR-Signal

Das stabile Spinsystem wird zusätzlich durch ein elektromagnetisches Wechselfeld, einen Hochfrequenzimpuls (HF), angeregt, dessen Frequenz der Larmorfrequenz entsprechen muss (Resonanzbedingung), damit die Protonenkerne resonant und phasensynchron angeregt werden. Durch einen Anregungswinkel von  $90^\circ$  (Flip-Angle, FA) wird eine Auslenkung der Vektoren aus der Z-Ebene in die XY-Ebene erreicht (Resonanzeffekt). Die Gesamtmagnetisierung wird zur Transversal- oder Quermagnetisierung ( $M_{XY}$ ). Die Protonen werden durch den Impuls zudem synchronisiert, d.h. sie rotieren in einheitlichem Winkel, genannt „in Phase“, auf der Kreisbahn. Gemessen und angegeben wird die resultierende Gesamtmagnetisierung, das magnetische Summationsmoment ( $M$ ), was ebenfalls in Abbildung 4 zu sehen ist. Die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen wird Repetitionszeit (TR) genannt. Die Echozeit (TE) ist die Zeit zwischen dem Impuls und dem Messen des MR-Signals.

Die Präzessionsbewegung der Protonen erzeugt das elektrische Signal, das im Empfängerstromkreis gemessen wird. Sie induziert in einer Empfangsspule Wechselspannung in Larmorfrequenz, das MR-Signal als Rohsubstanz für das MR-Bild. Solange eine Komponente  $M_{XY}$  vorhanden ist, wird ein MR-Signal aufgenommen, was in Abbildung 5 veranschaulicht ist.

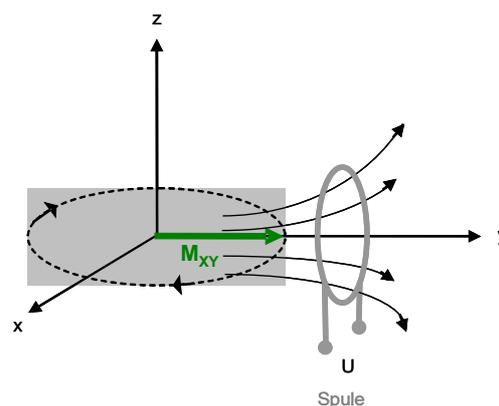


Abbildung 5: Schematische Darstellung des MR-Signals.

*Komponente  $M_{XY}$  induziert in der Empfangsspule Spannung  $U$ . Eigene Darstellung auf der Basis von [89].*

### 1.2.1.3 Relaxation und Gewichtung

Nach dem Abschalten des Wechselfeldes nimmt das MR-Signal mit der Zeit ab, was Relaxation genannt wird. Durch zwei unabhängige Relaxationsvorgänge verringert sich der Anteil des magnetischen Summationsmoments in XY-Ebene.

Die Spins kehren unter Abgabe von Energie in ihre Ausgangsposition in der Z-Ebene zurück. Die Gesamtmagnetisierung richtet sich wieder nach  $B_0$  aus.  $M_{XY}$  nimmt ab und  $M_z$  nimmt zu, was Longitudinale- oder Spin-Gitter-Relaxation genannt wird und in Abbildung 6 links dargestellt ist. Die Zeitkonstante dieses Vorgangs nennt man  $T_1$ .

Die Transversale- oder Spin-Spin-Relaxation ist der Verlust von  $M_{XY}$  durch Energieaustausch der Spins untereinander. Die Spins dephasieren, d.h. sie verteilen sich auf der Kreisbahn und rotieren nicht mehr synchron um die Z-Achse. Dadurch heben sie sich gegenseitig immer mehr auf, was in Abbildung 6 rechts veranschaulicht ist. Diese Zeitkonstante nennt man  $T_2$ .  $T_1$  und  $T_2$  laufen zeitgleich und unabhängig voneinander ab, allerdings läuft  $T_2$  wesentlich schneller ab als  $T_1$ . Beide Zeiten sind

gewebeabhängig. Durch geeignete Kombination von TR und TE lassen sich unterschiedliche Gewebe hervorheben.

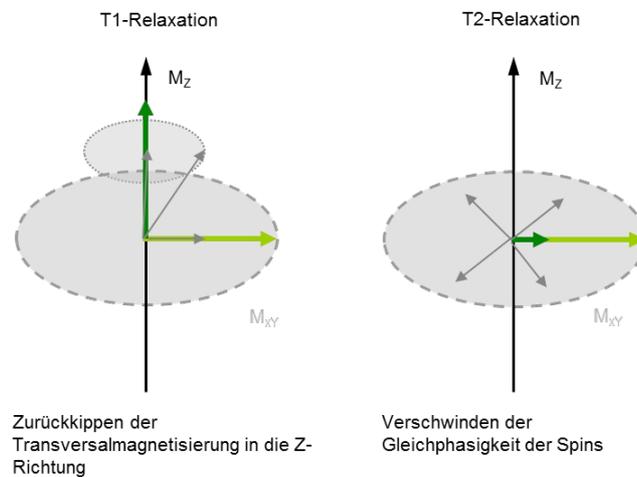


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Relaxationen.

**Links:** T1-Relaxation. **Rechts:** T2-Relaxation. Der hellgrüne Magnetvektor wurde um  $90^\circ$  in die XY-Ebene gekippt, nimmt durch Relaxation ab und wird zum dunkelgrünen Magnetvektor. Eigene Darstellung auf der Basis von [89].

#### 1.2.1.4 Ortskodierung

Da das Signal in der Empfangsspule aus dem gesamten angeregten Volumen stammt, muss zur Bildberechnung eine Ortsinformation enthalten sein. Diese Ortskodierung basiert auf der Resonanzbedingung: Die Larmorfrequenz ist proportional zur Magnetfeldstärke und die Anregungsfrequenz muss zu dieser identisch sein, um eine Anregung erzeugen zu können.

Das Magnetfeld wird in drei Raumebenen mit drei orthogonalen Gradientenfeldern überlagert. Der erste Magnetfeldgradient in Z-Richtung erzeugt eine kontinuierlich abnehmende Spinfrequenz, wodurch jede Schicht durch eine identifizierende Larmorfrequenz kodiert wird. Die angrenzenden Schichten mit anderer Resonanzfrequenz bleiben unbeeinflusst. Die Schichtdicke wird durch die Gradientenstärke bestimmt und die Schichtposition durch die Anregungsfrequenz gewählt. Im Anschluss wird kurzzeitig ein Gradient in Y-Richtung geschaltet, der von oben nach unten eine Phasenverschiebung der vorher angeregten Spins erzeugt (Zeilenkodierung). Dies wird mehrere hundert Mal mit ansteigenden Gradienten wiederholt (Repetitionen) und stellt den zeitlich aufwändigsten Teil der Untersuchung dar. Mit dem dritten Magnetfeldgradienten in X-Richtung steigt die Präzessionsfrequenz, d.h. die Spins präzedieren unterschiedlich schnell (Spaltenkodierung). Jedes Voxel einer Schicht wird durch sein Frequenzspektrum und seine Phasenaufteilung eindeutig beschrieben, was in Abbildung 7 zu sehen ist. Nun wird das MR-Signal gemessen. Diese Ortsinformationen werden mittels zweidimensionaler Fourier-Transformation entschlüsselt und in ein Bild umgewandelt.

Vgl.: [89-93]

#### 1.2.1.5 Sequenzen

Als Sequenz bezeichnet man eine bestimmte zeitliche Abfolge von Hochfrequenzimpulsen und Gradientenschaltungen, durch deren unterschiedliche Kombination verschiedene Strukturen sichtbar

gemacht werden. Grundsätzlich wird unterschieden zwischen der klassischen SE-Sequenz (Spin-Echo-Sequenz) und der GE-Sequenz (Gradientenecho-Sequenz). Weiterentwicklungen lehnen sich an diese beiden an oder sind Mischungen aus ihnen. SE-, GE- und IR- (Inversion Recovery) Sequenzen werden als Basis-Puls-Sequenzen bezeichnet.

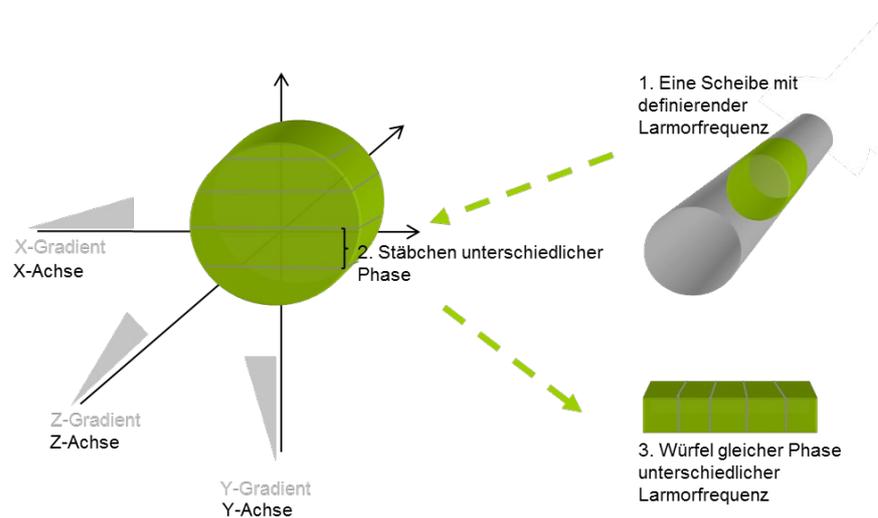


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Ortskodierung.

Durch das Anlegen von drei Magnetfeldgradienten in drei Richtungen X, Y und Z. 1. Schichtkodierung durch Frequenzgradienten in Z-Richtung. Es entsteht im Messvolumen eine Scheibe mit definierter Larmorfrequenz. 2. Zeilenkodierung durch Phasengradienten in Y-Richtung. Es entsteht ein Stäbchen mit spezifischer Phase. 3. Spaltenkodierung durch Frequenzgradienten in X-Richtung. Es entstehen Würfel mit definierter Larmorfrequenz. Eigene Darstellung auf der Basis von [89].

#### 1.2.1.5.1 SE-Sequenz

Die SE-Sequenz ist die einfachste Sequenz und wird „Ursequenz“ genannt. Bei ihr wird nach dem schichtselektiven  $90^\circ$ -Impuls die halbe Echozeit abgewartet und dann ein neuer  $180^\circ$ -Impuls gesendet. Die Sequenz ist zeitaufwändig aber unempfindlich gegen Feldinhomogenitäten und ergibt eine sehr gute Bildqualität.

#### 1.2.1.5.2 GE-Sequenz

Die GE-Sequenz stellt die Basis für die Phasenkontrast-Sequenzen dar und zeichnet sich dadurch aus, dass nur die Gradientenspulen zur Erzeugung des Echos verwendet werden. Der zeitintensive  $180^\circ$ -Impuls entfällt, wodurch eine schnelle Bilderzeugung möglich wird und die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte gering ist. Im Vergleich zu SE-Sequenzen, ist der Gewebekontrast geringer und die Störanfälligkeit gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten höher.

#### 1.2.1.5.3 MPRAGE-Sequenz

Die MPRAGE-Sequenz (3D magnetization prepared rapid acquisition gradient-echo Sequenz) ist eine T1 gewichtete 3D-Erweiterung der Turbo-Flash-Technik. Turbo-Flash bedeutet, dass die restliche Quermagnetisierung vor jeder neuen Akquisition durch Impulse absichtlich zerstört (gespoilt) wird, um

Mischkontraste zu vermeiden. Sie wird in der Klinik insbesondere bei der Untersuchung des Gehirns angewandt und ist sensitiv für strukturelle Veränderungen.

#### 1.2.1.5.4 FLAIR-Sequenz

Der FLAIR-Sequenz (Fluid Attenuated IR) liegt eine IR-Sequenz zu Grunde, bei der zu Beginn ein  $180^\circ$ -Impuls gesendet wird. Die Zeit, die nun bis zum Einstrahlen des  $90^\circ$ -Impulses vergeht, nennt man Inversionszeit (TI). Es wird eine lange TI gewählt, so dass das Liquorsignal unterdrückt wird und Signale aus dem Hirngewebe hervortreten.

#### 1.2.1.5.5 TOF MRV

In der time-of-flight-Technik (TOF) werden fließende Spins dargestellt. Der Kontrast gegenüber stationärem Gewebe kommt durch eine rasche Folge von Anregungsimpulsen zustande, die die Messschicht aufsättigen, so dass sie wenig bis kein Signal mehr gibt. Neu einfließende Spins aus einer angrenzenden Schicht bringen Signal mit, was „inflow-Effekt“ genannt wird.

Mittels Maximaler-Intensitätsprojektions-Technik (MIP, maximum intensity projection) wird nachträglich ein räumlicher Eindruck der Gefäße erzeugt. Bei diesem mathematischen Verfahren wird das Datenvolumen mit einem Satz von Projektionsstrahlen durchsetzt, entlang deren Verlauf die Intensität analysiert wird und letztendlich nur der Maximalwert der Intensität in die Projektionsebene übernommen wird. Im Falle der TOF MRV (MR-Venographie) wird nur noch der Gefäßverlauf dargestellt, das Bild entspricht dann einem 3D Volumendatensatz, ohne dass Kontrastmittelanwendung notwendig ist.

Vgl.: [89, 90, 94-98]

#### 1.2.1.6 Bildqualität

Zur Beschreibung des Bildkontrastes verwendet man Signalintensitäten (hell = hyperintens = signalreich, dunkel = hypointens = signalarm). Jedes zweidimensionale Pixel, enthält die Information aus einem dreidimensionalen Voxel und erhält eine Signalstärke, die in einen Grauwert kodiert wird. Je kleiner ein Voxel, desto höher ist die Auflösung, was in Abbildung 8 zu sehen ist. Die Signalintensität ist abhängig von gewebespezifischen Parametern (Protonenzahl, T1 und T2), von der Parameterwahl (TR, TE, FA) und vom gewählten Sequenztyp.

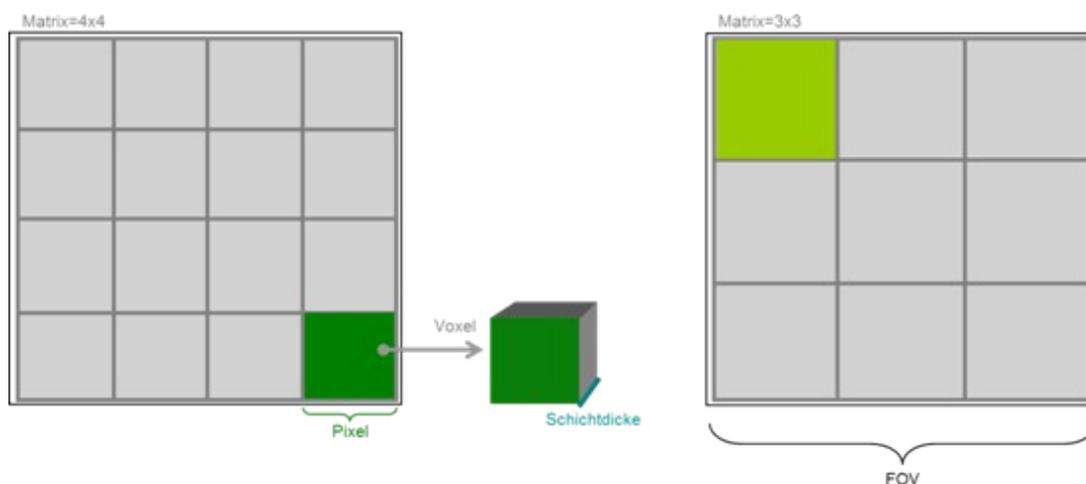


Abbildung 8: Bildqualität der MRT.

Jedes Pixel, als Quadrat eines Rasters (Matrix), das das Field-of-view (FOV, Bildausschnitt) gliedert, erhält eine Signalstärke, die in einen Grauwert kodiert wird. **Rechts:** Die Verkleinerung der Matrix bei konstantem FOV ergibt größere Pixel und damit eine geringere Ortsauflösung. Eigene Darstellung.

Die Bildqualität wird durch Bildrauschen gestört, das in SNR (Signal-to-Noise-Ratio) angegeben wird. Es kommt durch Inhomogenitäten im Magnetfeld oder Bewegungen des Patienten zustande, wird durch gewählte Bildparameter wie Schichtdicke oder FOV bestimmt und ist proportional zu  $B_0$ . Mobile Spulen erhöhen das SNR. Sie können sowohl dem Einstrahlen des Frequenzimpulses, als auch dem Empfangen des MR-Signals dienen.

Das Signal ist umso besser, je näher und umschließender man sich am darzustellenden Gebiet befindet. In dieser Arbeit wurden Phased-Array-Spulen verwendet, die Voraussetzung für die Parallele Bildgebung (PAT, parallel acquisition technique) sind. Sie bestehen aus mehreren einzelnen Oberflächenspulen, Elementen genannt, die in Serie oder parallel geschaltet sind. Die parallele Datenakquisition bringt für die dynamische Bildgebung den Vorteil der Messzeitverkürzung und der hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung. Das Untersuchungsergebnis der MR-Angiographie ist in besonderem Maße von einer guten SNR und der erreichbaren Ortsauflösung abhängig.

Vgl.: [\[89, 94, 95, 97\]](#)

## 1.2.2 Grundlagen der Methode MRICP

### 1.2.2.1 Das kraniospinale Fluss-Volumen-Modell

Die Basis der Methode MRICP ist das kraniospinale Fluss-Volumen-Modell nach Alperin [\[99\]](#), abgebildet in Abbildung 9 links, in Kombination mit der Monro-Kellie-Hypothese. Das Modell besteht aus dem knöchernen Schädel als Hohlraumbegrenzung mit dessen Inhalt aus Hirngewebe, Blut und Liquor. Zu diesem Raum gibt es einen arteriellen Zufluss, einen venösen Abstrom und zudem einen vertikal oszillierenden Liquorfluss im Spinalkanal. Dies sind die volumen-, und druckbestimmenden Momente in diesem System. Die Monro-Kellie-Doktrin besagt hierbei, dass das intrakranielle Volumen stets gleich sein muss, um den intrakraniellen Druck konstant zu halten. [\[100-104\]](#) Aus dieser Hypothese und der Annahme, dass der Inhalt des Schädels im physiologischen Sinne nicht komprimierbar und der Schädelknochen nicht dehnbar ist, ergeben sich die folgenden Volumenverschiebungen und Druckänderungen während jedes Herzzyklus.

Durch den pulsatilen Charakter des Blutflusses übersteigt der arterielle Einstrom den venösen Ausstrom in der Systole kurzzeitig und es ergeben sich innerhalb eines Herzschlages geringe zyklische Änderungen des intrakraniellen Volumens. Durch den kurzzeitigen Volumenanstieg von ca. 0,5 - 1 ml ergibt sich ein vorübergehender intrakranieller Druckanstieg, der den Liquorfluss nach kaudal durch das Foramen magnum entlang des Spinalkanals bedingt. Ein stärkerer Druckanstieg wird verhindert. Während der Diastole kehrt sich das Flussverhältnis um, der venöse Ausstrom übersteigt den arteriellen Einstrom und der Liquor fließt ins Kranium zurück. Über den gesamten Zeitraum eines Herzzyklus bleibt das intrakranielle Flüssigkeitsvolumen und damit das mittlere intrakranielle Gesamtvolumen konstant. Graphisch ist das dargestellt in Abbildung 9 rechts.

Vgl.: [\[99, 100, 105-108\]](#)

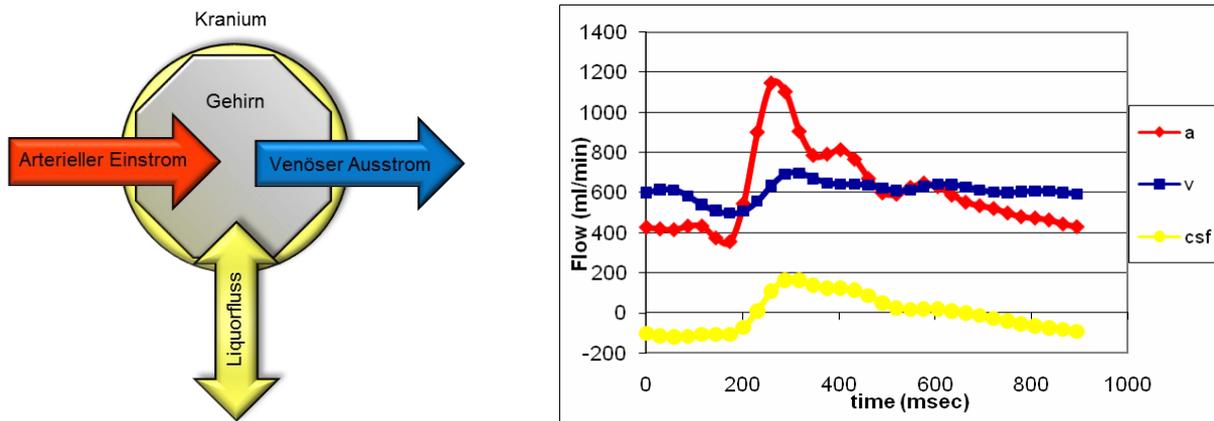


Abbildung 9: Modell der kraniospinalen Kompartimente und deren Flüsse.

Als Basis der Methode MRICP. **Links:** Kranium (knöcherner Schädel), arterieller Einstrom (a, rot), venöser Ausstrom (v, blau) und Liquorfluss (csf, gelb). **Rechts:** Die resultierenden Flusskurven der drei transkranialen Flüsse während eines Herzzyklus. Eigene Darstellung.

### 1.2.2.2 Phasenkontrastangiographie

Die Phasenkontrastangiographie (Phase-Contrast-Angiography, PCA) ist neben der TOF-Angiographie die zweite nichtinvasive MR-Angiographietechnik. In der vorliegenden Arbeit wurde die PC-Technik als Grundlage der zervikalen Blutfluss- und Liquorflussmessung genutzt. Eine Beispielaufnahme ist in Abbildung 10 zu sehen. Die PCA nutzt flussinduzierte Phasenänderungen der Transversalmagnetisierung zur Bildgebung, die gemäß der Larmorbeziehung auftreten wenn Spins sich entlang von Magnetfeldgradienten bewegen.

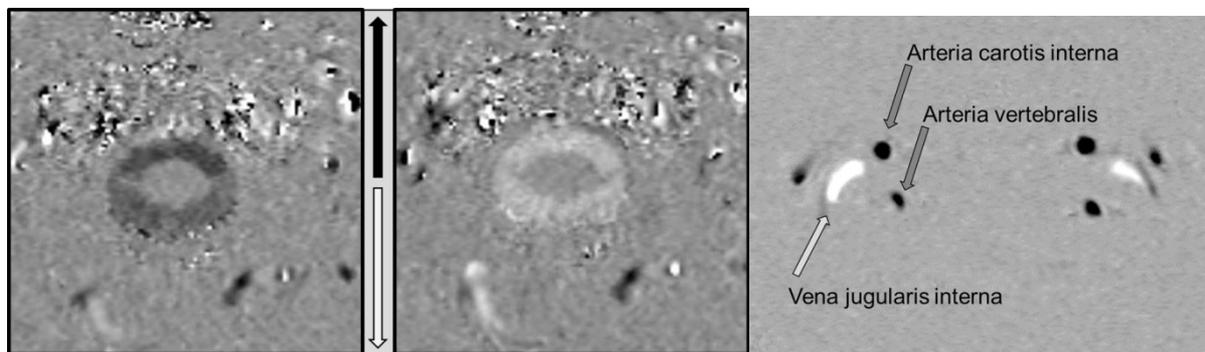


Abbildung 10: Phasenkontrastaufnahmen aus der vorliegenden Arbeit.

**Links und Mitte:** Pulsierende Liquorflussdarstellung im Spinalkanal in Aufnahmen mit langsamer Flusskodierung. Schwarz ist Fluss nach kranial. Weiß ist Fluss nach kaudal. **Rechts:** Blutflussdarstellung in den Halsgefäßen durch Kodierung für schnellere Geschwindigkeiten. Schwarz stellt arteriellen Fluss nach kranial dar (rote Pfeile). Weiß dargestellt ist venöser Fluss nach kaudal (blauer Pfeil).

Es handelt sich um GE-Sequenzen mit möglichst kurzer TE (5 - 10 ms). Das Gewebe wird durch einen zusätzlichen bipolaren Gradientenimpuls während TE für Flusseffekte empfindlich gemacht. Richtung und Stärke des Gradienten können gewählt werden, wodurch die zu messende Flussrichtung und Flussgeschwindigkeit wählbar sind. Der Impuls besteht aus zwei Impulsteilen entgegengesetzter Polarität gleichen Betrages. Auf einen stationären Spin ist die Auswirkung des bipolaren Impulses vernachlässigbar, da die Impulsteile sich aufheben. Bei Spins in Bewegung

hingegen, wird die Phasenänderung der ersten Impulshälfte nicht vollständig kompensiert, da sie eine Ortsänderung innerhalb des Gradientenfeldes vollzogen haben. Die resultierende Änderung des Phasenwinkels ist vom zurückgelegten Weg und damit von dessen Geschwindigkeit abhängig. Graphisch veranschaulicht ist dies in Abbildung 11, inklusive der Berechnung der flussinduzierten Phasenverschiebung  $\Phi_v$ . Die Geschwindigkeit kann aus der vorgegebenen Impulsstärke und der gemessenen Phasenverschiebung berechnet werden. Sie wird im Bild kodiert und zur Flussquantifizierung herangezogen.

Soll ein Gefäßsystem unabhängig von der Flussrichtung dargestellt werden, werden insgesamt vier Messungen benötigt. Drei flusssensitive Aufnahmen (, , ) entlang der drei Raumachsen, sowie eine flusskompensierte Referenzmessung (). Daraus werden durch Subtraktion () die Geschwindigkeitskomponenten der drei Raumachsen ermittelt und daraufhin durch vektorielle Addition die mittlere Geschwindigkeit  $v$  berechnet:

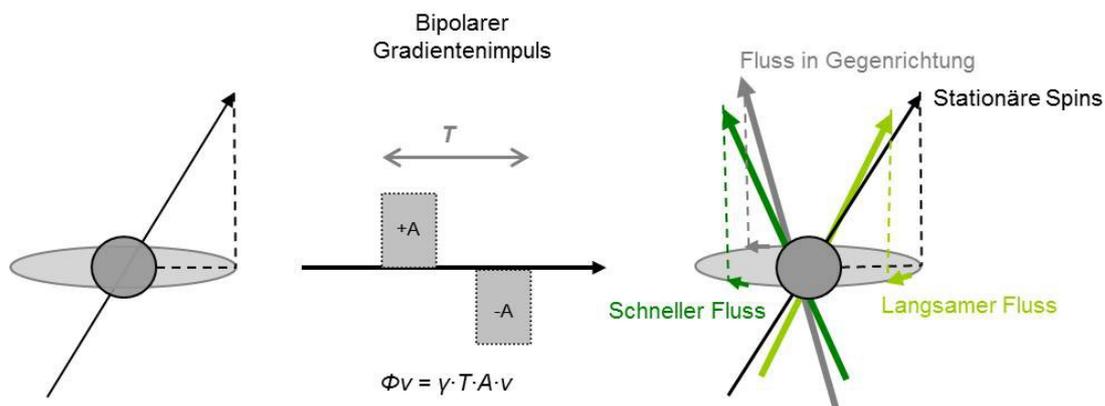


Abbildung 11: Wirkung des bipolaren Gradientenpulses auf sich bewegende Spins.

*Spins in unterschiedlicher Phase je nach Geschwindigkeit. Stationärer Spin unverändert. Mitte: Berechnung der flussinduzierten Phasenverschiebung ; die gyromagnetische Konstante, Zeitabstand der Gradientenpulse, Zeitintegral/Fläche eines Gradientenpulses, = Flussgeschwindigkeit. Da und konstante Größen sind, folgt ein linearer Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit  $v$  und der resultierenden Phasenverschiebung. Die Geschwindigkeit lässt sich somit aus Gradientenimpulsstärke und gemessener Phasenverschiebung berechnen. Eigene Darstellung auf der Basis von [89].*

Das Signal stationärer Spins wird so unterdrückt, nur bewegte Spins werden dargestellt und Störfaktoren werden herausgerechnet. Es resultiert ein fehlerkorrigierter Datensatz. Jedes Pixel zeigt die mittlere Geschwindigkeit der an diesem Ort befindlichen Protonen eines Voxels.

Die Flussrichtung im Verhältnis zur Gradientenrichtung wird durch das Vorzeichen der Phasenänderung wiedergegeben. Ein positiver Phasenwinkel ( $0^\circ$  bis  $180^\circ$ ) wird hell dargestellt, während Fluss in die Gegenrichtung ( $0^\circ$  bis  $-180^\circ$ ) dunkel abgebildet wird. In Abbildung 12 zum Beispiel, sind die Venen dunkel, Arterien hell. Ein mögliches Artefakt nennt sich „phase aliasing“ (Aliasing) und entsteht durch schnelle Flussgeschwindigkeiten, die anstatt als positive Phasenänderung größer  $180^\circ$ , als negative Phasenänderung interpretiert werden. In Abbildung 12 wird das schnell fließende Zentrum der Arterie fälschlicherweise dunkel und damit als Fluss nach kaudal kodiert. Vermieden werden kann dieses Phänomen durch die geeignete Wahl des VENC-Parameters ( $v_{enc}$  velocity encoding). Dieser

gibt den zu erwartenden Geschwindigkeitsbereich an, für den die Messung sensitiv sein soll. Er bestimmt die Stärke des bipolaren Impulses und damit die Proportionalitätskonstante zur Berechnung der Geschwindigkeit.

Der Vorteil der PCA besteht in der Wahlmöglichkeit von Messrichtung und Messempfindlichkeit und durch geeignete Software kann zudem der Volumendurchsatz bestimmt werden. 3D-PC-Angiogramme sind jedoch sehr artefaktanfällig und zeitaufwändig und es können nicht alle Flussgeschwindigkeiten in derselben Aufnahme dargestellt werden.

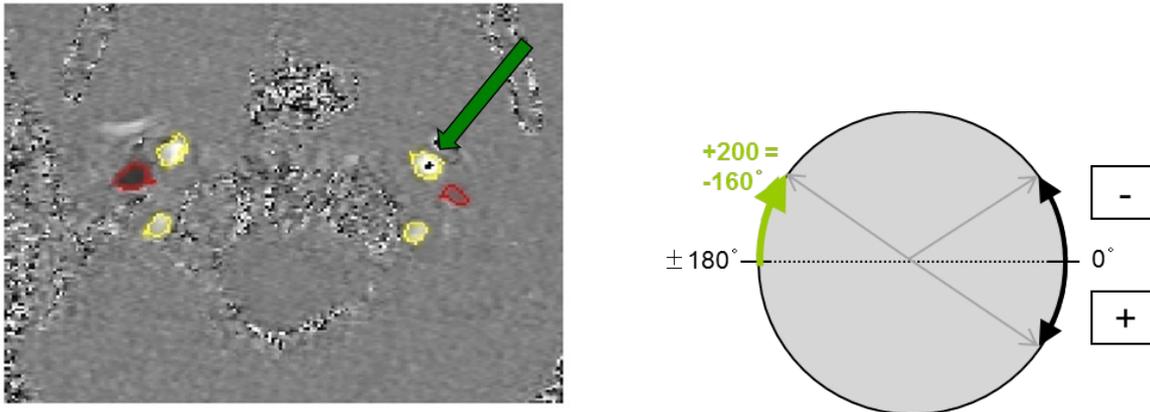


Abbildung 12: Schematische Darstellung des Aliasing.

**Links:** Schwarzer Alias im Zentrum der weiß dargestellten linken Arteria carotis interna (grüner Pfeil). Farbliche Markierung der ROI (gelb und rot) entstanden durch Nachbearbeitung der Bilder. **Rechts:** Farbumschlag durch Aliasing. Auf dem Kreis liegen  $+200^\circ$  und  $-160^\circ$  an der gleichen Stelle. Dem Pixel wird eine falsche Farbkodierung zugeordnet, da es als Fluss mit negativem Vorzeichen, also in die Gegenrichtung interpretiert wird. Eigene Darstellung auf der Basis von [89].

Die CINE PCA ist eine spezielle Form der Phasenkontrastangiographie, bei der die Aufnahmen in Abstimmung zum Herzrhythmus erstellt werden, indem die Messung mit dem EKG des Probanden synchronisiert wird (ECG-gating). Die R-Zacke des QRS-Komplexes wird vom Tomographen als Referenz verwendet. Die Datenerfassung kann sowohl in einer bestimmten Herzphase starten (prospective gating), oder nachträglich einer Herzphase zugeordnet werden (retrospective gating). So entstehen zeitaufgelöste Geschwindigkeits- und Flussprofile. In der vorliegenden Arbeit wurde das retrospektive Gating benutzt. Kann der Tomograph den EKG-Trigger nicht konstant finden, z.B. bei inkonstanter Herzfrequenz, entsteht ein Pulsationsartefakt.

Die CINE PCA zählt zu den genauesten und verlässlichsten Methoden der nichtinvasiven Bestimmung von Flussprofilen in vivo. Ihr Vorteil ist besonders die Messung von pulsatilen Flüssen, wie Blutfluss und Liquorfluss. Die Messgenauigkeit bei retrospektiver Synchronisation entspricht derer von konstantem Fluss. Die Daten, die die CINE PCA liefert, insbesondere die örtliche und zeitliche Auflösung von Flüssen, können nicht mit anderen MR-Methoden gewonnen werden.

Vgl.: [89, 94, 95, 98, 100, 109-113]

### 1.2.2.3 Bestimmung des kraniellen Blut- und Liquorflusses

Mittels CINE Phasenkontrastaufnahmen werden die Flussgeschwindigkeiten der einzelnen Gefäße gemessen und im Anschluss digital weiter bearbeitet. Ein Herzzyklus wird in 32 Zeitintervalle unterteilt, von dem jeweils eine Aufnahme angefertigt wird. Die Volumenflussrate (ml/min) im jeweiligen

Kompartiment für jedes Zeitintervall, ergibt sich durch Integration der Flussgeschwindigkeit im Lumenquerschnitt über die Zeit. Daraus ergibt sich das Flussdiagramm in Abbildung 9. Die Messpositionen, die in Abbildung 13 zu sehen sind, sind nah am Kranium gewählt. [107]

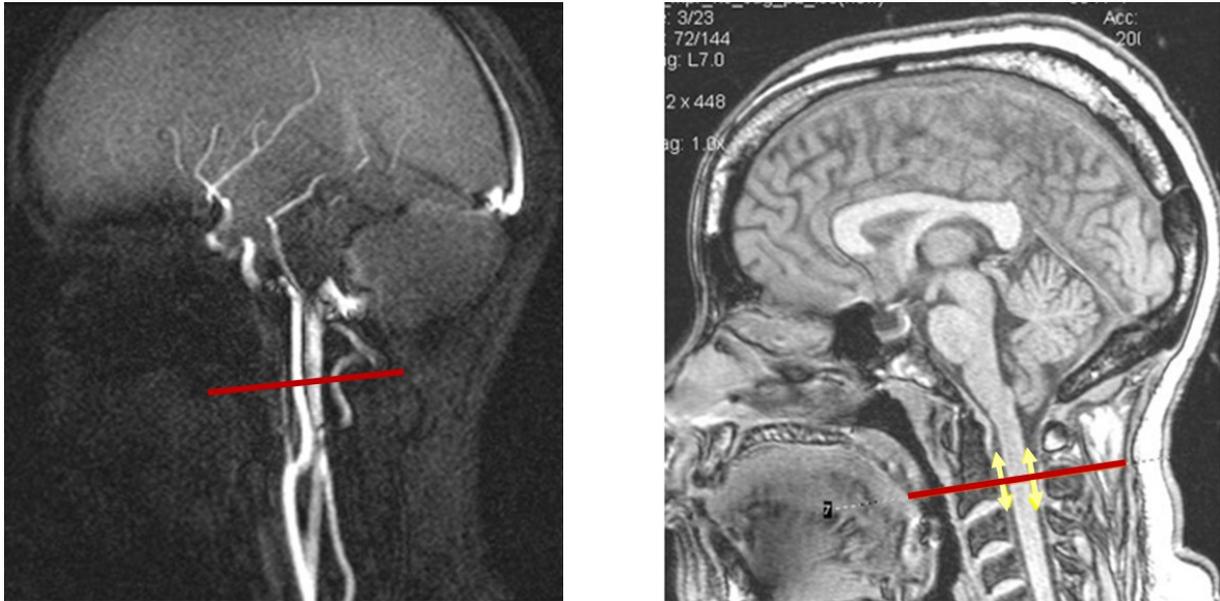


Abbildung 13: Einstellung der Messhöhe für PC-Aufnahmen.

*Aufnahmen aus der vorliegenden Arbeit. **Links:** Für die Blutflussmessung: Einstellung anhand der A carotis interna, distal der Bifurkation innerhalb der Pars cervicalis und der A. vertebralis proximal der Atlasschleife. **Rechts:** Für die Liquorflussmessung auf Höhe des zweiten Halswirbels Axis (C2) bei parallelem Verlauf der Spinalkanalwände. Zu beachten ist ein senkrechter Anchnitt der zu messenden, parallel verlaufenden Lumina, um möglichst einen exakten Querschnitt der Gefäße mit laminaren Flüssen entlang des Magnetfeldgradienten anzutreffen.*

Durch Subtraktion der Volumenflussraten zu jedem Zeitpunkt (Einflussrate – Ausflussrate) berechnet sich die resultierende, transkranielle Nettovolumenflussrate, die in Abbildung 14 links zu sehen ist. Um eine korrekte Subtraktion zu erreichen müssen die Phasenkontrastaufnahmen mit identischen Pulsfrequenzen aufgezeichnet sein.

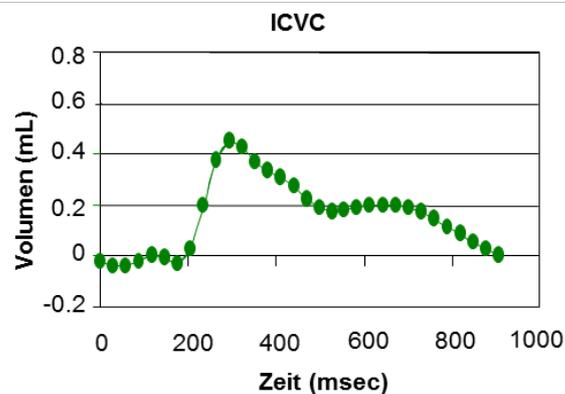
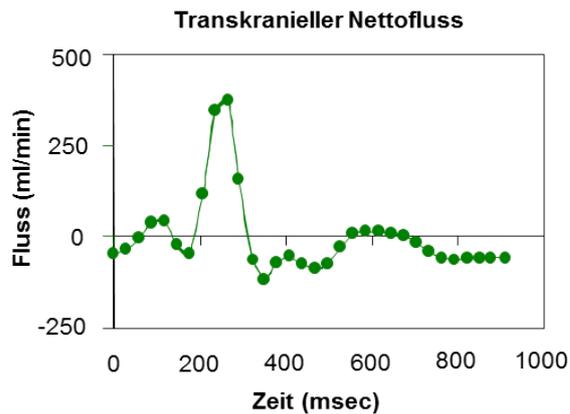


Abbildung 14: Transkranieller Nettofluss und ICVC.

**Links:** Transkranielle Nettovolumenflussrate für einen Herzzyklus. Durch Integration über die Zeit erhält man die Graphik rechts. **Rechts:** ICVC zu jedem der 32 Messzeitpunkte. Eigene Darstellung auf der Basis von [100].

Die intrakranielle Volumenänderung innerhalb eines Herzzyklus errechnet sich durch eine weitere Integration der transkraniellen Netto-Volumen-Flussrate über die Zeit. Dieses  $dV$  wird auch ICVC (Intracranial Volume Change) genannt, stellt einen wichtigen Parameter für die folgende Mitteldruckberechnung dar und wird in folgender Gleichung beschrieben:

Hierbei ist  $Q$  die Volumenflussrate für den arteriellen (A) und den venösen (V) Blutfluss und den Liquorausstrom (L) durch das Foramen magnum und  $t$  ein Zeitpunkt innerhalb der Periode eines Herzzyklus  $T$ . Graphisch dargestellt ist das ICVC in Abbildung 14 rechts.

Vgl.: [100, 107, 114-116]

#### 1.2.2.4 Intrakranieller Druck und Compliance

Durch die Volumenerhöhung ergibt sich eine vorübergehende Druckerhöhung. Das Geschwindigkeitsprofil des Liquorflusses wird äquivalent zum beschriebenen Blutfluss erstellt. Durch

zeitliche und örtliche Ableitung der Liquorflussgeschwindigkeit kann der Liquordruckgradient im pulsatilen Liquorfluss berechnet werden. Die inkompressible, visköse Eigenschaft des Liquors und dessen annähernd laminare Strömung in einem Rohr, erlaubt die Anwendung der Navier-Stokes-Gleichung [117]:

ist hierbei der Druckvektor, die Flüssigkeitsdichte, der Geschwindigkeitsvektor, die Viskosität und die Zeit. Der Nabla-Operator gibt an, dass es sich um einen Gradienten in einem dreidimensionalen Vektorfeld handelt. Die Gleichung gibt Druck und Geschwindigkeit von Strömungen als Funktion von Ort und Zeit an. Wobei der erste Term auf der rechten Seite die Massenkraft und der zweite Term den viskösen Verlust beschreibt. Der resultierende Druckgradientenverlauf für die Zeitintervalle eines Herzzyklus ist in Abbildung 15 links grafisch dargestellt.

Vgl.: [100, 114, 115, 117-120]

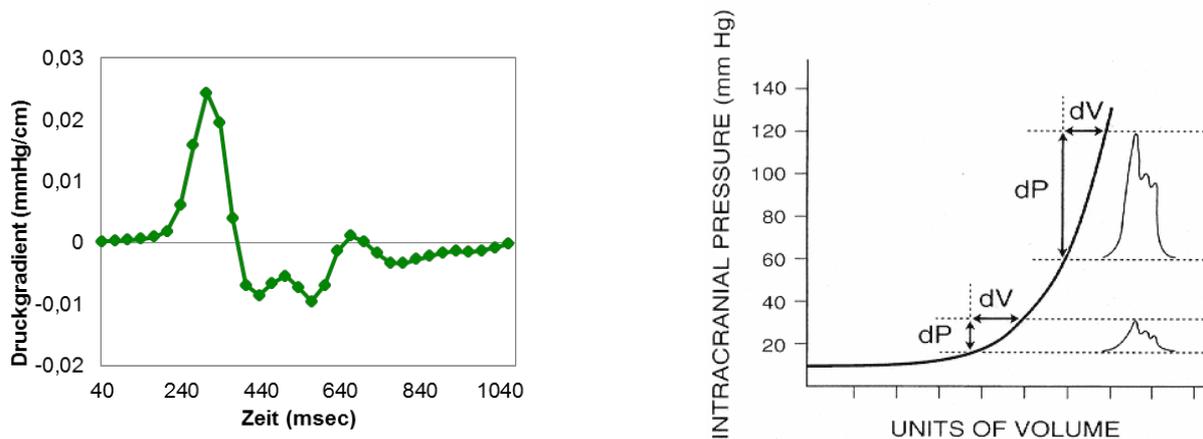


Abbildung 15: Intrakranieller Druckgradient und ICP.

**Links:** Druckgradient während eines Herzzyklus. **Rechts:** Intrakranielle Druck-Volumen-Kurve [100, 121]

Die intrakranielle Druckänderung während eines Herzzyklus  $dP$  wird nun vom Liquordruckgradienten über die lineare Beziehung der beiden Parameter abgeleitet, die durch Computersimulationen, Flussmodelle und Untersuchungen mit nichthumanen Primaten studiert wurde. [115, 116] Der mittlere intrakranielle Druck und das Volumen korrelieren beim Menschen auf der Basis einer monoexponentiellen Funktion, der sogenannten Elastance-Kurve. [100, 102, 115, 121-126] Sie ist in Abbildung 15 rechts zu sehen und zeigt die Abhängigkeit des mittleren ICP von der Druckänderung ( $\Delta P$ ) durch Volumeninjektion ( $\Delta V$ ) bekannter Menge in den Liquorraum. Der magnetresonanztomographisch gewonnene ICP ist das nichtinvasive Analogon zu diesem Volumen-Druck-Antworttest.

Der mittlere ICP ergibt sich aus dem intrakraniellen Gesamtvolumen  $V$  (Gewebe + Blut + Liquor), dem Druckkoeffizienten  $P_1$  und einem konstanten Elastance-Koeffizienten  $E_1$ :

Wird diese Funktion abgeleitet, ergibt sich der Ausdruck:

Die Druckänderung aufgrund der Volumenänderung wird als Elastance  $dP/dV$  oder Steifheit eines Gewebes definiert. In diesem Fall des Hirngewebes. Die Methode MRICP bestimmt also die Elastance des Systems und leitet daraus den ICP ab. Für  $dV$  und  $dP$  wird jeweils die maximale Amplitude zwischen höchstem und niedrigstem Wert innerhalb eines Herzzyklus verwendet. Bei niedrigem Ausgangsdruck ist das Verhältnis  $dP/dV$  klein, während es bei hohem Ausgangsdruck groß ist. Die Elastance ist folglich eine lineare Funktion des Hirndrucks. Sie determiniert die Änderung des Drucks mit jedem Herzschlag. Ihr reziproker Wert  $dV/dP$  wird als Compliance (ICC, Intracranial Compliance) oder Dehnbarkeit des Gewebes bezeichnet.

