

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Günter U. Höglinger, FEAN

Longitudinale Messung der Hirnaktivität bei Migränepatienten im Verlauf eines Migränezyklus



Dissertation

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

vorgelegt von
Dr. rer. nat. Anne Stankewitz
aus Georgsmarienhütte

Jahr
2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. Andreas Straube

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Dipl.-Psych. Mirjam Landgraf
PD Dr. Janusch Blautzik
Prof. Dr. Leonhard Schilbach

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dr. Enrico Schulz

Dekan:

Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung:

14.12.2023



Eidesstattliche Versicherung

Stankewitz, Anne-Kathrin

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel
Longitudinale Messung der Hirnaktivität bei Migränekpatienten im Verlauf eines Migränezyklus

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, 15.07.2023

Ort, Datum

Anne Stankewitz

Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Publikationsliste	6
1. Beitrag zu den Veröffentlichungen	8
2. Einleitung	9
2.1 Migräne - Epidemiologie, Klinik und Diagnose	9
2.2 Zyklizität der Migräneerkrankung	10
2.3 Ätiologie und Pathophysiologie der Migräne	12
2.1 Genetische Disposition	12
2.2 Pathophysiologie des Kopfschmerzes	12
2.2.1 Der Hirnstamm als Generator von Migräneattacken?	13
2.2.2 Der Hypothalamus als Rhythmusgeber von Migräneattacken?	14
2.2.3 Migräneattacken als Folge einer veränderten neuronalen Netzwerkarchitektur?	15
2.2.4 Migräneattacken als Folge dysfunktionaler Konnektivitäten zwischen Hirnarealen?	15
2.3 Besondere Herausforderung bei der Erforschung der Migränepathophysiologie	16
2.4 Forschungsziel unserer Studie	17
2.5 Publikationen	19
2.5.1 Studie 1 - Migraine Attacks as a Result of Hypothalamic Loss of Control	19
2.5.2 Studie 2 - Intrinsic Network Connectivity Reflects the Cyclic Trajectory of Migraine Attacks	20
2.5.3 Studie 3 - Increased Functional Connectivity Characterises the Prodromal Phase of the Migraine Cycle.	22
2.5.4 Studie 4 - Pain and the emotional brain: pain-related cortical processes are better reflected by affective evaluation than by cognitive evaluation.	23
2.6 Diskussion	24
3. Zusammenfassung	31
4. Abstract	34
5. Publikation I	37
6. Publikation II	37
7. Literatur	39
Anhang: Publikation III	44
Anhang: Publikation IV	45
Increased Functional Connectivity Characterises the Prodromal Phase of the Migraine Cycle	45
Danksagung	46
Lebenslauf	47

Abkürzungsverzeichnis

ASL	Arterial Spin Labelling
EEG	Elektroenzephalographie
BOLD	Blood Oxygen Level-Dependent
CGRP	Calcitonin Gene-related Peptide
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
IHS	International Headache Society
PAG	Periaquäduktales Grau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
rs-fMRT	resting-state funktionelle Magnetresonanztomographie

Publikationsliste

- **Stankewitz, A, Mayr, A, Irving S, Witkovsky V, Schulz, E. Pain and the emotional brain: pain-related cortical processes are better reflected by affective evaluation than by cognitive evaluation - *Scientific Reports* (2023).**
- **Stankewitz A, Mayr A, Schulz E. Increased Functional Connectivity Characterises the Prodromal Phase of the Migraine Cycle - <https://doi.org/10.1101/2021.10.18.464798> (2022)**
- **Stankewitz A, Schulz E. Intrinsic Network Connectivity Reflects the Cyclic Trajectory of Migraine Attacks - *Neurobiology of Pain* (2022)**
- Mayr A, Jahn P, Stankewitz A, Deak B, Winkler AM, Witkovsky V, Eren O, Straube A, Schulz E. Patients with Chronic Pain Exhibit Individually Unique Cortical Signatures of Pain Encoding - *Human Brain Mapping* (2022)
- Mayr A, Jahn P, Deak B, Stankewitz A, Devulapally V, Witkovsky V, Dietrich O, Schulz E. Individually Unique Dynamics of Cortical Connectivity Reflect the Ongoing Intensity of Chronic Pain - *Pain* (2022)
- Deak B, Eggert T, Mayr A, Stankewitz A, Filippoulos F, Jahn P, Witkovsky V, Straube A, Schulz E. Intrinsic Network Activity Reflects the Fluctuating Experience of Tonic Pain