Vgl.: [\[100, 102, 107, 108, 115, 125, 127\]](#)

#### 1.2.2.5 Validierung der Methode

Die Methode MRICP entspringt der Idee, die Liquorpulsation, die bereits 1943 diskutiert wurde [\[128\]](#) zu verstehen. Ab 1980 wurde sie mittels dynamischer MR-Bildgebung untersucht. [\[129-132\]](#) Alperin et al. führten dies weiter und entwickelten durch Kombination von Blut- und Liquorflussmessungen, die nichtinvasive Messung des ICP. Sie zeigten 1996, dass der transkranielle Nettoblutfluss pro Herzschlag den oszillatorischen Liquorfluss antreibt und bestätigten damit die These von Enzmann et al. [\[99, 106\]](#)

Die Validität der MR-abgeleiteten ICVC konnte durch Studien mit Patienten vor und nach Kranioplastie [\[100\]](#) und an einem kraniospinalen Flussphantom [\[133\]](#) überprüft werden. Die zunächst hohe Variabilität bei Messungen am Menschen [\[100, 115\]](#), konnte durch den Einsatz der Dual-Akquisitionstechnik [\[134\]](#) und die Auswertemethode „Pulsatility Based Segmentation“ (PUBS) verbessert werden. [\[135\]](#) Die Sensitivität wurde durch wiederholte Messungen an gesunden Menschen bestätigt [\[100, 115\]](#) und durch den Ausschluss falsch-negativer Messungen durch Untersuchung von Patienten mit chronisch erhöhtem ICP verifiziert. [\[115\]](#) Der MR-abgeleitete gesamte arterielle Einstrom ins Kranium (TCBF) liegt innerhalb der Norm. [\[100, 136\]](#) An nichthumanen Primaten, deren anatomische und flusssynamische Verhältnisse und Herzfrequenz ähnlich dem des Menschen sind, konnte die Korrelation zwischen invasiven und nichtinvasiven Messwerten gezeigt werden. Im Tierexperiment und in computergestützten Flusssimulationen wurde durch Druckmanipulation die lineare Beziehung zur monoexponentiellen Druck-Volumen-Kurve bestätigt. [\[115, 127\]](#) Später konnten die Ergebnisse durch Untersuchung von Patienten mit intraventrikulären Kathetern bestätigt werden. [\[115\]](#)

MRICP findet bereits bei verschiedenen Fragestellungen Anwendung: 2004 wurde erstmals die Rolle der ICC für die Pathophysiologie der Chiari Malformation aufgezeigt. [\[100, 137\]](#) 2005 wurde der Effekt des Körperlagewechsels für den kranialen Blutfluss und ICP untersucht und die präferierte venöse Drainage über die Jugularvenen im Liegen bestätigt. [\[100, 116\]](#) Untersuchungen verschiedener Probandenkollektive tragen zur Weiterentwicklung der Methode bei und erbringen Einblicke in unbekannt pathophysiologische Vorgänge z.B. von ehemaligen Frühgeborenen,

Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma und mit Multipler Sklerose oder zervikalen arteriovenösen Malformationen. [138-141]

Die Anwendungsmöglichkeiten sind jedoch begrenzt, da es sich um eine Momentaufnahme handelt. Diagnostische Tests und Verlaufskontrollen sind möglich, nicht jedoch ein kontinuierliches Monitoring, wie es in der Intensivmedizin benötigt wird. [100] Des Weiteren kann nicht jeder Patient im MRT untersucht werden, zum Beispiel Patienten mit Klaustrophobie oder Metallteilen im Körper. Für kognitiv eingeschränkte Patienten oder Kinder kann die starre Lagerung eine Durchführung unmöglich machen. Auch die hohen Kosten der Untersuchung und der hohe Zeitaufwand müssen im Einzelfall abgewägt werden.

### 1.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

An Migräne leiden ca. 11% aller Menschen und die Inzidenz ist zunehmend. Sie gehört laut WHO zu den belastendsten Erkrankungen mit enormen ökonomischen und gesellschaftlichen Folgen und hoher Belastung der Gesundheitssysteme. Dennoch ist ihre Pathophysiologie nach wie vor nur in Teilen bekannt und keinem einzelnen Entstehungsmechanismus zuzuordnen. Seit Jahrzehnten werden die vaskuläre Theorie und die Rolle der Vasodilatation bei der Migräneentstehung kontrovers diskutiert. Die Rolle des kraniellen Blut- und Liquorflusses und des intrakraniellen Drucks konnte jedoch noch nicht abschließend geklärt werden. Der Schwerpunkt der Untersuchungen lag bisher auf den Arterien und insbesondere auf den intrakraniellen Gefäßen.

In der vorliegenden Arbeit wurden extrakranielle Blut- und Liquorflussparameter von Migränepatienten mit derer gesunder, alters- und geschlechtsgemachter Probanden verglichen. Gewählt wurde hierfür erstmals die neue nichtinvasive Methode der magnetresonanztomographischen MRICP (Magnetic Resonance Intracranial Pressure). Sie bietet durch Phasenkontrastaufnahmen die Möglichkeit zur simultanen Messung von venösem und arteriellem transkraniellem Fluss, Liquorfluss und des intrakraniellen Drucks. Die Daten wurden im Hinblick auf folgende Fragestellungen ausgewertet:

- Gibt es einen Unterschied des extrakraniell gemessenen arteriellen Gesamteinstroms oder des gesamtvenösen Abflusses zwischen Migränepatienten im interiktalen Intervall und gesunden Kontrollprobanden? Ergibt sich ein signifikanter Unterschied einzelner Gefäße oder Kompartimente zwischen den Vergleichsgruppen?
- Unterscheidet sich der intrakranielle Druck von Migränepatienten im interiktalen Intervall im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden signifikant?
- Zeigen sich im intraindividuellen Vergleich selbiger Parameter signifikante Unterschiede zwischen dem interiktalen Intervall und der Migräneattacke?
- Wie sind die Ergebnisse im Kontext der aktuellen Erklärungsmodelle zur Pathophysiologie der Migräne einzuordnen, insbesondere im Hinblick auf die vaskuläre Hypothese, die Vasodilatation und das venöse System? Können neue Erkenntnisse auch im Vergleich zu anderen neurologischen Erkrankungen gewonnen werden?

Mit den Antworten auf diese Fragen kann ein Beitrag zum besseren Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge der Migräneerkrankung geleistet werden. Besonders die Frage nach

den Vorgängen an den intrakraniellen Gefäßen und die vaskuläre Hypothese werden stetig diskutiert. Der Blickwinkel auf die extrakraniellen Gefäße kann hier Antworten bergen und möglicherweise in Zusammenschau mit den in letzter Zeit vertieft untersuchten biochemischen Vorgängen bei der Migräne in Verbindung gebracht werden. Neue Erkenntnisse der Physiologie und Morphologie können auch zu Neuerungen von Therapiemaßnahmen und dem Verständnis dieser beitragen. Hierbei sind auch Untersuchungen während einer Migräneattacke von entscheidender Bedeutung. Die Datenerhebung während einer Attacke ist bisher spärlich und beschränkt sich, aufgrund der Schmerzbelastung und der körperlichen Einschränkungen durch Begleiterscheinungen, hauptsächlich auf die klinisch notwendigen Daten in der Akutsituation. Eine MRT-Aufnahme bietet in diesem Fall eine relativ schonende Untersuchungsmöglichkeit, auch für Kinder und Jugendliche. Im Vergleich zu bisher häufig verwendeten und diskutierten dopplersonographischen Methoden bietet sich hier eine weitere Möglichkeit der Referenzuntersuchung.

Die neue Methode der MRICP hat zudem die besondere Möglichkeit den intrakraniellen Druck zu bestimmen, der sonst nur unter invasiven Bedingungen gemessen werden kann. Die Frage nach dem Verhalten des intrakraniellen Drucks bei Migränepatienten konnte bisher nicht ausreichend untersucht werden, da invasive Maßnahmen überwiegend für intensivmedizinische Fragestellungen, bei hohem Leidensdruck oder klinisch kritischer Situation durchgeführt werden. Es kann hier ein wichtiger Beitrag für die Wissenschaft geleistet werden, nicht nur zur Erkenntnisgewinnung bei Migränepatienten, sondern bei einer Vielzahl von Fragestellungen, die mit dem intrakraniellen System in Verbindung stehen. Der Vergleich mit anderen Erkrankungen, wie z.B. Multiple Sklerose oder Schädelhirntrauma, kann auch für diese wertvollen Wissenszuwachs erbringen. Die Datenerhebung dient auch zur Methodenimplementierung und damit Schaffung von neuen wissenschaftlichen Möglichkeiten am Standort.

Insgesamt ist eine Erweiterung des Wissens im Bereich der Kopfschmerzen dringend erforderlich um für Betroffene, Fachpersonal, das Gesundheitssystem, die Wissenschaft und die Gesellschaft in Zukunft Verbesserungsmöglichkeiten entwickeln zu können.

## 2 Methodik

Das Einverständnis der zuständigen Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München zur vorliegenden Studie lag vor. In dieser klinisch-experimentellen Fall-Kontroll-Studie wurden im Zeitraum von März 2008 bis November 2010 Migränepatienten und gesunde Kontrollprobanden mittels Magnetresonanztomographie untersucht. Eine Untergruppe der Migränepatienten wurde zweimal untersucht; zunächst im kopfschmerzfreien Intervall und ein zweites Mal während einer Kopfschmerzattacke. Alle erhobenen MR-Datensätze wurden im Anschluss analysiert und statistisch ausgewertet. Alle Teilnehmer erhielten einen Anamnesefragebogen. Migränepatienten, die eine Kopfschmerzmessung hatten erhielten zusätzlich einen Kopfschmerzfragebogen.

### 2.1 Kollektiv

#### 2.1.1 Rekrutierung von Patienten und Probanden

Migränepatienten wurden zum einen in der Kopfschmerzambulanz der neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) im Klinikum Großhadern vom betreuenden Neurologen angesprochen. Zum anderen wurde durch eine Ausschreibung im Intranet des Klinikums und durch Aushänge im Klinikum auf die Studie aufmerksam gemacht.

Von ursprünglich 96 Migränepatienten, die Interesse an einer Teilnahme an der Studie zeigten, konnten 49 Patienten mit Migräne untersucht werden. 47 Personen konnten nicht eingeschlossen werden, da die Migränediagnosekriterien nicht eindeutig erfüllt waren, sie eine Unterform der Migräne hatten, oder MR-bedingte Ausschlusskriterien vorlagen. Von den in die Studie eingeschlossenen 49 Studienteilnehmern waren 13 männlich (26,5%) und 36 weiblich (73,5%). Sieben Patienten aus dieser Gruppe wurden sowohl im kopfschmerzfreien Intervall als auch während einer Kopfschmerzattacke untersucht.

Zu jedem der auswertbaren Datensätze von Migränepatienten wurde ein Kontrolldatensatz eines gesunden, in Alter und Geschlecht übereinstimmenden Vergleichsprobanden erhoben. Die gesunden Probanden wurden ebenfalls mittels Ausschreibung im Intranet des Klinikums und durch Aushänge im Klinikum auf die Studie aufmerksam gemacht.

#### 2.1.2 Einschlusskriterien

##### 2.1.2.1 Einschlusskriterien für Patienten mit Migräne

Zu den Einschlusskriterien gehörte das Vorliegen einer Migräne mit oder ohne Aura gemäß der Klassifikation der IHS. Diese sollte bereits vor Studienteilnahme von einem Neurologen diagnostiziert worden sein. Die Diagnosekriterien, die bereits in Kapitel Klassifikation und diagnostische Kriterien eingeführt wurden, wurden anhand des Anamnesefragebogens abgefragt und unter Mithilfe eines Neurologen verifiziert. Der Fragebogen ist im Anhang Anamnesefragebogen – Klinische Vorgeschichte Anamnesefragebogen – Allgemeiner Teil einzusehen. Im Einzelnen wurden folgende Punkte erfragt:

- Die Gesamtzahl der bisher stattgefundenen Attacken mit deren durchschnittlicher
- Dauer

- Die Charakteristika des Schmerzes; einseitig, pulsierend, pochend, mit Herzschlag verändernd
- Die Schmerzintensität auf einer Schmerzskala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkster vorstellbarer Schmerz):
  - Grad 1 – 2: „milder“ Schmerz
  - Grad 3 – 6: „mittlerer“ Schmerz
  - Grad 7 – 10: „starker“ Schmerz
- Die Schmerzverstärkung durch körperliche Routinearbeit oder das Vermeiden dieser Aktivitäten aufgrund des Schmerzes
- Das Auftreten von Begleitsymptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Ruhe- und Schlafbedürfnis, Lärmüberempfindlichkeit, Lichtüberempfindlichkeit und Geruchsempfindlichkeit
- Das Vorliegen von Vorerkrankungen, insbesondere neurologische Erkrankungen und Schädelhirntraumata, zum Ausschluss von sekundärem migräneartigem Kopfschmerz

Zur Einteilung einer *Migräne mit Aura* oder einer *Migräne ohne Aura* wurde nach dem Auftreten begleitender neurologischer Symptome gefragt. Diese wurden zur Auswahl aus Sehstörungen, Gefühlsstörungen und Sprechstörungen vorgegeben und zum besseren Verständnis anhand von Beispielen beschrieben. Zudem sollte die Dauer des Bestehens der Aura und ihr zeitliches Auftreten im Verhältnis zum Kopfschmerz angegeben werden, um die Aura von der Vorbotenphase abzugrenzen und die zur Diagnose vorgegebenen Zeiträume abzugleichen. Davon abgegrenzt wurden motorische Störungen, da diese ausschließlich bei einer hemiplegischen Migräne vorkommen, welche in dieser Studie nicht untersucht werden sollte. Es wurden Patienten beider Geschlechter zur Studienteilnahme eingeladen. Die obere Altersgrenze betrug 65 Jahre, die untere 17 Jahre.

#### **2.1.2.2 Einschlusskriterien für Probanden**

Eingeschlossen wurden die Vergleichsprobanden, wenn sie in Alter und Geschlecht übereinstimmend zu einem der untersuchten Migräneprobanden waren und keines der definierten Ausschlusskriterien für gesunde Vergleichsprobanden vorlag.

### **2.1.3 Ausschlusskriterien**

#### **2.1.3.1 Allgemeine Ausschlusskriterien für alle Studienteilnehmer**

Sowohl für die Migränepatienten, als auch für die gesunden Kontrollprobanden galten die MR-bedingten Ausschlusskriterien. Es durften keine metallischen Implantate im oder am Körper des zu Untersuchenden vorliegen, die nicht MR-kompatibel waren. So zum Beispiel Herzschrittmacher, intrakorporaler Defibrillator, Metallsplitters, Gefäßclips, temporärer Cavafilter, Cochleaimplantat, Insulinpumpe, frische Tätowierung im Untersuchungsgebiet oder nicht abnehmbares Piercing. Zudem durften die Teilnehmer nicht an Klaustrophobie oder einem Tinnitus leiden und es durfte keine Schwangerschaft vorliegen. Das Tragen einer Zahnspange wurde unter der laufenden Studie als Ausschlusskriterium ergänzt, da Datensätze aufgrund von Artefakten durch das Metall nicht auswertbar waren. Im allgemeinen Teil des Anamnesebogens für alle Studienteilnehmer, zu sehen im

Anhang Anamnesefragebogen – Allgemeiner Teil, wurden diese Punkte gemeinsam mit den Daten zur Person erfragt.

### **2.1.3.2 Ausschlusskriterien für Patienten mit Migräne**

Teilnehmende Patienten mit Migräne sollten an keiner weiteren neurologischen oder psychischen Erkrankung neben der Migräne erkrankt sein und es durfte in der Lebensgeschichte kein Schädelhirntrauma mit Bewusstlosigkeit aufgetreten sein. Dies wurde mittels Anamnesefragebogen am Untersuchungstag schriftlich festgehalten. Um die Migränediagnose zu bestätigen und die Verwechslung mit einer anderen oder mehrerer gleichzeitig bestehender Kopfschmerzerkrankungen zu vermeiden, wurde Folgendes ausgeschlossen:

- Sekundäre Migräne durch Ausschluss weiterer neurologischer Erkrankungen
- Dauerkopfschmerz durch Ausschluss von täglichem Auftreten und Angabe kopfschmerzfreier Intervalle
- Spannungskopfschmerz in Form von drückendem, beidseitigem Schmerz leichter bis mittlerer Intensität und keiner Verstärkung durch körperliche Aktivität
- „Kopfschmerz induziert durch Medikamente“ durch Ausschluss von Medikamenteneinnahme an  $\geq 10$  Tagen/Monat bzw. an  $> 7$  Tagen Triptane (Wirkstoff, Dosierung, Tage/Monat)
- Chronische Migräne durch Angabe der Kopfschmerztage pro Monat und Dauer ( $\geq 15$  Tage/Monat,  $> 3$  Monate)
- Clusterkopfschmerz durch Ausschluss wichtiger Merkmale, wie Unruhe und Umherlaufen, einseitiger Gesichtsschmerz und Veränderungen an Auge oder Nase

Studienteilnehmer, bei denen durch die Beantwortung aller Fragen eine weitere Kopfschmerzerkrankung nicht eindeutig auszuschließen war, die Migränediagnose nicht eindeutig gestellt werden konnte oder der Hinweis auf eine andere Unterform der Migräne bestand, wurden nicht in das Migränekollektiv integriert.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung im schmerzfreien Intervall durfte kein Kopfschmerz empfunden werden. Außerdem sollte die letzte Migräneattacke mindestens sieben Tage zurück liegen. Die Einnahme von Medikamenten, die den Blutfluss verändern, führte zum Studienausschluss. Außerdem galten weiterhin die allgemeinen Ausschlusskriterien für Patienten mit Migräne. Diese wurden nochmals überprüft, um zwischenzeitliche Änderungen auszuschließen. Für die Untersuchung während Kopfschmerzen mussten Migränekopfschmerzen bestehen. Waren diese bereits wieder abgeklungen, führte dies zum Ausschluss von der Kopfschmerzmessung.

### **2.1.3.3 Ausschlusskriterien für gesunde Vergleichsprobanden**

Die gesunden Vergleichsprobanden mussten in Alter und Geschlecht einem Migränepatienten entsprechen. Neben den allgemeinen Ausschlusskriterien führte eine aktuelle oder zurückliegende Migräneerkrankung, das Vorliegen einer anderen Kopfschmerzerkrankung oder anderen neurologischen oder psychischen Erkrankungen zum Ausschluss aus dem Vergleichskollektiv. Es durfte ebenfalls kein Schädelhirntrauma mit Bewusstlosigkeit in der Lebensgeschichte vorgefallen sein und eine regelmäßige Medikamenteneinnahme erfolgen.

## 2.2 Akquisition klinischer Daten mittels Fragebogen

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Neurologie am Klinikum Großhadern wurden ein Anamnesefragebogen und ein Kopfschmerzfragebogen erstellt. Den allgemeinen Teil des Anamnesefragebogens und den Anamnesefragebogen bezüglich der Migränediagnose und der klinischen Vorgeschichte erhielten die Teilnehmer bei der Erstuntersuchung. Den Kopfschmerzfragebogen erhielten Patienten mit Migräne bei der Kopfschmerzuntersuchung. Diese Dokumente sind im Anhang Befragungsmaterial abgebildet.

### 2.2.1 Anamnesefragebogen

Hierbei wurden die Migränediagnosekriterien und die Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt. Darüber hinaus wurden weiterführende Fragen zur Migräneerkrankung und klinischen Vorgeschichte gestellt.

#### 2.2.1.1 Migräneanamnese

Die Patienten mit Migräne sollten angeben, seit wie vielen Jahren diese Erkrankung schon bestand, ob weitere Familienmitglieder an einer Migräne leiden, wie viele Tage sie durchschnittlich im Monat von der Migräne betroffen sind, ob Triggerfaktoren für das Auslösen des Kopfschmerzes bekannt sind, welche Kopfseite überwiegend betroffen ist und welche Begleitsymptome auftreten. Außerdem wurde erfragt, ob Medikamente zur Prophylaxe und zur akuten Schmerzbekämpfung eingenommen werden und falls ja mit Angabe von Wirkstoff und Dosierung.

#### 2.2.1.2 Klinische Vorgeschichte

Neben Alter und Geschlecht wurden folgende klinische Daten von allen Teilnehmern ermittelt: Vorerkrankungen, Tabakkonsum, Größe und Gewicht. Daraus wurde der Bodymaßindex (BMI) berechnet. Der Blutdruck nach Riva-Rocci wurde bei allen Teilnehmern gemessen. Vorerkrankungen, die neben dem Freitext zur Auswahl standen waren: Hypertonus, Asthma, Diabetes, Thrombosen und Arteriosklerose. Die Einnahme von Medikamenten wurde dokumentiert und deren Relevanz bezüglich des Blutflusses und damit fraglicher Indikation zum Studienausschluss überprüft.

### 2.2.2 Fragebogen zur Untersuchung während Kopfschmerz

Der Fragebogen zur Untersuchung während Kopfschmerz (Kopfschmerzfragebogen) diente zunächst zum Ausschluss geänderter Umstände seit Erhebung des Anamnesefragebogens, wie zum Beispiel dem Auftreten neuer Erkrankungen. Des Weiteren wurden die Charakteristika des aktuellen Kopfschmerzes des Patienten erfasst. Hierbei sollten wiederum die Kriterien des Migränekopfschmerzes erfüllt sein, die in gleicher Weise abgefragt wurden, wie im Anamnesefragebogen. Zudem musste der aktuelle Kopfschmerz durch Angabe der aktuellen Schmerzstärke, des Schmerzcharakters, der Schmerzlokalisierung und der Begleitsymptome näher beschrieben werden. Angegeben werden musste auch, ob eine Aura besteht oder bestanden hat und gegebenenfalls den dabei aufgetretenen neurologischen Symptomen. Auch die bisherige Dauer der Attacke, der zeitliche Abstand zur letzten erlebten Attacke und ein eventuell bekannter aktueller Triggerfaktor sollten angegeben werden. Es musste auch eine Angabe erfolgen, ob und falls ja,

welche Medikamente in welcher Dosierung bereits vor der Untersuchung gegen die aktuelle Kopfschmerzattacke eingenommen worden waren.

In einem Diagramm war der Schmerzverlauf der aktuellen Kopfschmerzattacke zu visualisieren. Das Ziel war, den Untersuchungszeitpunkt im zeitlichen Gesamtverlauf der Attacke zu präzisieren und die Schmerzstärke in Relation zum Gesamtverlauf des Schmerzes innerhalb der aktuellen Attacke ersichtlich zu machen. Hierfür wurden in einem Zeit-Schmerz-Diagramm der Zeitpunkt und die Schmerzstärke des Schmerzmaximums im Verhältnis zur Gesamtdauer der Attacke angegeben. Außerdem wurde erfragt, ob die betreffende Attacke einer für den Patienten „typischen“ Migräneattacke entsprach. Dazu gab er nach der Attacke Rückmeldung, ob es sich um eine repräsentative Attacke handelte. Der Kopfschmerzfragebogen und ein Diagrammbeispiel eines Teilnehmers sind in Anhang Kopfschmerzfragebogen bzw. Schmerzdiagramm zu sehen.

## **2.3 Datenakquisition mittels Magnetresonanztomographie**

Die Untersuchung der Migränepatienten im kopfschmerzfreen Intervall begann im Mai 2008 und war im Juli 2010 abgeschlossen. Parallel und bis November 2010 erfolgte die Rekrutierung und Untersuchung der gesunden Vergleichsprobanden. Zur spontanen Kopfschmerzmessung konnten sich die Migränepatienten während der gesamten Studienlaufzeit bis einschließlich November 2010 melden.

### **2.3.1 Untersuchungsablauf im kopfschmerzfreen Intervall bei Migränepatienten und bei gesunden Vergleichsprobanden**

Die Untersuchungen fanden im Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München im Klinikum Großhadern statt. Die folgende Ablaufbeschreibung eines Untersuchungstermins gilt sowohl für die Migränepatienten bei der Intervalluntersuchung als auch für die gesunden Vergleichsprobanden. Der Untersuchungstermin begann mit der Aufklärung des Patienten und falls keine Volljährigkeit vorlag, auch dessen Erziehungsberechtigten. Aufgeklärt wurde über den Zweck und den Ablauf der Untersuchungen, deren Risiken und Kontraindikationen und über die Möglichkeit die Untersuchung jederzeit unterbrechen oder abbrechen zu können. Das schriftliche Einverständnis zur MR-Untersuchung, zur Teilnahme an der Studie und zur Weiterbearbeitung der anonymisierten Daten, lag von jedem Teilnehmer und gegebenenfalls der Erziehungsberechtigten vor. Im Anschluss erfolgte die Erhebung der klinischen Daten mittels Anamnesefragebogen. Der Blutdruck jedes Probanden wurde nach Riva-Rocci vor und nach der MR-Untersuchung gemessen.

Der Teilnehmer musste sämtliche metallischen Gegenstände ablegen und bekam metallfreie Kleidung gestellt. Danach wurde er in Rückenlage mit leicht flektierten Knien auf der MRT-Liege positioniert. Es wurde eine Klingel ausgehängt, über die jederzeit Kontakt zum Personal aufgenommen werden konnte. Ein doppelter Gehörschutz und ein MR-kompatibles EKG- oder Pulstriggergerät wurden angelegt (siehe Abbildung 16). Die drei Brustwandelektroden wurden über dem zweiten und vierten Interkostalraum (ICR) parasternal und dem fünften ICR in der vorderen Axillarlinie links befestigt. Im Anschluss wurden Kopf- und Halsspule (siehe Abbildung 16) angeschlossen. Der Tomograph wurde

justiert und gestartet und der Raum fachgerecht verschlossen. Die Untersuchungszeit betrug ca. 30 Minuten.

Die erhobenen Daten wurden bereits während der Untersuchung auf ihre Qualität und mögliche Artefakte geprüft und archiviert. Außerdem wurden mögliche Pathologien wie Blutung, Ödem, Narben, Tumor oder strukturelle Auffälligkeiten, soweit auf den zu Forschungszwecken durchgeführten Sequenzen beurteilbar, von einem erfahrenen Radiologen ausgeschlossen.

### 2.3.2 Untersuchungsablauf während Kopfschmerz

Die Patienten wurden im Vorfeld über den Ablauf einer Untersuchung während einer Kopfschmerzattacke informiert. Im Falle einer Migräneattacke im Studienzeitraum, sollte dies der Patient den Studienmitarbeitern umgehend mitteilen. Dies konnte während den Arbeitszeiten (Mo - Fr 8 bis 18 Uhr) und zusätzlich zu den Messterminen der Arbeitsgruppe, die den Teilnehmern immer aktuell mitgeteilt wurden, geschehen. Hierfür stand jederzeit die Telefonnummer eines Studienmitarbeiters zur Verfügung. Bei eingegangenem Anruf wurde unmittelbar ein MR-Termin organisiert und dem Patienten mitgeteilt. In der Klinik wurde der Teilnehmer während des gesamten Ablaufs von einem Studienmitarbeiter betreut.

Der Proband wurde aufgeklärt und für die Untersuchung vorbereitet. Von jedem Teilnehmer lag das schriftliche Einverständnis zur MR-Untersuchung mit Kopfschmerz und zur weiteren Studienteilnahme vor. Falls aufgrund der Schmerzen notwendig, konnte das MR-Protokoll gekürzt werden. Der Patient wurde vor der Untersuchung gebeten, falls erträglich, keine Schmerzmedikation, insbesondere keine Triptane, einzunehmen.

Im Anschluss an die MR-Untersuchung wurde der Kopfschmerzfragebogen mit Visualisierung bearbeitet. Patienten, die durch die Kopfschmerzen zu stark beeinträchtigt waren, konnten die Daten nachreichen. In zwei Fällen erfolgte die Kopfschmerzmessung aus organisatorischen Gründen vor der Intervallmessung.

### 2.3.3 MR-Studienprotokoll

Die Untersuchungen dieser Studie wurden an einem 3 Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomographen durchgeführt (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Zur Akquisition wurden eine 12-Element-Kopfspule (phased array coil) und eine Halsspule benutzt. Die verwendeten Geräte sind in Abbildung 16 zu sehen.

Das MR-Protokoll zur Untersuchung der gesunden Kontrollprobanden und der Migränepatienten war identisch. Es bestand aus den Sequenzen MPRAGE, der TOF-MRV, den vier CINE PC-Sequenzen und der T2-FLAIR-Sequenz. Das Protokoll zur Untersuchung während der Migränekopfschmerzen konnte, falls aufgrund zu starker Schmerzen notwendig, auf die Basissequenzen der MRICP-Methode beschränkt und damit zeitlich verkürzt werden. Das gekürzte Kopfschmerzprotokoll sollte aus den zwei Referenzsequenzen Localizer und Gefäßscout und den vier CINE PC-Sequenzen bestehen. Die MR-Daten wurden im DICOM-Format gespeichert und bearbeitet. In Tabelle 2 sind die technischen Daten der Sequenzen ersichtlich.

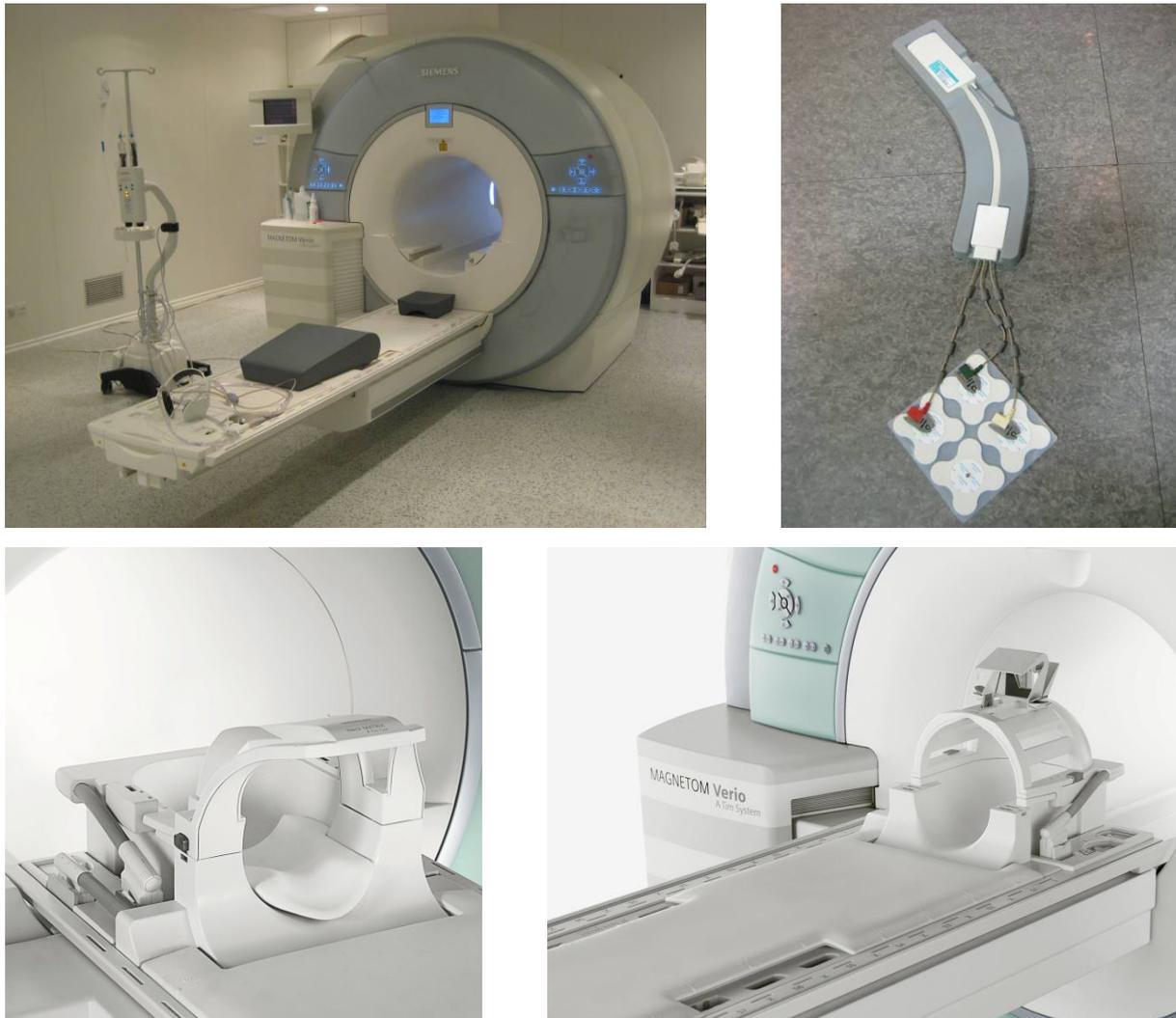


Abbildung 16: In der vorliegenden Studie verwendete Untersuchungsgeräte.

**Oben links:** Das 3 Tesla Magnetom Verio, Siemens. **Oben rechts:** MRT-kompatibles, frei liegendes EKG-Gerät mit Elektroden und Hautschutz aus Schaumstoff. **Unten:** Kopf- und Halsspule, die in der Studie in kombinierter Form verwendet wurden. Abbildungen unten von [www.medical.siemens.com](http://www.medical.siemens.com); oben eigene Darstellungen.

Tabelle 2: Technische Daten der im MR-Protokoll angewandten Sequenzen.

Sequenz	Einheit	Localizer	Blutfluss	Liquorflus ss	MPRAGE	MRV	sag_ scout	T2 FLAIR	Dual
<b>Typ</b>		GRE	PC	PC	GRE	TOF	PC	TSE	PC
<b>FOV</b>	<b>mm</b>	320	140	140	230	160	200	220	140
<b>matrix</b>		256 x 256	256 x 216	256 x 208	256 x 256	256 x 204	256 x 256	256 x 204	256 x 216
<b>Voxelsiz e</b>	<b>mm</b>	1,4 x 1,3 x 5,0	0,8 x 0,5 x 6,0	0,8 x 0,5 x 6,0	0,9 x 0,9 x 0,9	0,6 x 0,6 x 2,0	1,0 x 0,8 x 35,0	0,9 x 0,9 x 0,3	0,8 x 0,5 x 6,0
<b>TR</b>	<b>ms</b>	8,6	40,0	53,7	11,0	23,0	19,2	7000,0	40,3
<b>TE</b>	<b>ms</b>	4,00	4,05	7,48	4,76	5,43	5,10	94,00	7,19
<b>FA</b>	<b>deg</b>	20	20	20	15	45	10	150	20
<b>Schicht- dicke</b>	<b>mm</b>	5	6	6	0,9	2	35	3	6
<b>Schichte n</b>		4	1	1	160	50	2	45	1
<b>Scan- dauer</b>	<b>min</b>	0:23	1:10	1:22	4:21	2:18	0:24	3:18	2:42
<b>VENC</b>	<b>cm/s</b>		80	7			40		8/80
<b>Target RR</b>	<b>ms</b>		1000	1050					800

<b>TI</b>	<b>ms</b>							2210	
<b>Dimension</b>		2D	2D	2D	2D/3D	2D	2D	2D	2D

### 2.3.3.1 Basissequenzen

Die initiale Basissequenz ist der Localizer, eine GE-Sequenz zur Erstellung von Übersichtsbildern. Diese wird zur Planung der später folgenden FLAIR-Sequenz, MPRAGE-Sequenz, und der MRV benötigt. Die zweite Basissequenz ist der Gefäßscout (sag\_scout), eine PC-Sequenz. Sie wird ebenfalls mittels Localizer geplant und zur Einstellungsplanung der Blutflussmessung benötigt.

### 2.3.3.2 MPRAGE

Eine sagittale MPRAGE dient dazu strukturelle Informationen zu erhalten und zerebrale Substanzdefekte zu beurteilen. Es werden 160 sagittale Schichten parallel zur Falx cerebri durch „parallel acquisition technique“ (PAT, PAT-Faktor 2) aufgenommen. Für die Qualität eines resultierenden Bildes ist ausschlaggebend, dass das gesamte Gehirn mit umgebender Schädelkalotte auf der Aufnahme zu sehen ist.

### 2.3.3.3 TOF MRV

Um venöse Abflusswege des Kraniums sichtbar zu machen, wird eine 2D TOF MRV der infratentoriellen bis einschließlich oberen Halsregion erstellt. Am oberen Bildrand sollte der Sinus confluens mit erfasst sein. Diese Sequenz wird zur Planung der Phasenkontrast-Aufnahmen benötigt. Zudem werden aus ihnen mittels MIP-Technik 3D Modelle der zervikalen venösen Drainage erstellt.

### 2.3.3.4 CINE Phasenkontrastangiographien

Zur Messung des kraniellen Zu- und Abflusses von Blut und Liquor, werden vier EKG- oder pulsgetriggerte, geschwindigkeitskodierte CINE Phasenkontrastsequenzen erstellt. Das Programm darf hier nur bei stabiler Herzfrequenz des Probanden gestartet werden, um die Bilddaten retrospektiv dem parallel aufgezeichneten EKG oder der Pulskurve zuordnen zu können. Dem Tomographen wird ein RR-Abstand (Target RR) von  $\pm 25$  ms vorgegeben, um den Aufnahmezeitpunkt zu präzisieren. Mit 32 Aufnahmen wird ein kompletter Herzzyklus mit allen Herzphasen abgebildet. Insgesamt wird hierfür ca. die Dauer von 200 Herzschlägen benötigt. Aufgrund der Fehleranfälligkeit durch wechselnde Herzfrequenzen des Patienten oder Fehleinschätzung des voreingestellten VENCs müssen die Phasenkontrastaufnahmen während der Messung hinsichtlich Bildqualität und Bewegungsartefakten gesichtet werden. Falls Aliasing-Artefakte oder vergraute Aufnahmen erkennbar sind, muss ein anderer VENC vorgegeben und die Messung wiederholt werden.

#### 2.3.3.4.1 Blutflussmessung

Es wird eine Blutfluss-Sequenz (bf) mit hoher Geschwindigkeitskodierung (VENC 70-80 cm/sec) angefertigt. Fluss mit hoher Geschwindigkeit ist in der gewählten Bildebene in den vier Hauptarterien rechte und linke A. carotis interna (RICA, LICA), rechte und linke A. vertebralis (RVA, LVA), den Venae jugulares internae (IJV) und möglicherweise in den sekundären venösen Abflusswegen zu erwarten. Geplant wird die Sequenz möglichst senkrecht zur Flussrichtung in den dargestellten Gefäßen. Die Messebenen sind in der Einleitung in Abbildung 13 zu sehen.

#### 2.3.3.4.2 Liquorflussmessung

Die geringere Flussgeschwindigkeit des Liquors im Spinalkanal berücksichtigend wird eine Liquorfluss-Sequenz (csf) mit niedrigerem VENC (7-9 cm/sec) auf identischer Ebene wie die Messung des Blutflusses und senkrecht zum Verlauf des Spinalkanals bzw. zur Liquorflussrichtung erstellt. Die Aufnahmeebene sollte möglichst kranial gewählt sein. Die Planungssequenzen sind hierfür die MRV und die sagittale MPRAGE. Blutgefäße mit niedriger Flussgeschwindigkeit werden in dieser Sequenz mit dargestellt, was überwiegend in den sekundären Halsvenen zu erwarten ist.

#### 2.3.3.4.3 Kombinierte Blut-Liquorfluss-Messung (Dual-Sequenz)

Man hat die Möglichkeit auf eine weitere Aufnahmetechnik für die Blut- und Liquorflussmessung zurückzugreifen. Bei dieser kombinierten Messung, der sogenannten dual-Sequenz, werden Aufnahmen mit hohem und niedrigem VENC gleichzeitig akquiriert und folglich Flüsse mit hoher und niedriger Geschwindigkeit in *einer* Aufnahme aufgezeichnet. Der Vorteil ist einerseits die kürzere Akquirierungszeit und die Möglichkeit trotz stark schwankenden Herzfrequenzen aufzeichnen zu können. Die Bilder müssen rückwirkend nicht auf das EKG geeicht werden. Jedoch muss ein Kompromiss für die Aufnahmeebene, die möglichst senkrecht zu Liquorfluss und Blutfluss sein sollte, eingegangen werden. Sofern es die anatomischen Gegebenheiten für eine gute Schichtpositionierung zuließ, wurde in dieser Studie die kombinierte Aufnahmetechnik benutzt. [107]

#### 2.3.3.5 T2 FLAIR

Die T2 gewichtete axiale FLAIR-Sequenz fungierte als Suchsequenz zum Ausschluss von strukturellen Auffälligkeiten wie MS-typischen Veränderungen, Gliosen, Tumor, Blutung oder White Matter Lesions, soweit methodenbedingt und ohne Anwendung von Kontrastmittel möglich. [142]

### 2.3.4 Digitale Datenbearbeitung

Alle Datensätze wurden vor der Auswertung anonymisiert. Für den Auswerter waren die Kollektivzugehörigkeit und persönliche Daten des Studienteilnehmers während den Analysen nicht ersichtlich. Zur weiteren Bildbearbeitung und Datenberechnung werden die MR-Daten einem Computerprogramm zugeführt.

#### 2.3.4.1 Bildbearbeitung mittels PUBS (Pulsatility Based Segmentation)

Zur Bearbeitung der Phasenkontrastaufnahmen wurde das halbautomatisierte Programm PUBS (Pulsatility Based Segmentation) in der Softwareversion „MRIcp 1.4.35“ (Alperin Noninvasiv Diagnostics, Chicago, IL) angewendet. [135, 143] Im Rahmen der Methodenimplementierung durch den Patentträger wurde die Auswertung am Institut für klinische Radiologie im Klinikum Großhadern an mindestens zehn Testdatensätzen erlernt. Datensätze, die aufgrund qualitativer Mängel nicht auswertbar waren, mussten von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden.

Der Grad der Ähnlichkeit des Geschwindigkeitsprofils wird von der Software genutzt, um Lumenpixel zu identifizieren und farblich zu markieren wie in Abbildung 17 zu sehen ist. Die Informationen werden auf alle Bilder eines Herzzyklus übertragen und für die folgenden

Geschwindigkeitsberechnungen verwendet. Es besteht die Möglichkeit weitere Referenzpunkte zu wählen und somit starke Geschwindigkeitsunterschiede innerhalb eines Lumens zu berücksichtigen.

Auf den bf-Sequenzen werden die Lumenquerschnitte der Gefäße durch Konturierung markiert und somit deren Fläche zur weiteren Kalkulation vorgegeben. Auf jedem Bild werden Arteria carotis interna, Arteria vertebralis und Vena jugularis interna jeweils beidseits markiert. Auch sekundäre venöse Abflusswege, die bei schneller Geschwindigkeitskodierung sichtbar werden, können der Berechnung zugeführt werden. Auf den csf-Sequenzen werden zur Berechnung des Liquorflusses und des intrakraniellen Drucks neben den sekundären venösen Blutgefäßen, zudem der Spinalkanal und das Rückenmark markiert. Somit wird die Querschnittsfläche des oszillierenden Liquorflusses zur weiteren Kalkulation vorgegeben. Aliasing wurden wenn möglich automatisch durch Anwendung der entsprechenden Korrekturfunktion behoben. Gefäße mit langsamem Fluss werden ebenfalls auf Bildern mit niedrigem VENC markiert, so die Vertebralvenen, Epiduralvenen und tiefen Halsvenen. Weitere sekundäre Gefäße können markiert werden, gehen aber nicht in die Berechnung des venösen Abflusses ein.

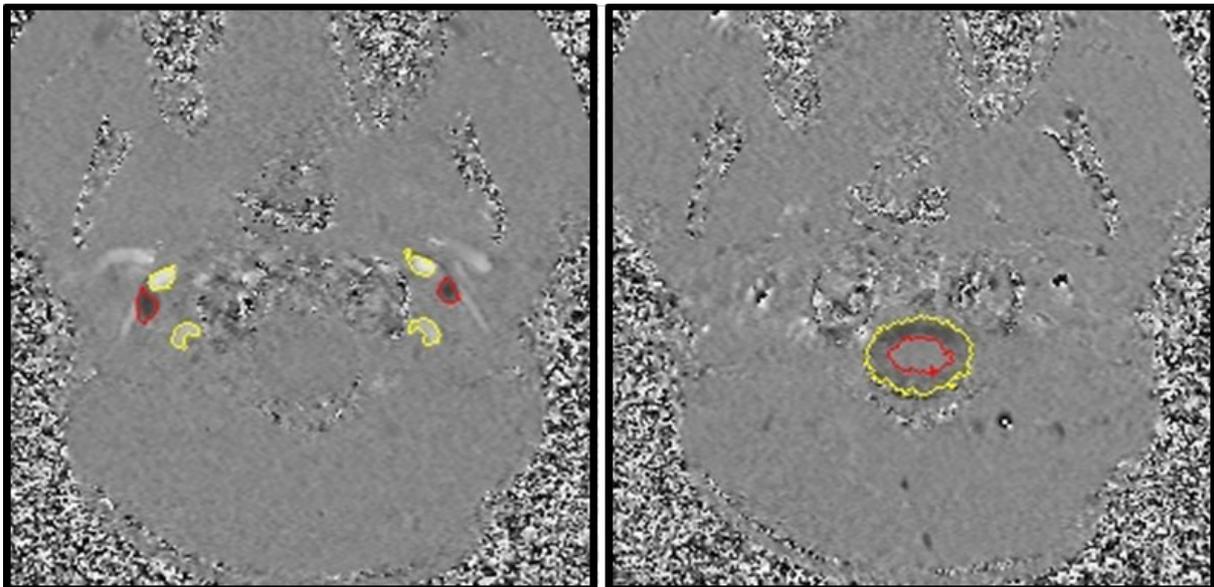


Abbildung 17: Halbautoautomatisierte Markierung mittels PUBS aus der vorliegenden Arbeit.

**Links:** Die Halsgefäße Arterien rot und Venen gelb markiert. **Rechts:** Der Spinalkanal gelb umrandet und das Rückenmark rot markiert.

#### 2.3.4.2 Berechnung der Blut- und Liquorflussparameter

Mittels PUBS erhält man mittlere Flussraten gemessen in ml/min für die vier Hauptarterien (LICA, RICA, LVA, RVA), die internen Jugularvenen (LIJV, RIJV) und die sechs sekundären venösen Hauptabflusswege (RVV, LVV, REV, LEV, RDCV, LDCV). Durch Addition der Flüsse in den vier Hauptarterien ergibt sich rechnerisch der gesamte arterielle Einstrom ins Kranium (TCBF). Des Weiteren errechnet sich der gesamte jugulärvenöse Fluss (JVF), also der primärvenöse Fluss, durch Addition des Flusses in der linken und rechten Jugularvene (LIJV und RIJV). Auch für die einzelnen sekundären Abflusswege wird jeweils der Gesamtfluss aus rechter und linker Seite ermittelt (EV, VV, DCV). Zudem wird der sekundärvenöse Fluss (SVF) definiert, als Summe der drei sekundären

venösen Hauptabflusswege (VV+EV+DCV). Der gesamte gemessene venöse Ausstrom (TVOF) ist die Summe aus primärem und sekundärem venösem Fluss. Der Anteil am Gesamtfluss wird berechnet für die einzelnen sekundärvenösen Flüsse (EV/TCBF %, VV/TCBF %, DCV/TCBF %), den JVF und SVF (JVF/TCBF % und SVF/TCBF %). Der ungemessene venöse Fluss (UMV, unmeasured volume) wird unter der Annahme, dass das gesamte Blutvolumen, welches ins Kranium einströmt (TCBF), dieses auch wieder auf venösem Wege verlassen muss, aus der Differenz zwischen TCBF und dem gesamten detektierten venösen Fluss berechnet [TCBF - (IJV + SVF)]. Es wird ebenfalls als Anteil des individuellen TCBF angegeben. Der Liquorausstrom wird aufgrund der geringen effektiven Menge als vernachlässigbar angesehen.

Aus der Liquorflussmessung im Spinalkanal wird das Liquorschlagvolumen (CSFsv in ml/Herzschlag) errechnet. Zudem errechnet sich, wie in der Einleitung beschrieben, basierend auf der linearen Beziehung zwischen intrakranieller Elastance und ICP, das ICVC und der MRICP. Die Software erstellt eine Wertetabelle und Flusskurven in einem MRICP-Report, ein Beispiel aus der vorliegenden Arbeit ist im Anhang Beispiel eines MRICP-Reports zu sehen.

#### **2.3.4.3 MRV**

3D-Modelle der MR-Venographien werden unter Benutzung der MIP-technique (maximum intensity projection) rekonstruiert. Das ursprüngliche TOF-MRV und das dazugehörige 3D-Modell wurden dann visuell auf ihren Grad des venösen Abflusses hin, von einem hinsichtlich der Diagnose verblindeten, erfahrenen Neuroradiologen analysiert. Das sekundärvenöse Drainagemuster wurde anhand einer Gradeinteilung von 1 bis 6 beurteilt. Grad 1 stand für „kein sekundärvenöser Ausstrom“, Grad 6 bedeutete ein „maximaler sekundärvenöser Ausstrom“. Im Folgenden wurde Grad 4 bis 6 als „dichtes“ Netzwerk definiert.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Zur Auswertung der Daten der Kopfschmerzmessung wurde der T-Test angewendet. Um Gruppenunterschiede zu testen wurde ein nicht-parametrischer Test (Mann-Whitney-U) verwendet. Der Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient wurde angewandt um die Beziehung zwischen Variablen zu quantifizieren. Zum intraindividuellen Seitenvergleich der Blutflüsse kam ein lineares Regressionsmodell zur Anwendung. Der Effekt von Prophylaxemedikation, Migränefrequenz, Migränedauer und Aura auf den Blutfluss wurde mittels linearer Regression getestet. Weitere klinische Daten dienten der detaillierteren Beschreibung des Kollektivs. Die statistischen Analysen wurden mit R (Version 2.10.0) und Excel (Microsoft Office 2007) durchgeführt. Ein p-Wert von <0,05 (zweiseitig) wurde als statistisch signifikant angenommen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten und Probanden

#### 3.1.1 Ausgeschlossene Patienten mit Migräne

23 Migränepatienten mussten nach Durchführung der MRTs ausgeschlossen werden. Ein Patient lehnte die Teilnahme an der Studie nachträglich ab. Bei fünf weiteren Patienten ergaben sich nach Auswertung des Anamnesefragebogens klinische Ausschlusskriterien. Bei drei Teilnehmern konnte die PUBS-Auswertung der Bilder aufgrund von unzureichender Aufnahmequalität der Phasenkontrastsequenzen nicht zuverlässig gemacht werden. Vierzehn Patienten wurden nachträglich aus dem Kollektiv genommen, da die Messebene zur Aufnahme der MRTs unterhalb des zweiten Halswirbelkörpers gewählt wurde und damit zu tief lag. Eine zu diesem Zeitpunkt neue Studie [107] ließ hierdurch keine validen Ergebnisse erwarten. Die Zuordnung der Ausschlussgründe ist im Anhang in Tabelle 20 ersichtlich.

#### 3.1.2 Eingeschlossene Patienten mit Migräne

Von 20 der 26 teilnehmenden Migränepatienten lagen die klinischen Daten vollständig vor. Anhand der Patientenidentifikationsnummer (ID) ist dies in den folgenden Tabellen und Abbildungen nachzuvollziehen. Die sechs weiteren Patienten wollten oder konnten nicht alle Angaben machen. Die detaillierten Angaben jedes Patienten sind in Tabelle 3 ersichtlich.

Tabelle 3: Diagnosekriterien jedes Teilnehmers nach der IHS-Klassifikation.

ID	Attacken- anzahl	Attacken- dauer in h	Schmerz- skala (0–10)	Einseitig	pochend, pulsierend	Aktivität	Übelkeit, Erbrechen		Photo- und Phonophobie
							mind. 2 aus 4		
MIG_0 2	12	12	7	j	j	j	Ü		beides
MIG_0 3	48	3	10	j	j	j	–		Phono
MIG_0 4	7	12	8	j	n	j	Ü		beides
MIG_0 5	30	24	9	j	j	j	Ü + E		beides
MIG_0 6	252	48	7	j	j	j	Ü + E		beides
MIG_0 7	6	0,5	7	j	j	j	N		beides
MIG_0 8	480	4	8	j	j	j	Ü + E		beides
MIG_0 9	75	12	8	j	j	j	Ü		Photo
MIG_1 0	1392	k.A.	6	j	j	j	Ü		beides
MIG_1 1	300	24	k.A.	j	j	j	Ü + E		beides
MIG_1 2	360	72	8	j	j	j	Ü		Photo
MIG_1 3	480	24	8	j	j	j	Ü		beides

MIG_1 4	66	k.A.	6	j	j	j	Ü	beides
MIG_1 5	60	48	8	j	j	j	Ü + E	beides
MIG_1 6	35	96	8	j	j	j	Ü + E	beides
MIG_1 7	60	24	8	j	j	j	Ü + E	beides
MIG_2 0	400	96	8	j	j	j	Ü + E	beides
MIG_2 1	100	72	7	j	j	j	Ü + E	beides
MIG_2 2	900	36	8	j	j	j	Ü + E	beides
MIG_2 6	k.A.	12	8	n	j	j	Ü	beides

### 3.1.3 Die Vergleichskollektive

Das Migränekollektiv bestand aus 26 Migränepatienten (17 - 62 Jahre, Mittelwert  $37,27 \pm 13,92$  Jahre), darunter 19 weibliche und 7 männliche Teilnehmer. Gesunde Probanden gleichen Alters und Geschlechts bildeten das Kontrollkollektiv (17 - 60 Jahre, Mittelwert  $37,27 \pm 13,73$  Jahre). Geschlechts- und Altersverteilung beider Gruppen ist ersichtlich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Geschlechts- und Altersverteilung der beiden Vergleichsgruppen.

Nr.	Alter in Jahren		Geschlecht	
	MIG	CTR	MIG	CTR
01	17	17	w	w
02	18	17	w	w
03	20	20	w	w
04	21	24	m	m
05	23	23	w	w
06	24	24	w	w
07	24	24	m	m
08	25	25	w	w
09	26	27	w	w
10	29	29	w	w
11	32	32	w	w
12	34	34	w	w
13	34	35	m	m
14	37	35	m	m
15	40	41	w	w
16	43	43	w	w
17	46	45	w	w
18	46	43	m	m
19	47	48	m	m
20	48	48	w	w
21	51	51	w	w
22	53	55	w	w
23	55	54	m	m
24	56	57	w	w
25	58	58	w	w
26	62	60	w	w
mean	37,27	37,27		
Stab	13,92	13,73		

w		
Median	35,5	35
Rang	17-62	17-60
Gesamt w	19	19
Gesamt m	7	7

### 3.1.4 Klinische Angaben der Migränepatienten

#### 3.1.4.1 Migräaneanamnese

Wie in Tabelle 5 zu erkennen, waren die Patienten im Mittel seit  $16,6 \pm 11,7$  Jahren an Migräne erkrankt. Die Attackenfrequenz lag zwischen minimal 0,1 bis maximal 6 Attacken pro Monat (Mittelwert 1,6). Acht der 26 Migränepatienten nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung migräneprophylaktische Medikamente ein, deren Wirkstoffe mit aufgeführt sind. Unter Anwendung eines multivariaten linearen Regressionsmodells ergaben sich in den vorliegenden Daten keine Hinweise auf einen Effekt der Einnahme von Prophylaxemedikamenten, der Migränezfrequenz, der Krankheitsdauer und dem Auftreten einer Aura auf die erhobenen Blut- und Liquorflusswerte.

Tabelle 5: Weiterführende Migränedaten der Migränepatienten.

ID	Erkrankungs- dauer in Jahren	Häufigkeit pro Monat	Prophylax e	Medikame nt
MIG_01	10	2	n	
MIG_02	0,25	4	n	
MIG_03	1	6	j	Topiramate
MIG_04	6	0,17	n	
MIG_05	14	0,25	n	
MIG_06	15	1,5	n	
MIG_07	5	0,08	n	
MIG_08	20	2	n	
MIG_09	21	0,67	n	
MIG_10	29	4	n	
MIG_11	19	1,5	j	Nebivolol
MIG_12	20	1,5	n	
MIG_13	20	2	j	Metoprolol
MIG_14	22	0,33	n	
MIG_15	5	1	j	Valproat
MIG_16	5	0,42	n	
MIG_17	10	0,5	n	
MIG_18	29	4	n	
MIG_19	20	4	n	
MIG_20	41	0,5	j	Metoprolol
MIG_21	10	3	j	Lamotrigin
MIG_22	26	3	j	Amitryptilin
MIG_23	6	2	n	
MIG_24	20	4	j	Metoprolol
MIG_25	10	1	n	
MIG_26	48	2	n	

Weitere Migränesymptome einer Attacke neben dem Kopfschmerz sind in Tabelle 6 aufgeführt. Zwölf Patienten (46%) hatten eine Migräne mit Aura. Definitionsgemäß ist dies der Fall, wenn schon bei

mindestens einer Attacke Aurasymptome erlebt worden sind. Sehstörungen wurden als häufigstes Aurasymptom angegeben. Sie traten bei 90% der Patienten auf. Sprechstörungen (dysphasisch), Verwirrtheit (kognitiv) und Gefühlsstörungen (sensibel) wurden seltener erlebt, nämlich in 40, 30 und 20% der 10 Fälle. Die Familienanamnese bezüglich Migräne war bei 74% der befragten Patienten positiv. Hierbei handelte es sich bei allen Probanden um Familienmitglieder ersten Grades und bei 86% ausschließlich um Frauen der mütterlichen Linie. Die Analyse der Lokalisation des Kopfschmerzes ergab, dass dieser bei 45% von 20 Patienten wechselnd auf beiden Hemisphären auftritt. Bei den anderen 55% hingegen ist immer die gleiche Seite betroffen. Die rechte Seite ist hierbei häufiger betroffen (64%) als die linke.

Von den Begleitsymptomen, die nicht zu den obligaten Diagnosekriterien zählen, war das Ruhe- und Schlafbedürfnis mit 95% am häufigsten. Mit Geruchsempfindlichkeit war die Attacke bei 55% und mit abdominellen Beschwerden wie Obstipation, Diarrhoe und Bauchschmerzen bei 35% begleitet. Kein Proband war komplett frei von Begleiterscheinungen. Fast alle Patienten (95%) gaben bekannte Triggerfaktoren für eine Attacke an. 63% der befragten Frauen zählten hierzu auch ihren Zyklus.

Tabelle 6: Aurasymptome und Begleitsymptome der Migränepatienten.

ID	Aura(symptome)					Begleitsymptome			Weitere Angaben			M e n s t r u a t i o n
	A u r a	v i s u e ll	d y s p h a s i s c h	k o g n i t i v	s e n s i b e l	Ger uch	Ru he	Ver dau un g	Fa mil ien an am ne se	Lok alis atio n	Trig ger beka nnt	
MIG_0 1*	j											
MIG_0 2	n					j	j	j	n	li	j	n
MIG_0 3	n					j	j	n	n	li	j	j
MIG_0 4	j	j	j	j	n	n	j	n	j	bds	j	
MIG_0 5	j	j	n	j	n	j	j	n	j	re	j	n
MIG_0 6	n					j	j	n	n	re	j	j
MIG_0 7	j	j	n	n	j	n	n	n	j	bds	n	
MIG_0 8	j	j	n	n	n	n	j	j	j	bds	j	n
MIG_0 9	n					n	j	n	j	bds	j	n
MIG_1 0	j	j	j	n	j	j	j	j	j	re	j	j
MIG_1 1	j	j	n	n	n	j	j	n	j	re	j	j
MIG_1 2	j	j	n	n	n	n	j	n	j	re	j	j
MIG_1 3	n					j	j	n	j	eins.	j	
MIG_1 4	j	j	n	n	n	n	j	n	j	bds	j	
MIG_1 5	n					j	j	n	n	re	j	j

MIG_1 6	j	j	j	j	n	n	j	j	n	bds	j	n
MIG_1 7	n					n	j	n	j	li	j	j
MIG_1 8*	n											
MIG_1 9*	n											
MIG_2 0	j	n	j	n	n	j	j	n	k.A.	bds	j	j
MIG_2 1	n					j	j	j	j	re	j	j
MIG_2 2	n					j	j	j	j	bds	j	n
MIG_2 3*	n											
MIG_2 4*	n											
MIG_2 5*	j											
MIG_2 6	n					n	j	j	j	bds	j	j

\* keine Daten aus Fragebogen vorhanden.

### 3.1.4.2 Weiterführende klinische Angaben

Tabelle 7 fasst die weiterführenden klinischen Angaben der Migränepatienten zusammen. Vier Patienten (20%) waren Raucher. Zwei Patienten (10%) galten mit einem BMI über 30 als adipös. Drei weitere (15%) wurden bei einem BMI von 25,0 bis 29,9 unter Präadipositas eingestuft und 15 Migränepatienten (75%) lagen im Bereich des Normalgewichts, was einem BMI von 18,5 bis 24,9 entspricht. [23] Zwölf der befragten 20 Migränepatienten (60%) nahmen zusätzlich zu den Prophylaktika weitere Medikamente regelmäßig ein. Dies waren in sieben Fällen Kontrazeptiva. Zwei Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung Sartane bei arteriellem Bluthochdruck ein. Sechs Teilnehmer (30%) gaben Vorerkrankungen an, die in der Tabelle unter „Anamnese“ aufgeführt sind. Drei Teilnehmer (15%) gaben neurologische Erkrankungen an, welche als abgelaufen bewertet wurden und deshalb nicht zum Ausschluss aus der Studie führten. Ein Patient hatte eine Epilepsie, war jedoch seit 15 Jahren ohne Medikation anfallsfrei. Ein weiterer hatte über 30 Jahre zurückliegend eine Meningitis. Zwei Patienten hatten Depressionen, wovon einer unter Lamotriginbehandlung und der zweite ohne Medikation, seit mehreren Jahren beschwerdefrei waren. Lamotrigin ist in Tabelle 5 angegeben, da es auch als Prophylaxemedikament bei Migräne anzusehen ist. Wenn verfügbar, ist auch der zum Zeitpunkt der Untersuchung gemessene Blutdruck angegeben. Bei allen Patienten war der Blutdruck von systolisch 105 - 140 mmHg, zu diastolisch 70 - 90 mmHg, im Normbereich. [23]

Tabelle 7: Weiterführende klinische Daten der Migränepatienten.

ID	R a u c h e r	G e w i c h t  k g	G r ö ß e  i n  c m	B M I n  k g / m <sup>2</sup>	Medikatio n	Anamnese	R R i n m H g
MIG_02	j	60	170	20,8	Kontrazeptiva	n	k.A.
MIG_03	n	54	162	20,6	Kontrazeptiva	n	105/ 75
MIG_04	n	58	167	20,8	n	n	k.A.
MIG_05	n	52	159	20,6	n	n	121/ 70
MIG_06	j	55	164	20,4	Kontrazeptiva	chron. Pyelonephritis	110/ 70
MIG_07	n	80	175	26,1	n	n	120/ 80
MIG_08	n	64	172	21,6	Kontrazeptiva	n	140/ 90
MIG_09	j	82	172	27,7	Kontrazeptiva	Allergien	110/ 85
MIG_10	j	63	172	21,3	Naproxen	n	110/ 90
MIG_11	n	65	168	23	Telmisartan	Hypertonus behandelt	130/ 90
MIG_12	n	57	160	22,3	Kontrazeptiva	n	110/ 85
MIG_13	n	93	196	24,2	n	n	115/ 80
MIG_14	n	130	186	37,6	n	Asthma	k.A.
MIG_15	n	64	168	22,7	Kontrazeptiva	n	105/ 75
MIG_16	n	54	160	21,1	n	Thrombose	120/ 80
MIG_17	n	62	172	21	Candesartan	Hypertonus behandelt	126/ 78
MIG_20	n	88	168	31,2	Pestwurz	n	110/ 70
MIG_21	n	66	165	24,2	Thyroxin	n	k.A.
MIG_22	n	80	169	28	n	n	130/ 90
MIG_26	n	50	162	19,1	n	n	k.A.

### 3.2 Ergebnisse der MRT-Untersuchungen

Auf den konventionellen MR-Sequenzen (FLAIR und MPRAGE) hatten im einsehbaren Bereich des Neurokraniums alle Teilnehmer eine unauffällige Neuroanatomie. Es ergaben sich bei der Beurteilung durch einen Neuroradiologen keine Anhaltspunkte für aktuelle oder abgelaufene Pathologien wie Blutung, Ödem oder Ischämie.

## 3.2.1 Untersuchung im kopfschmerzfreien Intervall

Die Ergebnisse der Analyse der Blutfluss- und Liquorflussparameter im interiktalen Intervall der Patienten mit Migräne im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden werden im Folgenden beschrieben.

### 3.2.1.1 Der sekundärvenöse Fluss

Bei den Migränepatienten zeigte sich im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden ein signifikant höherer, sekundärvenöser Fluss (SVF) ( $84,0 \pm 79,7$  ml/min vs.  $37,2 \pm 34,6$  ml/min;  $p = 0,009$ ). Dieser wurde errechnet aus der Summe der drei gemessenen sekundären Hauptabflusswege (EV+ VV+ DCV). Der relative Anteil der venösen Drainage über sekundäre Wege (SVF/TCBF), zeigte ebenfalls einen signifikant höheren Wert für Migränepatienten ( $10,5 \pm 9,4$  % vs.  $5,5 \pm 5,4$  %;  $p = 0,026$ ). Die Werte sind ersichtlich in Tabelle 8.

Speziell für den Fluss in den beiden Epiduralvenen (EV) ergab sich ein signifikant höherer Wert bei Migränepatienten ( $21,18 \pm 24,26$  ml/min vs.  $9,01 \pm 9,29$  ml/min;  $p = 0,023$ ). Und hierbei wiederum ein signifikant höherer Fluss in der rechten EV (REV) ( $19,33 \pm 13,65$  ml/min vs.  $6,97 \pm 5,20$  ml/min;  $p = 0,006$ ). Auch der epiduralvenöse Anteil am gesamten venösen Abfluss (EV/TCBF) war bei den Migränepatienten höher als bei den gesunden Probanden ( $2,60 \pm 2,76$  % vs.  $1,30 \pm 1,31$  %;  $p = 0,037$ ). Die Werte sind ersichtlich in Tabelle 9.

Für die anderen beiden sekundärvenösen Abflusswege, die Vertebralvenen (VV) und die tiefen Halsvenen (DCV), fanden wir betonte Flüsse, jedoch ohne statistisch signifikante Werte. So war der Fluss in den DCV im Mittel beidseits höher bei Migränepatienten ( $41,79 \pm 68,13$  ml/min vs.  $19,32 \pm 21,77$  ml/min;  $p = 0,120$ ) und wiederum speziell auf der rechten Seite (RDCV) betont ( $51,66 \pm 70,45$  ml/min vs.  $13,52 \pm 14,59$  ml/min;  $p = 0,057$ ). Für die linken tiefen Halsvenen (LDCV) ergaben sich im Vergleich folgende Werte:  $20,78 \pm 13,32$  ml/min vs.  $12,13 \pm 14,02$  ml/min;  $p = 0,080$ . In den Vertebralvenen (VV) zeigte sich ebenfalls ein betonter Fluss bei Migränepatienten ( $21,76 \pm 35,49$  ml/min vs.  $8,83 \pm 17,57$  ml/min;  $p = 0,105$ ). Die Werte sind ersichtlich in Tabelle 10 und Tabelle 11. In Abbildung 18 sind die Flussanteile von EV, VV und DCV am sekundärvenösen Fluss SVF von Migränepatienten und gesunden Kontrollprobanden graphisch gegenübergestellt.

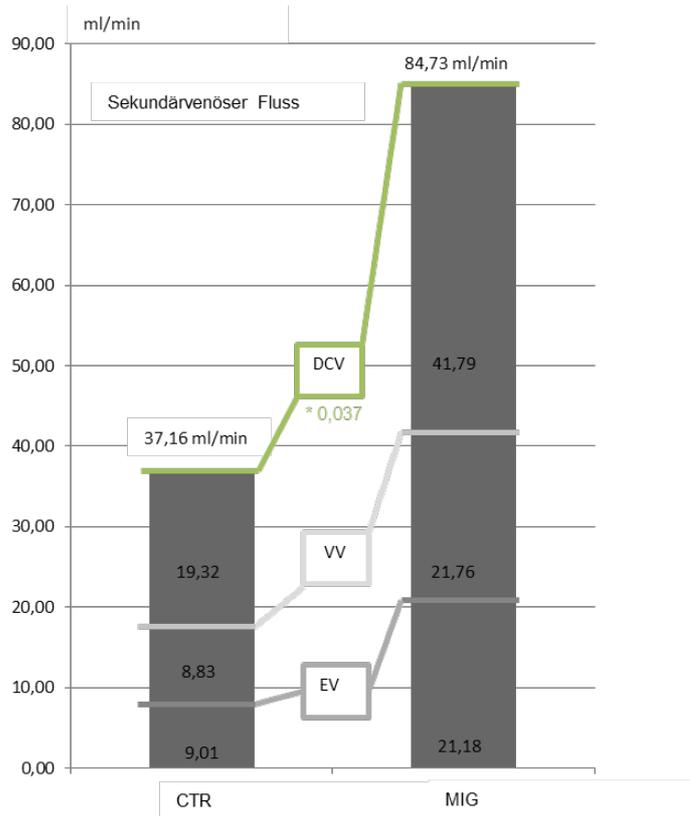


Abbildung 18: Sekundärvenöse Flussanteile der drei sekundären Abflusswege am gesamten SVF. (Linke Säule Flüsse der gesunden Kontrollprobanden (CTR). Rechte Säule Flüsse der Migränepatienten (MIG) für DCV, VV und EV.)

Tabelle 8: Ergebnisse SVF, SVF/TCBF und UMV/TCBF.

	Einheit	mean_MIG	Stabw_MIG	mean_CTR	Stabw_CTR	P-Wert
<b>SVF</b>	ml/min	84,73	79,72	37,16	34,63	0,009
<b>SVF/TCBF</b>	%	10,45	9,42	5,52	5,36	0,026
<b>UMV/TCBF</b>	%	26,35	16,46	16,27	9,86	0,011

Tabelle 9: Ergebnisse EV, EV/TCBF, REV und LEV.

	Einheit	mean_MIG	Stabw_MIG	mean_CTR	Stabw_CTR	P-Wert
<b>EV</b>	ml/min	21,18	24,26	9,01	9,29	0,023
<b>EV/TCBF</b>	%	2,60	2,76	1,30	1,31	0,037
<b>REV</b>	ml/min	19,33	13,65	6,97	5,20	0,006
<b>LEV</b>	ml/min	14,74	11,62	10,81	6,82	0,245

Tabelle 10: Ergebnisse DCV, DCV/TCBF, RDCV und LDCV.

	Einheit	mean_MIG	Stabw_MIG	mean_CTR	Stabw_CTR	p-Wert
<b>DCV</b>	ml/min	41,79	68,13	19,32	21,77	0,120
<b>DCV/TCBF</b>	%	5,25	8,48	3,02	3,64	0,226
<b>RDCV</b>	ml/min	51,66	70,45	13,52	14,59	0,057
<b>LDCV</b>	ml/min	20,78	13,32	12,13	14,02	0,080

Tabelle 11: Ergebnisse VV, VV/TCBF, RVV und LVV.

	Einheit	mean_MIG	Stabw_MIG	mean_CTR	Stabw_CTR	P-Wert
<b>VV</b>	ml/min	21,76	35,49	8,83	17,57	0,105
<b>VV/TCBF</b>	%	2,60	4,06	1,21	2,42	0,140
<b>RVV</b>	ml/min	50,12	49,75	34,09	14,94	0,452
<b>LVV</b>	ml/min	30,69	24,17	23,34	16,80	0,569

Der ungemessene venöse Ausstrom als Prozentanteil des TCBF (UMV/TCBF) zeigte signifikant höhere Werte für Migränepatienten ( $26,4 \pm 16,5$  % vs.  $16,3 \pm 9,9$  %;  $p = 0,011$ ), was in Abbildung 19 graphisch veranschaulicht ist.

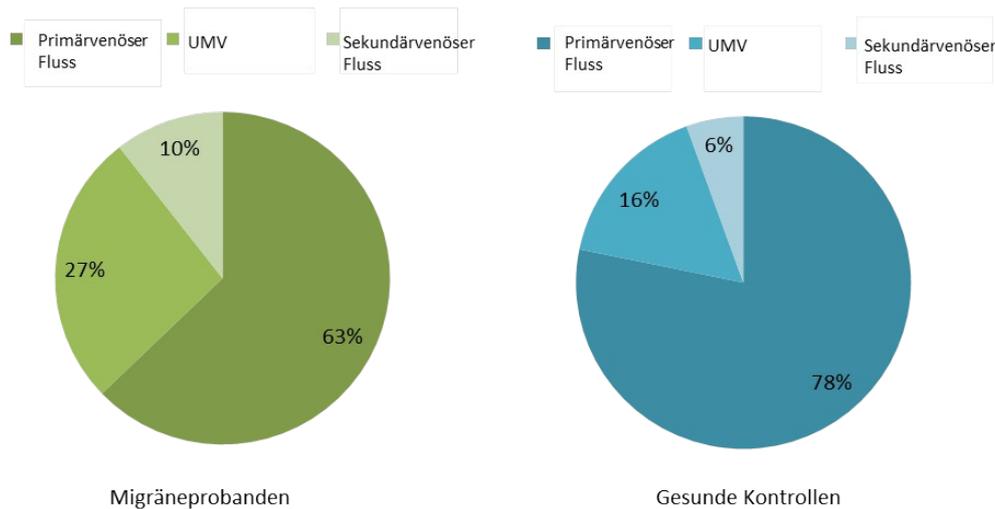


Abbildung 19: Verteilung der venösen Abflüsse.

Anteile des primären venösen Flusses, des sekundären venösen Flusses und des UMV am gesamtvenösen Fluss für die beiden Vergleichsgruppen. Migränepatienten links (grün): größerer Anteil des sekundärvenösen Flusses und des UMV am gesamten venösen Volumen. Gesunde Kontrollprobanden rechts (blau).

Einzelwerte jedes Teilnehmers sind im Anhang ersichtlich. In Tabelle 21 sind die Werte für SVF, SVF/TCBF, EV, EV/TCBF, VV, VV/TCBF, DCV und DCV/TCBF zusammengefasst. In Tabelle 22 sind die Werte für LEV, LVV, LDCV, LIJV, REV, RVV, RDCV und RIJV angegeben und in Tabelle 23 die Werte des UMV/TCBF.

### 3.2.1.2 Der primärvenöse Fluss

Es zeigte sich ein signifikant niedrigerer relativer Abfluss über die Jugularvenen (JV/TCBF) bei Migränepatienten ( $62,12 \pm 21,05 \%$  vs.  $78,22 \pm 10,19 \%$ ;  $p = 0,001$ ) im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. Der Vergleich ist graphisch veranschaulicht in Abbildung 20. Die rechte Jugularvene transportierte hierbei den Hauptanteil des primärvenösen Abflusses ( $p < 0,0001$ ), was unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests für beide untersuchten Gruppen gezeigt wurde. Siehe hierzu auch Abbildung 21. Der absolute primäre Fluss hingegen zeigte zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Die Tabelle 12 zeigt hierzu die Einzelwerte. Einzelwerte von JV und JV/TCBF jedes Teilnehmers sind im Anhang in Tabelle 24 ersichtlich.

Tabelle 12: Ergebnisse JV, JV/TCBF, RIJV und LIJV.

	Einheit	mean_MIG	Stabw_MIG	mean_CTR	Stabw_CTR	p-Wert
JV	ml/min	499,58	179,71	557,96	114,11	0,169
JV/TCBF	%	62,12	21,05	78,22	10,19	0,001
RIJV	ml/min	345,73	142,85	333,13	155,04	0,769
LIJV	ml/min	209,89	123,27	224,82	132,04	0,681

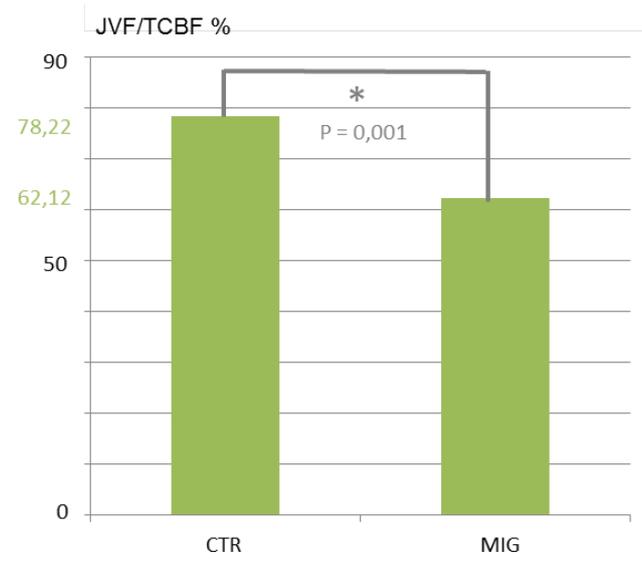


Abbildung 20: Anteil des primärvenösen Flusses am gesamtvenösen Fluss. JVF/TCBF% (Mean beider Vergleichsgruppen). Die gesunden Vergleichsprobanden (CTR, linke Säule), zeigten einen signifikant höheren Wert als die Migränepatienten (MIG, rechts);  $p=0,001$ .

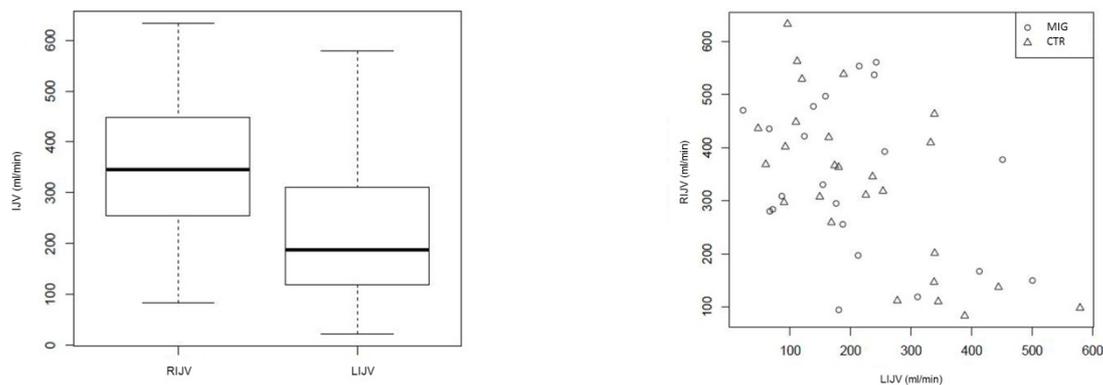


Abbildung 21: Dominanz der rechten Jugularvene (RIJV).

**Links:** Im Boxplot sind die rechte (RIJV) und linke Jugularvene (LIJV) beider Gruppen gegeneinander aufgetragen. **Rechts:** Im Scatterplot sind die Einzelwerte beider Jugularvenen gegeneinander aufgetragen, wobei die Kreise die Werte der Migränepatienten (MIG) und die Dreiecke die Werte der gesunden Kontrollprobanden (CTR) darstellen.)

### 3.2.1.3 Der gesamtvenöse Ausstrom und der gesamtarterielle Einstrom

Der gesamte venöse Ausstrom TVOF (total venous outflow) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen ( $588,50 \pm 151,00$  ml/min vs.  $595,12 \pm 107,35$  ml/min;  $p = 0,856$ ). Jedoch zeigte sich bei den Migränepatienten ein signifikant höherer arterieller Einstrom TCBF, als bei den gesunden Kontrollprobanden ( $807,67 \pm 117,92$  vs.  $713,00 \pm 104,01$ ;  $p = 0,003$ ). Siehe hierzu Tabelle 13 und die Einzelwerte aller Teilnehmer im Anhang in Tabelle 24.

Tabelle 13: Ergebnisse TVOF und TCBF.

	Einheit	mean_MIG	Stabw_MIG	mean_CTR	Stabw_CT R	p-Wert
<b>TVOF</b>	ml/min	588,50	151,00	595,12	107,35	0,856

<b>TCBF</b>	ml/min	807,67	117,92	713,00	104,01	0,003
-------------	--------	--------	--------	--------	--------	-------

### 3.2.1.4 Liquorfluss und intrakranieller Druck

Keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ergab der Vergleich des errechneten MRICP und des Liquorschlagvolumens im Spinalkanal (CSFsv). Die intrakranielle Volumenänderung ICVC pro Herzzyklus jedoch zeigte einen signifikant höheren Wert bei Migränepatienten ( $0,63 \pm 0,33$  vs.  $0,52 \pm 0,20$ ,  $p = 0,039$ ). Siehe zusammenfassend Tabelle 14 und Einzelwerte jedes Teilnehmers in Tabelle 25 im Anhang.

Tabelle 14: Ergebnisse CSFsv, ICVC und MRICP.

	Einheit	mean_MIG	Stabw_MIG	mean_CTR	Stabw_CTR	p-Wert
<b>CSFsv</b>	ml/cc	0,57	0,18	0,48	0,18	0,085
<b>ICVC</b>	ml	0,63	0,33	0,52	0,20	0,039
<b>MRICP</b>	mmHg	8,52	2,90	8,25	3,46	0,757

### 3.2.1.5 MRV

Die visuelle Beurteilung der dreidimensionalen MRV-Modelle legte ein dichtes extrakranielles sekundärvenöses Netzwerk bei 15 Migränepatienten offen, während unter den Kontrollpatienten nur zwei Teilnehmer selbigen Grad erreichten ( $p < 0,00003$ ). Die Analysen zeigten bei angewendetem Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient eine signifikante Korrelation zwischen MRV-Grad und gemessenem sekundärvenösem Ausstrom ( $p < 0,0000001$ ;  $Rho = 0,68$ ), siehe Tabelle 15. Die Korrelation zwischen MRV Grad (MRV Grading) und sekundärvenösem Fluss zeigt Abbildung 22. Zur Veranschaulichung des Dichteunterschiedes sind in Abbildung 23 zwei MRV-Aufnahmen jeweils eines Gruppenvertreters nebeneinander gestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse MRV-Gradings.

	Einheit	mean_MIG	mean_CTR	p-Wert
<b>MRV Grading</b>	1-6	4	2	0,0000 2

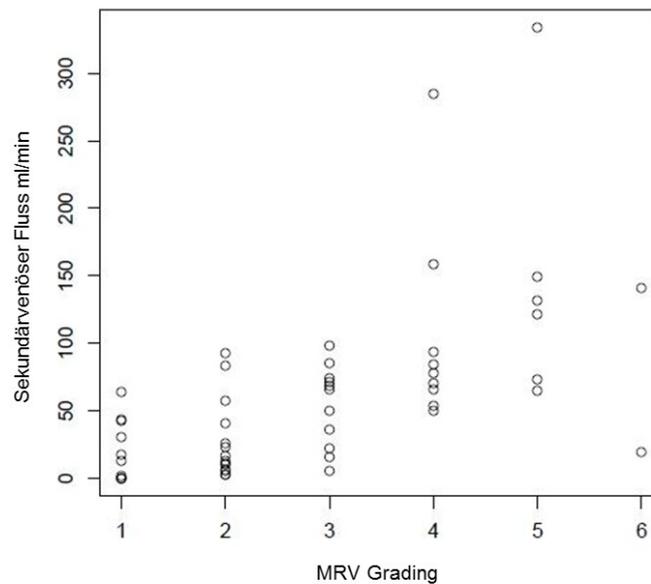


Abbildung 22: Korrelation MRV-Grading und SVF.

Signifikante Korrelation zwischen MRV-Grad aller Teilnehmer (1-6 auf X-Achse) und gemessenem sekundärvenösem Ausstrom in ml/min auf Y-Achse ( $p < 0,0000001$ ;  $Rho = 0,68$ ).



Abbildung 23: MRV-Aufnahmen der Halsvenen aus der vorliegenden Arbeit.

2D-Abbildung der 3D-Aufnahmen; **Links (A)**: Halsvenen eines gesunden Kontrollprobanden. Venöser Abfluss überwiegend über die beiden internen Jugularvenen. **Rechts (B)**: Halsvenen eines Migränepatienten, mit deutlich mehr kleinen sekundärvenösen Gefäßen und kleinkalibrigeren Jugularvenen. Markierung der Jugularvenen mittels weißer Pfeile.

## 3.2.2 Untersuchung während Kopfschmerz

### 3.2.2.1 Kopfschmerzfragebogen

Sieben Patienten aus dem Migränekollektiv konnten während einer Migräneattacke untersucht werden. Die Auswertung des Kopfschmerzfragebogens, der im Rahmen dieser Untersuchung ausgefüllt wurde, ergab folgende Ergebnisse: Die Kopfschmerzphase dauerte zum Zeitpunkt der Messung im Mittel bereits  $19,5 \pm 22,3$  Stunden an. Die letzte Attacke lag im Mittel  $6,1 \pm 5,6$  Wochen

zurück. Die Schmerzintensität zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug im Mittel  $4,8 \pm 2,1$  von 10. Der Kopfschmerz war stets einseitig, bei drei Patienten links und bei vier Patienten rechtsseitig. Zwei Patienten hatten während dieser Attacke eine Aura, fünf nicht. Zwei Patienten hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme schmerzbedingt bereits Triptane eingenommen. Zusammengefasst sind diese Angaben in Tabelle 16.

Tabelle 16: Klinische Angaben der Migränepatienten während der Untersuchung mit Kopfschmerz.

ID	Attackendauer in h	Zeitseite der Attacke in w	Schmerzskala (0 - 10)	Schmerzlokalisierung	Aura	Medikation	Blutdruck in mmHg
MIG_02	12	6	4	lin	n	n	110/75
MIG_03	7	1	8	lin	n	Diclofenac	110/70
MIG_12	19	k.A.	2-3	re	j	Zolmitriptan	k.A.
MIG_14	2	14	4	re	j	n	140/95
MIG_20	72	3,5	7-8	lin	n	n	k.A.
MIG_21	5	k.A.	3	re	n	Sumatriptan	k.A.
MIG_22	k.A.	k.A.	4-5	re	n	n	111/70

Mit Hilfe eines Schmerzdiagramms wurde der Zeitpunkt des Scans graphisch dargestellt. Alle Probanden gaben an, dass die untersuchte Migräneattacke in Ablauf und Intensität einer für sie typischen Attacke entsprach. Man kann damit sagen, dass sie während eines repräsentativen Ereignisses untersucht worden sind. In Abbildung 24 ist stellvertretend ein ausgefülltes Diagramm eines Patienten abgebildet.

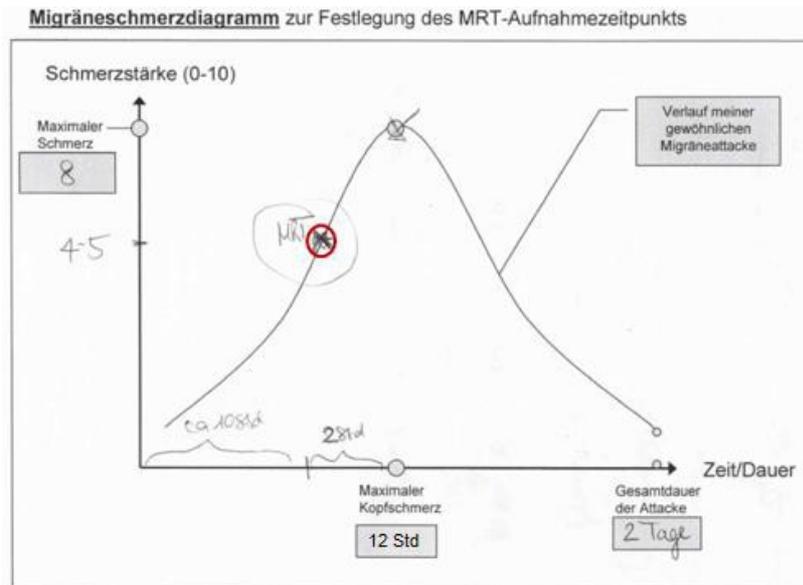


Abbildung 24: Schmerzdiagramm eines Teilnehmers aus der vorliegenden Arbeit.

Roter Kreis: markiert Zeitpunkt der Untersuchung. Hier ca. 10 Std nach Beginn der Kopfschmerzen mit einer Stärke von 4-5/10. Maximaler Kopfschmerz nach 12 Stunden mit 8/10 Schmerzstärke. Gesamte Dauer der Attacke ca. 2 Tage.

### 3.2.2.2 Blutfluss- und Liquorflussparameter während Kopfschmerzen

Tabelle 17 zeigt die Daten der sieben Migränepatienten, die sowohl im kopfschmerzfreen Intervall, als auch während einer Kopfschmerzattacke untersucht wurden. Die Daten der Untersuchung ohne Kopfschmerz im oberen Teil sind den Daten mit Kopfschmerzen im unteren Teil gegenübergestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im intraindividuellen Vergleich. Dennoch können Tendenzen formuliert werden. Der TCBF während Kopfschmerzen hat sich bei fünf von sieben Patienten verringert ( $856,19 \pm 134,34$  vs.  $783,71 \pm 154,27$  ml/min;  $p = 0,367$ ). Der JVF wurde ebenfalls bei fünf von sieben Untersuchten geringer ( $544,47 \pm 130,22$  vs.  $504,01 \pm 115,19$  ml/min;  $p = 0,550$ ). Der sekundärvenöse Fluss hingegen stieg bei 4/7 der Patienten unter Kopfschmerzen weiter an ( $35,69 \pm 51,86$  vs.  $63,54 \pm 63,54$  ml/min;  $p=0,388$ ). Auch der relative sekundärvenöse Fluss SVF/TCBF nahm während der Kopfschmerzuntersuchung nochmals zu ( $3,74 \pm 5,22$  vs.  $8,32 \pm 8,19\%$ ,  $p = 0,24$ ). Der ICVC sank bei 6 von 7 Patienten ( $0,71 \pm 0,27$  vs.  $0,55 \pm 0,25$  ml;  $p=0,264$ ), wohingegen der MRICP konstant blieb ( $8,59 \pm 4,45$  vs.  $8,68 \pm 3,65$  mmHg;  $p = 0,965$ ). Das UMV, TVOF und JVF/TCBF% zeigten ebenfalls keine Unterschiede zur Intervalluntersuchung.

Tabelle 17: Rohdaten Kopfschmerzuntersuchung während/ohne Migräne.

ID	TCBF	SVF	SVF/ TCBF	UMV	TVOF	JVF	JVF/ TCBF	CSFs v	ICVC	MRIC P
Einheit	ml/min	ml/min	%	%	ml/min	ml/min	%	ml	ml	mmHg
<b>Untersuchung während kopfschmerzfremem Intervall</b>										
MIG_02	843,00	0,00	0,00	32,0 0	562,00	562,00	0,67	0,51	0,47	10,9
MIG_20	796,00	0,00	0,00	16,0 0	662,00	662,00	0,83	0,52	0,97	4,4
MIG_22	838,00	100,00	11,93	37,0 0	523,00	423,00	0,50	0,37	0,39	8,9
MIG_14	819,00	0,00	0,00	17,0 0	686,00	686,00	0,84	0,58	0,51	17,2
MIG_12	782,00	25,00	3,20	54,0 0	357,00	332,00	0,42	0,76	0,67	7,7
MIG_21	761,85	4,82	0,63	16,0 0	463,74	628,15	0,82	0,46	0,84	4,58
MIG_03	1153,45	120,03	10,41	45,0 0	638,18	518,15	0,45	0,75	1,09	6,42
mean	<b>856,19</b>	<b>35,69</b>	<b>3,74</b>	<b>31,0 0</b>	<b>555,99</b>	<b>544,47</b>	<b>0,65</b>	<b>0,56</b>	<b>0,71</b>	<b>8,59</b>
Stabw	<b>134,34</b>	<b>51,86</b>	<b>5,22</b>	<b>15,3 2</b>	<b>118,41</b>	<b>130,22</b>	<b>0,19</b>	<b>0,15</b>	<b>0,27</b>	<b>4,45</b>
<b>Untersuchung bei Migränekopfschmerz</b>										
MIG_02	1027,00	47,00	4,58	33,0 0	685,00	638,00	0,62	0,35	0,35	10,1
MIG_20	721,00	0,00	0,00	24,0 0	549,00	549,00	0,76	0,44	0,78	5,5
MIG_22	647,00	78,00	12,06	37,0 0	404,00	326,00	0,50	0,36	0,32	7,9
MIG_14	890,00	0,00	0,00	36,0 0	599,00	599,00	0,67	1,21	0,35	13,3
MIG_12	853,00	106,71	12,51	26,0 0	613,00	506,00	0,59	0,57	0,88	5,8
MIG_21	572,00	35,04	6,13	32,0 0	572,00	539,07	0,94	0,53	0,74	4,78
MIG_03	776,00	178,00	22,94	46,0 0	549,00	371,00	0,48	0,79	0,40	13,4
mean	<b>783,71</b>	<b>63,54</b>	<b>8,32</b>	<b>33,4 3</b>	<b>567,29</b>	<b>504,01</b>	<b>0,65</b>	<b>0,61</b>	<b>0,55</b>	<b>8,68</b>
Stabw	<b>154,27</b>	<b>63,68</b>	<b>8,19</b>	<b>7,35</b>	<b>85,93</b>	<b>115,19</b>	<b>0,16</b>	<b>0,31</b>	<b>0,24</b>	<b>3,65</b>
p-value	<b>0,367</b>	<b>0,388</b>	<b>0,240</b>	<b>0,71 4</b>	<b>0,842</b>	<b>0,550</b>	<b>0,959</b>	<b>0,745</b>	<b>0,264</b>	<b>0,965</b>

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 26 erwachsene Patienten mit Migräne, mit oder ohne Aura, und die gleiche Anzahl gesunder Kontrollprobanden mittels Phasenkontrastaufnahmen im MRT untersucht. Für die berechneten extrakraniellen Blutfluss-, und Liquorflussparameter ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Die Migränepatienten zeigten hierbei ein verändertes venöses Abflussmuster aus dem Kranium, insbesondere war der sekundärvenöse Fluss im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht, während der Abfluss über die primären Abflusswege signifikant verringert war. Bestätigt werden konnte dies durch die visuelle Beurteilung von MRV-Aufnahmen. Der mittels nichtinvasiver Messung abgeleitete intrakranielle Druck hingegen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven. Sieben Migränepatienten konnten mit der gleichen Methode auch während einer Kopfschmerzattacke untersucht werden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im intraindividuellen Parametervergleich aufgezeigt, aber die Effekte, die man im interiktalen Intervall beobachtet, scheinen sich während einer Attacke noch zu verstärken. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse in den aktuellen Wissensstand zur Pathophysiologie der Migräne eingebettet, und mögliche Ursachen und Folgen der Unterschiede im kraniellen Blutflusssystem diskutiert werden. Sind die Veränderungen Folge der Erkrankung oder ursächlich daran beteiligt und gibt es Parallelen zu anderen Pathologien? Das sekundärvenöse System ist bisher vor allem bei anderen Erkrankungen betrachtet worden, könnte aber auch bei der Migräne eine entscheidende Rolle spielen.

### 4.1 Klinische Daten der Patienten mit Migräne

Durch die exakte Abstimmung von Geschlecht und Alter in der Patientengruppe und der Kontrollgruppe kann man diese als optimierte Vergleichsgruppen ansehen. Die erhobenen klinischen Daten der untersuchten Migränepatienten können in folgenden Kontext mit der aktuellen Literatur gebracht werden: Die Migräneprävalenz ist in der Altersgruppe zwischen dem 25. und 55. Lebensjahr am größten. In diesem Bereich lagen auch 62% der Patienten der vorliegenden Studie. [11, 144] Nach meist langjähriger Erkrankung nimmt die Migräne im Alter bei beiden Geschlechtern ab und sistiert im weiteren Verlauf spontan. Dies spiegelte sich auch in unserem Kollektiv wider. [145] Da bekannt ist, dass sich die zerebrale Hämodynamik sowohl mit dem Heranwachsen, als auch mit dem Altern verändert, wurden als biologisch erwachsen anzusehende Altersgrenzen von 17 bis 65 Jahre gewählt. Die Prävalenz der Migräne ist bei Frauen höher als bei Männern, der Frauenanteil wird auf 66% bis 75% geschätzt und so lag auch bei der vorliegenden Studie der Frauenanteil bei 73%. [146, 147]

Es wird vermutet, dass die Migräne mit weiteren Erkrankungen vergesellschaftet ist, da sie gehäuft koexistent auftreten. [1, 28, 148, 149] Insbesondere werden kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiovaskuläre Erkrankungen, sowie psychische Leiden wie Angststörungen und Depressionen als Komorbiditäten angesehen. Auch im Kollektiv dieser Studie hatten zwei Patienten einen behandelten Hypertonus, einer eine stattgehabte Thrombose und zwei weitere eine Depression in der Vorgeschichte. Während der Untersuchung wurden bei keinem Teilnehmer erhöhte Blutdruckwerte gemessen. Risikofaktoren für die Entstehung einer Migräne sind zudem Adipositas, Rauchen und die Einnahme von Kontrazeptiva. Diese waren im Studienkollektiv in zwei bzw. vier und sieben Fällen zu

vermerken. Die gleichen Faktoren stehen auch im Verdacht, das Schlaganfallrisiko zu heben, welches wiederum auch bei Migränepatienten erhöht zu sein scheint. Auch eine Hypothyreose, Allergien und Epilepsie werden als Komorbiditäten der Migräne genannt und waren unter den Studienpatienten vertreten. Ein Teilnehmer berichtete von psychotischen Symptomen im Zeitraum der Studienteilnahme und wurde deshalb aus dem Kollektiv ausgeschlossen.

Auch genetische Einflussfaktoren sind im Hinblick der Migräneentstehung untersucht worden. Bestätigt werden konnten diese jedoch hauptsächlich für die Familiär Hemiplegische Migräne (FHM), eine Unterform der Migräne. Dennoch ist die familiäre Häufung bei der Migräne auffällig und macht einen hereditären Hintergrund wahrscheinlich. [44, 60, 150] In der vorliegenden Arbeit gaben 74% der Patienten an, dass weitere Verwandte ersten Grades an Migräne leiden, überwiegend Frauen.

Zwei Drittel der Patienten können einen spezifischen Trigger für ihre Attacken angeben [48], was auch für die Mehrzahl der Studienpatienten der Fall war. Zudem bestätigten mehr als die Hälfte der Studienteilnehmerinnen eine Assoziation zu ihrem Monatszyklus. Dies weist auf den östrogenalen Einfluss bei der Migräneentstehung hin. Deshalb wurden in verschiedenen Studien bereits genetische Veränderungen im Östrogenrezeptor untersucht. [145, 151]

Der Kopfschmerz ist bei Migräne von typischen vegetativen Erscheinungen begleitet, die teilweise bereits zu den Diagnosekriterien der Migräne zählen. Hinzu kommen noch weitere fakultative, typische Symptome wie Geruchsempfindlichkeit, die in der Literatur mit einer Häufigkeit von 10% beschrieben werden. In der vorliegenden Studie wird die Osmophobie von 55% der Patienten und damit häufiger angegeben. Des Weiteren leiden die Patienten migräneassoziiert häufig an abdominellen Beschwerden. In dieser Arbeit wurden hierunter die von den Patienten genannten Symptome Bauchschmerzen, Diarrhoe, vermehrter Entleerungsdrang und Obstipation zusammengefasst. 35% der untersuchten Migräneprobanden gaben Beschwerden aus diesem Formenkreis an. In der Literatur wird das Auftreten von abdominellen Beschwerden während einer Migräneattacke bei 40 - 100% der Patienten angegeben. Hierbei sind Übelkeit und Erbrechen, also Diagnosekriterien der Migräne, integriert. Zählt man diese auch im untersuchten Migränekollektiv hinzu, ergibt sich eine Häufigkeit von 90%. [62]

Bei Stovner et al. [2] wird für Deutschland eine Häufigkeit des Migräneauftretens von 3,8 Migränetage/Jahr pro Person angegeben, mit einer gemittelten Schmerzintensität von 2,6 auf einer Schmerzskala von 1 bis 3. In der vorliegenden Studie wurde eine Frequenz der Migräne von 1,98 Attacken/Monat ermittelt, die damit deutlich höher lag, als die in der Literatur angegebene. Die Schmerzintensität lag im Mittel bei 7,74 auf der verwendeten Schmerzskala von 0 bis 10 bzw. bei 2,89 wenn man diese Angaben auf eine Schmerzskala von 1 bis 3 umrechnet.

Ein möglicher Grund für die höhere Frequenz der Migräneattacken im untersuchten Kollektiv sowie die höhere Schmerzintensität und die häufiger genannten abdominellen Symptome könnte die Rekrutierung an einem Universitätsklinikum sein. Es ist davon auszugehen, dass hier insbesondere besonders stark betroffene Patienten mit hohem Leidensdruck betreut werden.

Das Auftreten einer Aura war mit 54% in der untersuchten Gruppe gleichmäßig verteilt. Kongruent zur Literatur wurde hierbei die visuelle Beeinträchtigung als häufigstes Symptom angegeben. [48] Um einen Einfluss auf die erhobenen Flussdaten durch wiederholte Migräneanfälle auszuschließen, wurde auf einen möglichen Effekt der Faktoren Migränezfrequenz, Krankheitsdauer und Auftreten einer Aura auf die Flussparameter getestet. Dies zeigte für keinen der Faktoren eine Signifikanz.

Eine medikamentöse Prophylaxe der Migräne ist indiziert, wenn drei oder mehr Attacken pro Monat, oder die Schmerzen an mehr als sieben Tagen pro Monat auftreten. Im hier untersuchten Kollektiv wäre die Indikation bei acht Patienten zu stellen, jedoch nahmen von diesen nur fünf Personen Prophylaxemedikamente ein. Die Zuordnung der Medikamenteneinnahme zu den Studienteilnehmern ist im Ergebnisteil in Tabelle 5 für die Prophylaxemedikation und in Tabelle 7 für andere regelmäßig eingenommene Medikamente ersichtlich. Zu den Prophylaktika wurden in der vorliegenden Studie die Migräneprophylaktika erster Wahl wie Betablocker, Topiramaten und Valproat gezählt, sowie Amitriptylin, was bei gleichzeitigem Auftreten von Spannungskopfschmerz und/oder Depressionen empfohlen wird. Prophylaxemedikamente zweiter Wahl, wie Naproxen, ASS, Magnesium und Pestwurz sind allgemein unter Medikamenten in Tabelle 7 aufgeführt. Obgleich der Einfluss der Prophylaxemedikamente auf die MR-Parameter mittels multivariatem linearem Regressionsmodell ausgeschlossen werden konnte, müssen folgende, durch Studienteilnehmer eingenommene Medikamente und ihr Einfluss auf den Blutfluss diskutiert werden: Von Betablockern (Nebivolol, Metoprolol) ist bekannt, dass sie je nach Angriffsort bzw. -rezeptor eine Vasokonstriktion oder Vasodilatation hervorrufen können. Ihr Wirkmechanismus bei Migräne ist jedoch noch in der Forschungsphase. [152, 153] Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Sartane (Candesartan und Telmisartan) nahmen die Teilnehmer aufgrund ihrer arteriellen Hypertonie ein. Diese werden jedoch auch als migräneprophylaktische Medikamente betrachtet. Sie führen zu einer Vasodilatation, bzw. Hemmung der arteriellen Vasokonstriktion. [154] Das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin hemmt ebenfalls die Vasokonstriktion. [155]

Weitere eingenommene Medikamente von Studienteilnehmern, für die keine vaskuläre Wirkkomponente bekannt ist, eine Beeinflussung auf erhobene Daten jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, sind Folgende: Für das klassische Antiepileptikum Valproat konnte eine Reduktion der Häufigkeit von Migräneattacken belegt werden. Es wird jedoch in Deutschland nur unter Off-Label-Use verschrieben. Topiramaten und Lamotrigin zählen zu den neueren Antiepileptika. Ersteres ist gut erforscht und wird eingesetzt wenn eine Betablockereinnahme nicht möglich ist. Zweites wird zur Reduktion der Auren eingesetzt. Pestwurz, auch gewöhnliche Pestwurz oder *Petasites hybridus* genannt, ist ein Phytopharmakon zur Migräneprophylaxe. Seine Wirkung im Vergleich zu Placebo konnte in Studien belegt werden. Der Erfolg wird vor allem der antiinflammatorischen Wirkung zugeschrieben. [156] Naproxen wirkt als NSAID antiphlogistisch und analgetisch.

Vgl.: [29, 31, 38, 157, 158]

## 4.2 Untersuchung im kopfschmerzfreien Intervall mittels Magnetresonanztomographie

### 4.2.1 Blutfluss, Liquorfluss und ICP

#### 4.2.1.1 Der sekundärvenöse Fluss

In der vorliegenden Studie konnte die Verschiedenheit des kranialen venösen Abflusssystems zwischen Patienten mit Migräne und gesunden Kontrollprobanden gezeigt werden. Sowohl der primärvenöse Abflussweg über die Jugularvenen, als auch der sekundärvenöse Abfluss über occipitale Venen zeigten signifikante Unterschiede zwischen beiden untersuchten Gruppen im migränefreien Intervall. Bei den Migränepatienten konnte ein höherer sekundärvenöser Fluss nachgewiesen werden, bei gleichzeitig niedrigerem primärvenösem Fluss über die Jugularvenen. Wie in einem Schema in Abbildung 25 vereinfacht dargestellt ist, kann von einer Verlagerung des venösen Abflusses von frontal nach occipital, bzw. von primär nach sekundär bei Migränepatienten gesprochen werden. Dies wird im Folgenden diskutiert.

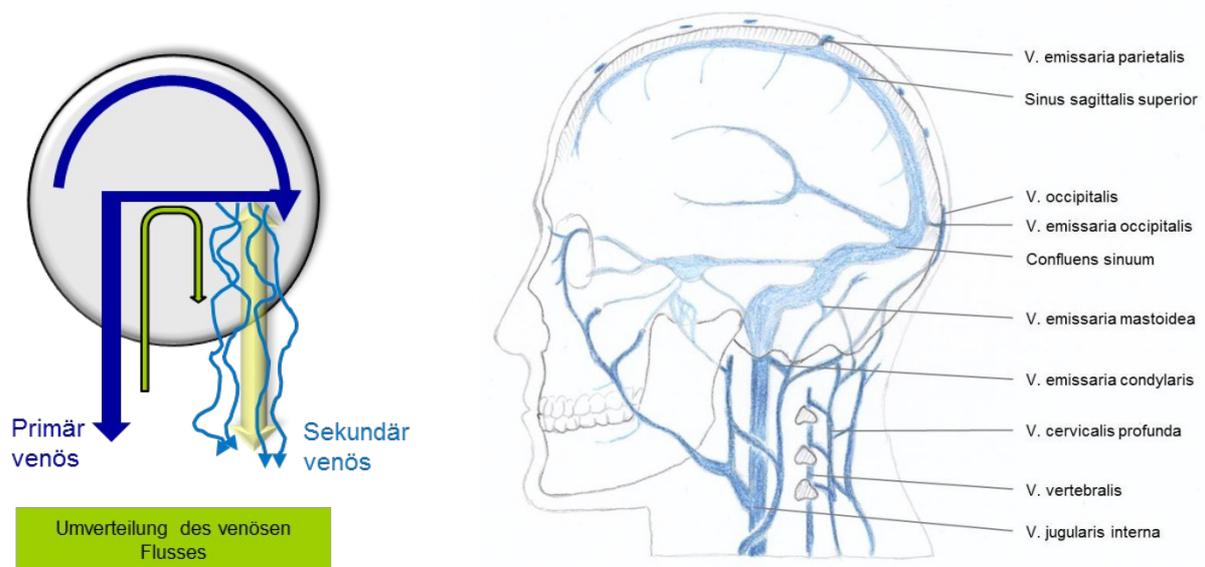


Abbildung 25: Der kraniale venöse Abstrom.

**Links:** Schematische Darstellung des Kraniums mit veränderter Flussverteilung bei Migränepatienten von primärem, jugulärem, Fluss frontal (links), hin zu sekundärem, venösem Fluss in vielen kleinkalibrigen Venen occipital (rechts). Venöser Fluss blau, Liquorfluss hellgelb. Eigene Darstellung. **Rechts:** Anatomie des venösen Abflusses. Seitenansicht von links. Eigene Darstellung auf der Basis von [40].

Anatomisch sind die Hauptanteile des zerebrozervikalen Venensystems mit den Sinus durae matris, die die internen Jugularvenen (Vv. jugulares internae) mit dem Blut aus dem Schädelinneren speisen, gut beschrieben. [159] Siehe hierzu Abbildung 25 rechts. Doch dies stellt nicht die Gesamtheit des venösen Abflusses aus dem Kranium dar. Die zusätzliche extrajuguläre, zerebrovenöse Drainage umfasst ein komplexes System assoziierter Abflüsse. Es ist bereits bekannt, dass dieses eine beträchtlich höhere Variabilität aufweist und schwieriger zu visualisieren ist, als das zugehörige

arterielle System. Dies führte zu einer wesentlich inhomogeneren Nomenklatur des venösen Systems. [40, 159-161]

Die alternativen venösen Abflusswege des Kраниums wurden erstmals von Batson [162-165] beschrieben und in den letzten Jahren detaillierter untersucht. [140, 159, 161, 165, 166] Übereinstimmend werden die Jugularvenen als venöser Hauptabfluss des Kраниums im Liegen und der nichtjuguläre, sekundärvenöse Abfluss über drei weitere Wege beschrieben. Diese drei paarigen Abflusswege EV, VV und DCV, wurden auch in der vorliegenden Arbeit untersucht und sind in Tabelle 18 aufgeführt. Gespeist werden sie hauptsächlich aus den Emissarien (Vv emissariae) und den kondylären Venen, die eine Verbindung zwischen intra- und extrakraniellen Venen herstellen. Fasste man diesen Fluss als sekundärvenösen Fluss zusammen, zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein signifikant höherer Fluss bei den Migränepatienten. [159]

Tabelle 18: Aufteilung der sekundärvenösen Drainage des Kраниums.

Venen	Abkürzung	Anatomische Bezeichnung
Epidurale Venen	EV	Plexus venosus vertebralis internus (ant. und post.)
Vertebrale Venen	VV	Venae vertebrales
Tiefe Halsvenen (deep cervical veins)	DCV	Venae cervicales profundae

Lange wurde dem kranialen venösen Abstrom keine große Bedeutung beigemessen, er wurde wenig untersucht und über die physiologische Funktion war wenig bekannt. Nun wird häufiger eine mögliche pathophysiologische Bedeutung erwähnt und seine Rolle bei der Aufrechterhaltung des kranialen Fluss-Druck-Äquilibrium diskutiert. [159] Schaller et al. stellen sogar die These auf, dass „das zerebrovenöse System einer der wichtigsten Faktoren sein könnte, der eine normale Hirnfunktion garantiert“. [160]

In Untersuchungen erkannte man bei Gesunden bereits die Variabilität des kranialen venösen Abflussmusters, was allerdings als anatomische Varianten gedeutet wurde. In Abhängigkeit des jugulären Drainagevolumens wurden folgende Gruppen gebildet [159]:

- 72% Gruppe 1: überwiegend juguläre Drainage
- 22% Gruppe 2: 1/3 bis 2/3 juguläre Drainage
- 6% Gruppe 3: überwiegend sekundäre Drainage

Da von den Untersuchungen nur Probanden mit einer zerebrovaskulären Vorerkrankung ausgeschlossen wurden, ist es wahrscheinlich, dass auch Patienten mit pathologisch veränderter venöser Drainage in dieses Kollektiv eingeschlossen wurden. Zum Beispiel könnten, wie die vorliegende Arbeit zeigt, Migränepatienten zur irrtümlichen Interpretation einer hohen Varianz unter den Gesunden geführt haben.

#### 4.2.1.1.1 Epiduralvenen (EV), Vertebralvenen (VV), tiefe Halsvenen (DCV)

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Epiduralvenen innerhalb des sekundärvenösen Systems bei den Migränepatienten gegenüber den gesunden Kontrollen einen signifikant vermehrten

Fluss aufweisen, während in den übrigen sekundären Venen die Flüsse gegenüber den Vergleichsprobanden nicht signifikant höher waren.

Hoffmann nannte noch 2002 den Abfluss über EV eine „atypische“ Variante. Andere Autoren beschrieben jedoch bereits die Dominanz der EV unter den sekundären Abflusswegen oder schlossen aufgrund fehlenden Volumens in den VV auf die Dominanz der EV. Doepp et al. schlugen deshalb die Unterteilung des sekundärvenösen Systems in ein intra- und ein extrakranielles Kompartiment vor. Bei Stoquart-Elsankari überwog der Fluss in den EV teils den Fluss in den IJV. [159, 161, 167-170]

In Studien wurde bereits vermutet, dass diese epidurale Dilatation bei bestimmten Pathologien auftritt. Erwähnt werden arteriovenöse Malformation, Jugularvenenthrombose, Achondroplasie, Rückenmarkserkrankungen und intrakranielle Hypotension. [161] Wie Valdueza konstatiert, könnte dieses intraspinale Übergewicht durch die starre knöcherne Wand um die Wirbelsäule und die Einbettung in das Fettgewebe bedingt sein, wodurch ein Kollabieren der Gefäße verhindert wird. Darin könnte begründet sein, dass die EV im Vergleich zu anderen sekundären Venen im Liegen verstärkt offen gehalten werden und den meisten Fluss leiten. Im Stehen kommt vermutlich ein negativer epiduraler Druck hinzu, der als Sog fungiert und somit den Fluss in den EV aufrecht erhält. [167]

Ein weiterer Aspekt bei der Suche nach der Ursache der epiduralen Dominanz, ist die direkte anatomische Verbindung zwischen den Sinus durae matris zum internen vertebrealen Plexus. Die DCV und VV hingegen werden ausschließlich über die Emissariae versorgt. Dies bedeutet immer einen Fluss durch vorgeformte Schädelöffnungen mit begrenzter Ausdehnungsmöglichkeit. [40, 160] Die Epiduralvenen haben folglich unter den sekundären venösen Abflusswegen eine besondere anatomische Gegebenheit, die ihre gesonderte Rolle begründen könnte. Geht man im Falle verschiedener Pathologien noch dazu von einer veränderten Resistance in den Jugularvenen aus, könnten die Epiduralvenen sowohl in horizontaler als auch in vertikaler Körperposition zum Weg des kleinsten Widerstandes werden und folglich bevorzugt genutzt werden.

In den beiden weiteren sekundären Abflusswegen konnte jeweils vermehrter Fluss gemessen werden, auch wenn es sich nicht um signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen handelte. Vergleicht man die gemessenen Werte der VV der gesunden Vergleichsprobanden mit denen der Literatur, so zeigen sich enge Übereinstimmungen ( $38,28 \pm 13,83$  ml/min). In weiteren Studien wurden  $36 \pm 34$  ml/min,  $40 \pm 20$  ml/min,  $47 \pm 33$  ml/min gemessen. [159, 166, 167] Bezüglich der DCV kamen Schreiber et al. durch sonographische Messung nach Kompression selbiger auf eine Differenz in IJV von ca. 58 ml/min, was angenommen wird, dem Fluss der DCV zu entsprechen. [166] Vergleicht man diesen Wert mit unseren Messungen, kommt man bei den gesunden Kontrollprobanden auf geringere Werte (22,84 ml/min), während Migränepatienten im Mittel einen höheren Fluss zeigen (63,92 ml/min). Die Interpretation ist dadurch eingeschränkt, dass nicht sicher davon ausgegangen werden kann, dass der gesamte Ausweichfluss nach Kompression über die IJV verläuft und zudem mittels MRT nicht die Gesamtheit aller kleinkalibrigen Gefäße erfasst werden kann, sondern sich ein Teil dieses Flusses im UMV wiederfindet. Dass die Migränepatienten jedoch mehr Fluss in den DCV aufweisen, könnte die These des veränderten venösen Abflussmusters bei Migränepatienten stützen. Vergleichswerte der einzelnen sekundären Abflusswege für Migränepatienten sind bisher nicht verfügbar.

#### 4.2.1.1.2 UMV und MRV

Das Ergebnis des signifikant erhöhten sekundärvenösen Flusses bei Migränepatienten gegenüber gesunden Kontrollprobanden wird dadurch untermauert, dass auch der prozentuale ungemessene Volumenanteil am Gesamtfluss UMV/TCBF bei Migränepatienten signifikant höher war und der visuelle Drainagegrad in den Venographien signifikante Unterschiede zeigte.

Bei UMV handelt es sich um den fehlenden Volumenanteil am TCBF. Es spiegelt also den Fluss in venösen Gefäßen wider, die aufgrund technischer Möglichkeiten nicht direkt erfasst wurden, wodurch sie indirekt in die Berechnung eingegangen sind. Betrachtet man die MRVs mit ihrer Vielzahl kleinkalibriger venöser Gefäße, lässt sich vermuten, dass sich das UMV zumindest größtenteils in diesen kleinen Gefäßen befindet.

Das UMV entsteht einerseits durch zu kleinkalibrige Gefäße, die auflösungsbedingt nicht im PC-Bild dargestellt werden. Andererseits aufgrund der vorgegebenen, zu messenden Flussgeschwindigkeit, wodurch weitere Gefäße nicht erfasst werden. Weitere Flussvolumina gehen nur indirekt in die Berechnung ein, da man softwarebedingt derzeit nur eine begrenzte Anzahl von venösen Gefäßen zur Flussberechnung einspeisen kann.

Die Auswertung der MRV stellt eine ergänzende Methode dar, um die kranialen venösen Abflussgefäße zu beurteilen und folglich die Messwerte der MRICP Phasenkontrastmessung zu bestätigen. Der vermehrte Fluss über sekundäre Venen bei Migränepatienten und die zahlreichen, zusätzlichen occipitalen Gefäße wurden sichtbar gemacht und durch verblindete, visuelle Beurteilung ausgewertet. Dieses Verfahren unterstreicht die Qualität und Aussagekraft der Methode MRICP und leistet damit zusätzlich einen Beitrag zur Implementierung der Technik.

Beide Ergebnisse bekräftigen, dass es bei Migränepatienten einen vermehrten Fluss über sekundäre kleinkalibrige Abflusswege geben muss. Diese sind zu beachten, sowohl bezüglich der Anatomie des Gesunden, als auch in der Beurteilung von Pathologien, insbesondere in der radiologischen Auswertung von Schnittbildern und Angiographien. Ihre Beurteilung als „natürliche Varianz“ ist in Frage zu stellen.

#### 4.2.1.2 Der primärvenöse Fluss

In Anbetracht der bisher besprochenen Ergebnisse reiht sich der signifikant niedrigere primärvenöse Fluss in den Jugularvenen folgerichtig in die Argumentationskette ein. Bei erhöhtem sekundärvenösem Fluss über alternative Wege ist der Fluss über den Hauptabflussweg in Relation zum gesamten Einstrom TCBF geringer.

Außerdem zeigt sich eine gute Vergleichbarkeit mit duplexsonographisch ermittelten Werten und damit die valide Datenerhebung mittels MRICP. An Gesunden wurden bei Doepp et al. folgende Werte für IJV erhoben:  $634 \pm 246$  ml/min und JVF/TCBF 84,3%. Dies entspricht den hier erhobenen Kontrollwerten von 557,96 ml/min bzw. 78,2%. [159] Auch Stoquart-Elsankari et al. kamen mit  $519 \pm 205$  ml/min, auf vergleichbare Werte, gewonnen ebenfalls mittels Phasenkontrastaufnahmen an einem 3 Tesla Magnetom. [161]

Zusätzlich bestätigen unsere Daten die kürzlich berichtete Beobachtung, dass die rechte innere Jugularvene in der Regel den Hauptanteil des primärvenösen Ausstroms leitet, was hier sowohl für die Migränepatienten als auch für die gesunden Vergleichsprobanden belegt werden konnte. [159, 161]

#### 4.2.1.3 Der gesamtvenöse Fluss

Obgleich die Messwerte des gesamtvenösen Flusses TVOF dieser Studie vergleichbar mit den Flusswerten anderer Forschungsgruppen sind, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Die duplexsonographische Erhebung im Liegen bei Doepp et al. ergab einen TVOF (IJV + VV) von  $669 \pm 240$  ml/min. [159] Die ebenfalls mittels PC-Messung erhobenen Werte ergaben gesamtvenöse Flusswerte von  $506 \pm 137$  ml/min. [161] Diese wurden wiederum mit Werten aus vier verschiedenen Studien verglichen, wobei diese Werte zwischen  $656 \pm 113$  ml/min bis  $839 \pm 270$  ml/min lagen. Damit sind die Werte vergleichbar mit den hier erhobenen von  $589 \pm 151$  ml/min für Migränepatienten und  $595 \pm 107$  ml/min für die gesunden Vergleichsprobanden.

#### 4.2.1.4 Der arterielle Fluss und der Liquorfluss

Der gesamtarterielle Fluss der Patienten mit Migräne zeigte einen signifikant höheren Betrag im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Die erhobenen arteriellen Flusswerte der gesunden Teilnehmer der vorliegenden Studie, sind mit denen anderer Studien vergleichbar. Sowohl die duplexsonographisch erhobenen Werte für TCBF bei Doepp et al. ( $752 \pm 133$  ml/min) als auch der magnetresonanztomographisch gemessene TCBF bei Stoquart-Elsankari et al. ( $714 \pm 124$  ml/min) sind ähnlich. [159, 161] Beide Gruppen addierten für den TCBF den Fluss in VA und ICA. Buijs et al. addierten den Fluss aus ICA und A. basilaris und erhielten im Mittel etwas niedrigere Werte für TCBF ( $616 \pm 143$  ml/min). [171] Dies hebt den Unterschied zu den Messgrößen der Migränepatienten hervor (CTR  $713,00 \pm 104,01$  ml/min; vs. MIG  $807,67 \pm 117,92$  ml/min).

Gemäß der Monro-Kellie-Doktrin des konstanten intrakraniellen Volumens, muss das Volumen, das in den Schädel einfließt, diesen auch wieder verlassen. Der gesamtvenöse Fluss bei Migränepatienten war jedoch nicht vermehrt. In Zusammenhang mit einem hier gezeigten signifikant höheren ICVC und einem Liquorschlagvolumen, welches keinen Unterschied zwischen den Gruppen zeigte, kann von einer Differenz im arteriellen Peak-Flow ausgegangen werden, die den erhöhten sekundärvenösen Fluss in vermehrten kleinen Blutgefäßen bedingt. Die größere intrakranielle Volumenänderung bei Migränepatienten ist dann also Folge eines kurzzeitig größeren anfallenden Volumens zu sehen. Dies wiederum könnte für den pulsierenden Schmerzcharakter der Migränekopfschmerzen verantwortlich sein, da mit jedem Herzzyklus eine kurzzeitige Volumenzunahme im Kраниum eines Migränepatienten, mit entsprechender Prädisposition, eine Schmerzaktivierung auslöst. Da die Ergebnisse hier im interiktalen Intervall erhoben wurden, ergibt sich damit ein Hinweis auf dauerhafte Aktivität in Schmerzzentren oder dauerhafte Veränderungen im Blutfluss durch eine Migräneerkrankung.

Vergleichbare Aspekte sind hierzu in der Literatur zu finden: Sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen konnte bei trigeminaler Aktivität eine Zunahme des extrazerebralen Blutflusses beobachtet werden. [44, 47, 71] Eine weitere interessante Verbindung lässt sich zu den Ergebnissen von Buijs et al. herstellen. Sie konnten zeigen, dass der arterielle zerebrale Blutfluss mit zunehmendem Alter signifikant sinkt. [171] Im Alter sistieren auch die Symptome der Migräne. Eine Änderung der

Schmerzsymptomatik durch eine Änderung in den Flussdynamiken, zum Beispiel durch die Änderung der Compliance des Hirngewebes, erscheint möglich. Der Zusammenhang bleibt bisher jedoch ungeklärt.

#### 4.2.1.5 Intrakranieller Druck

Von den bisher diskutierten Blutflussveränderungen bei Migränepatienten war der ICP in der vorliegenden Arbeit unbeeinträchtigt. Es ergab sich zwischen den beiden Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied für diesen Wert, sowie für das Liquorschlagvolumen. Setzt man eine normale Liquorproduktion voraus, spricht dies für einen funktionierenden Regulationsmechanismus oder auch für eine jahrelange Adaptation an veränderte Flussverhältnisse. Es konnte bereits gezeigt werden, dass der gesamtvenöse Fluss einen großen Einfluss auf den ICP hat, während der Einfluss des arteriellen Gesamteinstroms eher gering ist. [136] Da Ersterer hier keinen und Letzterer in der vorliegenden Studie einen signifikanten Unterschied zeigt, scheint ein normaler ICP folgerichtig.

Es gibt Autoren, die den Zusammenhang zwischen einem veränderten zerebrovenösen System und Veränderungen im Liquorfluss und arterieller Perfusion betonen. [172, 173] Hierbei wird davon ausgegangen, dass durch Dilatation und Vermehrung von alternativen venösen Abflusswegen eine ausreichende zerebrale Abflussdrainage aufrechterhalten und folglich eine intrakranielle Hypertension vermieden wird. Damit spielt das venöse System eine entscheidende Rolle in der ICP- und zerebralen Compliance-Regulation, wie es auch von Stoquart-Elsankari et al. diskutiert wird. [161] Übertragen auf die Migränepatienten hieße dies, dass das zerebrale Flußsystem sich sekundär verändert, um den ICP zu regulieren. Was ebenfalls für funktionierende Kompensationsmechanismen bei Migränepatienten sprechen könnte, ist der Fakt, dass nach einem Schädelhirntrauma ähnliche venöse Veränderungen im kranialen Abstrom gefunden werden konnten, jedoch mit vergleichsweise hohem ICP. [174] Ein Schädelhirntrauma ist ein unvorhersehbares, einmaliges Ereignis, während eine Migräne eine über Jahre bestehende Erkrankung darstellt. Bei den Teilnehmern hier bestand sie im Mittel bereits 17 Jahre. Es erscheint denkbar, dass sich die venösen Veränderungen schrittweise ausbilden, nach einem Schädelhirntrauma jedoch noch keine Adaptation des intrakraniellen Drucks stattfinden konnte, während das bei der Migräne über die Dauer möglich ist.

Gesicherte Normwerte für den ICP zu definieren ist dadurch erschwert, dass Messverfahren und -konditionen nicht standardisiert sind und Untersuchungen an Gesunden aufgrund der hohen Invasivität kritisch sind. Der norwertige Liquordruck, definiert als Druck in den Ventrikeln, wird je nach Quelle zwischen 0 und 15 mmHg angegeben, bei Kindern 3-7 mmHg. Ein Wert von > 20 mmHg wird als erhöhter ICP mit der Indikation zur therapeutischen Intervention definiert, bzw. Werte von 15-25 mmHg als kritisch, und Werte > 25 mmHg als hochpathologisch angesehen. Die Symptome eines steigenden intrakraniellen Drucks erstrecken sich von Kopfschmerzen, schwallartigem Erbrechen und Sehstörungen, über Bewusstseinsbeeinträchtigung bis hin zur Herniation mit Hirnstammkompression, was zu Koma und Atemstillstand führt. [83, 86, 88] Als untere Norm wird ein Druck von 5 mmHg angegeben. [84] Auch bei Kindern gibt es nur wenige Untersuchungen von Normwerten. [138]

Die Bewertung der Absolutwerte des ICPs in der vorliegenden Arbeit ist also nur eingeschränkt möglich und stellt sich wie folgt dar. Acht Teilnehmer zeigten einen ICP unterhalb der Norm, davon vier

gesunde Teilnehmer und vier Migränepatienten, was einem Anteil von 15% entspricht. Weitere acht Teilnehmer wiesen einen Wert von 5-6 mmHg auf. Die kritische Obergrenze von 15 mmHg wurde von keinem Teilnehmer beider Gruppen überschritten. Die Maxima und Minima beider Gruppen waren nahezu identisch:

- Maximaler ICP MIG 13,86 mmHg; Minimaler ICP MIG 2,85 mmHg
- Maximaler ICP CTR 13,90 mmHg; Minimaler ICP CTR 2,31 mmHg

Es konnte an anderer Stelle ein Zusammenhang zwischen Adipositas und erhöhtem intrakraniellen Druck bei Migränepatienten festgestellt werden. [78] Dies wurde in unserem Kollektiv nicht bestätigt. Die Werte der fünf adipösen Migränepatienten zeigten keine Tendenz zu einem höheren ICP, wie in der Gegenüberstellung in Tabelle 19 zu sehen ist.

Tabelle 19: Gegenüberstellung der ICP- und BMI-Werte der übergewichtigen Migränepatienten.

ID	BMI in kg/m <sup>2</sup>	MRICP in mmHG
MIG_0 7	26,1	9,98
MIG_0 9	27,7	7,82
MIG_1 4	37,6	12,35
MIG_2 0	31,2	4,3
MIG_2 2	28	5,47

Kritisch anzumerken ist, dass in der vorliegenden Studie jeder Patient nur einmalig ohne Kopfschmerz untersucht wurde und somit nur eine Momentaufnahme des ICP dokumentiert ist. Zudem befinden sich die Normwerte des intrakraniellen Drucks innerhalb eines weiten Intervalls. Daher kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie die Werte des Individuums einzuordnen sind. Es ist denkbar, dass die Normwerte formal eingehalten sind, persönliche Normaldruckwerte aber überschritten wurden oder sich im Laufe der Erkrankung verändert haben.

Insgesamt lässt sich in Zusammenschau mit der hier durchgeführten Kopfschmerzmessung zeigen, dass es Anhaltspunkte für veränderte Blutflussparameter, nicht aber für Liquordruckänderungen gibt. Die immer wieder diskutierte Frage, ob der veränderte intrakranielle Druck ursächlich für die Migräneentstehung ist, muss wahrscheinlich verneint werden. Dass die zervikale, venöse Drainage eine entscheidende Rolle bei der ICP-Regulation und zervikalen Compliance-Regulation spielt, erscheint aber immer wahrscheinlicher. Ob sich der intrakranielle Druck im Zusammenhang mit dem venösen Drainagesystem eines Migränepatienten mit zunehmender Dauer der Erkrankung verändert und ob extrakranielle und intrakranielle Systeme unterschiedliche Rollen übernehmen, wird Bestandteil weiterführender Studien sein müssen.

Zusammengefasst stellt die nichtinvasive MRICP-Messung eine geeignete Methode zur Untersuchung von Normwerten des ICP dar und wird hierzu in Zukunft einen wesentlichen Beitrag leisten können. Insbesondere die Möglichkeit der nichtinvasiven Normalwerterhebung und der konsekutiven Messungen und damit der Verlaufsdokumentation birgt entscheidendes wissenschaftliches Potential.

## 4.2.2 Der veränderte venöse Abfluss bei Migränepatienten – Erklärungsmodelle

Die betonte venöse Drainage über sekundäre Abflusswege bei Migränepatienten wurde hier erstmalig dokumentiert. Die zugrundeliegende Pathophysiologie ist noch ungeklärt. Kann der wiederholte Anstieg vasoaktiver Substanzen und/oder vaskulärer Wachstumsfaktoren durch Migräneattacken die venöse Drainage in der Folge verändern? Ist das venöse Abflussmuster ein Abbild veränderter Druck- und Resistanceverhältnisse im venösen System? Sind Antworten in Parallelen zu anderen neurologischen Erkrankungen zu finden? Welche Folgen könnte das veränderte venöse Abflusssystem haben? Und welche weiteren Schnittstellen sind zwischen der Migräne und dem Gefäßsystem zu finden? Mögliche Erklärungsmodelle werden im Folgenden diskutiert und sind in Abbildung 26 zusammengefasst.

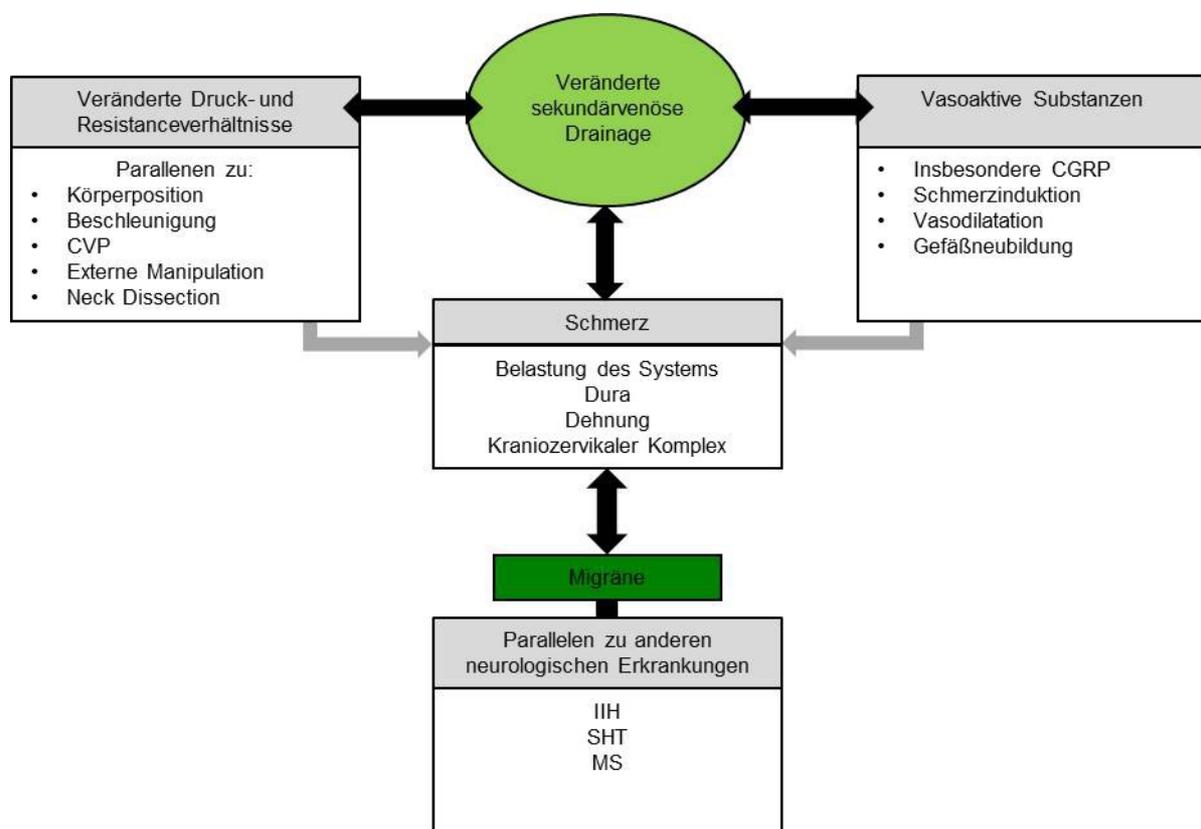


Abbildung 26: Mögliche pathophysiologische Zusammenhänge und Erklärungsmodelle.

*Eigene schematische Darstellung möglicher pathophysiologischer Zusammenhänge und Erklärungsmodelle einer veränderten sekundärvenösen Drainage des Kraniums bei Migränepatienten.*

### 4.2.2.1 Die Veränderung des kranialen venösen Abflussmusters als Folge persistierender vasoaktiver Substanzen?

#### 4.2.2.1.1 Schmerzinduktion und vasoaktive Substanzen

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, ist die Empfindung intrakranieller Schmerzen mit der Aktivierung des trigeminovaskulären Komplexes und folgender Ausschüttung von vasoaktiven

Substanzen und Veränderungen in den Blutgefäßen verbunden. Die Schmerztransduktion des Kopfbereichs verläuft, anders als die peripherer Schmerzen über den trigeminovaskulären Komplex, mit Verschaltung auf Hirnstammebene im Ncl. spinalis des N. trigeminus und wird initial hauptsächlich über die Äste des N. trigeminus und die oberen zervikalen Wurzeln C1 und C2 geleitet. Diese Fasern tragen die perivaskulären Afferenzen der meningealen Gefäße, der großen Venensinus und der proximalen Anteile der arteriellen Gefäße wie A. basilaris, A. vertebralis und A. carotis. Sie sind intrakranial die entscheidenden nozizeptiven Strukturen. Efferente Schenkel dieser Bahn, und damit ausführendes Organ der Vasodilatation, sind parasympatische Fasern des N. facialis. Bei Störung kommt er dieser Funktion nicht mehr nach. [175-177]

Die Stimulation von Strukturen dieses Komplexes, wie die des trigeminalen Ganglions oder des Sinus sagittalis superior, der vom trigeminalen Ast N. ophthalmicus innerviert wird, wird vom Menschen als schmerzhaft empfunden und legt die trigeminovaskuläre Schmerzbahn durch Aktivitätsnachweis im Kern der Pons und im oberen Zervikalmark offen. [178-181] Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Stimulation von selbigem Strukturenverband in einer Veränderung des zerebralen und extrazerebralen Blutflusses einerseits, und in der Ausschüttung von vasoaktiven Substanzen andererseits, resultiert. So erhält man durch Reizung des Ganglion trigeminale eine Zunahme von regionalen kortikalen Blutflüssen [182, 183], als auch eine messbare Zunahme von extrazerebralen Flüssen mit Vasodilatation und Abnahme der Resistance. [184-186]

Parallel konnte durch Stimulation des trigeminalen Systems die Ausschüttung von vasoaktiven Substanzen provoziert werden. So die bereits oben erwähnten CGRP (calcitonin gene-related peptide), NKA (Neurokinin A) und Substanz P (SP). Wobei bei einseitiger Stimulation eine bilaterale und auch extrazerebrale Ausschüttung in der V. jugularis nachgewiesen werden konnte. [47, 187] Die Ausschüttung von VIP (vasoaktives intestinales Polypeptid) konnte für vier Minuten nach Stimulation des Locus coeruleus nachgewiesen werden, was der Grundstein des vasodilatierenden Effekts des N. facialis sein könnte. [71] Außerdem zeigte die Beimpfung von neuronalen und glialen Zellkulturen aus den trigeminalen Ganglien mit CGRP eine Hochregulation des vaskulären Wachstumsfaktors VEGF (vascular endothelial growth factor). [72] Auch zeigte sich während der Cortical Spreading Depression (CSD), ein zentraler Mechanismus der Migräneaura, eine Erhöhung der Genexpression vaskulärer Faktoren, wie VEGF und des vasodilatierenden, atrialen natriuretischen Peptids (ANP). [49, 188] Das vasokonstriktive Neuropeptid Y hingegen wird runterreguliert. [75, 189]. Durch Hochregulation von Matrix-Metallo-Proteinase MMP-9, eine wesentliche Proteasefamilie der Hirnfunktionsregulation, konnte zudem eine Störung der Blut-Hirn-Schranke aufgezeigt werden, was einen Übertritt von Substanzen in das neuronale System möglich macht. [190]

Die Neuropeptide VIP, SP, NKA und CGRP befinden sich in den Endigungen nozizeptiver und perivaskulärer Neurone, auch in derer zerebraler und extrakranieller Gefäße. Sie fungieren als potente Vasodilatoren des zerebralen Gefäßbetts. [71] Bei deren Erregung werden sie freigesetzt und haben auch permeabilitätssteigernde Wirkung, wodurch sie die Mikrozirkulation um den Nozizeptor regulieren und damit an der physiologischen Blutflusskontrolle und der neurogenen Inflammation beteiligt sind. Beide Vorgänge werden als entscheidende Faktoren des Migräneprozesses angesehen. Die Peptide werden auch als Neuromodulatoren bezeichnet, da sie die Erregung durch klassische

Transmitter verstärken und ihnen selbst teilweise sogar exzitatorische Potenz in nozizeptiven Afferenzen zugesprochen wird, die neuronale Netzwerke in Medulla und höheren Hirnzentren aktivieren. [176, 191] Auch die Neurone des Ganglion trigeminale enthalten neben dem Haupttransmitter Glutamat zeitgleich mehrere dieser Neuropeptide. [45, 187] VEGF, ein Induktor der Angiogenese wird als Wächter der vaskulären Homöostase bezeichnet, reguliert alle Arten des Gefäßwachstums und könnte somit einen bemerkenswerten Link zur venösen sekundären Gefäßvermehrung bei Migränepatienten darstellen. [192]

Folgerichtig wurde bei Patienten während einer Migräneattacke mit und ohne Aura, eine Erhöhung von CGRP und NKA direkt in der Vena jugularis externa und interna und auch peripher in venösem Blut der Extremitäten gefunden. Die externe Jugularvene drainiert hauptsächlich extrakranielles Gewebe, einschließlich Dura mater und Ganglion trigeminale und zudem einen intrazerebralen Anteil von 22%. Die gemessene Substanzerhöhung im Blut nahm über die Zeit sukzessive ab, kam aber erst zwei Stunden nach Beendigung der Kopfschmerzen wieder im Normbereich an. Für die Substanz P jedoch konnten im peripheren Blut keine Unterschiede gefunden werden, auch nicht zwischen schmerzfreiem Intervall und Kopfschmerz. [45, 46, 193, 194]

#### 4.2.2.1.2 CGRP

Das 37-Aminoäure Neuropeptid CGRP scheint eine besondere Rolle bei der Migräne einzunehmen. Es ist der Transmitter, der von perivaskulären sensorischen trigeminalen Nervenfasern in den perivaskulären Raum abgegeben wird. Es wird angenommen, dass das Peptid von dort aus in die venösen Gefäße diffundiert. CGRP ist maßgeblich in die Schmerzgenese sowie in die Blutflussregulation involviert. Dies konnte sowohl biochemisch als auch bildmorphologisch in funktionellen MRT-Aufnahmen (BOLD, engl.: Blood-oxygenation-level-dependent) gezeigt werden. [195-198] Bei intravenöser Infusion konnte es Migränekopfschmerz bei Migränepatienten und Kopfschmerz bei Gesunden induzieren. [199, 200] Hierdurch wird die kausale Rolle des Peptids bei der Kopfschmerzentstehung unterstrichen. Es zeigten sich gleichzeitig auch systemische Reaktionen wie Blutdruckabfall, Pulsfrequenzsteigerung und Flushsymptomatik. Wird das Peptid jedoch peripher in den Muskel injiziert, zeigt es keine schmerzauslösende Wirkung. Dies wiederum spricht dafür, dass es nur in Kombination mit weiteren Peptiden (SP und NKA), ausschließlich zentral oder lediglich über die kranialen Gefäße wirksam ist. [201] Die Interaktion von CGRP mit glatter Muskulatur aus isolierten humanen Gefäßen konnte experimentell gezeigt werden. [199] Auf den Gefäßen wurden mehrfach CGRP-Rezeptoren nachgewiesen [202]. Studien mit Einsatz des Migränemedikaments Sumatriptan konnten zeigen, dass durch das Triptan die hohen Level von CGRP reduziert werden können und die induzierte Vasodilatation aufgehoben wird. Gleichzeitig nahmen auch der arterielle Blutfluss und die Kopfschmerzen ab. [200, 203] Die Induktion einer intrakraniellen Vasodilatation führte zur Abnahme der Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media. [199, 204] Li et al. gelang es, an Rattenzellen die direkte Verbindung von CGRP zu vasodilatierendem und nozizeptivem Effekt herzustellen und diesen durch CGRP-Antagonisten wieder aufzuheben. [205] Die CGRP-Antagonisten zeigen in weiteren Studien bereits therapeutisches Potential. [73] Zudem konnte eine Korrelation zwischen CGRP-Werten im Blut und erhöhten Nervenwachstumsfaktoren bei Menschen mit chronischen

Kopfschmerzen gefunden werden, was eine Verbindung zur Sensitivierungsentstehung bei Migränepatienten herstellt. [70] Die Sensitivierung ist ein anerkannter Baustein in der Migränepathophysiologie mit einer neuronalen Überempfindsamkeit und folgender überschießender Reizantwort auf verschiedenen Ebenen der Reizentstehungs-, und Reizweiterleitungskaskade. [57] Zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass NGF (nerve growth factor), der bei Verletzungen oder Inflammation von peripheren und zentralen Neuronen exprimiert wird, zu einer Hochregulation von CGRP führt und die Konzentrationen beider Faktoren im Liquor positiv korrelieren. [206]

Auch für die Aktivierung zahlreicher weiterer Zytokine und MAP-Kinasen scheint CGRP verantwortlich zu sein, die wiederum mit neurogener Inflammation und Sensitivierung von Neuronen in Verbindung stehen. Beides sind weitere entscheidende Prozesse der Migränephysiologie. [72] Aufgrund der vielen Hinweise für eine veränderte Expression von CGRP bei Migränepatienten wurde auch nach genetischen Veränderungen gesucht. Eine Deletion im CGRP- $\alpha$ -Gen (CALCA-Gen), die auch mit anderen neurologischen Erkrankungen wie Parkinson in Zusammenhang steht, konnte bei Migränepatienten jedoch nicht nachgewiesen werden. [207] Stucky et al. konnten im Tiermodell jedoch Geschlechtsunterschiede von CGRP, CGRP-Rezeptorkomponenten und der Reaktion auf Inflammationsinduktion in der Medulla oblongata und im trigeminalen Ganglion aufzeigen, was Kuzawińska et al. kürzlich bestätigten. [208, 209] All diese Ergebnisse deuten auf eine bedeutende kausale Rolle des CGRP in der Migräneentstehung hin und widersprechen der Theorie, dass CGRP allein die trigeminale Schmerzaktivität widerspiegelt. [202] Tfelt-Hansen et al. sagen hierzu, dass das hohe CGRP einen „nervalen Vasodilatationsdrang im extrakraniellen Gefäßbett“ widerspiegeln könnte. [193]

Zusammengefasst sind die genannten Substanzen potente Vasodilatoren und stehen zudem mit trigeminovaskulärer Aktivität und damit mit Migräneattacken in Verbindung. Es liegt also nahe und wird derzeit diskutiert [65, 66, 69], dass ihre wiederholte Abgabe während Attacken, bzw. auch ihre unterschiedlich lange anhaltende interiktale Wirkung, in einer dauerhaften Dilatation von intra-, und extrakraniellen Gefäßen resultiert. Es zeigen sich bereits Anhaltspunkte für langanhaltende Veränderung von vasoaktiven Faktoren im Blut. Goadsby et al. fanden höhere CGRP-Werte bei Migränepatienten, als bei Kontrollgruppen [45] und auch van Dogen konnte in einer Metanalyse aufzeigen, dass bei Patienten mit chronischer Migräne erhöhte CGRP-Werte im Blut und im Liquor vorliegen. [206] Betrachtet man zudem die Abnahme der Faktoren, so tritt diese erst Stunden nach Beendigung der Schmerzen ein. Sie sind also bis zu 72 Std aktiv. [46, 72] Auch die Veränderung der Genexpression und die Sensitivierung sind zwei Effekte, die auf eine langanhaltende, bzw. dauerhafte Wirkung hinweisen. Im Besonderen die Bildung von VEGF mit Gefäßneubildung drückt die Persistenz und Dynamik des Geschehens aus. Leider gibt es bisher keine Studien, die die vaskuläre Entwicklung im zeitlichen Verlauf, oder vielleicht sogar vor der Entwicklung einer manifesten Migräne zeigen.

Führt man die Einzelergebnisse dieser Studien zusammen, ist die Migräne mit der Ausschüttung von vasoaktiven Substanzen und vaskulären Wachstumsfaktoren assoziiert, was morphologische Veränderungen mit Aussprossen von Blutgefäßen hervorrufen kann. Dies erhärtet die Hypothese, dass wiederkehrender Kopfschmerz zu dauerhaften Veränderungen in der Gefäßmorphologie und damit der Flussdynamik führt. Obgleich es für CGRP wohl einen Zusammenhang zur

Migräneauslösung gibt, ist die Chronologie der venösen Durchblutungsveränderungen noch ungeklärt. Eine Faktorenerhöhung infolge wiederkehrender Attacken mit Aktivität des trigeminovaskulären Systems und folgender dauerhafter Veränderung des venösen Gefäßsystems erscheint eine mögliche logische Abfolge zu sein.

Der in der Migränepathologie immer wieder angenommene, sich selbst erhaltende Prozess könnte hier seine Grundlage haben. Ein Circulus vitiosus entsteht, wenn die ausgeschütteten Mediatoren eine perivaskuläre, neurogene Inflammation hervorrufen. Dies führt zu einer Änderung der Permeabilität zur Entstehung von Kollateralen sowie einer Dilatation, Prozesse, die wiederum die Inflammation und den Schmerz unterhalten. [210] Außerdem ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass die momentane Migränetheorie auch eine Störung der Bluthirnschranke beinhaltet und zudem mehrfach ein Reflux in sekundären, fraglich klappenlosen Venen beobachtet wurde. Dies macht es denkbar, dass Mediatoren aus dem sekundären Abflussnetz ihre Wirkung intrakraniell fortsetzen können. [159, 163]

#### **4.2.2.2 Die Veränderung des kranialen venösen Abflussmusters als Folge von veränderter Resistance und veränderten Druckverhältnissen?**

Eine weitere Hypothese besteht darin, dass der Blutfluss bei Migränepatienten den sekundärvenösen Weg gegenüber dem primären jugulären bevorzugt, obgleich beide Wege theoretisch geöffnet und benutzbar sind. Diese Verlagerung des venösen Flusses impliziert, dass veränderte venöse Druck-, und Resistanceverhältnisse in den Gefäßen als Grundvoraussetzungen vorliegen.

Betrachtet man die Maldistribution des venösen Flusses analog zum „Starling Resistor Modell“ als „venous steal“, „bestehlen“ die alternativen Abflüsse die internen Jugularvenen und werden dann analog zum Modell als „luxury perfusion“ bezeichnet. Das Modell wird zur Perfusions-, und Ventilationsbeschreibung in Abhängigkeit der Einstromresistance und dem Gewebedruck benutzt. Im Gleichgewicht bleibt der Fluss bestehen. Erst wenn einer der beiden Parameter steigt, setzt die Flussverschiebung ein, zum Beispiel wenn der Druck im Gefäß kleiner wird als der umgebende Druck. [211]

##### **4.2.2.2.1 Physiologische Nutzung sekundärer venöser Abflusswege**

Auch unter physiologischen Bedingungen findet bei Gesunden diese Umverteilung hin zu sekundären Abflusswegen statt. Dies konnte so beim Wechsel der Körperlage von horizontal nach vertikal gezeigt werden. Im Liegen sind die Jugularvenen der primäre venöse Abflussweg. In aufrechter stehender oder sitzender Position allerdings nimmt ihre Querschnittsfläche ab, teils bis zum Kollabieren der Jugularvenen. Dann verringert sich die Flussrate oder der Fluss sistiert. [116, 167] Die Geschwindigkeit nimmt hierbei zu. Das Blut shuntet auf die alternativen Wege um. Dies passiert vermutlich aufgrund des hydrostatischen Effekts und ist abhängig vom externen Druck. Dieses Kollabieren der Jugularvenen deutet auf eine signifikante Erhöhung der Resistance hin, die invers proportional zum Quadrat der Querschnittsfläche ist. [164] Diese Resistancezunahme beim Aufrichten konnte von Cirovic et al. in sonographischen Untersuchungen eindrücklich gezeigt werden. [164, 212] Dass der juguläre Druck beim Aufrichten auf beinahe null absinkt, ist eine hiermit konsistente Beobachtung. [213]

Außerdem kann durch Veränderung des zentralen Venendrucks (CVP, central venous pressure) die Verteilung des zerebralen venösen Flusses verändert werden. Der CVP kann zum Beispiel durch ein Valsalvamanöver erhöht werden, in der Folge kommt es zu vermehrtem Fluss in den Jugularvenen, sowohl im Stehen als auch im Liegen. Eine vollständige Wiedereröffnung im Aufrechten findet bei einem Druck von 30 mmHg statt. Gleiches passiert auch durch positive Druckatmung (PPB, positive pressure breathing) und Luftanhalten in Inspirationslage. Alle Manöver erzeugen einen positiven intrathorakalen Druck und damit eine Manipulation des CVP. [164, 168, 212, 214]

In der Luft- und Raumfahrt wurde das Kollabieren der Jugularvenen bei Beschleunigung beobachtet, also bei positiver Gravitationskraft. Aufgrund des negativen transmuralen Drucks, der durch den erhöhten hydrostatischen Druckgradienten entsteht, fallen die Gefäße zusammen. Der Fluss in den sekundären Abflusswegen sistiert bemerkenswerterweise erst bei deutlich stärkerer Beschleunigung. In der Folge kommt es zu einer Minderperfusion des Gehirns bis zum Bewusstseinsverlust des Piloten. Diese Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass alternative Abflusswege weniger anfällig sind zu kollabieren als die primären. [212]

Aufgrund des Phänomens, dass die Positive Pressure Atmung den Kollaps der Venen wieder aufheben kann, kommen Alperin et al. zu dem Schluss, dass der Kollaps der Jugularvenen im Sitzen eher in Folge eines niedrigen venösen Drucks und nicht aufgrund einer erhöhten Resistance zustande kommt. [140] Weitere Ergebnisse zeigen, dass bei diesen Manövern außerdem der Liquordruck steigt, was eine Umverteilung von Flüssigkeit nach kaudal bewirkt. [215] Gleiches könnte auch mit venösem Blut passieren, so dass es durch die geänderten Druckverhältnisse nach kaudal gepresst wird. Auch Gisolf et al. sehen die juguläre, bzw. gesamtzerebrale Resistance durch Änderungen im ICP begründet. Ein erhöhter Gewebedruck im begrenzten Raum des Kraniums könnte das Zusammenfallen intrakranieller venöser Ausflussgefäße hervorrufen, mit der folgenden Entwicklung einer venösen Ausstromresistance. [164]

Überträgt man diese Beobachtungen auf die Veränderungen bei Migränepatienten, so stellt sich die Frage, ob die Resistance in den Jugularvenen bei Migränepatienten schon im Liegen höher ist und den venösen Fluss umlenkt. Dies könnte in einem veränderten Gewebedruck und Gefäßwandaufbau durch kontinuierliche Inflammationsprozesse, wie sie bei Migräne ablaufen, begründet sein. [216] Kleinste Änderungen des intrakraniellen Drucks und damit des Ausflussdrucks, wie von Alperin postuliert, erscheinen hierdurch möglich. Da sich beim Aufrichten von Migränepatienten die hydrostatischen Kräfte im gleichen Verhältnis ändern wie bei Gesunden, ist davon auszugehen, dass auch bei ihnen eine weitere Verlagerung des Flusses in Richtung sekundärer Wege stattfindet. Husten, Schneuzen oder Pressen erhöhen den CVP und vermehren in der Theorie den Fluss in den internen Jugularvenen, während ein Lagewechsel hin zum Stehen den Fluss in den kranialen, sekundären, venösen Abflusswegen vermehrt. [164] Alltägliche Handlungen ändern folglich permanent die zerebrale Ausflussdrainage. Interessant ist hierbei, dass die meisten Migränepatienten eine Verringerung ihres Kopfschmerzes im Liegen berichten, was Hinweis dafür sein könnte, dass die Volumenbelastung im sekundärvenösen System des Kraniums die Schmerzentstehung begünstigt. [217] Ob der Migräneschmerz durch das Valsalvamanöver reduziert werden kann, bleibt offen. Eine Parallele kann auch in den neurologischen Symptomen, die bei Piloten beobachtet wurden und denen

der Migränepatienten gesehen werden, deren Ursache durch Blutflussverschiebungen im venösen System liegen könnte. In der Literatur gibt es hierzu bisher keine Untersuchungen bei Migränepatienten.

#### 4.2.2.2 Erhöhung der Resistance in venösen Gefäßen durch Manipulation

Führt man eine Resistanceerhöhung durch externe Manipulation herbei, so kann man die Umverteilung des primärvenösen Flusses auf sekundäre Wege gezielt beobachten. Dies wurde zum Beispiel durch Kompression der internen Jugularvenen gemacht. Alperin et al. sahen bei Kompression der Jugularvenen einen Anstieg im Fluss der EV und einen steigenden intrakraniellen Druck. [140] Sugarbaker et al. komprimierten zusätzlich die DCV, woraufhin die Patienten Symptome entwickelten und ebenfalls ein steigender ICP beobachtet wurde. [218] Doepp et al. konnten bei Kompression keinen Anstieg im Fluss der VV beobachten. Führt man dies noch dazu während der Kopfschmerzphase durch, sah man eine Verstärkung des Migränekopfschmerzes und zwar im Liegen stärker ausgeprägt als im Sitzen. [76, 166]

Letzteres zeigt, dass im Liegen die Rekrutierung von alternativen Abflusswegen erschwert sein könnte. Möglicherweise stößt das System an seine Kapazitätsgrenzen. Es wird die These gestützt, dass die Belastung der sekundären Abflusswege zur Schmerzentstehung führt. Nach obiger These könnte der Anstieg des intrakraniellen Drucks wiederum für eine Aufrechterhaltung einer erhöhten Abstromresistance verantwortlich sein. Zusammenfassend scheint es also essentiell zu sein, die sekundärvenösen Abflusswege in Untersuchungen einzeln zu betrachten, da diese verschiedene Funktionen in pathophysiologischen Mechanismen übernehmen.

Führt man dieses Denkmodell weiter, stellt sich die Frage, was ohne primären Abfluss über die Jugularvenen passieren würde. Die in der Chirurgie regelmäßig und erfolgreich durchgeführte Neck Dissection zeigt, dass das sekundärvenöse System dazu in der Lage ist, den vollständigen jugulären Fluss zu kompensieren. Bei diesem Eingriff werden die Jugularvenen, zusammen mit lymphatischem Gewebe, uni- oder bilateral entfernt. Anhand dieser Operation zeigt sich einerseits die enorme Anpassungsfähigkeit des sekundären venösen Systems bei plötzlicher und dauerhafter Volumenflussänderung. Andererseits werden auch dessen Grenzen aufgezeigt. Die Situation stellt die Maximalform der verschlossenen IJV und damit der jugulären Ausstromresistance dar. Nach der Operation beklagen Patienten als häufigste Symptome Sehstörungen und Kopfschmerzen. Patienten tolerieren nach der OP außerdem das Liegen weniger gut als das Sitzen. [219] Auch der Liquordruck erhöhte sich bei allen Patienten am ersten Tag. Ein zu starker intrakranieller Druckanstieg während, oder direkt nach OP kann unmittelbar zum Tode führen. Bei Überlebenden wurde keine dauerhafte Druckerhöhung gemessen. [220] Es wurde beobachtet, dass postoperative Symptome auch dann entstehen, wenn die alternativen venösen Abflusswege präoperativ unauffällig erscheinen. [218, 219, 221, 222]

Allerdings wurden Symptome interessanterweise sechs- bis achtmal häufiger nach rechtsseitiger Operation beobachtet als nach linksseitiger. Wird also der Fluss der dominanten Jugularvene unterbrochen, kommt es proportional häufiger zur Symptomentwicklung. [221] Zudem wurde gesehen,

dass auch eine zweizeitige OP mit theoretischer zeitlicher Verteilung der Volumenbelastung nicht vor Symptomentstehung schützt. [218, 223]

Das Outcome nach einer Neck Dissection scheint also eine Reihe von Einflussfaktoren zu haben. Da es häufiger zu Symptomen kommt, scheint sich das System weniger leicht zu adaptieren, wenn rechtsseitig operiert wird. Einerseits fällt in diesem Fall verhältnismäßig mehr Flussvolumen an, welches auf die anderen Systeme verteilt werden muss, weshalb die postoperative Mehrbelastung für die verbleibenden Venen also verhältnismäßig höher ist. Andererseits kann man auch sagen, dass es für die dominante rechte Jugularvene leichter sein könnte, Volumen im Falle einer linksseitigen OP aufzunehmen. Auch dies ist wiederum ein direkter Hinweis darauf, dass Volumenbelastung von kranialen Venen und Kopfschmerzentstehung in unmittelbarem Zusammenhang stehen. Dass die Kopfschmerzsymptomatik im Liegen zunimmt, reiht sich hierbei logisch in die Argumentation ein. Ein suffizientes Netz aus Kollateralen muss erst ausgebildet werden. Solange ist das sekundäre Venenbett mit ungewohntem Druck, bzw. Fluss, im Liegen konfrontiert. Im Liegen wird das sekundärvenöse System unter physiologischen Bedingungen weniger belastet und scheint, wie bei der externen Manipulation beobachtet, im Horizontalen schwieriger zu rekrutieren zu sein. Zudem könnte der Fluss wundes OP-Gebiet reizen.

Das sekundärvenöse System scheint also theoretisch in der Lage zu sein, den vollständigen jugulären Fluss, also die Maximalform der Ausstromresistance zu kompensieren, ohne dass dabei Kopfschmerzen entstehen müssen. Aber nicht jedes System scheint tolerabel für die Volumenzunahme zu sein, obwohl die anatomischen Voraussetzungen dazu gegeben sind. Die Volumenbelastung des sekundärvenösen Systems allein kann deshalb wiederum nicht die alleinige Erklärung für die Entstehung von Symptomen sein, da sie nur etwa bei einem Drittel der operierten beobachtet werden. Möglicherweise spielt auch hier eine gewisse Prädisposition eine entscheidende Rolle, also die gleichen Bedingungen, die auch den migräneanfälligen Menschen ausmachen.

Hierzu passt eine Beobachtung, die intraoperativ mehrfach gemacht wurde und weiterführende Erklärungen liefern könnte. Nach dem Abklemmen der Jugularvene kam es zu einem reflexartigen venösen Spasmus. Sowohl die abgeklemmte Jugularvene als auch andere Venen an unabhängigen peripheren Orten komprimierten sich. Dies ist eine gefürchtete intraoperative Komplikation. Diese Beobachtung spricht für einen Reflexmechanismus, der auch an anderen Venen denkbar scheint und so venöse Abflüsse unterbindet die vorher anatomisch unauffällig waren. [218, 220] Es könnte folglich bei prädisponierten Menschen der Fall sein, dass durch Abnahme des Durchmessers der Jugularvenen unter eine bestimmte Grenze oder durch intraluminale Kontakte der Gefäßwände eine Signalkaskade zum Verschluss weiterer Venen führt. Eventuell eine weitere Parallele zum Migränepatienten, dessen Jugularvenen auch dauerhaft erschwert zu rekrutieren sind.

Man kann eine weitere Parallele zur Migräne ziehen, denn auch nach einer Neck Dissection treten Symptome häufig erst nach einigen Tagen bis Monaten auf, also nicht zum Zeitpunkt der maximalen Volumenbelastung des venösen Gefäßsystems. [77, 219, 221, 224] Entweder die Flussbelastung wird für einen gewissen Zeitraum toleriert bis eine Dekompensation nach Wochen eintritt, oder die Symptome entstehen erst mit der Verlagerung auf neu gebildete sekundäre Abflusswege. Beides ist

als Mechanismus auch bei Migränepatienten denkbar. Der Zusammenhang zur Dynamik vaskulärer Wachstumsfaktoren wie CGRP nach der operativen Entfernung von Jugularvenen, bzw. der Zusammenhang zwischen Wachstumsfaktoren und der Entstehung von postoperativen Kopfschmerzen wäre interessanter Faktor und Missing Link.

Zusammenfassend impliziert die Tatsache, dass bei Migränepatienten im Liegen bereits das passiert, was beim Gesunden erst beim Lagewechsel auftritt, dass Druck-Resistance-Verhältnisse im kranialen venösen Abflusssystem verändert sind. Ob kollabierte Jugularvenen eine erhöhte zerebrale Ausstromresistance bedingen, oder ein erhöhter Widerstand den Fluss sekundär umlenkt, bleibt ohne abschließende Erklärung. Es ist denkbar, dass Migränepatienten einen niedrigeren CVP und damit veränderte hydrodynamische Verhältnisse haben, die verringerten jugulären Fluss zur Folge haben. Auch die Wandspannung der Gefäße könnte verändert sein, was gedanklich eine Brücke zu den assoziierten kardiovaskulären Erkrankungen herstellt. Es gibt klinische Hinweise darauf, dass ein belastetes sekundärvenöses System mit Kopfschmerzentstehung in Zusammenhang steht. Genaue pathophysiologische Abläufe bleiben aber offen. Die veränderten sekundären Venen könnten zur Folge haben, dass der Abfluss über sie erleichtert ist, die Resistance im Liegen also kleiner ist und der Fluss folglich den Weg des kleinsten Widerstandes wählt. Ein sich selbst erhaltender Prozess scheint möglich, der jedoch in der Folge zu Kopfschmerz führt. Dass die Migränebeschwerden mit zunehmendem Alter sistieren, spricht ebenfalls für veränderte Druckverhältnisse, da sich zerebrale Compliance und Druckverhältnisse im Alter ändern. Insgesamt ist der Shift von primärem hin zu sekundärem Abfluss Teil eines Regulationsmechanismus der zerebralen Hämodynamik, dessen Mechanismus und Grund noch nicht verstanden sind.

#### **4.2.2.3 Der kraniale venöse Abfluss bei weiteren neurologischen Erkrankungen – Parallelen zur Migräne?**

In jüngster Zeit rückt die zerebrovenöse Drainage bei neurologischen Krankheitsbildern, wie bei Schädelhirntrauma, Multipler Sklerose (MS) und Pseudotumor cerebri verstärkt in den Fokus der neurologischen Forschung. Einerseits ermöglicht dies, Parallelen und Unterschiede zur Migräne auszuarbeiten, und andererseits unterstreicht es möglicherweise die unerkannte Relevanz des sekundärvenösen Drainagesystems des Kraniums bei Pathologien.

##### **4.2.2.3.1 Posttraumatischer Kopfschmerz**

Der posttraumatische Kopfschmerz (PTH, posttraumatic headache) ist das häufigste Symptom nach mildem Schädelhirntrauma (mTBI, mild traumatic brain injury). Die Tatsache, dass er sich in 27% der Fälle zu einem Migränekopfschmerz mit teils sogar migränetypischen Begleitsymptomen entwickelt, spricht dafür, dass die Pathophysiologie ähnlich oder zumindest in Teilen überlappend ist. [\[225-227\]](#) In der vorliegenden Studie wurden anamnestiche Schädelhirntraumata als Ausschlusskriterium definiert.

Für diese klinischen Parallelen wurde bereits nach Erklärungsmodellen gesucht. Einigkeit besteht darüber, dass ein solches Trauma eine Migräne triggern kann. Es hat sich auch gezeigt, dass Betroffene häufig eine positive Familienanamnese für Migräne angeben. Dies impliziert, dass die Migräneinduktion bei Prädisposition stattfindet, bzw. eine vorbestehende Migräne oder

Migräneveranlagung verschlechtert wird. Eine zentrale Sensitivierung nach Verletzung im oberen zervikalen Weichgewebe wird als maßgeblicher Mechanismus zur Entwicklung chronischer Kopfschmerzen angesehen. Dies wird mit einer Aktivierung des trigeminovaskulären Systems durch das Trauma mit nachfolgender Hyperexzitabilität in Zusammenhang gebracht. [225, 226, 228] Zentrale biochemische Veränderungen nach mTBI waren zum Beispiel eine initiale Depolarisation mit Homöostasestörungen verschiedener Elektrolyte, die Freisetzung von Mediatoren wie dem vasodilatierenden NO und Veränderungen im Serotoninspiegel und dessen Rezeptorexpression. [225, 228-231] All diese Modifikationen sind auch bei der Migräne bekannt. [33, 67, 189, 232] Einen weiteren Hinweis auf gemeinsame Entstehungsmechanismen liefert die Wirksamkeit migräneprophylaktischer Medikamente beim chronischen PTH. [228, 233] Betont wird eine mögliche pathophysiologische Paralle dadurch, dass der Geschlechterunterschied der Inzidenz des Migränekopfschmerzes nach einem mTBI aufgehoben ist. [226] Es scheint also bei der Entstehung des Kopfschmerzes insbesondere auf die physiologischen Folgemechanismen des mechanischen Reizes des Traumas anzukommen.

In einer Vielzahl von Studien konnte eine Abnahme regionaler Blutflüsse in traumatisierten Gebieten mit Hyperämie in umliegenden Gebieten festgestellt werden- sowohl unmittelbar nach der Traumaeinwirkung als auch langfristig. Eine Abhängigkeit zum Schweregrad des Traumas und des Alters des Patienten wird vermutet. [234-237] Auch ein Umbau der vaskulären Mikrostrukturen und Texturänderungen konnte beobachtet werden. [238-240] Zudem sind auch zellproliferative Faktorerhöhungen wie Insulin-Like Growth Factor aufgetreten. Dies könnte die Aussprossung von Gefäßen bewirken. [241]

Der posttraumatische Kopfschmerz ist von dem Paradoxon der inversen Relation zwischen Symptomen und Grad des Traumas geprägt. Für die oft stark beeinträchtigenden neurologischen Symptome kann häufig kein adäquates strukturelles Korrelat gefunden werden. Dies führte dazu, dass lange Zeit eine rein psychogene Ursache für den PTH angenommen wurde. Andererseits könnte dies heißen, dass sich die Verletzungen und Folgeerscheinungen durch die verwendeten Methoden nicht darstellen ließen. Zum Beispiel sind Mikrotraumen mit folgenden Gefäßmodulationen oder Triggerung der Schmerzübertragung denkbar. Diffuse axonale Verletzungen mit zytotoxischem Ödem und metabolischen Dysfunktionen sind beschriebene Folgen eines SHT. [242, 243] Radanov et al. haben die Überlegung angestellt, dass der Grund für diese paradoxe Reaktion darin liegt, dass leichte Verletzungen einen Pfad triggern, den schwere Traumen bereits außer Kraft setzen. Mikroskopische Läsionen bis zu einem bestimmten Schweregrad lösen eine biochemische migräneähnliche Kaskade aus. [226] Am Ende dieser Kaskade könnte wiederum eine veränderte kraniale Hämodynamik mit Veränderung des venösen Drainagemusters stehen.

Bemerkenswerterweise konnten diese strukturell identischen Veränderungen im kranialen, venösen Abflussmuster nun auch nach mTBI gefunden werden. Wie bei der Migräne kommt es zur Zunahme des sekundärvenösen Flusses. Zudem wurden erhöhte intrakranielle Druckwerte gezeigt. Als Erklärungsmodell könnte es hier traumabedingt zu einer veränderten Gewebecompliance und intrakranieller Druckänderung kommen. Als Langzeitfolge treten venöse Veränderungen und

Kopfschmerzentstehung auf. [174, 244]. Bei den Migränepatienten konnten keine erhöhten Druckwerte gefunden werden. Möglicherweise findet diese Phase am Anfang der Migräneentstehung statt und ist zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits vorüber. Wie erwähnt, kann man zudem nicht sagen, ob sich der ICP eines Individuums im zeitlichen Verlauf geändert hat und mitentscheidend für die Krankheitsentstehung war.

Plausibel erscheint es, dass die Zug- und Druckkräfte eines SHTs Veränderung der Blutflussparameter an zervikalen Venen bewirken können. Auch eine Auswirkung auf die Gefäße im und am Spinalkanal und die Zugwirkung auf die Dura durch ein solches Ereignis erscheinen hochwahrscheinlich.

Dass sich durch ein Schädelhirntrauma Migränekopfschmerz entwickeln kann und identische Veränderungen in der kranialen, venösen Drainage gefunden wurden, unterstreicht den möglichen Kausalzusammenhang mit gemeinsamer Pathophysiologie. Aus Mikrotraumen und Faktorabweichungen verschiedener Ursache könnte sich sekundär eine venöse Veränderung entwickeln mit der Entstehung migräneartiger Kopfschmerzen. Geht man von einer Prädisposition für Migräne aus, könnte sich dieser Effekt sogar addieren.

Neben den mikrobiologischen Parallelen zwischen der Migräne und dem PTH, scheint es also auch morphologische zu geben. Es ist notwendig, diese Erkenntnis wissenschaftlich weiter zu untersuchen, um sie in das Erklärungsmodell der Kopfschmerz- und Migräneentstehung präziser integrieren zu können.

#### 4.2.2.3.2 Multiple Sklerose

Auch bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) rückte die zerebrovenöse Drainage in den Fokus der Wissenschaft. Seit 2007 berichten Zamboni et al. von signifikanten hämodynamischen Veränderungen in kranialen und extrakranialen Venen mit kausaler Relevanz bei Patienten mit MS. Sie nennen das Phänomen „Chronische zerebrospinale venöse Insuffizienz“ (CCSVI; chronic cerebrospinal venous insufficiency). In der Klassifikation dieses Syndroms finden sich deutliche Parallelen zu den Veränderungen bei Migräne. Venöse Ausstromanomalien mit zahlreichen Substitutionskreisläufen und verminderter oder sistierter jugulärer Fluss. Hinzu kommt der Verlust der Lageregulation mit Zunahme des venösen Refluxes und des Resistanceindex in zerebralen Venen. Als Ursache für diese Veränderung erwägt die Gruppe ebenfalls inflammatorische Parameter und zusätzlich eine valvuläre Insuffizienz. Diskutiert werden kongenitale Veränderungen die zu venösen Stenosen führen. In der Folge bilden sich alternative Abflusswege, um die erhöhte Resistance in blockierten Venen zu umgehen. So wird der venöse Abfluss sichergestellt und ein Hirnödem mit erhöhtem ICP durch venöse Hypertension verhindert. Vergleichbar mit einer peripheren venösen Insuffizienz kommt es zur Dehnung der Venenwand, dann zum Austritt von Blutbestandteilen und folglich zur lokalen Entzündung mit Destruktion der Bluthirnschranke. [173, 245-247] Diese These wird von dopplersonographischen Studien gestützt, die bei 84% bzw. 90% der MS-Patienten die CCSVI-Kriterien in extrakraniellen Gefäßen erfüllt sahen. [248, 249] Eine weitere Kohorte erfüllte zwar nicht die CCSVI-Kriterien, zeigte aber ebenfalls signifikant häufiger Stenosen in den IJV im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. [250] In den Untersuchungen von Ertl-Wagner et al. konnten mit der gleichen Untersuchungsmethode wie in der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit MS identische

Veränderungen im sekundären venösen Abstrom gezeigt werden wie bei den Migränepatienten. Der venöse Abstrom aus dem Kranium war im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden signifikant erhöht, im Vergleich zu den Migränepatienten aber nicht signifikant verändert. [139]

Eine weitere Schnittstelle in der Diskussion um die Pathogenese von MS und Migräne ist in der mehrfach nachgewiesenen Reduktion des zerebralen Blutflusses zu sehen. [173, 251] Als Mechanismus wird erwägt, dass es aufgrund der venösen Ausstromblockade an entfernter Stelle zur Hypoperfusion des Hirnparenchyms kommt. Untersuchungen mittels MRT und MRV konnten venöse Abstromveränderungen zeigen. Ein sensibles Gefäßsystem bei MS-Patienten mit erhöhter zervikaler vasomotorischer Reaktivität auf verschiedene Stimuli konnte ebenfalls bereits nachgewiesen werden. [252] Ähnliche Mechanismen könnten auch bei Migränepatienten zu einer Änderung der Reaktivität des zentralen Gefäßsystems führen. Zusätzlich wird der Nachweis vermehrter Eisenablagerungen in Hirnstrukturen als Hinweis für eine verlängerte venöse Durchlaufzeit gesehen. [253] Diese Veränderungen entsprechen wiederum denen, die bei Migräne und mTBI gefunden werden konnten und unterstreichen damit einmal mehr die Analogien. [174] In der Literatur werden weitere Studien hierzu mit Nachdruck gefordert. [254]

Obgleich die zerebrovenöse These bezüglich MS von Zamboni in unserem Studienzusammenhang plausibel erscheint, muss erwähnt werden, dass diese sowohl in Fachkreisen als auch unter Patienten und in den öffentlichen Medien heftig diskutiert wird. [255-261] Das Interesse erwuchs wohl nicht zuletzt aus den erfolgversprechenden Behandlungsberichten, in denen die perkutane transluminale Angioplastie mit Ballondilatation verengter Venen oder eine Stenteinlage Erfolg versprachen. [262, 263] Derzeit steht es aus, den berichteten und in zahlreichen Foren diskutierten Erfolg in unabhängigen Studien zu verifizieren, welche dringend erforderlich sind. Könnte die venöse These bestätigt werden, kann die Rolle des kranialen Abflusssystems für Pathologien wie MS, PTH und Migräne betont werden.

Es gibt jedoch zahlreiche kritische Stimmen, die einen Zusammenhang bezweifeln und Warnungen aussprechen. [254, 264] So konnte eine CCSVI bei Patienten mit MS in sonographischen Doppleruntersuchungen [265-268] und in MR-Aufnahmen und Angiographien [269, 270], nicht bestätigt werden. Bei Krogias et al. wird die These zwar bestätigt, Validität und Plausibilität fallen jedoch niedriger aus als in den Erstpublikationen von Zamboni et al. Krogias et al. stellen die MS-typischen Veränderungen in Frage, da auch einer ihrer gesunden Vergleichsprobanden ebenfalls die Merkmale der CCSVI aufwies. Höchst interessant ist hierbei, dass dieser „gesunde“ Vergleichsproband Migräne hatte. [267] Mit der in der vorliegenden Studie gewonnenen Kenntnis um die venöse Drainageveränderung bei Migränepatienten erscheint dieser Befund schlüssig und das Ergebnis der vorliegenden Arbeit wurde indirekt bestätigt. So wird die Hypothese gestützt, dass es Parallelen zwischen den beiden Auffälligkeiten im venösen System gibt.

Interessant ist auch die bisher wenig beachtete und daher wenig spezifisch untersuchte, aber dennoch klare klinische Relation zwischen MS und Migräne. So gibt es Hinweise auf eine erhöhte Prävalenz von Migräne unter MS-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung. Sie liegt zwischen 20 und 45%. Bei 2 - 12% besteht die Migräne bereits vor dem Beginn der MS und provoziert damit die Überlegung

eines Risikofaktors oder Frühzeichens. Mechanismen werden im trigeminovaskulären System gesehen, wo vermehrt MS-Läsionen im Hirnstamm auffindig gemacht werden konnten [271] und den Begriff der „Plaque-induzierten Migräne“ formten. Bemerkenswerte klinische Parallelen wie der remittierende Charakter beider Erkrankungen mit zentralneurologischen Symptomen wie trigeminale und occipitale Neuralgien stützen die Hypothese. Auch die identische geschlechtliche Verteilung und gleiche Altersverlaufskurve mit fluktuierendem endokrinologischem Einfluss stellt eine Ähnlichkeit dar. Hinzu kommt die gleiche regionale Verteilung, der Einfluss von Umweltfaktoren wie die Exposition zu EBV und die Beziehung zu Depression und Angststörungen. [62, 272] Es wird auch diskutiert und untersucht, ob MS-Plaques und White Matter Lesions bei der Migräne gleichen Ursprungs sein könnten. Bei beiden intrakraniellen strukturellen Auffälligkeiten wird eine lokale hypoxie- und inflammationsabhängige Induktion vermutet. Zudem sehen sie in MR-Aufnahmen ähnlich aus. Beide werden auch mit den venösen Veränderungen in Verbindung gebracht [271, 273] und im Falle der MS konnten signifikante hämodynamische Veränderungen in den Venen gefunden werden, die anatomisch mit den MS-Plaques in Beziehung stehen. [245] Bei beiden Erkrankungen wird auch das Auslösen von Krankheitsschüben durch hypoxieartige Zustände diskutiert.

Zusammengefasst könnten die deutlichen Gemeinsamkeiten und Parallelen der Erkrankungen in der Veränderung des zerebrovenösen Systems wurzeln. Die mögliche Rolle des venösen Drainagesystems bei der Entstehung von Pathologien wird hierdurch betont, jedoch scheint es keine Spezifität für eine Erkrankung allein zu sein. Was Ursache und was Folgeerscheinungen im sekundärvenösen System ist, bleibt ungeklärt.

#### 4.2.2.3.3 Pseudotumor cerebri und Sinusvenenthrombose

Eine weitere Erkrankung bei der das zerebrovenöse System untersucht wird und bei der es Parallelen zur Migräne gibt, ist der Pseudotumor cerebri, auch Idiopathische Intrakranielle Hypertonie (IIH) genannt. Bei der IIH kommt es zu einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks ohne erkennbare Ursache. Symptome können entstehen, müssen aber nicht.

Der Kopfschmerz, der bei IIH-Patienten auftritt, ist häufig nicht von einem Migränekopfschmerz zu unterscheiden. Bei Migränepatienten wird deshalb in 5 - 30% der Fälle ein erhöhter ICP festgestellt, wenn man diesen untersucht. [78, 80] Weitere klinische Parallelen der beiden Erkrankungen konnten gefunden werden. Sowohl bei Pseudotumorpatienten als auch bei Migränepatienten werden gehäuft Sinusvenenthrombosen gesehen und als Ursache diskutiert, so bei 26% der IIH- und 6,7% der Migränepatienten. [79, 80, 140, 274] In der Allgemeinbevölkerung westlicher Staaten wird eine Häufigkeit von 5 Fällen unter 1 Millionen Personen gezählt. [275] Außerdem kann der Kopfschmerz bei IIH erfolgreich mit Migränemedikamenten behandelt werden [79, 80] und für beide Erkrankungen besteht eine Korrelation zu einem erhöhten BMI. [80] In der vorliegenden Studie wurde im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien das Vorliegen einer Sinusvenenthrombose oder eines erhöhten ICPs ausgeschlossen. Folgerichtig wurden im untersuchten Kollektiv keine Hinweise hierauf gefunden. Es muss jedoch betont werden, dass in den Untersuchungen weder ein Kontrastmittel verwendet, noch eine invasive Druckmessung vorgenommen wurde, so dass ein letztendlicher Ausschluss nicht möglich ist. Wie unter Intrakranieller Druck diskutiert wurde, zeigt sich im untersuchten Kollektiv kein Hinweis auf erhöhte intrakranielle Druckwerte bei den adipösen Teilnehmern.

Mittels magnetresonanztomographischen PC-Aufnahmen konnten bei Pseudotumorpatienten ähnliche Ergebnisse wie bei den Migränepatienten gewonnen werden. Es handelt sich um die gleiche Untersuchungsmethode wie in der vorliegenden Studie. [140] Im Liegen war ebenfalls eine Verschiebung des kraniellen, venösen Abflusses von den Jugularvenen hin zu den sekundären Abflusswegen zu beobachten. Es zeigte sich eine signifikante funktionelle Okklusion der IJV und ein dichtes Netzwerk der EV, VV und DCV. Diskutiert wird hier insbesondere ob die venöse Veränderung die Ursache für den erhöhten ICP ist und damit die entscheidende Rolle in der Pathophysiologie spielt. Die Autoren sehen es als wahrscheinlich an, dass der erhöhte ICP hier durch eine anhaltende erhöhte venöse Ausstromresistance entsteht, wie im Vergleich mit Strangulationsexperimenten gezeigt werden konnte. Es ist bekannt, dass der venöse Druck den intrakraniellen Druck auf mehrere Arten beeinflusst. Ein erhöhter venöser Druck im Sinus führt zur Verminderung der Liquorabsorption, die von der Druckdifferenz zwischen Subarachnoidalraum und venösem Druck im Sinus abhängig ist. In der Folge kommt es zu einer Erhöhung des ICP. Ein intra- und/oder extrakranieller venöser Druck in okkludierten Venen verursacht durch eine erhöhte Abstromresistance einen erhöhten ICP. [140, 276] Bei IIH-Patienten konnte in Abhängigkeit von der venösen Stenose eine Erhöhung dieser Resistance und eine Zunahme des Einstroms beobachtet werden. Diese Ergebnisse sind analog zu den oben diskutierten Resistanceveränderungen bei Migräne zu sehen. [277]

Es zeigen sich also klinische und funktionelle Zusammenhänge zwischen IIH und Migräne, was auf einen gemeinsamen pathophysiologischen Weg hinweisen könnte. Zudem besteht eine Verbindung zu den Sinusvenenthrombosen. Ein möglicher gemeinsamer Entstehungsmechanismus wäre eine erhöhte venöse Abstromresistance durch Stauung oder Verschluss der Sinus mit nachfolgender Veränderung des venösen Abstromgebiets und sichtbarer Vermehrung des sekundärvenösen Flusses. Sie befindet sich im Falle der Sinusvenenthrombose im gleichen Abstromgebiet, jedoch in einem vorgeschalteten Abschnitt. Wie in einem flüssigkeitsgefüllten Schlauch nehmen Druck und Fluss im Anschluss an die Blockade ab und der Schlauch neigt zum Kollabieren. Der Druck vor der Blockade steigt an und könnte dazu führen, dass alternative, sekundäre Wege beansprucht oder gebildet werden. Bei unzureichender Abflussleistung dekompensiert das System und es entsteht ein erhöhter intrakranieller Druck. Diese Dekompensation kann durch Wiederaufnahme des primären Abflusses oder durch ausreichende Bildung von sekundären Abflusswegen aufgehoben werden.

Vereinbar mit diesem Modell ist der selbstlimitierende Charakter des IIH, d.h. der erhöhte intrakranielle Druck wird vom System selbst reguliert. [278] Es konnte gezeigt werden, dass dies auch möglich ist, wenn die Stenose im Sinus erhalten bleibt. [80, 279] Damit übereinstimmend konnte eine Besserung des ICPs in Follow-up-Untersuchungen in Kombination mit vermehrtem jugulären Fluss gezeigt werden. [140] Ähnlich zur oben besprochenen Neck Dissection Operation zeigen auch ein Drittel der Patienten mit beidseitiger Sinusvenenthrombose langfristig keinen erhöhten intrakraniellen Druck. Folglich muss es zur Umleitung des Flusses auf alternative Wege gekommen sein. Hierin zeigt sich wiederum die Leistungsfähigkeit des sekundärvenösen Systems bzw. die Fähigkeit des Systems den Druck im Äquilibrium zu halten. [80]

Einerseits führt also eine Stenose allein nicht zu einem IIH, beziehungsweise ein erhöhter Druck in den Sinus ist nur einer von mehreren Faktoren für die Entwicklung eines erhöhten ICPs. Das heißt, es muss Stellschrauben innerhalb des Systems geben, die reversibel reguliert werden. Ein zunächst dekompensiertes System mit Druckerhöhung kann zum Normalzustand zurück geführt werden. Das Residuum im neu regulierten System könnte ein verändertes venöses Abflussmuster und gegebenenfalls migräneartiger Kopfschmerz sein.

Führt man diese Hypothese fort, stellt der IIH einen Übergangszustand dar, der nur bei einem Teil der Patienten erkannt wird, wenn Symptome entstehen. Bei diesem Teil der Patienten fällt die IIH als Migräne auf. Der erhöhte Hirndruck wird im Verlauf diagnostiziert, oder hat sich bereits wieder reguliert.

Bei einer Dekompensation mit zu starkem Druckanstieg, kommt es zur Akutsituation und der IIH wird frühzeitig erkannt. Dazu passt, dass Bono et al. in ihrer Studie gesehen haben, dass Migränepatienten, die letztendlich einen erhöhten intrakraniellen Druck hatten, früher im Krankheitsverlauf in die Studie eingeschlossen worden waren als Patienten mit Migräne ohne erhöhten ICP. [80]

Für andere ist aber auch die umgekehrte Reihenfolge denkbar, nämlich dass ein IIH als Folge einer präexistenten Migräne entsteht. [80, 274] Hierbei wird angenommen, dass ein Migränekopfschmerz mit vermehrter sekundärvenöser Drainage die venöse Hämodynamik dahingehend beeinflusst, dass es im primären Abstromgebiet zu Stauung und Thrombosebildung kommt. Konsekutiv setzen die Beschwerden durch den sich entwickelnden erhöhten Hirndruck ein.

Dass der Kopfschmerz bei IIH durch eine Lumbalpunktion therapiert werden kann, lässt einerseits einen direkten Zusammenhang zwischen Druck und Schmerz vermuten, z.B. durch meningeale Reizung oder mechanische Störung nervaler Strukturen. Andererseits ist auch eine Entlastung des sekundärvenösen Systems durch Schaffung von Raum für mehr Fluss in den EV denkbar. [80] Bisher liegen leider keine Ergebnisse vor, wie lange die chronischen Kopfschmerzen nach Normalisierung des ICPs bestehen bleiben und ob vaskuläre Wachstumsfaktoren bei IIH-Patienten wie bei Migränepatienten verändert sind.

Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass dringender Klärungsbedarf zur Rolle des humanen zerebrovenösen Systems in neurologischen Pathologien besteht. Diese Arbeit zeigt auf, dass bedeutende Antworten auf pathophysiologische Fragen im venösen Abstrom liegen könnten. Allerdings nicht pathognomonisch für MS allein, wie an manchen Stellen postuliert, sondern eher als gemeinsame Anfangs- oder Endstrecke von Migräne, MS, IIH und posttraumatischen Kopfschmerzen. Die Auslöser für jede Pathologie können an verschiedenen Punkten im zerebralen Regulationssystem liegen und müssen noch vertieft betrachtet werden. Autoren, die die Rolle des zerebrovenösen Drainagesystems untersuchen, erwägen bei weiteren neurologischen Erkrankungen einen Zusammenhang. Erweiterte sekundärvenöse Wege werden auch bei arteriovenösen Malformationen, duralen arteriovenösen Fisteln, retrograder kortikaler Drainage, jugulären Thrombosen, Achondroplasie, Hydrozephalus, Erkrankungen des Spinalkanals und auch der intrakraniellen Hypotension als krankheitsbestimmend erwägt. [161, 173, 247, 280] Nicht alle können an dieser Stelle im Detail diskutiert werden. Bateman hebt hervor, dass Venen und ihre Pulsation und

Größenänderung nicht länger als rein passiv betrachtet werden können, sondern dass venöse Dysfunktion oder Insuffizienz bei zerebralen Erkrankungen ein bedeutender initiiender Faktor sein könnten. [281, 282].

#### **4.2.2.4 Mögliche Folgen durch den veränderten kranialen venösen Abstrom – Die vaskuläre Theorie neu interpretiert**

Wie oben bereits erwähnt, sprechen einige Argumente dafür, dass Migräneschmerz in Folge eines überlasteten, erweiterten sekundärvenösen Systems entsteht. Dieser Schmerz könnte direkt auf die Dehnung eines Gefäßes zurückzuführen sein, oder indirekt auf Aktivierung von Schmerzbahnen. Die klinische Beobachtung zeigt, dass bei einem Großteil der Migränepatienten während der Attacke ein Schlafbedürfnis besteht und sich der Kopfschmerz in horizontaler Lage bessert. An gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass sich im Liegen die venöse Drainage hin zum jugulären Fluss verändert. Es ist davon auszugehen, dass dies auch bei Migränepatienten der Fall ist. Dies könnte bedeuten, dass durch Entlastung des belasteten sekundären Netzwerks die Schmerzen gemindert werden. Auch Doepp et al. sind der Meinung, dass die zerebrale venöse Dehnung eine Quelle des Migräneschmerzes sein könnte, denn bei 68% der Migränepatienten führt die bilaterale Kompression der internen Jugularvenen und damit Umlenkung des Flusses auf alternative Wege, zu einem sofortigen Schmerzanstieg. Dass der Schmerzanstieg im Liegen stärker war als im Sitzen könnte einerseits damit zusammenhängen, dass die sekundären Wege im Liegen schwerer zu rekrutieren sind und andererseits bei Kompression des dominanten Abflussweges im Liegen mehr Volumen zur Umverteilung anfällt. [76] Bei der Kopfschmerzmessung in der vorliegenden Studie konnte ebenfalls eine nochmalige Zunahme des sekundärvenösen Flusses im Vergleich zum interiktalen Intervall beobachtet werden. Ein Fallbericht von Clarot et al. berichtet den direkten Zusammenhang zwischen der Schmerzentstehung und der Dehnung der sekundären venösen Gefäße. Der beschriebene Patient entwickelte nach einer Lumbalpunktion extreme Kopfschmerzen. Außer einer epiduralvenösen Flussteigerung konnten keine weiteren Auffälligkeiten gefunden werden. [170] Für die kausale Beteiligung der Gefäßfüllung an der Schmerzentstehung spricht auch die Tatsache, dass die Anwendung *vasokonstriktiv* wirkender Triptane effektiv in der Migränebehandlung ist, während Medikamente der gleichen Wirkstoffgruppe mit überwiegend *antiinflammatorischer* Wirkung weniger Wirkung für die Patienten erzielen. [76] Dieser positive Effekt könnte durch Verminderung des sekundären Flusses mitentstehen.

Die Belastung des sekundärvenösen Systems könnte über die venösen Sinus eine Spannung auf die Dura übertragen und folglich die Aktivierung ihrer schmerzsensiblen Strukturen bedeuten. [54] Die EV sind ohnehin in einen flexiblen Durasack gebettet, der im Spinalkanal nicht mehr direkt dem Knochen anheftet. Hier könnte eine Volumenzunahme unmittelbar Spannung auf die Dura übertragen. Diese Schmerzinduktion ist bei Migränepatienten durch die periphere und zentrale Sensitivierung zudem erleichtert.

Es liegen Ergebnisse vor, dass Manipulation am Gefäß durch eine Angiographie und die Gabe von endothelialen Faktoren (Endothelin) eine CSD initialisieren können. Auch ein Venenspasmus bei der Neck Dissection Operation durch Berührung der Gefäßwände wurde beobachtet. Es scheint also nicht unmöglich, dass diese Kaskade auch intrinsisch zum Beispiel durch eine Gefäßdehnung

hervorgerufen werden kann. Dass die Reaktion auf Endothelin im Tiermodell ausschließlich in vivo und nicht an entnommenem Gewebe auszulösen war, setzt eine intakte Perfusion bzw. Reizleitung voraus. Die Schwelle zur Auslösung wird durch eine Vasodilatation erhöht. Eine Dilatation könnte ein köpereigener Mechanismus sein, der zwar vor einer Attackeninitialisierung schützen soll, jedoch dauerhafte Veränderungen bedingt. [48, 283, 284]

In diesem Zusammenhang könnte auch der selbstlimitierte Charakter der Migräne stehen. Durch die Änderung der Hämodynamik mit dem Alterungsprozess ändern sich die kraniale Compliance und damit auch Blutfluss- und Liquorflussparameter signifikant. Möglicherweise wird die Schwelle zur Kopfschmerztriggenung nicht mehr überschritten und die Erkrankungssymptome treten nicht mehr auf. [171, 285, 286]

Mit der Erstellung eines Zusammenhangs zwischen Migräneentstehung und Gefäßweitenänderung von intra- und extrakranialen Gefäßen, ist der Link zur ursprünglichen, vaskulären Theorie gegeben. Es stellt sich die Frage, ob sie weiterhin als zentrales Geschehen in der Migräne betrachtet werden sollte. Es ist kritisch anzumerken, dass für die vaskuläre Theorie ursprünglich nur die intrazerebralen oder duralen, bzw. einzelne Gefäße selektiv betrachtet wurden. Selten wurden die Kompartimente in Abhängigkeit ihres Einstromgebiets und ihres Verhaltens unterschieden. Die zervikalen Gefäße stehen zwar in unmittelbarem Zusammenspiel mit den intrazerebralen Gefäßen, unterliegen aber dennoch unterschiedlichen Regulationsmechanismen und nehmen in der kranialen Druckflusshomöostase unterschiedliche Aufgaben ein. [161] Die vaskuläre Theorie gewinnt auf dem Hintergrund der aktuell diskutierten Ergebnisse also an Bedeutung und sollte bei der Suche nach dem Entstehungsmechanismus der Migräne von den neurogenen und trigeminozervikalen Erklärungsmodellen nicht vollständig in den Hintergrund gedrängt werden.

#### **4.2.2.5 Schnittstellen zwischen Migräne und Gefäßsystem**

##### 4.2.2.5.1 Aktuelles

Neben den ausgeführten möglichen Kausalzusammenhängen zwischen der Migräne und den Veränderungen der kranialen Venen gibt es noch einige weitere interessante Verknüpfungspunkte zwischen der Migräne und dem Gefäßsystem. Im Folgenden wird ein Einblick in diese teils noch ungeklärten Zusammenhänge gegeben.

Aufgrund der Migränehäufung bei Frauen und der Abhängigkeit vom Monatszyklus wird ein Zusammenhang zwischen weiblichen Geschlechtshormonen und der Migräneentstehung vermutet. Östrogene haben einen direkten NO-vermittelten vasodilatatorischen Effekt auf das Endothel, induzieren Angiogenese und modulieren zusätzlich nozizeptive Neurone des Ganglion trigeminale und das serotonerge System. [145] Sie sind also über verschiedene Wege direkt mit der Blutflussregulation und dem Schmerzsystem verbunden. Zudem bestehen weitere interessante Korrelationen: Bei Frauen unter Östrogen Therapie treten vermehrt venöse Thrombosen auf und Schlaganfälle häufen sich bei der Einnahme von Kontrazeptiva. Beides scheint auch gehäuft bei der Migräne vorzukommen. Außerdem gibt es Hinweise auf genetische Polymorphismen des Östrogenrezeptors bei Migränepatienten, die auch in Hirnnervenkernen gefunden wurden, die das zerebrale und periphere Gefäßsystem regulieren. [151]

Ein weiterer auffallender Punkt ist die Koinzidenz von Migräne, koronaren Herzerkrankungen und kongenitalen Herzfehlern. Migränepatienten erleiden häufiger Schlaganfälle, insbesondere in Kombination mit Tabakkonsum und der Einnahme von Kontrazeptiva. In der Neurologie wird auch der Begriff des „migränösen Infarktes“ verwendet, wenn sich Aurasymptome nach sieben Tagen nicht vollständig zurückgebildet haben und in der Bildgebung ein Territorialinfarkt ohne erkennbare Ursache zu finden ist. [62] Kardiovaskuläre Risikofaktoren werden auch als koexistent bzw. als Risikofaktor für die Entstehung einer Migräne angesehen, so zum Beispiel Diabetes und Adipositas. [1, 28, 62, 287] Auch ein klinischer und genetischer Zusammenhang zu CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), einer zerebralen autosomal dominant vererbten Arteriopathie mit endothelialer Dysfunktion, ist bekannt. Es wurden Veränderungen in identischen Genen gefunden und jüngere CADASIL-Patienten leiden retrospektiv betrachtet initial häufig an einer Migräne mit Aura. [62, 288]

Bei Migränepatienten konnte im Vergleich zu gesunden Probanden ein vermehrtes Auftreten von Synkopen und eine verstärkte orthostatische Intoleranz gesehen werden. Diskutiert wird hier eine milde sympathische Dysregulation oder eine Störung im autonomen Nervensystem, welche interiktal nicht nachvollziehbar ist. [289] Konsistent hierzu konnten bei Patienten mit Migräne erniedrigte Plasmakonzentrationen von Noradrenalin und eine  $\alpha$ -adrenerge Hypersensitivität gesehen werden, also ein erniedrigtes Level eines Vasokonstriktors, was eine Erweiterung der Gefäße zur Folge hat. [290]

Bei Migränepatienten mit Aura wurde überproportional häufig ein offenes Foramen ovale bzw. ein Vorhofseptumdefekt gefunden. Sowohl eine genetische Koloalität als auch ein Kausalzusammenhang zu Flussveränderungen und Shuntbildung werden erwogen. [291, 292] Änderungen in Fluss- und Druckverhältnissen im venösen System durch diese strukturellen Veränderungen können sich auch auf den kranialen Abstrom auswirken. Die Wirkung des zentralen Venendrucks auf das venöse Abflusssystem des Kraniums wurde oben bereits diskutiert. Es gibt Literatur, die den Verschluss des PFO als therapeutische Maßnahme bei Migräne empfiehlt, was jedoch kritisch diskutiert wird. Ob der therapeutische Effekt allein durch das eingenommene ASS erzielt wird, bleibt noch zu klären. [62, 293-295]

Ferner weiß man aus klinischer Erfahrung, dass eine ausgewogene Trinkmenge und damit die Flüssigkeitshomöostase wichtig für Patienten mit Migräne ist, um Attacken zu vermeiden. Hinzu kommt, dass Alkohol bei einer Vielzahl von Patienten als Triggerfaktor für Attacken genannt wird. Alkohol fördert die Flüssigkeitsausscheidung und trägt damit zu einer intravasalen Volumenreduktion bei. Auch der Blutverlust während der Menstruation könnte in diesem Zusammenhang stehen. Alle genannten Punkte geben Anhalt, dass das intravasale Blutvolumen und damit Flussänderungen an der Migränetriggerung beteiligt sein könnten.

#### 4.2.2.5.2 Historie – Exkurs

Kopfschmerzen gehören in der medizinhistorischen Literatur zu den am frühesten beschriebenen Beschwerden. So findet sich die Migräne bereits in ägyptischen Hieroglyphen und wurde umfassend von griechischen und ägyptischen Ärzten beschrieben. [149] Interessanterweise leiten uns bereits historische Behandlungsverfahren von Kopfschmerzen und Migräne zu den Gefäßen und dem

Hirndruck. Schon in der Medizin der Säftetheorie wurden venöser und arterieller Aderlass an Stirn, Schläfen, retroaurikulär und sogar an den Jugularvenen empfohlen. Auch invasivere Methoden am Schädel, wie Ausbrennen, zum Teil bis unter den Knochen und zu den Meningen, oder Trepanationen, sind überlieferte Therapiemethoden gegen starke Kopfschmerzen. Diese Verfahren könnten neben der Modulation von Hirndruckparametern, auch durch die dadurch bewirkte Änderung des Blutflusses erfolgreich gewesen sein. Ebenso könnten implantierte Knoblauchzehen in der Schläfe einen vasodilatatorischen Effekt hervorgerufen haben, genauso wie die schon 1786 und darauffolgend mehrmals berichtete Karotiskompression, teils in Kombination mit Vagusmassage.

Die ab 1909 berichteten chirurgischen Methoden zur erfolgversprechenden Migränebehandlung, wie Trepanation, Kraniotomie und die Punktion des dritten Ventrikels, könnten mit heutigem Wissen Patienten mit Pseudotumor cerebri geholfen haben. Quincke berichtet bei zwei von drei Patienten von einer Besserung während der Attacke durch die damals innovative Lumbalpunktion (1892), eine Maßnahme, die die Flussdynamik verändert und dadurch zum Erfolg geführt haben könnte. Aufgrund der 1935 vorherrschenden vasospastischen Theorie, ergaben sich hauptsächlich vasodilatative Behandlungen, wie die Sympathektomie auf verschiedenen Ebenen. Auch afferente Nervenfasern wurden als Behandlungsmaßnahme entfernt. Als kurz darauf die Vasodilatation als Erklärungsmodell folgte, wurden Maßnahmen der Konstriktion propagiert, wie die Ligation von meningealen Gefäßen und der A. carotis.

Elizabeth Garrett Anderson (1836-1917) erwähnte bemerkenswerterweise bereits in ihrer Doktorarbeit „Sur la Migraine“ (Über die Migräne), dass das Hauptproblem darin bestehe, dass das Nervengewebe nicht richtig versorgt sei und es dadurch zu zu schneller elektrischer Entladung bei Migränekopfschmerzen kommt. Sie stellte damit bereits den Zusammenhang zwischen Gefäßweite und Schmerzentstehung her. [\[296\]](#)

Interessanterweise spricht man auch in der Naturheilkunde und Akkupunktur bei der Migräneursache von einer „vollen oder gestauten Leber“. Alternative Heilmethoden stellen die Regulation des Gefäßtonus in den Mittelpunkt der Migränebehandlung. Die Osteopathie arbeitet erfolgreich am Blutfluss und berichtet von Besserung der Symptomatik durch Strangulation. Durch Biofeedbackmethoden wird der Muskeltonus der A. temporalis reguliert. [\[297\]](#)

Verbindungen zwischen Migräne und dem Gefäßsystem mit den venösen und arteriellen Blutflüssen springen beim Studium der Literatur ins Auge. Ob die neurogenen Prozesse vaskuläre Veränderungen nach sich ziehen oder umgekehrt, oder ob Migräne und vaskuläre Erkrankungen eine gemeinsame Ursache haben, ist noch ungeklärt. [\[48\]](#)

## **4.3 Untersuchung während Kopfschmerz**

### **4.3.1 Blut- und Liquorflussparameter während Migränekopfschmerzen**

Obgleich sich alle Patienten zu einer Untersuchung während Kopfschmerzen bereit erklärt hatten, konnte nur eine kleine Fallzahl erreicht werden, weshalb sich Einschränkungen in der Interpretation der Daten ergeben.

Für die kleine Fallzahl gibt es mehrere Erklärungen. Im Wesentlichen treffen zwei Faktoren aufeinander, die die Datenerhebung erschwerten: Eine Migräneattacke ist ein weitgehend unplanbares Ereignis mit starker körperlicher Beeinträchtigung und die Durchführung einer MRT-Aufnahme ist mit einem enormen organisatorischen und personellen Aufwand verbunden. Beides schränkte die praktische Umsetzung ein. Messslots konnten nur zu den üblichen Geschäftszeiten, im klinischen Alltag und unter der Bedingung, dass der Tomograph und das Personal nicht für klinische Notfälle gebraucht wurden, angeboten werden. Hinzu kommt, dass es nicht für jeden Patienten jederzeit möglich war, in einem angemessenen Zeitrahmen und unter zumutbaren Bedingungen die Klinik zu erreichen. So musste bei starker körperlicher Einschränkung zum Beispiel eine Begleitperson und ein Transportmittel zur Verfügung stehen. Sofern es möglich war, setzten wir hierzu Studienpersonal ein. Trat aber eine Migräneattacke außerhalb der möglichen Messzeiten auf, war der Patient zu weit von der Klinik entfernt, hatte er keine Möglichkeit in die Klinik begleitet zu werden, oder konnte von Seiten des Studienpersonals keine Messmöglichkeit organisiert werden, konnte die Untersuchung nicht stattfinden. Folglich ist die Untersuchung von Migräneattacken aus ethischen und organisatorischen Gründen schwierig und so stehen umfangreiche Untersuchungen zur Untermauerung von Erklärungsmodellen aus. Insgesamt ist dieser Teil der Arbeit also als Pilotprojekt zu betrachten.

Trotz der eingeschränkten Aussagekraft der Daten und der fehlenden statistisch signifikanten Ergebnisse, lassen sich im intraindividuellen Vergleich Unterschiede einiger Parameter des kranialen Blutflusses während der Kopfschmerzattacke erkennen. Eindrücklich ist die weitere Zunahme des sekundärvenösen Flusses während einer Kopfschmerzattacke sowohl absolut als auch prozentual zum TCBF. Die Änderung des kranialen, venösen Flusses, die bereits im kopfschmerzfreen Intervall gesehen wurde, scheint sich während des Kopfschmerzes noch zu verstärken. Man kann die Vermutung anstellen, dass die signifikanten Änderungen der venösen Drainage bei Migränepatienten ohne Kopfschmerz ein Residuum der Attacke darstellen. Folgerichtig zeigt der juguläre Fluss eine Tendenz zur Verminderung während der Attacke. Shimoda et al., die zu mehreren Zeitpunkten einer Migräneattacke MR-Aufnahmen machten, konnten mit Beginn der Kopfschmerzen eine zunehmende Verdeutlichung der intrakraniellen Venen feststellen. [298] Sie vermuteten, dass dies aufgrund einer venösen Dilatation stattfinden könnte. Dieses Ergebnis ist stimmig mit der oben diskutierten Theorie, dass die geweiteten, belasteten, sekundärvenösen Gefäße ursächlich für die Schmerzentstehung sein könnten und die Resistance in den primären Abflusswegen während einer Attacke ansteigt und der Fluss deshalb auf alternative Wege umgeleitet wird.

Es zeigt sich tendentiell eine Abnahme des TCBF während der Kopfschmerzmessung. Wie bereits erwähnt, war der arterielle Einstrom bisher vermehrt im Fokus der Untersuchungen bei Migräne und ist damit auch häufiger während einer Attacke untersucht worden, als der venöse. Dabei gibt es sehr unterschiedliche, teils inkonsistente Ergebnisse: Zu Beginn einer Attacke, also während der Aura- und Vorbotenphase, konnte eher eine Reduktion des TCBF beobachtet werden. [299, 300] Während der Kopfschmerzphase hingegen wird er als erhöht beschrieben. [301] Sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen konnte bei trigeminaler Aktivität mit Freisetzung vasoaktiver Substanzen, eine Zunahme des extrazerebralen Blutflusses beobachtet werden. [44, 47, 71] Während der Schmerzstimulation kommt es gleichzeitig stets zu einer Schmerzhemmung. Wird das

schmerzhemmende System über den Locus coeruleus stimuliert, zeigt sich ein Anstieg der Resistance in der ICA. Möglicherweise geschieht dies durch Konstriktion und der TCBF wird entsprechend frequenzabhängig reduziert. [176, 186] Shimoda et al. sind die Ersten, die eine Veränderung der intrakraniellen Arterien im Verlauf der Attacke im MR aufzeigen konnten. In ihrem Fallbericht gehen sie von einem initialen Spasmus während der Aura oder Vorbotenphase aus, der in der Kopfschmerzphase in eine stärker werdende Dilatation mit steigendem TCBF übergeht und sich nach Ende der Attacke wieder normalisiert. [298] Die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnten dafür sprechen, die Patienten eher zu Beginn oder bereits am Ende der Attacke untersucht zu haben.

Zusammenfassend ist zu sehen, dass die Ergebnisse der Blutflussmessungen während Migräneattacken aufgrund der verschiedenen Methoden und Messzeitpunkte schwer zu vergleichen sind. [33, 302] Es konnte gezeigt werden, dass der kraniale, arterielle Einstrom wahrscheinlich deutliche Veränderungen im Laufe einer Migräneattacke durchläuft und im Zusammenhang mit venösen Flussänderungen steht. Einzelheiten bleiben noch zu untersuchen. Es erscheint bei zukünftigen Untersuchungen wichtig, den Zeitpunkt der Untersuchung im Verhältnis zum Gesamtverlauf der Attacke mit ihren einzelnen Phasen genau zu definieren. Wie bereits erwähnt, ist auch die Unterscheidung zwischen intra- und extrakraniellen Gefäßen entscheidend.

Bezüglich der Liquorflussparameter während einer Migräneattacke ergaben sich folgende Anhaltspunkte: Das ICVC war im intraindividuellen Vergleich geringfügig geringer, während der ICP keine Änderung zeigte. Dies spricht, insbesondere hinsichtlich der veränderten Blutflusswerte, für die präzise Regulation des intrakraniellen Drucks. Nachdem gezeigt werden konnte, dass der venöse Fluss Einfluss auf den spinalen Liquorfluss hat, ist die Änderung im ICVC konsequent. [100, 303] Die These einer Änderung des intrakraniellen Drucks während einer Migräneattacke konnte hier nicht bestätigt werden.

Das verbesserte Verständnis des Ablaufs einer Migräneattacke mit verschiedenen Phasen der Gefäßveränderung könnte letztendlich einen Beitrag zur Weiterentwicklung von Behandlungsmethoden leisten. Die Ergebnisse, dieses Pilotprojektes deuten an, dass entscheidende Ergebnisse hinsichtlich der pathophysiologischen Abläufe der Migräneattacke im Blut- und Liquorfluss liegen. Prospektive Studien mit höheren Fallzahlen und möglicherweise provozierten Migräneattacken ohne Medikamenteneinwirkung sind nötig.

### 4.3.2 Klinische Daten der Kopfschmerzuntersuchung

Die von den Patienten ausgefüllten Schmerzdiagramme zeigten, dass die untersuchte Migräneattacke für alle eine repräsentative Attacke darstellte. Zudem wurde der Zeitpunkt des Scans visualisiert, was dem Auswerter den Attackenverlauf verdeutlicht. Die Einbeziehung dieses Diagramms stellt für zukünftige Untersuchungen die Möglichkeit dar, Veränderungen im zeitlichen Verlauf zu präzisieren.

Daten zu flusss dynamischen Änderungen im Verlauf einer einzelnen Migräneattacke, bzw. im interiktalen Intervall sind bislang kaum bekannt. Da die Zeitspanne zwischen Beginn des Kopfschmerzes und dem Beginn der MR-Untersuchung, sowie dem Ende der vorausgehenden

Migräneattacke bis zur Studienuntersuchung sehr variabel war, ist ein zeitlicher Einfluss auf die aktuellen Daten nicht auszuschließen. Auch der Einfluss von eingenommenen Medikamenten in Abhängigkeit des Einnahmezeitpunktes auf die Blutflussparameter ist noch unklar. [304] Die Schmerzintensitäten zum Zeitpunkt des Scans lagen im Bereich des „mittleren Schmerzes“ und waren damit eher gering. Seitendifferenzen des Blutflusses in Korrelation zur Lokalität des Kopfschmerzes wurden beobachtet [300], konnten im vorliegenden Kollektiv aufgrund der geringen Größe jedoch nicht bestätigt werden. Wie oben besprochen, hat das Vorkommen einer Aura generell keine Änderung der Blutflüsse im interiktalen Intervall zur Folge. Im zeitlichen Verlauf einer Attacke mit Aura scheinen sich die Blutflüsse jedoch zu verändern [298], weshalb man in zukünftigen Studien die Auraphase und die Kopfschmerzphase bezüglich der Blutflussinterpretation getrennt betrachten sollte. Da sich alle untersuchten Patienten mit Migräne mit Aura zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits in der Kopfschmerzphase befanden, sollte die Aura keinen Störfaktor dargestellt haben.

Untersuchungen während einer Migräneattacke sind für Patienten und Studiendurchführer nicht leicht zu realisieren, werden jedoch dringend gebraucht, um die Pathophysiologie der Migräne besser zu verstehen. Die Festlegung der Untersuchungszeitpunkte scheint essentiell für valide Ergebnisse und könnte durch gezielte Provokation von Migränekopfschmerz erreicht werden.

#### **4.4 Limitationen der Studie**

Bei der Interpretation der Daten der vorliegenden Studie müssen folgende Kritikpunkte berücksichtigt werden. Die untersuchte Fallzahl war relativ gering, was die Sensitivität reduzieren kann. Um den Einfluss der breiten Altersverteilung gering zu halten, wurden die Kontrollprobanden in Alter und Geschlecht genau mit den Patienten abgeglichen.

Die Homöostase des kranialen Blutflusses und Drucks scheint durch eine Vielzahl von Stellschrauben reguliert zu werden. Ein Ausschluss sämtlicher Einflussfaktoren ist nicht möglich. Durch präzise klinische Datenerhebung wurden möglichst viele potentielle Faktoren identifiziert. Obgleich keine statistische Relevanz gefunden wurde, kann ein Effekt nicht vollständig ausgeschlossen werden. Insbesondere die Wirkung von Medikamenten muss in weiterführenden Studien untersucht werden. Der ungewollte Einfluss auf den Blutfluss von nicht erfassten Parametern wie Hormonen, weiblicher Monatszyklus, psychische Verfassung, Zustand nach Sport oder Alkoholkonsum, kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Es ist zudem zu betonen, dass lediglich Patienten mit dem Migränetyp „mit Aura“ und „ohne Aura“ untersucht wurden, weshalb keine Aussage für Migränepatienten im Allgemeinen getroffen werden darf.

Als weiterer Kritikpunkt kann angebracht werden, dass bezüglich des intrakraniellen Drucks keine intraindividuellen Mehrfachmessungen erfolgten. Über den individuellen Normwert kann daher keine Aussage getroffen werden. Es gibt kaum Untersuchungen zum Normwert des ICP im gesunden Organismus und somit ist ein relativ breites Intervall als Norm definiert. Möglicherweise werden Werte auf diese Weise als normal beurteilt, obwohl sie für die Einzelperson bereits außerhalb der individuellen Norm liegen.

Eine weitere Einschränkung der Aussagekraft dieser Studie liegt in den Grenzen der Auswertemethode MRICP. Einerseits gibt die Software PUBS eine limitierte Anzahl zu markierender sekundärer venöser Gefäße vor. Andererseits konnten wahrscheinlich aufgrund der limitierten räumlichen Auflösung der verwendeten MR-Technik und der eingeschränkten Sensibilität durch den voreingestellten VENC, nicht alle Blutflussvolumina berücksichtigt werden. Dies führt zu einer Messungenauigkeit, die das UMV anhebt.

Nicht zuletzt aus ethischen Gründen ist es schwierig, Patienten während einer Kopfschmerzattacke zu untersuchen. Obgleich im Vorfeld alle Teilnehmer einer zweifachen Untersuchung zugestimmt hatten, konnte letztendlich nur eine geringe Fallzahl erzielt werden. Aus den gewonnenen Daten der Untersuchung mit Kopfschmerz lässt sich daher lediglich eine Tendenz der Parameterveränderungen ableiten. Die Untersuchung kann als Pilotprojekt betrachtet werden. Anhand der Erkenntnisse kann der Versuchsaufbau weiterer Studien angepasst werden.

## 4.5 Ausblick

Die gewonnenen Daten der vorliegenden Studie sind sowohl für die Forschung als auch für die Klinik von Relevanz. Sie dienen der Methodenimplementierung und Weiterentwicklung der neuen magnetresonanztomographischen Methode MRICP, sowie der pathophysiologischen Untersuchung der Migräne.

Viele Details der Pathophysiologie der Migräne sind noch weitgehend unbekannt. In der vorliegenden Studie konnten bislang unbekannte Unterschiede zwischen Migränepatienten und gesunden Vergleichsprobanden aufgezeigt werden, insbesondere die Veränderungen im sekundären venösen Abstrommuster des Kraniaums. Ein entscheidender Faktor der Migräneerkrankung scheint im Gefäßsystem zu liegen, allerdings bleibt die Gewichtung der Rolle der Gefäße zu untersuchen.

Die vorliegende Arbeit dient folglich als Grundlage für weitere Untersuchungen mittels MRICP und bietet somit die Möglichkeit, weitere wichtige Informationen zum besseren Verständnis von Migräne zu gewinnen. In einem longitudinalen Studienaufbau könnten Hinweise zu Wirkung und Ursache der gefundenen Veränderungen bei Patienten im Verlauf einer Migräneerkrankung erbracht werden, auch im Hinblick darauf, ob ein Zusammenhang zur Spontanheilung der Migräne im Alter besteht. Zudem bietet besonders die Untersuchung während des Kopfschmerzes Potential zur Ermittlung bisher unbekannter Änderungen während einer Migräneattacke. Die Untersuchung einer größeren Kohorte ist hierfür notwendig. Die bekannten Triggerfaktoren einer Migräneattacke könnten genutzt werden, eine Attacke gezielt auszulösen und den Untersuchungsablauf dadurch steuerbar zu machen.

Präzisiert man in zukünftigen Untersuchungen den Zeitpunkt in Bezug auf den Kopfschmerzbeginn und die Körperposition, so könnte die vaskuläre Theorie um wichtige Aspekte ergänzt werden.

Da es sich bei der MRICP um eine nicht-invasive Methode handelt und keine Nebenwirkungen oder Risiken für den Patienten zu erwarten sind, ist sie optimal für klinische Studien mit Patienten geeignet. In Bezug auf die hier erhobenen Daten erscheint besonders die Untersuchung der Veränderungen des sekundärvenösen Systems und des ICPs nach einer Neck Dissection Operation im zeitlichen Verlauf interessant. Neue Erkenntnisse bezüglich der Rolle der Konfiguration des sekundärvenösen

Abflusssysteme könnten Aufschluss für weitere neurologische Erkrankungen erbringen, die derzeit in diesem Zusammenhang diskutiert werden. Der Vergleich zu anderen Kopfschmerzerkrankungen, wie Spannungskopfschmerz, könnte Spezifitäten in der Pathophysiologie der Migräne aufzeigen. Für den klinischen Alltag bietet die Methode die außergewöhnliche Möglichkeit zur nichtinvasiven Ermittlung von alters- und krankheitsabhängigen Normwerten des intrakraniellen Drucks. Gerade für Kinder, deren Normwerte noch wenig untersucht sind, stellt die MRT eine wenig belastende Methode ohne Schmerzen dar.

Bezüglich der Methodenimplementierung konnte einerseits gezeigt werden, dass die erhobenen Messwerte im Vergleich zur Literatur valide sind, dass es jedoch bei bestimmten Erkrankungen sinnvoll erscheint, im Sinne der Messgenauigkeit mehr als nur drei sekundärvenöse Abflusswege für die weiteren Berechnungen heranziehen zu können.

## 5 Zusammenfassung

Obleich das wissenschaftliche Interesse für Migräne in den letzten zehn Jahren gestiegen ist und die Diagnosestellung, Behandlung und Forschung sich durch die Einführung der ICHD-Klassifikation verbessert haben, gehört die Migräne dennoch zu den häufigsten, kostenintensivsten und für den Betroffenen belastendsten neurologischen Erkrankungen. Es ist dringend notwendig, die Pathophysiologie der Migräne, die nur in Teilen bekannt ist, aufzuklären, um durch neue Denkansätze ein einheitliches Erklärungsmodell zu erstellen und in der Folge Behandlungsmöglichkeiten zu schaffen. Die stetige Diskussion um die seit Jahrzehnten betrachtete vaskuläre Migränetheorie und die Rolle von kranialen hämo- und hydrodynamischen Parametern führte überwiegend zur Untersuchung von Arterien und insbesondere von intrakraniellen Gefäßen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, mittels magnetresonanztomographischer Phasenkontrast-basierter Bildgebung das primäre und sekundäre kraniale venöse Abstrommuster von Patienten mit nach ICHD-II Klassifikation episodischer Migräne, mit und ohne Aura, zu untersuchen und mit gesunden Kontrollprobanden zu vergleichen. Ein ergänzender intraindividueller Vergleich der Parameter sollte Aufschluss über Veränderungen dieser Parameter während des Migränekopfschmerzes geben. Die neue MRICP-Methode stellt hierfür durch die nichtinvasive, simultane Messung von transkraniellm Blutfluss, Liquorfluss und intrakraniellm Druck eine ausgezeichnete Methode dar.

Hierzu wurden von 26 Migränepatienten und 26 alters- und geschlechtsidentischen gesunden Vergleichsprobanden MR-Aufnahmen des Kraniums erstellt. Unter Anwendung der Pulsatility Based Segmentation (PUBS) wurden die Flüsse in den internen Jugularvenen und den sekundären Venen (beidseitige Vv. vertebrales, tiefe Halsvenen und Epiduralvenen) ermittelt. Der gesamtarterielle Einstrom ergab sich durch Addition der Flüsse in den Aa. carotes internae und Aa. vertebrales. Der MR-basierte ICP (MRICP) wurde im Anschluss berechnet. 3D MRV-Aufnahmen wurden erstellt und hinsichtlich der Dichte des sekundärvenösen Netzwerkes visuell beurteilt. Die Migränediagnose aller Kopfschmerzpatienten wurde mittels Fragebogen anhand der internationalen Diagnosekriterien verifiziert. Von sieben Patienten wurde eine zweite, identische Untersuchung während Migränekopfschmerzen durchgeführt, um Blutfluss-, Liquorfluss- und Druckparameter mit dem interiktalen Intervall zu vergleichen.

Der Vergleich des extrakraniellen venösen Abflusses, zeigte bei Migränepatienten im kopfschmerzfreen Intervall einen signifikant höheren Fluss über sekundärvenöse Abflusswege und, konsistent dazu, einen signifikant niedrigeren jugulären Fluss. Diese Befunde werden gestützt durch ein signifikant höheres UMV/TCBF% und ein signifikant dichteres sekundäres Venennetzwerk im visuellen Vergleich. Innerhalb des sekundärvenösen Flusses zeigte sich zudem eine Signifikanz für das Kompartiment der Epiduralvenen. Der arterielle Einstrom war ebenfalls signifikant höher bei Migränepatienten. Für den MRICP und den gesamtvenösen Abstrom ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Aus den Untersuchungen während Kopfschmerzen kann im intraindividuellen Vergleich die Tendenz abgeleitet werden, dass der sekundärvenöse Fluss zu-, und der primärvenöse Fluss abnimmt.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das venöse extrakranielle Abstrommuster bei Migränepatienten, mit oder ohne Aura, im Vergleich zu Gesunden verändert ist. Ein signifikant höherer Anteil des venösen Abstroms verläuft bei Migränepatienten über sekundäre Venen, während der primäre, juguläre Fluss signifikant vermindert ist. Es handelt sich also um dauerhafte vaskuläre Veränderungen, die auch außerhalb einer Kopfschmerzattacke bestehen und die nicht ausschließlich neuronaler Art sind.

Lange Zeit wurde der zerebrovenöse Abfluss nicht beachtet, in jüngster Zeit erfährt dieser aber wachsender wissenschaftlicher Aufmerksamkeit. So wurden auch im Zusammenhang mit anderen neurologischen Erkrankungen wie MS, SHT und ITH, Veränderungen im kranialen venösen System beobachtet. Einige Hinweise sprechen dafür, dass veränderte Druck- oder Resistenzverhältnisse bei Patienten zu veränderten Blutflussmustern führen. Dies könnte bei Migränepatienten eine Folge aus wiederholt ausgeschütteten, oder sogar dauerhaft veränderten Konzentrationen von vasoaktiven Substanzen im Blut sein. Diese werden bei Aktivierung des trigeminovaskulären Schmerzsystems ausgeschüttet und sind möglicherweise in der Lage, den Blutfluss und das Gefäßbett dauerhaft zu verändern. Außerdem könnte die Volumenbelastung des sekundärvenösen Systems eine Rolle in der Schmerzinduktion spielen. Ein Hinweis hierfür könnte die nochmalige Zunahme des sekundärvenösen Flusses während der Kopfschmerzuntersuchung sein. Ein ebenfalls immer wieder diskutierter Unterschied im intrakraniellen Druck zwischen Migränepatienten im kopfschmerzfremden Intervall und gesunden Vergleichsprobanden, konnte im hier untersuchten Kollektiv nicht bestätigt werden.

Insgesamt zeigen die Untersuchungsergebnisse, die sich in die bestehende Literatur einreihen, dass ein Zusammenhang zwischen Pathologie im Gefäßsystem und Migräne bestehen und folglich die vaskuläre Theorie nicht außer Acht gelassen werden sollte. Es bleibt offen, ob venöse Gefäßveränderungen bei Migränepatienten sekundär entstehen, oder bereits primär vorhanden sind und damit an der Ursache der Erkrankung beteiligt sind. Die hier zusammengestellten Erklärungsmodelle bieten Potential für weitere Forschung, insbesondere erscheinen longitudinale Studien entscheidend, um den zeitlichen Verlauf von Veränderungen aufzuzeigen.

## 6 Anhang

### 6.1 Befragungsmaterial

#### 6.1.1 Anamnesefragebogen – Allgemeiner Teil

**Migräne-Studie**  
**Nicht-invasive MRT-Untersuchung des Kopfes**

**Probandendaten:**

Name, Vorname: .....

Geburtsdatum: .....

Strasse, Hausnr.: .....

PLZ, Ort: .....

Telefon: .....

Handy: .....

Email: .....

**Bitte beantworten Sie folgende Fragen zu den Ausschlusskriterien einer MR-Untersuchung:**

- Ich bin schwanger ja  nein
- Ich habe Metallimplantate im Körper ja  nein   
Welche?:.....
- Ich trage eine feste Zahnsperre ja  nein
- Ich habe einen Herzschrittmacher/ Defibrillator ja  nein
- Ich habe eine Tätowierung ja  nein
- Ich leide unter Platzangst ja  nein

Weitere wichtige Fragen:

- Ich habe den Aufklärungsbogen erhalten ja  nein   
am: ..... von: .....
- Ich bin bereit, mich im Migräneanfall bei den Studienleitern zu melden und eine weitere MR-Untersuchung durchführen zu lassen ja  nein
- Ich möchte alle Informationen zu meinen Bildern erfahren und bin mir der Konsequenzen bewusst
- Ich möchte keine Informationen über meine Bilder oder eventuelle Befunde.

Weitere Fragen/ Bemerkungen für die Studienmitarbeiter:

Ich bin bereit an dieser Studie teilzunehmen.

Datum \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

**Meine Ansprechpartner für dieses Projekt:**

Frau Stefanie Immler (Sprechstunde) Tel: 8909166-7189, 01798712042, stefanie.immler@med.uni-  
erlangen.de

Frau Dr. Inga Körte: Radiologie Großhadern

**Wegbeschreibung:**

Klinikum Großhadern (U6): Röntgen A, Ebene 0, Würfel EF, durch den Warteraum hindurch, rechts durch Glastür

## 6.1.2 Anamnesefragebogen – Klinische Vorgeschichte

### Anamnese Migränepatienten (bitte ankreuzen, unterstreichen oder durchstreichen)

#### Die Migräne

- ♦ Migräne habe ich seit: ..... Jahren.
- ♦ Sie wurde von einem Arzt/ Neurologen diagnostiziert: ja  nein   
wann? .....
- ♦ Andere Familienmitglieder haben ebenfalls Migräne: ja  nein   
wer? .....
- ♦ Gesamtanzahl meiner Migräneattacken:  1-5  mehr als 5  
falls möglich genaue Anzahl .....
- ♦ Die letzte Attacke war am: .....
- ♦ Meine Attacken dauern üblicherweise: ..... Stunden.

#### Häufigkeit der Attacken:

- ♦ Anzahl der Migräneattacken pro Monat: .....
- ♦ Anzahl der Tage mit Migränekopfschmerz pro Monat: .....
- ♦ Haben Sie täglich Kopfschmerz? ja  nein
- ♦ Haben Sie Dauerkopfschmerz? ja  nein
- ♦ Gibt es Zeit ohne Kopfschmerz? ja  nein

#### Der Migränekopfschmerz

#### Wie stark sind die Schmerzen?

- ♦ Schmerzstärke von **0 bis 10** (0=kein Schmerz bis 10=stärkster vorstellbarer Schmerz): .....
- ♦ Schmerz schränkt meinen Alltag ein oder stoppt meine alltäglichen Aktivitäten ja  nein

#### Wie sind die Schmerzen?

- ♦ einseitig ja  nein
- ♦ pulsierend/ pochend ja  nein
- ♦ drückend/ bohrend ja  nein
- ♦ Sonstiges: (z.B.: brennend, elektrisierend, einschließen, ...) .....

#### Wo sind die Schmerzen?

- ♦ Ganzer Kopf
- ♦ Hinterkopf
- ♦ Eine Kopfhälfte links  rechts
- ♦ Stirn links  rechts  beide

- ◆ Schläfen links  rechts  beide
- ◆ Sonstiges: (z.B.: Auge, Gesicht, Hals/Schulter, ...)

.....

**Begleiterscheinungen während der Migräne**

- ◆ Übelkeit ja  nein
- ◆ Erbrechen ja  nein
- ◆ Lärmempfindlichkeit ja  nein
- ◆ Lichtempfindlichkeit ja  nein
- ◆ Geruchsempfindlichkeit ja  nein
- ◆ Ruhe-/Schlafbedürfnis ja  nein
- ◆ Umherlaufen, Unruhe ja  nein
- ◆ Einseitige Veränderung am Auge (z.B.: Rötung, Schwellung, Tränen) ja  nein
- ◆ Einseitige Veränderung der Nase (z.B.: Verstopfung, Naselaufen) ja  nein
- ◆ Andere (z.B.: Bauchschmerzen, Durchfall, vermehrt Wasserlassen...):

.....

**Die Aura**

(neurologische Erscheinungen vor oder zu Beginn der Kopfschmerzen):

- ◆ Hatten Sie schon mal eine Aura? ja  nein
- ◆ Tritt sie bei jeder Attacke auf? ja  nein

**Symptome der Aura:**

- ◆ Sehstörungen (z.B.: Flimmern vor dem Auge, Gesichtsfeldausfälle, Farbsehen) ja  nein
- ◆ Muskelschwäche, Lähmungen ja  nein
- ◆ Gefühlsstörung (z.B.: Kribbeln, Taubheit) ja  nein
- ◆ Andere (z.B.: Sprachstörungen, Verwirrtheit...):

.....

**Wann tritt diese Aura auf?**

- ◆  vor dem Kopfschmerz
- ◆  während des Kopfschmerzes
- ◆  auch ohne Kopfschmerz

**Dauer dieser Aura:**

- weniger als 1 Stunde  mehr als 1 Stunde
- weniger als 12 Stunden  mehr als 12 Stunden

Wie behandeln Sie Ihre Kopfschmerzen?

- ♦ Medikamente ja  nein   
Welche? (Name, Dosierung):  
 ♦ .....  
 ♦ .....
  
- ♦ Ich nehme auch Medikamente zur **Vorbeugung (Prophylaxe) der Migräne** ein ja  nein   
 (z.B.: Schmerzmedikamente, Beta-Blocker, Antidepressiva, Antiepileptika,...):  
Welche? (Name, Dosierung):  
 ♦ .....  
 ♦ .....
  
- ♦ **Schmerzmittelmenge** (insgesamt, auch gegen andere Schmerzen):  
 ♦ Ich nehme Schmerzmedikamente an  weniger als 10 Tagen pro Monat ein  
 mehr als 10 Tagen pro Monat ein  
 ♦ *Triptane* nehme ich davon an  weniger als 7 Tagen pro Monat ein  
 mehr als 7 Tagen pro Monat ein

Weitere Angaben

- ♦ Körpergewicht: ..... kg
- ♦ Körpergröße: ..... cm
- ♦ Rauchen Sie? ja  nein
  
- Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein (nicht Schmerzmedikamente)?  
 ♦ .....  
 ♦ .....  
 ♦ .....
  
- Welche Erkrankungen haben/hatten Sie bisher?  
 ♦ bitte angeben: (z.B.: Bluthochdruck, Asthma, Diabetes, Thrombose, Allergien,...)  
 .....  
 .....
- ♦ Leiden oder litten Sie an neurologischen oder psychischen Erkrankungen? Welche?  
 (z.B. Multiple Sklerose, Depressionen,...)  
 .....  
 .....
- ♦ Hatten Sie schon einmal einen epileptischen Anfall? ja  nein
- ♦ Hatten Sie schon eine Hirnhautentzündung? ja  nein
- ♦ Hatten Sie im letzten halben Jahr einen Unfall mit Gehirnerschütterung, Kopf-, oder Halsverletzung?  
ja  nein
- ♦ Waren Sie im letzten halben Jahr bewusstlos? ja  nein
- ♦ Hatten Sie jemals eine Gehirnerschütterung, Kopf-, oder Halsverletzung? ja  nein

## 6.1.3 Kopfschmerzfragebogen

### Kopfschmerzfragebogen Messung während der Migräne (bitte ankreuzen, unterstreichen oder durchstreichen)

---

#### Die Migräne

---

- ◆ Meine letzte Migräneattacke war am: .....

---

#### Der Migränekopfschmerz

---

- ◆ Wie lange dauert die Attacke bisher an? ca.: .....Stunden

##### Wie stark sind die Schmerzen momentan?

- ◆ Schmerzstärke von **0 bis 10** (0=kein Schmerz bis 10= stärkster vorstellbarer Schmerz): .....
- ◆ Schmerz schränkt meinen Alltag momentan ein oder stoppt alltägliche Aktivitäten ja  nein

##### Wie sind die Schmerzen momentan?

- ◆ einseitig ja  nein
- ◆ pulsierend/ pochend ja  nein
- ◆ drückend/bohrend ja  nein
- ◆ Sonstiges: .....

##### Wo sind die Schmerzen momentan?

- ◆ Ganzer Kopf
- ◆ Eine Kopfhälfte links  rechts
- ◆ Sonstiges: (z.B.: Hinterkopf, Stirn, Schläfen, Auge, Gesicht, Hals, Schulter, ...)  
.....

---

#### Begleiterscheinungen momentan

---

- ◆ Übelkeit ja  nein
- ◆ Erbrechen ja  nein
- ◆ Lärmempfindlichkeit ja  nein
- ◆ Lichtempfindlichkeit ja  nein
- ◆ Andere: ( z.B.: Geruchsempfindlichkeit, Ruhebedürfnis, Bauchschmerzen, Durchfall, vermehrt Wasserlassen...):  
.....

**Die Aura**

---

- ◆ Hatten sie heute eine Aura? ja  nein

**Symptome der Aura heute:**

- ◆ Sehstörungen (z.B.: Flimmern vor dem Auge, Gesichtsfeldausfälle, Farbsehen) ja  nein
  - ◆ Muskelschwäche, Lähmungen ja  nein
  - ◆ Gefühlsstörung (z.B. Kribbeln, Taubheit) ja  nein
  - ◆ Andere: (z.B. Sprachstörung, Verwirrtheit, ...)
- .....

**Dauer dieser Aura:**

- ◆  Die Aura ist schon vorüber. Sie dauerte ca. .... Minuten
- ◆  Die Aura ist noch da.
- ◆  Die Aura kam vor dem Kopfschmerz
- ◆  Die Aura kam mit dem Kopfschmerz

**Medikamente**

---

- ◆ Haben Sie bereits Medikamente gegen die Migräne eingenommen? ja  nein   
Welche?: (Name, Dosierung)
- ◆ .....
- ◆ .....
- ◆ Haben Sie heute noch andere Medikamente eingenommen? ja  nein   
Welche?: (Name, Dosierung)
- ◆ .....
- ◆ .....

**Weitere Angaben**

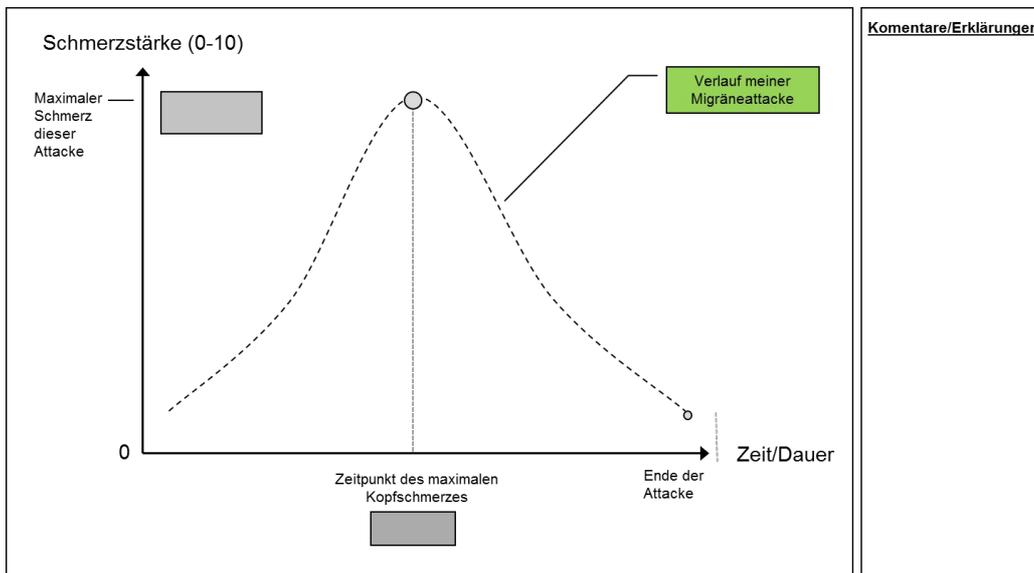
---

**Seit Ihrer letzten MR-Aufnahme bei uns**

- ◆ hatten Sie einen Unfall mit Gehirnerschütterung, Kopf- oder Halsverletzung? ja  nein
- ◆ waren Sie bewusstlos? ja  nein

### 6.1.4 Schmerzdiagramm

**Migräneschmerzdiagramm** und Festlegung des MRT-Aufnahmezeitpunkts



**Kommentare/Erklärungen:**

**Ihre Aufgaben:**

1. Bitte füllen Sie die leeren Kästchen Ihrer Migräneattacke aus. (Schmerz 0-10 und Zeiten)
2. Falls nötig, verändern Sie bitte den Verlauf der vorgegebenen Kopfschmerzkurve. Gerne dürfen Sie zusätzliche Beschriftungen einfügen.
3. Bitte Markieren Sie auf Ihrer Kurve in roter Farbe den Zeitpunkt, zu dem Sie im MRT lagen.

## 6.2 Datensammlung

### 6.2.1 Tabellen der Rohdaten

Tabelle 20: Kriterien für Ausschluss von Migränepatienten nach MR-Untersuchung.

ID	Ausschlusskategorie	Erläuterung
MIG_27	Klinik	Altersgrenze unterschritten
MIG_28	Aufnahmetechnik	zu tiefe Messebene
MIG_29	Aufnahmetechnik	zu tiefe Messebene
MIG_30	Aufnahmetechnik	differierende Herzfrequenz
MIG_31	Klinik	Psychiatrische Erkrankung
MIG_32		Teilnahme rückwirkend abgelehnt
MIG_33	Aufnahmetechnik	zu tiefe Messebene
MIG_34	Aufnahmetechnik	zu tiefe Messebene
MIG_35	Klinik	Schädelhirntrauma
MIG_36	Klinik	Schädelhirntrauma
MIG_37	Aufnahmetechnik	keine csf-Messung
MIG_38	Klinik	Altersgrenze unterschritten
MIG_39	Aufnahmetechnik	zu tiefe Messebene
MIG_40	Aufnahmetechnik	zu tiefe Messebene
MIG_41	Aufnahmetechnik	zu tiefe Messebene
MIG_42	Aufnahmetechnik	Artefakte
MIG_43	Aufnahmetechnik	zu tiefe Messebene
MIG_44	Aufnahmetechnik	zu tiefe Messebene
MIG_45	Aufnahmetechnik	zu tiefe Messebene
MIG_46	Aufnahmetechnik	zu tiefe Messebene
MIG_47	Aufnahmetechnik	zu tiefe Messebene
MIG_48	Aufnahmetechnik	zu tiefe Messebene
MIG_49	Aufnahmetechnik	zu tiefe Messebene

Tabelle 21: Rohdaten sekundärvenöser Fluss.

ID	SVF in ml/min	SVF/TCBF in %	EV in ml/min	EV/TCBF F in %	VV in ml/min	VV/TCBF F in %	DCV in ml/min	DCV/TC BF in %
MIG_01	85,38	9,31	15,06	1,64	0,00	0,00	70,32	7,67
MIG_02	57,73	7,32	0,00	0,00	50,07	6,35	7,66	0,97
MIG_03	285,19	29,21	75,05	7,69	158,72	16,26	51,42	5,27
MIG_04	65,61	8,67	23,07	3,05	42,54	5,62	0,00	0,00
MIG_05	73,95	8,91	31,84	3,83	42,11	5,07	0,00	0,00
MIG_06	158,61	15,84	74,16	7,41	26,94	2,69	57,51	5,74
MIG_07	83,17	9,78	83,17	9,78	0,00	0,00	0,00	0,00
MIG_08	84,45	9,90	13,00	1,52	71,45	8,38	0,00	0,00
MIG_09	5,80	0,82	5,80	0,82	0,00	0,00	0,00	0,00
MIG_10	68,68	7,79	26,30	2,98	0,00	0,00	42,38	4,80
MIG_11	25,77	3,89	25,77	3,89	0,00	0,00	0,00	0,00
MIG_12	141,15	22,33	20,34	3,22	0,00	0,00	120,81	19,11
MIG_13	50,14	7,36	34,45	5,06	13,41	1,97	2,28	0,33
MIG_14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MIG_15	78,03	10,31	46,28	6,11	0,00	0,00	31,75	4,19
MIG_16	73,50	7,36	0,00	0,00	40,49	4,05	33,01	3,30
MIG_17	19,34	2,06	0,00	0,00	19,34	2,06	0,00	0,00
MIG_18	53,58	5,39	14,66	1,47	16,98	1,71	21,94	2,21
MIG_19	2,17	0,30	0,00	0,00	0,00	0,00	2,17	0,30
MIG_20	22,24	2,78	7,16	0,90	0,00	0,00	15,08	1,89
MIG_21	64,81	9,87	3,29	0,50	0,00	0,00	61,52	9,37
MIG_22	93,94	12,18	5,17	0,67	0,00	0,00	88,77	11,51
MIG_23	121,42	21,23	27,19	4,75	60,53	10,58	33,70	5,89
MIG_24	5,29	0,65	5,29	0,65	0,00	0,00	0,00	0,00
MIG_25	333,90	39,97	13,56	1,62	0,00	0,00	320,34	38,35
MIG_26	149,06	18,41	0,00	0,00	23,11	2,85	125,95	15,55
CTR_01	43,42	5,06	0,39	0,05	42,09	4,90	0,94	0,11
CTR_02	13,15	2,27	5,13	0,88	0,00	0,00	8,02	1,38
CTR_03	16,77	1,93	7,01	0,81	0,00	0,00	9,76	1,12
CTR_04	30,72	3,77	25,57	3,14	0,00	0,00	5,15	0,63
CTR_05	10,35	1,21	0,00	0,00	0,00	0,00	10,35	1,21
CTR_06	2,69	0,39	2,69	0,39	0,00	0,00	0,00	0,00
CTR_07	63,95	8,01	17,90	2,24	37,70	4,72	8,35	1,05
CTR_08	17,24	2,94	0,00	0,00	0,00	0,00	17,24	2,94
CTR_09	131,32	19,78	17,58	2,65	53,45	8,05	60,29	9,08
CTR_10	22,83	2,91	15,75	2,01	0,00	0,00	7,08	0,90
CTR_11	15,19	2,25	4,96	0,73	0,00	0,00	10,23	1,51
CTR_12	35,61	5,30	19,68	2,93	0,00	0,00	15,93	2,37
CTR_13	98,24	13,45	29,90	4,09	52,08	7,13	16,26	2,23
CTR_14	70,67	10,94	12,18	1,89	23,44	3,63	35,05	5,42
CTR_15	6,18	0,74	6,18	0,74	0,00	0,00	0,00	0,00
CTR_16	40,59	6,00	15,57	2,30	0,00	0,00	25,02	3,70
CTR_17	11,21	1,38	3,84	0,47	0,00	0,00	7,37	0,91
CTR_18	42,63	7,60	13,99	2,50	0,00	0,00	28,64	5,11
CTR_19	1,59	0,21	0,00	0,00	0,00	0,00	1,59	0,21
CTR_20	50,37	6,90	23,65	3,24	0,00	0,00	26,72	3,66
CTR_21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CTR_22	92,26	12,85	0,00	0,00	20,93	2,91	71,33	9,93
CTR_23	65,67	14,42	12,21	2,68	0,00	0,00	53,46	11,74
CTR_24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CTR_25	70,96	11,57	0,00	0,00	0,00	0,00	70,96	11,57
CTR_26	12,63	1,69	0,00	0,00	0,00	0,00	12,63	1,69
mean_CT R	<b>37,16</b>	<b>5,52</b>	<b>9,01</b>	<b>1,30</b>	<b>8,83</b>	<b>1,21</b>	<b>19,32</b>	<b>3,02</b>
mean_MI G	<b>84,73</b>	<b>10,45</b>	<b>21,18</b>	<b>2,60</b>	<b>21,76</b>	<b>2,60</b>	<b>41,79</b>	<b>5,25</b>
p-value	<b>0,009</b>	<b>0,026</b>	<b>0,023</b>	<b>0,037</b>	<b>0,105</b>	<b>0,140</b>	<b>0,120</b>	<b>0,226</b>

Tabelle 22: Rohdaten Einzelgefäße des sekundärvenösen Systems.

Alle Werte in ml/min.

ID	links				rechts			
	LEV	LVV	LDCV	LIJV	REV	RVV	RDCV	RIJV
MIG_01			40,65	242,29	15,06		29,67	560,9
MIG_02		50,07	7,66	412,82				167,09
MIG_03	31,12		34	212,38	43,93	158,72	17,42	196,98
MIG_04	16,65	42,54		138,5	6,42			477,78
MIG_05	16,61			187,09	15,23	42,11		255,56
MIG_06	35,38		15,09	71,39	38,78	26,94	42,42	283,82
MIG_07	41,42				41,75			475,52
MIG_08	13	71,45						271,73
MIG_09	5,8			256,34				392,68
MIG_10	10,89		18,67	310,68	15,41		23,71	118,86
MIG_11	15,51			65,53	10,26			435,5
MIG_12	7,43		30,57	335,93	12,91		90,24	
MIG_13	30,28	13,41		22,28	4,17		2,28	470,37
MIG_14				158,46				496,86
MIG_15	13,81			86,39	32,47		31,75	308,71
MIG_16			16,5	154,17		40,49	16,51	330,27
MIG_17		9,59		239,06		9,75		537,16
MIG_18	4,86	16,98	3,74	451,03	9,8		18,2	377,44
MIG_19			2,17	123,6				421,58
MIG_20	7,16		8,36	500,52			6,72	149,76
MIG_21	3,29		17,2	176,11			44,32	295,01
MIG_22	5,17		43,63	66,36			45,14	280,17
MIG_23	14,14	10,8	13,58	173,41	13,05	49,73	20,12	
MIG_24	5,29			214,29				553,75
MIG_25	2,21		34,63	180,5	11,35		285,71	94,38
MIG_26			25,27	258,14		23,11	100,68	
CTR_01		42,09		188,39	0,39		0,94	538,28
CTR_02				388,54	5,13		8,02	83,01
CTR_03			-0,33	338,54	7,01		10,09	463,34
CTR_04	24,16		5,15	95,64	1,41			632,78
CTR_05			4,8	109,64			5,55	448,22
CTR_06				163,91	2,69			419,21
CTR_07	4,94		2,5	332,25	12,96	37,7	5,85	409,37
CTR_08			10,67	338,89			6,57	201,12
CTR_09	9,4		17,96	168,17	8,18	53,45	42,33	258,87
CTR_10				579,13	15,75		7,08	97,77
CTR_11			4,57	47,11	4,96		5,66	436,24
CTR_12	4,1		3,91	344,76	15,58		12,02	109,79
CTR_13	17,79	26,49	5,32	173,71	12,11	25,59	10,94	366,29
CTR_14	12,18	23,44	26,88	90,01			8,17	296,79
CTR_15	6,18			119,7				528,95
CTR_16	16,3		7,95	59,78	-0,73		17,07	368,27
CTR_17	3,84		2,48	111,66			4,89	562,62
CTR_18	6,46		5,91	180,28	7,53		22,73	363,02
CTR_19				225,04			1,59	310,74
CTR_20	18,42		22,96	444,36	5,23		3,76	136,95
CTR_21				253,5				317,99
CTR_22		1,32	14,7	337,88		19,61	56,63	146,45
CTR_23	5,9		15,96	277,15	6,31		37,5	111,48
CTR_24				92,1				401,51
CTR_25			59,63	149,02			11,33	307,15
CTR_26			7,39	236,25			5,24	345,27
p-value	<b>0,245</b>	<b>0,569</b>	<b>0,080</b>	<b>0,681</b>	<b>0,006</b>	<b>0,452</b>	<b>0,057</b>	<b>0,769</b>
mean_CT R	<b>10,81</b>	<b>23,34</b>	<b>12,13</b>	<b>224,82</b>	<b>6,97</b>	<b>34,09</b>	<b>13,52</b>	<b>333,13</b>
mean_MI G	<b>14,74</b>	<b>30,69</b>	<b>20,78</b>	<b>209,89</b>	<b>19,33</b>	<b>50,12</b>	<b>51,66</b>	<b>345,73</b>

Tabelle 23: Rohdaten UMV/TCBF und MRV-Grading.

ID	UMV in %		MRV Grading (0-6)	
	MIG	CTR	MIG	CTR
1	3	10	3	1
2	18	15	2	1
3	28	6	4	2
4	10	8	4	1
5	38	33	3	2
6	49	15	4	2
7	34	0	2	1
8	58	6	4	1
9	8	16	3	5
10	43	11	3	2
11	20	27	2	3
12	24	26	6	3
13	20	13	4	3
14	-2	29	1	4
15	37	21	4	2
16	43	31	5	2
17	14	15	6	2
18	11	-3	4	1
19	24	28	2	1
20	16	15	3	3
21	18	25	5	1
22	43	20	4	2
23	48	0	5	3
24	5	22	2	1
25	26	14	5	3
26	49	20	5	2
mean	26,35	16,27	4	2
p-value	0,011		0,00002	

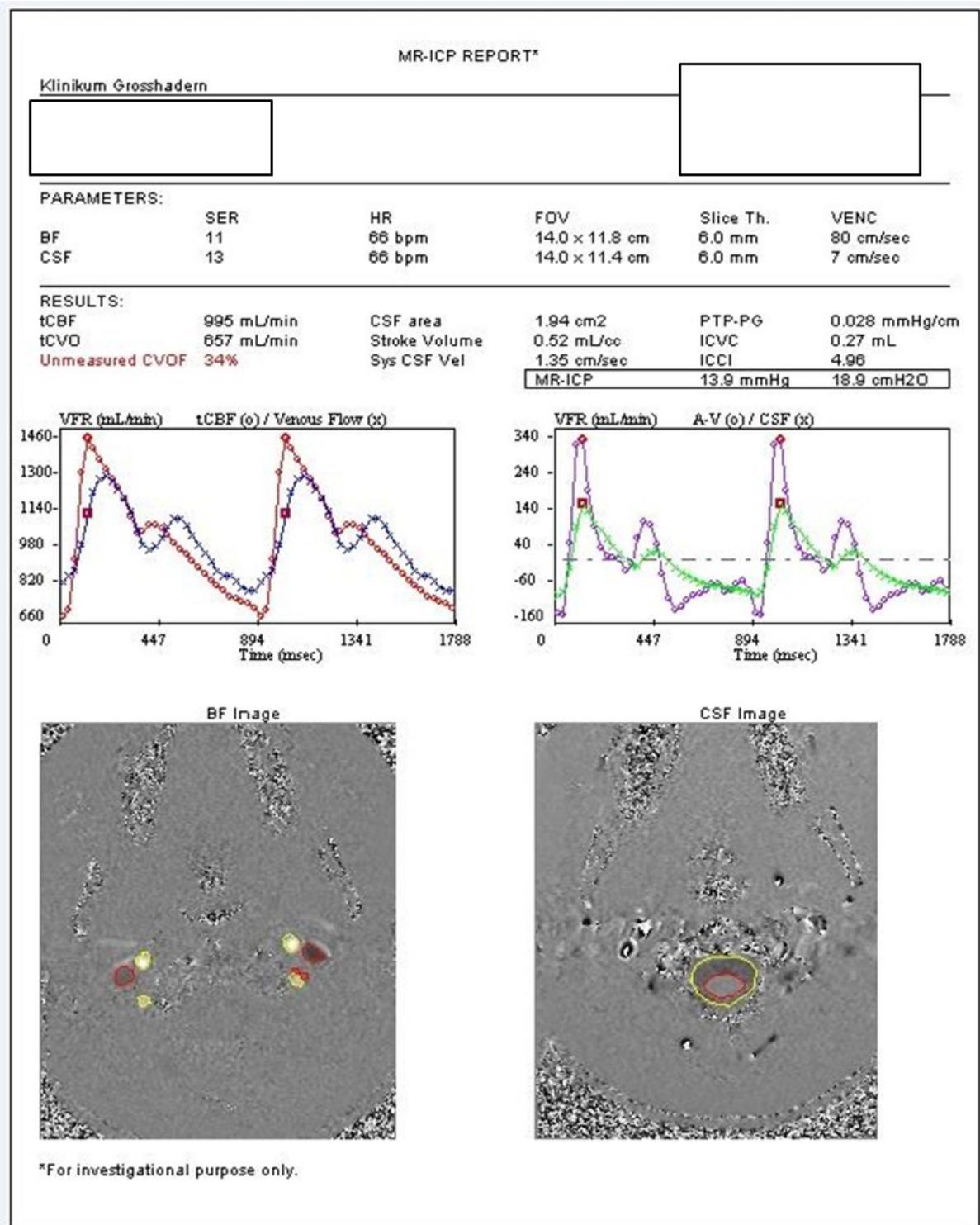
Tabelle 24: Rohdaten primärvenöser Fluss und arterieller Gesamtfluss.

ID	JVf in ml/min		JVf/TCBF in %		TCBF in ml/min		TVOF in ml/min	
	MIG	CTR	MIG	CTR	MIG	CTR	MIG	CTR
1	803,19	726,67	87,61	84,60	916,81	858,90	889,00	770,00
2	579,91	471,55	73,55	81,28	788,50	580,14	638,00	485,00
3	409,36	801,88	41,93	92,09	976,18	870,80	695,00	819,00
4	616,28	728,42	81,43	89,32	756,86	815,56	682,00	759,00
5	442,65	557,86	53,31	65,36	830,30	853,47	517,00	568,00
6	355,21	583,12	35,47	84,36	1001,43	691,24	514,00	586,00
7	475,52	741,62	55,90	92,92	850,67	798,13	559,00	806,00
8	271,73	540,01	31,86	91,95	852,94	587,28	356,00	557,00
9	649,02	427,04	91,37	64,31	710,31	663,99	655,00	558,00
10	429,54	676,90	48,69	86,32	882,19	784,21	498,00	700,00
11	501,03	483,35	75,71	71,50	661,74	676,00	527,00	499,00
12	335,93	454,55	53,15	67,69	632,02	671,55	477,00	490,00
13	492,65	540,00	72,34	73,93	681,03	730,41	543,00	638,00
14	655,32	386,80	83,75	59,86	782,45	646,13	762,00	457,00
15	395,10	648,65	52,19	77,60	757,10	835,88	473,00	655,00
16	484,44	428,05	48,48	63,29	999,24	676,33	558,00	469,00
17	776,22	674,28	82,54	83,19	940,41	810,55	796,00	685,00
18	828,47	543,30	83,30	96,92	994,57	560,56	882,00	586,00
19	545,18	535,78	74,81	71,01	728,80	754,55	547,00	537,00
20	650,28	581,31	81,38	79,68	799,03	729,52	673,00	632,00
21	471,12	571,49	71,75	74,12	656,63	771,08	536,00	571,00
22	346,53	484,33	44,95	67,44	770,95	718,12	440,00	577,00
23	173,41	388,63	30,31	85,32	572,04	455,51	295,00	454,00
24	768,04	493,61	94,59	77,35	811,94	638,16	773,00	494,00
25	274,88	456,17	32,91	74,35	835,37	613,52	609,00	527,00
26	258,14	581,52	31,88	77,91	809,79	746,40	407,00	594,00
<b>mean</b>	<b>499,58</b>	<b>557,96</b>	<b>62,12</b>	<b>78,22</b>	<b>807,67</b>	<b>713,00</b>	<b>588,50</b>	<b>595,12</b>
<b>p-value</b>	<b>0,169</b>		<b>0,001</b>		<b>0,003</b>		<b>0,856</b>	

Tabelle 25: Rohdaten Liquorflussparameter und intrakranieller Druck.

ID	CSFsv in mm/cc		ICVC in ml		MRICP in mmHG	
	MIG	CTR	MIG	CTR	MIG	CTR
1	0,7	0,65	0,55	0,54	13,86	11,51
2	0,46	0,57	0,46	0,4	9,95	7,94
3	0,95	0,7	0,72	0,65	10,98	13,9
4	0,84	0,69	0,41	0,73	9,69	11,57
5	0,49	0,42	0,57	0,28	8,78	10,7
6	0,57	0,8	0,69	0,4	9,27	14,41
7	0,53	0,4	0,75	0,64	9,98	12,05
8	0,91	0,43	0,67	0,67	11,22	5,97
9	0,45	0,58	0,55	0,44	7,82	9,82
10	0,45	0,38	0,39	0,54	7,85	8,6
11	0,39	0,45	0,32	0,42	9,89	8,9
12	0,7	0,71	0,32	0,4	12,74	11,64
13	0,68	0,87	0,62	0,56	9,67	13
14	0,43	0,62	0,52	0,53	12,35	9,6
15	0,53	0,4	0,43	0,47	10,74	8,29
16	0,76	0,31	0,77	0,61	8,78	3,77
17	0,49	0,24	1,15	0,48	4,87	5,02
18	0,67	0,42	0,77	0,75	5,96	3,5
19	0,3	0,42	0,39	0,29	6,63	7,67
20	0,45	0,15	0,92	0,66	4,3	2,31
21	0,45	0,35	1,02	0,69	2,85	3,37
22	0,23	0,29	0,57	0,44	5,47	5,43
23	0,5	0,39	0,53	0,46	6,21	5,8
24	0,58	0,19	1	0,31	4,18	5,81
25	0,52	0,52	0,39	0,39	11,35	8,76
26	0,76	0,54	0,88	0,7	6,17	5,07
mean	<b>0,57</b>	<b>0,48</b>	<b>0,63</b>	<b>0,52</b>	<b>8,52</b>	<b>8,25</b>
p-value	<b>0,085</b>		<b>0,039</b>		<b>0,757</b>	

### 6.2.2 Beispiel eines MRICP-Reports



Von einem Teilnehmer der vorliegenden Studie.

## 6.3 Abbildungsverzeichnis

## 6.4 Tabellenverzeichnis

## 6.5 Abkürzungsverzeichnis

5HT 1 B/1D-Agonisten Triptane

A. arteria, lat.: Arterie

ANP atriales natriuretisches Peptid

bf bloodflow, engl.: Blutfluss

BMI Bodymaßindex

C1/C2 erster/zweiter Halswirbel

CCSVI chronic cerebrospinal venous insufficiency, engl.: chronische zerebrospinale venöse

	Insuffizienz
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CSD	Cortical Spreading Depression, engl.: kortikal ausbreitende Depression
csf	cerebrospinal fluid, engl.: Liquorfluss
CSFsv	csf stroke volume, engl.: Liquorschlagvolumen (ml/Herzschlag)
CT	Computertomographie
CTR	gesunder Kontrollproband
CVP	central venous pressure, zentraler Venendruck
DALY	Disability-Adjusted Life Year
DCV	deep cervical veins, engl.: tiefe Halsvenen, Vv. cervicalis profundae
EV	epidural vein, engl.: V. epiduralis, Epiduralvene
FA	Flip Angle, engl.: Anregungswinkel
FHM	Familiär Hemiplegische Migräne
FOV	field-of-view, Bildausschnitt
FLAIR	Fluid Attenuated IR, engl.: Flüssigkeitsabgeschwächte IR
GE	Gradientenecho-Sequenz
HF	Hochfrequenzimpuls
ICC	intracranial compliance, engl.: intrakranielle Compliance/Dehnbarkeit
ICHD	International Classification of Headache Disease, engl. Internationale Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen
ICP	intracranial pressure, engl.: Intrakranialer Druck
ICR	Intercostalraum
ICVC	intracranial volume change, engl.: intrakranielle Volumenänderung
ID	Patientenidentifikationsnummer
IHS	International Headache Society
IIH	Idiopathische Intrakranielle Hypertonie, Pseudotumor cerebri
IJV	internal jugular vein, engl.: V. jugularis interna, interne Jugularvene
IR	Inversion Recovery-Sequenz
JVF	jugular venous flow, engl.: gesamter jugulärer Blutfluss
LDCV	left deep cervical vein, engl.: linke tiefe Halsvenen, Vv. cervicalis profundae sinister
LEV	left epidural vein, engl.: linke V. epiduralis
LICA	left internal carotid artery, engl.: linke A. carotis interna
LIJV	left internal jugular vein, engl.: linke V. jugularis interna
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität (in München)
LTB	Lifting the Burden, engl.: die Last beseitigen
LVA	left vertebral artery, engl.: linke A. vertebralis
LVV	left vertebral vein, engl.: linke V. vertebralis
MIG	Migränepatient
Mio.	Millionen
MIP	maximum intensity prejection, engl.: maximale Intensitätsprojektion
MPRAGE	3D magnetization prepared rapid acquisition gradient-echo Sequenz

MR	siehe MRT
MRICP	Magnetic Resonance Intracranial Pressure; engl.: nichtinvasiver, aus dem MR abgeleiteter intrakranialer Druck
MRT	Magnetresonanztomograph, /-tomographie
MRV	MR-Venographie
MS	Multiple Sklerose
NKA	Neurokinin A
NO	Stickstoffmonoxid
NSAID	non steroidal anti inflammatory drugs, engl.: Nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente
PAT	Parallel acquisition technique, engl.: parallele Akquisitionstechnik
PC	Phase-Contrast-Technic, engl.: Phasenkontrasttechnik im MR
PCA	Phase-Contrast-Angiography, engl.: Phasenkontrastangiographie
PTH	posttraumatic headache, engl.: Posttraumatischer Kopfschmerz
PUBS	Pulsatility Based Segmentation, engl.: Software zur Auswertung von Blutfluss-, und Liquorflussparametern aus MR-Bildern
RDCV	right deep cervical vein, engl.: rechte tiefe Halsvenen, Vv. cervicalis profundae dexter
REV	right epidural vein, engl.: rechte V.epiruralis
RICA	right internal carotid artery, engl.: rechte A. carotis interna
RIJV	right internal jugular vein, engl.: rechte V. jugularis interna
RVA	right vertebral artery, engl.: rechte A. vertebralis
RVV	right vertebral vein, engl.: rechte V. vertebralis
SE	Spin-Echo-Sequenz
SHT	Schädelhintrauma
SNR	Signal-to-Noise-Ratio, engl.:
SP	Substanz P
SVF	secondary venous flow, engl.: sekundärvenöser Fluss, (VV+EV+DCV)
TCBF	total cerebral bloodflow, engl.: gesamter arterieller Einstrom ins Kranium
TE	time of echo, engl.: Echozeit
TI	time of inversion, engl.: Inversionszeit
TOF	time-of-flight-Sequenz
TR	time of repetition, engl.: Repetitionszeit
TVOF	total venous outflow, engl.: gesamte venöse Ausstrom aus dem Kranium
UMV	unmeasured volume, engl.: ungemessenes Volumen
V.	vena, lat.: Vene
VEGF	vascular endothelial growth factor, engl.: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VENC	velocity encoding, engl.: Geschwindigkeitskodiert
VIP	vasoaktives intesinales Polypeptid
VV	vertebral vein, engl.: V. vertebralis, Vertebralvene
WHO	World Health Organization, engl. für Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem



## 7 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die diese Arbeit möglich gemacht haben. Dies sind die unmittelbaren Leiter unserer Forschungsgruppe: von radiologischer Seite Frau Prof. Dr. Ertl-Wagner, mein Doktorvater aus der Neuropädiatrie Herr Prof. Dr. Heinen und der Patentträger der Methode Herr PhD Alperin. Im Besonderen ist hierbei meine Betreuerin Frau Prof. Dr. Körte zu nennen. Sie war in jeder Phase des Schaffens voll positiver Energie, motivierend, inspirierend und stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite. Hinzu kommt mein Dank an das gesamte MRICP-Team sowohl in Deutschland als auch in Amerika und allen Teilnehmern, die sich im Sinne der Wissenschaft dazu bereit erklärt haben, eine MR-Untersuchung machen zu lassen und hierfür oft lange Wartezeiten und Strapazen auf sich genommen haben. Last but not least danke ich allen in meinem persönlichen Umfeld, die mir beigestanden, geholfen, korrigiert, motiviert und zugehört haben. Danke! Danke! Danke! Zu guter Letzt ein Dank an mich, dass ich bis zum letzten Buchstaben durchgehalten habe.

Die ganze Zeit über hat mich die Migräne und die neue Methode MRICP fasziniert und ich bin voll Spannung was in Zukunft an Erkenntnissen folgen wird.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Jensen, R. and L.J. Stovner, *Epidemiology and comorbidity of headache*. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(4): p. 354-61.
2. Stovner, L., et al., *The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide*. *Cephalalgia*, 2007. **27**(3): p. 193-210.
3. Stovner, L.J., *Headache: new concepts, models, and treatments*. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(1): p. 11-2.
4. Evers, S., Frese, A., and M. Marzinlak, *Differenzialdiagnose von Kopfschmerzen*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2006. **103**(45): p. 3040-48.
5. Lyngberg, A.C., et al., *Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study*. *Neurology*, 2005. **65**(4): p. 580-5.
6. Rasmussen, B.K., et al., *Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study*. *J Clin Epidemiol*, 1991. **44**(11): p. 1147-57.
7. Lipton, R.B., et al., *Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy*. *Neurology*, 2007. **68**(5): p. 343-9.
8. ärzteblatt.de [Internet]. *Schlaganfall verläuft bei Migräne-Patientinnen mit Aura häufig milde*. c2010 [cited 2011 Feb 08]. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/43760>
9. Gobel, H., M. Petersen-Braun, and D. Soyka, *The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society*. *Cephalalgia*, 1994. **14**(2): p. 97-106.
10. Ochs, M., *Kopfschmerz im Kindes- und Jugendalter*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2000. **97**(9): p. A-538-39.
11. Hufschmidt, A., Lücking, C.H., and Rauer, S. *Neurologie compact Für Klinik und Praxis*, 5th ed. Stuttgart (Germany): G.T. Verlag; c2009.
12. Roth-Isigkeit, A., et al., *Reports of pain among German children and adolescents: an epidemiological study*. *Acta Paediatr*, 2004. **93**(2): p. 258-63.
13. Abu-Arafeh, I., et al., *Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies*. *Dev Med Child Neurol*, 2010. **52**(12): p. 1088-97.
14. Straube, A., et al., *Headache in school children: prevalence and risk factors*. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. **110**(48): p. 811-8.
15. Albers, L., et al., *Headache in school children: is the prevalence increasing?* *Curr Pain Headache Rep*, 2015. **19**(3): p. 4.
16. Andlin-Sobocki, P., et al., *Cost of disorders of the brain in Europe*. *Eur J Neurol*, 2005. **12 Suppl 1**: p. 1-27.
17. ärzteblatt.de [Internet]. *Ausgaben für Schmerzmittel laut KKH-Allianz um 31% gestiegen*. c2010 [cited 2011 Feb 08]. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/44163>
18. Leonardi, M., et al., *The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. *J Headache Pain*, 2005. **6**(6): p. 429-40.
19. Stewart, W.F., et al., *Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers*. *Cephalalgia*, 1999. **19**(2): p. 107-14; discussion 74.
20. World Health Organisation. *World Health Report 2001 – Mental Health: New Understanding, New Hope* [Internet]. WHO; 2001. Available from: <http://www.who.int/whr/2001/en/index.html>
21. LTB: *Lifting the Burden – The Global Campaign Against Headache* [Internet]. London (UK). [cited 2014]. Available from: <http://www.l-t-b.org>.
22. Steiner, T., *Lifting the Burden: the global campaign against headache*. *Lancet Neurology*, 2004. **3**: p. 204-5.
23. Herold, G., und Mitarbeiter, *Innere Medizin*. Köln (Germany). c2010. pp. 100
24. *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition*. *Cephalalgia*, 2004. **24 Suppl 1**: p. 9-160.
25. Lipton, R.B., et al., *Classification of primary headaches*. *Neurology*, 2004. **63**(3): p. 427-35.
26. Olesen, J. and T.J. Steiner, *The International classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II)*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. **75**(6): p. 808-11.
27. International Headache Society [Internet]. *The International Classification of Headache Disorders 2<sup>nd</sup> edition*. [cited 2010]. Available from: <http://ihs-classification.org>.
28. Scher, A.I., M.E. Bigal, and R.B. Lipton, *Comorbidity of migraine*. *Curr Opin Neurol*, 2005. **18**(3): p. 305-10.

29. Evers, S., et al., *Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne Leitlinien der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Nervenheilkunde*, 2008. **27**(10): p. 933-949.
30. Holroyd, K.A., et al., *Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial*. *BMJ*, 2010. **341**: p. c4871.
31. Karow, T., Lang-Roth, R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 18th ed. Köln (Germany); c2010.
32. Kurth, T., et al., *Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study*. *BMJ*, 2011. **342**: p. c7357.
33. Cutrer, F.M., *Pathophysiology of migraine*. *Semin Neurol*, 2006. **26**(2): p. 171-80.
34. Charles, A., *Advances in the basic and clinical science of migraine*. *Ann Neurol*, 2009. **65**(5): p. 491-8.
35. Bronson, S., et al., *Experimental Studies on Headache Pain-Sensitive Structures Of The Head And Their Significance In Headache*. *Archives Of Surgery*, 1940. **41**(4): p. 813-856.
36. Dalessio, D.J., *Wolff's Headache and other head pain*. 4<sup>th</sup> ed. New York (USA): Oxford University Press; c1980.
37. Charles, A., *Vasodilation out of the picture as a cause of migraine headache*. *Lancet Neurol*, 2013. **12**(5): p. 419-20.
38. Welch, K.M., *Drug therapy of migraine*. *N Engl J Med*, 1993. **329**(20): p. 1476-83.
39. Cutrer, F.M. and A. Charles, *The neurogenic basis of migraine*. *Headache*, 2008. **48**(9): p. 1411-4.
40. Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. *Prometheus LernAtlas der Anatomie, Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 2<sup>nd</sup> ed. Stuttgart (Germany): Goerg Thieme Verlag. c2009.
41. Penfield, W., *A Technique for Demonstrating the Perivascular Nerves of the Pia Mater and Central Nervous System*. *Am J Pathol*, 1935. **11**(6): p. 1007-10.
42. Stankewitz, A., et al., *A new trigemino-nociceptive stimulation model for event-related fMRI. Cephalalgia*, 2010. **30**(4): p. 475-85.
43. Arbab, M.A., L. Wiklund, and N.A. Svendgaard, *Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat*. *Neuroscience*, 1986. **19**(3): p. 695-708.
44. Goadsby, P.J., *Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics*. *Trends Mol Med*, 2007. **13**(1): p. 39-44.
45. Goadsby, P.J., L. Edvinsson, and R. Ekman, *Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache*. *Ann Neurol*, 1990. **28**(2): p. 183-7.
46. Gallai, V., et al., *Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally*. *Cephalalgia*, 1995. **15**(5): p. 384-90.
47. Goadsby, P.J., L. Edvinsson, and R. Ekman, *Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system*. *Ann Neurol*, 1988. **23**(2): p. 193-6.
48. Schürks, M. and H.-C. Diener, *Pathophysiologie der Migräne im klinischen Kontext*. *Der Schmerz*, 2008. **22**(5): p. 523-530.
49. Leao, A., *Spreading Depression Of Activity In The Cerebral Cortex*, in *Department of Physiology*, 1944, Harvard Medical School: Boston Massachusetts. p. 359-390.
50. Brennan, K.C., et al., *Reduced threshold for cortical spreading depression in female mice*. *Ann Neurol*, 2007. **61**(6): p. 603-6.
51. Bolay, H., et al., *Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model*. *Nat Med*, 2002. **8**(2): p. 136-42.
52. Kaube, H., et al., *Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? Neurology*, 2002. **58**(8): p. 1234-8.
53. Burstein, R., *Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization*. *Pain*, 2001. **89**(2-3): p. 107-10.
54. Strassman, A.M., S.A. Raymond, and R. Burstein, *Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches*. *Nature*, 1996. **384**(6609): p. 560-4.
55. Hamel, E., *Serotonin and migraine: biology and clinical implications*. *Cephalalgia*, 2007. **27**(11): p. 1293-300.
56. Panconesi, A., *Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory*. *J Headache Pain*, 2008. **9**(5): p. 267-76.
57. Burstein, R., D. Levy, and M. Jakubowski, *Effects of sensitization of trigeminovascular neurons to triptan therapy during migraine*. *Rev Neurol (Paris)*, 2005. **161**(6-7): p. 658-60.
58. Tajti, J. and L. Vecsei, *[The mechanism of peripheral and central sensitization in migraine. A literature review]*. *Neuropsychopharmacol Hung*, 2009. **11**(1): p. 15-21.

59. Stankewitz, A. and A. May, [*Cortical dysbalance in the brain in migraineurs--hyperexcitability as the result of sensitisation?*]. *Schmerz*, 2008. **22 Suppl 1**: p. 17-21.
60. Ducros, A., E. Tournier-Lasserre, and M.G. Bousser, *The genetics of migraine*. *Lancet Neurol*, 2002. **1**(5): p. 285-93.
61. Anttila, V., et al., *Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1*. *Nat Genet*, 2010. **42**(10): p. 869-73.
62. Hacke, W., *Neurologie*, ed. S.M. Verlag. Vol. 13. 2010, Heidelberg.
63. Yang, Y., et al., *Genetic epidemiology of migraine and depression*. *Cephalalgia*, 2016.
64. Kruuse, C., et al., *Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter*. *Brain*, 2003. **126**(Pt 1): p. 241-7.
65. Schoonman, G.G., et al., *Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation—a 3T magnetic resonance angiography study*. *Brain*, 2008. **131**(Pt 8): p. 2192-200.
66. Schoonman, G.G. and M.D. Ferrari, *Reply to: Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation—a 3T magnetic resonance angiography study*. *Brain*, 2009. **132**(6): p. e113.
67. Olesen, J., et al., *The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches*. *Cephalalgia*, 1995. **15**(2): p. 94-100.
68. Leao, A., *Pial Circulation And Spreading Depression Of Activity In The Cerebral Cortex*, in *Department Of Physiology*. 1944, Harvard Medical School: Boston, Massachusetts.
69. Van Den Brink, A.M., D.J. Duncker, and P.R. Saxena, *Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation—a 3T magnetic resonance angiography study*. *Brain*, 2009. **132**(6): p. e112.
70. Sarchielli, P., et al., *Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients*. *Neurology*, 2001. **57**(1): p. 132-4.
71. Goadsby, P.J. and G.J. MacDonald, *Extracranial vasodilation mediated by vasoactive intestinal polypeptide (VIP)*. *Brain Res*, 1985. **329**(1-2): p. 285-8.
72. Vause, C.V. and P.L. Durham, *Calcitonin gene-related peptide differentially regulates gene and protein expression in trigeminal glia cells: findings from array analysis*. *Neurosci Lett*, 2010. **473**(3): p. 163-7.
73. Durham, P.L. and C.V. Vause, *Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists in the treatment of migraine*. *CNS Drugs*, 2010. **24**(7): p. 539-48.
74. Akerman, S., et al., *The role of histamine in dural vessel dilation*. *Brain Res*, 2002. **956**(1): p. 96-102.
75. Choudhuri, R., et al., *Cortical spreading depression and gene regulation: relevance to migraine*. *Ann Neurol*, 2002. **51**(4): p. 499-506.
76. Doepp, F., et al., *Migraine aggravation caused by cephalic venous congestion*. *Headache*, 2003. **43**(2): p. 96-8.
77. Shevel, E., *Migraine headache intensity and intracranial pressure*. *Headache*, 2003. **43**(9): p. 1013; author reply 1013-4.
78. Vieira, D.S., et al., *Idiopathic intracranial hypertension with and without papilloedema in a consecutive series of patients with chronic migraine*. *Cephalalgia*, 2008. **28**(6): p. 609-13.
79. Mathew, N.T., K. Ravishankar, and L.C. Sanin, *Coexistence of migraine and idiopathic intracranial hypertension without papilledema*. *Neurology*, 1996. **46**(5): p. 1226-30.
80. Bono, F., et al., *Bilateral transverse sinus stenosis predicts IHH without papilledema in patients with migraine*. *Neurology*, 2006. **67**(3): p. 419-23.
81. Haratz, K., et al., *Fetal Optic Nerve Sheath Measurement as a Potential Non-Invasive Tool for Assessment of Increased Intracranial Pressure*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011.
82. Andrews, P.J. and G. Citerio, *Intracranial pressure. Part one: historical overview and basic concepts*. *Intensive Care Med*, 2004. **30**(9): p. 1730-3.
83. Citerio, G. and P.J. Andrews, *Intracranial pressure. Part two: Clinical applications and technology*. *Intensive Care Med*, 2004. **30**(10): p. 1882-5.
84. Rickels, E., [*Monitoring intracranial pressure. Indication, limits, practice*]. *Anaesthesist*, 2009. **58**(4): p. 398-404.
85. Pfenninger, E., [*Measuring intracranial pressure*]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 1997. **32**(2 Suppl): p. S241-4.
86. Czosnyka, M., et al., *A synopsis of brain pressures: which? when? are they all useful?* *Neurol Res*, 2007. **29**(7): p. 672-9.
87. Wiegand, C. and P. Richards, [*Measurement of intracranial pressure in children: a critical review of current methods*]. *Dev Med Child Neurol*, 2007. **49**(12): p. 935-41.
88. Zweckberger, K., et al., [*Intracranial pressure-volume relationship. Physiology and pathophysiology*]. *Anaesthesist*, 2009. **58**(4): p. 392-7.

89. Weishaupt, D., Köchli, V., Marincek, B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 5th ed. Heidelberg (Germany): Springer Medizin Verlag. c2006.
90. Kauffmann, G.W., Moser, E., Sauer, R. *Radiologie*. 3rd ed. München (Germany): Urban & Fischer in Elsevier. c2006.
91. Wetzke, M., Happle, C. *Bildgebende Verfahren BASICS*. 2nd ed. München (Germany): Urban & Fischer in Elsevier. c2009. p. 12-13.
92. Bücheler, E., Lackner, K.-J., Thelen, M. *Einführung in die Radiologie Diagnostik und Interventionen*. 11th ed. Wemding (Germany): Georg Thieme Verlag. c2006. pp. 20.
93. Oestmann, J.W. *Radiologie vom Fall zur Diagnose*. 2nd ed.: Wemding (Germany): Georg Thieme Verlag. c2005.
94. Siemens AG: *MR-Glossar* [Internet]. München (Germany): Siemens medical; c2008 [cited 2010]. Available from: [www.siemens.com/medical](http://www.siemens.com/medical).
95. Reiser, M., Semmler, W. *Magnetresonanztomographie*. 3rd ed. Germany: Springer-Verlag. c2002.
96. Albes, G. *Facharztprüfung Radiologie*. 2nd ed. Stuttgart (Germany): Georg Thieme Verlag KG. c2010.
97. Reiser, M., Kuhn, F.-P., Debus, J. *Radiologie. Duale Reihe*. 2nd ed. Stuttgart (Germany): Georg Thieme Verlag KG. c2006.
98. Laub, G., Gaa, J., Drobnitzky, M. *Techniken der Magnetresonanztomographie*. *electromedica*, 1998. **66**: p. 62-70.
99. Alperin, N., et al., *Hemodynamically independent analysis of cerebrospinal fluid and brain motion observed with dynamic phase contrast MRI*. *Magn Reson Med*, 1996. **35**(5): p. 741-54.
100. Alperin, N., et al., *From Cerebrospinal Fluid Pulsation to Noninvasive Intracranial Compliance and Pressure Measured by MRI Flow Studies*. *Current Medical Imaging Reviews*, 2006. **2**: p. 117-129.
101. Bahram, M., *The Monro-Kellie hypothesis Application in CSF volume depletion*. *Neurology*, 2001. **56**.
102. Zweckberger, K., et al., *Intrakranielle Druck-Volumen-Beziehung Physiologie und Pathophysiologie*. *Anaesthesist*, 2009. **58**: p. 392-397.
103. Monro, A., *Observations on the structure and function of the nervous system*. Creech & Johnson, Edinburgh, 1823.
104. Kellie, G., *An account of the appearances observed in the dissection of two of the three individuals presumed to have perished in the storm of the 3rd, and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4th November 1821 with some reflections on the pathology of the brain*. *Trans Med Chir Sci*, Edinburgh, 1824. **1**: p. 84-169.
105. Baledent, O., M.C. Henry-Feugeas, and I. Idy-Peretti, *Cerebrospinal fluid dynamics and relation with blood flow: a magnetic resonance study with semiautomated cerebrospinal fluid segmentation*. *Invest Radiol*, 2001. **36**(7): p. 368-77.
106. Enzmann, D.R. and N.J. Pelc, *Cerebrospinal fluid flow measured by phase-contrast cine MR*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1993. **14**(6): p. 1301-7; discussion 1309-10.
107. Tain, R.W., B. Ertl-Wagner, and N. Alperin, *Influence of the compliance of the neck arteries and veins on the measurement of intracranial volume change by phase-contrast MRI*. *J Magn Reson Imaging*, 2009. **30**(4): p. 878-83.
108. Raksin, P.B., et al., *Noninvasive intracranial compliance and pressure based on dynamic magnetic resonance imaging of blood flow and cerebrospinal fluid flow: review of principles, implementation, and other noninvasive approaches*. *Neurosurg Focus*, 2003. **14**(4): p. e4.
109. Frayne, R., et al., *Accuracy of MR phase contrast velocity measurements for unsteady flow*. *J Magn Reson Imaging*, 1995. **5**(4): p. 428-31.
110. Alperin, N., *MR-intracranial compliance and pressure: a method for noninvasive measurement of important neurophysiologic parameters*. *Methods Enzymol*, 2004. **386**: p. 323-49.
111. Frayne, R. and B.K. Rutt, *Frequency response to retrospectively gated phase-contrast MR imaging: effect of interpolation*. *J Magn Reson Imaging*, 1993. **3**(6): p. 907-17.
112. Naylor, G.L., D.N. Firmin, and D.B. Longmore, *Blood flow imaging by cine magnetic resonance*. *J Comput Assist Tomogr*, 1986. **10**(5): p. 715-22.
113. Schoenberg, S.O., Dietrich, O., Reiser, M. *Parallel Imaging in Clinical MR Application*, 1<sup>st</sup> ed. Heidelberg (Germany): Springer-Verlag. c2007.
114. Tain, R.W. and N. Alperin, *Noninvasive intracranial compliance from MRI-based measurements of transcranial blood and CSF flows: indirect versus direct approach*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2009. **56**(3): p. 544-51.
115. Alperin, N.J., et al., *MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study*. *Radiology*, 2000. **217**(3): p. 877-85.

116. Alperin, N., et al., *Quantifying the effect of posture on intracranial physiology in humans by MRI flow studies*. J Magn Reson Imaging, 2005. **22**(5): p. 591-6.
117. Stöcker, H. *Taschenbuch der Physik*. 5th ed. Harri Deutsch Verlag. c2007.
118. Tipler, P.A., Mosca, G. *Physik Für Wissenschaftler und Ingenieure*. 2nd ed. Heidelberg (Germany): Springer-Verlag. C2007
119. Urchuk, S.N. and D.B. Plewes, *MR measurements of pulsatile pressure gradients*. J Magn Reson Imaging, 1994. **4**(6): p. 829-36.
120. Kundu, P.K., Cohen, I.M. *Fluid Mechanics Third Edition*. 3<sup>rd</sup> ed. Elsevier Academic Press. c2004.
121. Marmarou, A., K. Shulman, and J. LaMorgese, *Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system*. J Neurosurg, 1975. **43**: p. 532-34.
122. Sklar, F.H. and I. Elashvili, *The pressure-volume function of brain elasticity. Physiological considerations and clinical applications*. J Neurosurg, 1977. **47**(5): p. 670-9.
123. Marmarou, A., K. Shulman, and R. Rosende, *A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics*. J Neurosurg, 1978. **48**: p. 332-344.
124. Avezaat, C.J., J.H. van Eijndhoven, and D.J. Wyper, *Cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial volume-pressure relationships*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1979. **42**(8): p. 687-700.
125. Szewczykowski, J., et al., *A fast method of estimating the elastance of the intracranial system*. J Neurosurg, 1977. **47**(1): p. 19-26.
126. Miller, J.D. and P. J.D., *Intracranial volume/pressure studies in patients with head injury*. Injury: the British Journal of Accident Surgery, 1974. **5**(3): p. 265-268.
127. Loth, F., M.A. Yardimci, and N. Alperin, *Hydrodynamic modeling of cerebrospinal fluid motion within the spinal cavity*. J Biomech Eng, 2001. **123**(1): p. 71-9.
128. O'Connell, J., *The Vascular Factor In Intracranial Pressure And The Maintenance Of The Cerebrospinal Fluid Circulation*. Brain, 1943. **66**: p. 204-228.
129. Feinberg, D.A. and A.S. Mark, *Human brain motion and cerebrospinal fluid circulation demonstrated with MR velocity imaging*. Radiology, 1987. **163**(3): p. 793-9.
130. Bergstrand, G., et al., *Cardiac gated MR imaging of cerebrospinal fluid flow*. J Comput Assist Tomogr, 1985. **9**(6): p. 1003-6.
131. Bradley, W.G., Jr., K.E. Kortman, and B. Burgoyne, *Flowing cerebrospinal fluid in normal and hydrocephalic states: appearance on MR images*. Radiology, 1986. **159**(3): p. 611-6.
132. Greitz, D., et al., *Pulsatile brain movement and associated hydrodynamics studied by magnetic resonance phase imaging. The Monro-Kellie doctrine revisited*. Neuroradiology, 1992. **34**(5): p. 370-80.
133. Alperin, N., et al., *MRI Measurement of Intracranial Volume Change: A Phantom Study*. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., 2001. **9**.
134. Dhoondia, H.A. and N. Alperin, *Improved MR-Intracranial Pressure (MR-ICP) Measurement using a new Data Acquisition Technique*. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., 2003. **11**.
135. Alperin, N. and S.H. Lee, *PUBS: pulsatility-based segmentation of lumens conducting non-steady flow*. Magn Reson Med, 2003. **49**(5): p. 934-44.
136. Alperin, N., et al., *Relationship between total cerebral blood flow and ICP measured noninvasively with dynamic MRI technique in healthy subjects*. Acta Neurochir Suppl, 2005. **95**: p. 191-3.
137. Sivaramakrishnan, A., et al., *Evaluating the effect of decompression surgery on cerebrospinal fluid flow and intracranial compliance in patients with chiari malformation with magnetic resonance imaging flow studies*. Neurosurgery, 2004. **55**(6): p. 1344-50; discussion 1350-1.
138. Rapp, P., *Nicht-invasive Messung des intrakraniellen Drucks mit Magnetresonanztomographie: ein neuer Outcomeparameter für extrem Frühgeborene?* [dissertation]. [München (Germany)]: Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität; 2012.
139. Ertl-Wagner, B., et al., *Non-specific alterations of craniocervical venous drainage in multiple sclerosis revealed by cardiac-gated phase-contrast MRI*. Mult Scler, 2012. **18**(7): p. 1000-7.
140. Alperin, N., et al., *Evidence for the importance of extracranial venous flow in patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH)*. Acta Neurochir Suppl, 2005. **95**: p. 129-32.
141. Meinel, F.G., et al., *MRI evidence for preserved regulation of intracranial pressure in patients with cerebral arteriovenous malformations*. Eur J Radiol, 2014. **83**(8): p. 1442-7.
142. Alperin, N., *MRICP protocol reference guide*. [personal communication], 2008.
143. Alperin, N. and S.H. Lee, *Time Series Method for Automated Segmentation of Blood Vessels and CSF Lumens*. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. , 2000. **8**: p. 1540.
144. Reinisch, V.M., et al., *[Headache in the elderly]*. Schmerz, 2008. **22 Suppl 1**: p. 22-30.
145. Bingel, U., *[Migraine and hormones: what can we be certain of?]*. Schmerz, 2008. **22 Suppl 1**: p. 31-6.

146. Lipton, R.B. and M.E. Bigal, *The epidemiology of migraine*. Am J Med, 2005. **118 Suppl 1**: p. 3S-10S.
147. Buse, D.C., et al., *Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study*. Headache, 2013. **53**(8): p. 1278-99.
148. Tietjen, G.E., et al., *Migraine comorbidity constellations*. Headache, 2007. **47**(6): p. 857-65.
149. Diener, H.C., M.A. Slomke, and V. Limmroth, [*Headache and migraine*]. Nervenarzt, 2007. **78 Suppl 1**: p. 7-13; quiz 14.
150. Ulrich, V., et al., *Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study*. Ann Neurol, 1999. **45**(2): p. 242-6.
151. Miller, V.M. and S.P. Duckles, *Vascular actions of estrogens: functional implications*. Pharmacol Rev, 2008. **60**(2): p. 210-41.
152. Mason, R.P., T.D. Giles, and J.R. Sowers, *Evolving mechanisms of action of beta blockers: focus on nebivolol*. J Cardiovasc Pharmacol, 2009. **54**(2): p. 123-8.
153. Shields, K.G. and P.J. Goadsby, *Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine?* Brain, 2005. **128**(Pt 1): p. 86-97.
154. Tronvik, E., et al., *Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial*. JAMA, 2003. **289**(1): p. 65-9.
155. Kalkan, S., et al., *Effects of adenosine receptor antagonists on amitriptyline-induced vasodilation in rat isolated aorta*. Clin Toxicol (Phila), 2007. **45**(5): p. 600-4.
156. Lipton, R.B., et al., *Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine*. Neurology, 2004. **63**(12): p. 2240-4.
157. Silberstein, S.D., *Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2000. **55**(6): p. 754-62.
158. Galletti, F., et al., *Pathophysiological basis of migraine prophylaxis*. Prog Neurobiol, 2009. **89**(2): p. 176-92.
159. Doepp, F., et al., *How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns*. Neuroradiology, 2004. **46**(7): p. 565-70.
160. Schaller, B., *Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans*. Brain Res Brain Res Rev, 2004. **46**(3): p. 243-60.
161. Stoquart-Elsankari, S., et al., *A phase-contrast MRI study of physiologic cerebral venous flow*. J Cereb Blood Flow Metab, 2009. **29**(6): p. 1208-15.
162. Batson, O.V., *The vertebral vein system. Caldwell lecture, 1956*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1957. **78**(2): p. 195-212.
163. Batson, O.V., *The Valsalva maneuver and the vertebral vein system*. Angiology, 1960. **11**: p. 443-7.
164. Gisolf, J., et al., *Human cerebral venous outflow pathway depends on posture and central venous pressure*. J Physiol, 2004. **560**(Pt 1): p. 317-27.
165. San Millan Ruiz, D., et al., *The craniocervical venous system in relation to cerebral venous drainage*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(9): p. 1500-8.
166. Schreiber, S.J., et al., *Extrajugular pathways of human cerebral venous blood drainage assessed by duplex ultrasound*. J Appl Physiol, 2003. **94**(5): p. 1802-5.
167. Valdueza, J.M., et al., *Postural dependency of the cerebral venous outflow*. Lancet, 2000. **355**(9199): p. 200-1.
168. Epstein, H.M., et al., *The vertebral venous plexus as a major cerebral venous outflow tract*. Anesthesiology, 1970. **32**(4): p. 332-7.
169. Hoffmann, O., et al., *Diagnostic pitfall: atypical cerebral venous drainage via the vertebral venous system*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(3): p. 408-11.
170. Clarot, F., et al., *Giant cervical epidural veins after lumbar puncture in a case of intracranial hypotension*. AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(4): p. 787-9.
171. Buijs, P.C., et al., *Effect of age on cerebral blood flow: measurement with ungated two-dimensional phase-contrast MR angiography in 250 adults*. Radiology, 1998. **209**(3): p. 667-74.
172. Zamboni, P., et al., *The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics*. Funct Neurol, 2009. **24**(3): p. 133-8.
173. Zamboni, P., et al., *Hypoperfusion of brain parenchyma is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional preliminary report*. BMC Med, 2011. **9**: p. 22.
174. Pomschar, A., et al., *MRI evidence for altered venous drainage and intracranial compliance in mild traumatic brain injury*. PLoS One, 2013. **8**(2): p. e55447.

175. May, A., [*The trigeminovascular system in the human. Cerebral blood flow, functional imaging and primary headache*]. *Nervenarzt*, 2003. **74**(12): p. 1067-77.
176. Aumüller, G., et al., *Anatomie*. Duale Reihe. Vol. 2. 2010, Würzburg, Germany: Thieme.
177. May, A. and P.J. Goadsby, *The Trigeminovascular System in Humans: Pathophysiologic Implications for Primary Headache Syndromes of the Neural Influences on the Cerebral Circulation*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999. **19**(2): p. 115-127.
178. Goadsby, P.J. and K.L. Hoskin, *The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain Macaca nemestrina: a c-fos immunocytochemical study*. *J Anat*, 1997. **190** (Pt 3): p. 367-75.
179. Kaube, H., et al., *Expression of c-Fos-like immunoreactivity in the caudal medulla and upper cervical spinal cord following stimulation of the superior sagittal sinus in the cat*. *Brain Res*, 1993. **629**(1): p. 95-102.
180. Drummond, P.D., A. Gonski, and J.W. Lance, *Facial flushing after thermocoagulation of the Gasserian ganglion*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1983. **46**(7): p. 611-6.
181. McNaughton, F. and W. Feindel, *Innervation of intracranial structures: a reappraisal*. In: *Physiological aspects of clinical neurology 1977*: Oxford: Blackwell Scientific Publications.
182. Goadsby, P.J. and J.W. Duckworth, *Effect of stimulation of trigeminal ganglion on regional cerebral blood flow in cats*. *Am J Physiol*, 1987. **253**(2 Pt 2): p. R270-4.
183. Tran Dinh, Y.R., et al., *Glycerol injection into the trigeminal ganglion provokes a selective increase in human cerebral blood flow*. *Pain*, 1991. **46**(1): p. 13-6.
184. Goadsby, P.J., G.A. Lambert, and J.W. Lance, *Stimulation of the trigeminal ganglion increases flow in the extracerebral but not the cerebral circulation of the monkey*. *Brain Res*, 1986. **381**(1): p. 63-7.
185. Lambert, G.A., et al., *Decreased carotid arterial resistance in cats in response to trigeminal stimulation*. *J Neurosurg*, 1984. **61**(2): p. 307-15.
186. Goadsby, P.J., G.A. Lambert, and J.W. Lance, *Differential effects on the internal and external carotid circulation of the monkey evoked by locus coeruleus stimulation*. *Brain Res*, 1982. **249**(2): p. 247-54.
187. Samsam, M., et al., *Depletion of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide from the contralateral and ipsilateral caudal trigeminal nucleus following unilateral electrical stimulation of the trigeminal ganglion; a possible neurophysiological and neuroanatomical link to generalized head pain*. *J Chem Neuroanat*, 2001. **21**(2): p. 161-9.
188. Hadjikhani, N., et al., *Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. **98**(8): p. 4687-92.
189. Charles, A. and K. Brennan, *Cortical spreading depression-new insights and persistent questions*. *Cephalalgia*, 2009. **29**(10): p. 1115-24.
190. Gursoy-Ozdemir, Y., et al., *Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9*. *J Clin Invest*, 2004. **113**(10): p. 1447-55.
191. Brain, S.D., et al., *Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator*. *Nature*, 1985. **313**(5997): p. 54-6.
192. Yla-Herttuala, S., et al., *Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(10): p. 1015-26.
193. Tfelt-Hansen, P. and H. Le, *Calcitonin gene-related peptide in blood: is it increased in the external jugular vein during migraine and cluster headache? A review*. *J Headache Pain*, 2009. **10**(3): p. 137-43.
194. Sarchielli, P., et al., *Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks*. *Cephalalgia*, 2000. **20**(10): p. 907-18.
195. Ho, T.W., L. Edvinsson, and P.J. Goadsby, *CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology*. *Nat Rev Neurol*, 2010. **6**(10): p. 573-82.
196. Hoffmann, J., et al., *Primary trigeminal afferents are the main source for stimulus-induced CGRP release into jugular vein blood and CSF*. *Cephalalgia*, 2012. **32**(9): p. 659-67.
197. Asghar, M.S., et al., *Calcitonin Gene-Related Peptide Modulates Heat Nociception in the Human Brain - An fMRI Study in Healthy Volunteers*. *PLoS One*, 2016. **11**(3): p. e0150334.
198. Silberstein, S.D. and L. Edvinsson, *Is CGRP a marker for chronic migraine?* *Neurology*, 2013. **81**(14): p. 1184-5.
199. Lassen, L.H., et al., *CGRP may play a causative role in migraine*. *Cephalalgia*, 2002. **22**(1): p. 54-61.
200. Asghar, M.S., et al., *Dilation by CGRP of middle meningeal artery and reversal by sumatriptan in normal volunteers*. *Neurology*, 2010. **75**(17): p. 1520-6.

201. Pedersen-Bjergaard, U., et al., *Calcitonin gene-related peptide, neurokinin A and substance P: effects on nociception and neurogenic inflammation in human skin and temporal muscle*. Peptides, 1991. **12**(2): p. 333-7.
202. Jansen-Olesen, I., A. Mortensen, and L. Edvinsson, *Calcitonin gene-related peptide is released from capsaicin-sensitive nerve fibres and induces vasodilatation of human cerebral arteries concomitant with activation of adenylyl cyclase*. Cephalalgia, 1996. **16**(5): p. 310-6.
203. Goadsby, P.J. and L. Edvinsson, *The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats*. Ann Neurol, 1993. **33**(1): p. 48-56.
204. Asghar, M.S., et al., *Evidence for a vascular factor in migraine*. Ann Neurol, 2011. **69**(4): p. 635-45.
205. Li, J., C.V. Vause, and P.L. Durham, *Calcitonin gene-related peptide stimulation of nitric oxide synthesis and release from trigeminal ganglion glial cells*. Brain Res, 2008. **1196**: p. 22-32.
206. van Dongen, R.M., et al., *Migraine biomarkers in cerebrospinal fluid: A systematic review and meta-analysis*. Cephalalgia, 2016.
207. Menon, S., et al., *Association study of calcitonin gene-related polypeptide-alpha (CALCA) gene polymorphism with migraine*. Brain Res, 2011. **1378**: p. 119-24.
208. Kuzawinska, O., et al., *Gender differences in the neurochemical response of trigeminal ganglion neurons to peripheral inflammation in mice*. Acta Neurobiol Exp (Wars), 2014. **74**(2): p. 227-32.
209. Stucky, N.L., et al., *Sex differences in behavior and expression of CGRP-related genes in a rodent model of chronic migraine*. Headache, 2011. **51**(5): p. 674-92.
210. Waeber, C. and M.A. Moskowitz, *Migraine as an inflammatory disorder*. Neurology, 2005. **64**(10 Suppl 2): p. S9-15.
211. Pranevicius, M. and O. Pranevicius, *Cerebral venous steal: blood flow diversion with increased tissue pressure*. Neurosurgery, 2002. **51**(5): p. 1267-73; discussion 1273-4.
212. Cirovic, S., et al., *The effect of posture and positive pressure breathing on the hemodynamics of the internal jugular vein*. Aviat Space Environ Med, 2003. **74**(2): p. 125-31.
213. Dawson, E.A., et al., *Standing up to the challenge of standing: a siphon does not support cerebral blood flow in humans*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004. **287**(4): p. R911-4.
214. Mehta, N.R., et al., *Physiologic variations in dural venous sinus flow on phase-contrast MR imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2000. **175**(1): p. 221-5.
215. Ertl-Wagner, B.B., et al., *Demonstration of periventricular brain motion during a Valsalva maneuver: description of technique, evaluation in healthy volunteers and first results in hydrocephalic patients*. Eur Radiol, 2001. **11**(10): p. 1998-2003.
216. Kes, V.B., et al., *Migraine, carotid stiffness and and genetic polymorphism*. Acta Clin Croat, 2015. **54**(4): p. 409-16.
217. Alperin, N., et al., *Imaging-Based Features of Headaches in Chiari Malformation Type I*. Neurosurgery, 2015. **77**(1): p. 96-103; discussion 103.
218. Sugarbaker, E.D. and H.M. Wiley, *Intracranial-pressure studies incident to resection of the internal jugular veins*. Cancer, 1951. **4**(2): p. 242-50.
219. Doepp, F., et al., *Venous drainage patterns in a case of pseudotumor cerebri following unilateral radical neck dissection*. Acta Otolaryngol, 2003. **123**(8): p. 994-7.
220. Royster, H.P., *The relation between internal jugular vein pressure and cerebrospinal fluid pressure in the operation of radical neck dissection*. Ann Surg, 1953. **137**(6): p. 826-32.
221. Karaman, E., G. Saritzali, and H. Cansiz, *A case of increased intracranial pressure after unilateral modified radical neck dissection*. Am J Otolaryngol, 2009. **30**(4): p. 261-3.
222. de Vries, W.A., A.J. Balm, and R.M. Tiwari, *Intracranial hypertension following neck dissection*. J Laryngol Otol, 1986. **100**(12): p. 1427-31.
223. Ahn, C. and W.F. Sindelar, *Bilateral radical neck dissection: report of results in 55 patients*. J Surg Oncol, 1989. **40**(4): p. 252-5.
224. Shah, V.A., et al., *Neurological picture. Intracranial hypertension after unilateral neck dissection*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(4): p. 403-4.
225. Packard, R.C. and L.P. Ham, *Pathogenesis of posttraumatic headache and migraine: a common headache pathway?* Headache, 1997. **37**(3): p. 142-52.
226. Radanov, B.P., G. Di Stefano, and K.F. Augustiny, *Symptomatic approach to posttraumatic headache and its possible implications for treatment*. Eur Spine J, 2001. **10**(5): p. 403-7.
227. Pascual-Lozano, A.M., A. Salvador-Aliaga, and J.M. Lainez-Andres, *[Posttraumatic headache. Pathophysiology, clinical, diagnostic and therapeutic aspects]*. Neurologia, 2005. **20**(3): p. 133-42.
228. Packard, R.C., *Epidemiology and Pathogenesis of Posttraumatic Headache*. Journal of Head Trauma Rehabilitation, 1999. **14**(1): p. 9-21.

229. Solomon, S., *Chronic post-traumatic neck and head pain*. Headache, 2005. **45**(1): p. 53-67.
230. Kivioja, J., et al., *Chemokines and their receptors in whiplash injury: elevated RANTES and CCR-5*. J Clin Immunol, 2001. **21**(4): p. 272-7.
231. Kabasawa, H., et al., *[Cerebral circulation and metabolism in the patients with higher brain dysfunction caused by chronic minor traumatic brain injury: a study by the positron emission tomography in twenty subjects with normal MRI findings]*. Rinsho Shinkeigaku, 2002. **42**(6): p. 512-8.
232. Deen, M., et al., *Serotonergic mechanisms in the migraine brain - a systematic review*. Cephalalgia, 2016.
233. Weiss, H.D., B.J. Stern, and J. Goldberg, *Post-traumatic migraine: chronic migraine precipitated by minor head or neck trauma*. Headache, 1991. **31**(7): p. 451-6.
234. Bonne, O., et al., *Cerebral blood flow in chronic symptomatic mild traumatic brain injury*. Psychiatry Res, 2003. **124**(3): p. 141-52.
235. Len, T.K. and J.P. Neary, *Cerebrovascular pathophysiology following mild traumatic brain injury*. Clin Physiol Funct Imaging, 2011. **31**(2): p. 85-93.
236. Bryan, R.M., Jr., L. Cherian, and C. Robertson, *Regional cerebral blood flow after controlled cortical impact injury in rats*. Anesth Analg, 1995. **80**(4): p. 687-95.
237. von Oettingen, G., et al., *Blood flow and ischemia within traumatic cerebral contusions*. Neurosurgery, 2002. **50**(4): p. 781-8; discussion 788-90.
238. Holli, K.K., et al., *Texture analysis of MR images of patients with Mild Traumatic Brain Injury*. BMC Med Imaging, 2010. **10**(1): p. 8.
239. Maxwell, W.L., et al., *The cerebrovascular response to experimental lateral head acceleration*. Acta Neuropathol, 1992. **84**(3): p. 289-96.
240. Schwarzmaier, S.M., et al., *Temporal profile of thrombogenesis in the cerebral microcirculation after traumatic brain injury in mice*. J Neurotrauma, 2010. **27**(1): p. 121-30.
241. Madathil, S.K., H.N. Evans, and K.E. Saatman, *Temporal and regional changes in IGF-1/IGF-1R signaling in the mouse brain after traumatic brain injury*. J Neurotrauma, 2010. **27**(1): p. 95-107.
242. Signoretti, S., et al., *Biochemical and neurochemical sequelae following mild traumatic brain injury: summary of experimental data and clinical implications*. Neurosurg Focus, 2010. **29**(5): p. E1.
243. Li, X.Y., et al., *Diffuse Axonal Injury Induced by Simultaneous Moderate Linear and Angular Head Accelerations in Rats*. Neuroscience, 2010.
244. Koerte, I., et al., *Pronounced Secondary Venous Drainage and Increased Intracranial Pressure After Mild Traumatic Brain Injury*. 2011.
245. Zamboni, P., et al., *Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis*. Curr Neurovasc Res, 2007. **4**(4): p. 252-8.
246. Zamboni, P., et al., *Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**(4): p. 392-9.
247. Zamboni, P. and R. Galeotti, *The chronic cerebrospinal venous insufficiency syndrome*. Phlebology, 2010. **25**(6): p. 269-79.
248. Simka, M., et al., *Extracranial Doppler sonographic criteria of chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with multiple sclerosis*. Int Angiol, 2010. **29**(2): p. 109-14.
249. Al-Omari, M.H. and L.A. Rousan, *Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis*. Int Angiol, 2010. **29**(2): p. 115-20.
250. Imperiale, D., et al., *Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: a sonographer-blinded case-control study*. Clin Neurol Neurosurg, 2013. **115**(8): p. 1394-8.
251. De Keyser, J., et al., *Hypoperfusion of the cerebral white matter in multiple sclerosis: possible mechanisms and pathophysiological significance*. J Cereb Blood Flow Metab, 2008. **28**(10): p. 1645-51.
252. Khorvash, F., et al., *Vasomotor reactivity comparison in multiple sclerosis patients with white matter lesions and nonmultiple sclerosis subjects with white matter lesions in brain magnetic resonance imaging*. Adv Biomed Res, 2016. **5**: p. 23.
253. Zivadinov, R., et al., *Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study*. Int Angiol, 2010. **29**(2): p. 158-75.
254. Khan, O., et al., *Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2010. **67**(3): p. 286-90.
255. DMSG Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. [Internet]. Hannover (Germany); [cited 11.19.2013]. Available from: <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?w3pid=news&kategorie=therapien&anr=4927>.
256. Webpage [cited 2013]. Available from: <http://csvi-ms.net/>.

257. Müller-Lissner, A. *Der Tagesspiegel: Stau in der Blutbahn* [Internet]. Berlin (Germany): c12.22.2009 [cited 06.25.2011]. Available from: <http://www.tagesspiegel.de/wissen/stau-in-der-blutbahn>.
258. Wiehl, M. *ÄrzteZeitung: Venöse Insuffizienz im Gehirn bei MS entdeckt* [Internet]. Springer Medizin Verlag: c06.23.2010 [cited 11.01.2013]. Available from: [http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/neuro\\_psychochirurgische\\_krankheiten/multiple\\_sklerose/article/606070/venoese-insuffizienz-gehirn-ms-entdeckt](http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/neuro_psychochirurgische_krankheiten/multiple_sklerose/article/606070/venoese-insuffizienz-gehirn-ms-entdeckt).
259. Focus online, *Neurologen warnen vor gefährlicher MS-Therapie* [Internet]. Focus online Wissenschaft, München (Germany): c09.17.2010 [cited 11.01.2013]. Available from: [http://www.focus.de/gesundheit/news/wissenschaft-neurologen-warnen-vor-gefaehrlicher-ms-therapie\\_aid\\_553068.html](http://www.focus.de/gesundheit/news/wissenschaft-neurologen-warnen-vor-gefaehrlicher-ms-therapie_aid_553068.html).
260. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, *Neurologen warnen vor gefährlicher Therapie bei Multipler Sklerose – Neurowoche 2010* [Internet]. Mannheim (Germany). c2010 [cited 2011]. Available from: <http://www.dgn.org/presse/pressemittelungen/1324>
261. Van den Berg, P.J. and L.H. Visser, *Extra- and transcranial echo colour Doppler in the diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency*. *Phlebology*, 2012. **27 Suppl 1**: p. 107-13.
262. Zamboni, P., et al., *A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency*. *J Vasc Surg*, 2009. **50**(6): p. 1348-58 e1-3.
263. Dake, M.D., et al., *Endovascular correction of cerebrovenous anomalies in multiple sclerosis: a retrospective review of an uncontrolled case series*. *Vasc Med*, 2012. **17**(3): p. 131-7.
264. Worthington, V., et al., *Normal CSF ferritin levels in MS suggest against etiologic role of chronic venous insufficiency*. *Neurology*, 2010. **75**(18): p. 1617-22.
265. Baracchini, C., et al., *No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset*. *Ann Neurol*, 2011. **69**(1): p. 90-9.
266. Doepp, F., et al., *No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis*. *Ann Neurol*, 2010. **68**(2): p. 173-83.
267. Krogias, C., et al., [*"Chronic cerebrospinal venous insufficiency" and multiple sclerosis: critical analysis and first observation in an unselected cohort of MS patients*]. *Nervenarzt*, 2010. **81**(6): p. 740-6.
268. Mayer, C.A., et al., *The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011. **82**(4): p. 436-40.
269. Wattjes, M.P., et al., *No association of abnormal cranial venous drainage with multiple sclerosis: a magnetic resonance venography and flow-quantification study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011. **82**(4): p. 429-35.
270. Sundstrom, P., et al., *Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study*. *Ann Neurol*, 2010. **68**(2): p. 255-9.
271. Tortorella, P., et al., *Assessment of MRI abnormalities of the brainstem from patients with migraine and multiple sclerosis*. *J Neurol Sci*, 2006. **244**(1-2): p. 137-41.
272. Kister, I., et al., *Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis*. *Curr Pain Headache Rep*, 2010. **14**(6): p. 441-8.
273. Rocca, M.A., et al., *A magnetization transfer imaging study of the brain in patients with migraine*. *Neurology*, 2000. **54**(2): p. 507-9.
274. Ramadan, N.M., *Intracranial hypertension and migraine*. *Cephalalgia*, 1993. **13**(3): p. 210-1.
275. Patel, S.I., et al., *Cerebral Venous Thrombosis: Current and Newer Anticoagulant Treatment Options*. *Neurologist*, 2015. **20**(5): p. 80-8.
276. Alperin, N., et al., *MRI evidence of impaired CSF homeostasis in obesity-associated idiopathic intracranial hypertension*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013. **34**(1): p. 29-34.
277. Bateman, G.A., S.A. Stevens, and J. Stimpson, *A mathematical model of idiopathic intracranial hypertension incorporating increased arterial inflow and variable venous outflow collapsibility*. *J Neurosurg*, 2009. **110**(3): p. 446-56.
278. Mumenthaler, M. and H. Mattle, *Neurologie*. Vol. 12. 2008, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
279. Bono, F., et al., *Transverse sinus stenoses persist after normalization of the CSF pressure in I/H*. *Neurology*, 2005. **65**(7): p. 1090-3.
280. Zivadinov, R., K. Marr, and G. Cutter, *Combined Transcranial and Extracranial Venous Doppler Evaluation (CTEVD) study. Description of the Design and Interim Results of an Epidemiological Study of the Prevalence of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency in MS and Related Diseases* American Academy of Neurology Annual Meeting, Toronto 2010.
281. Bateman, G.A., *The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics?* *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. **29**(1): p. 198-203.
282. Williams, H., *The venous hypothesis of hydrocephalus*. *Med Hypotheses*, 2008. **70**(4): p. 743-7.

283. Dreier, J.P., et al., *Endothelin-1 potently induces Leao's cortical spreading depression in vivo in the rat: a model for an endothelial trigger of migrainous aura?* Brain, 2002. **125**(Pt 1): p. 102-12.
284. Janzen, R., et al., *[Delayed postangiographic reactions of cerebral vessels in patients with migraine].* Z Neurol, 1972. **201**(1): p. 24-42.
285. Uftring, S.J., et al., *The mechanical state of intracranial tissues in elderly subjects studied by imaging CSF and brain pulsations.* Magn Reson Imaging, 2000. **18**(8): p. 991-6.
286. Schoning, M. and B. Hartig, *Age dependence of total cerebral blood flow volume from childhood to adulthood.* J Cereb Blood Flow Metab, 1996. **16**(5): p. 827-33.
287. Silberstein, S.D., *Cardiovascular risk factors associated with migraine.* Lancet Neurol, 2005. **4**(7): p. 391-2.
288. Vahedi, K., et al., *Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL.* Arch Neurol, 2004. **61**(8): p. 1237-40.
289. Thijs, R.D., et al., *Syncope in migraine: the population-based CAMERA study.* Neurology, 2006. **66**(7): p. 1034-7.
290. Peroutka, S.J., *Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder.* Headache, 2004. **44**(1): p. 53-64.
291. Del Sette, M., et al., *White matter lesions in migraine and right-to-left shunt: a conventional and diffusion MRI study.* Cephalalgia, 2008. **28**(4): p. 376-82.
292. Koppen, H., et al., *Systemic right-to-left shunts, ischemic brain lesions, and persistent migraine activity.* Neurology, 2016.
293. DMKG: Evers, S., *Migräne und offenes Foramen ovale - Was ist gesichert?* [Internet]. Deutsche Migräne und Kopfschmerz-Gesellschaft e.V. c2010 [cited 2011]. Available from: www.dmkg.de.
294. Wilmshurst, P.T., et al., *Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons.* Lancet, 2000. **356**(9242): p. 1648-51.
295. Barrett, K. and B. PW, *Migraine: Have we indentified the heart of the matter?* Seminars in cerebrovascular diseases and stroke, 2004. **4**:60-64.
296. Koehler, P.J. and C.J. Boes, *A history of non-drug treatment in headache, particularly migraine.* Brain, 2010. **133**(Pt 8): p. 2489-500.
297. Beer, A.-M., Adler, M. *Leitfaden Naturheilverfahren für die ärztliche Praxis.* Urban und Fischer in Elsevier. 2011.
298. Shimoda, Y., et al., *Susceptibility-weighted imaging and magnetic resonance angiography during migraine attack: a case report.* Magn Reson Med Sci, 2011. **10**(1): p. 49-52.
299. Cutrer, F.M., et al., *Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura.* Ann Neurol, 1998. **43**(1): p. 25-31.
300. Woods, R.P., M. Iacoboni, and J.C. Mazziotta, *Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache.* N Engl J Med, 1994. **331**(25): p. 1689-92.
301. Olesen, J., B. Larsen, and M. Lauritzen, *Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine.* Ann Neurol, 1981. **9**(4): p. 344-52.
302. Bartolini, M., et al., *Cerebral blood flow changes in the different phases of migraine.* Funct Neurol, 2005. **20**(4): p. 209-11.
303. Bhadelia, R.A., A.R. Bogdan, and S.M. Wolpert, *Cerebrospinal fluid flow waveforms: effect of altered cranial venous outflow. A phase-contrast MR flow imaging study.* Neuroradiology, 1998. **40**(5): p. 283-92.
304. Tfelt-Hansen, P. and A. Hougaard, *Sumatriptan: a review of its pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy in the acute treatment of migraine.* Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2013. **9**(1): p. 91-103.

## 9 Eidesstattliche Versicherung

von: Immler, Stefanie Barbara

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

*„Nichtinvasive magnetresonanztomographische Bestimmung von intrakraniell  
Druck, Blutfluss und Liquorfluss bei Patienten mit Migräne“*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

München, den 27.08.2018

---

Stefanie Barbara Immler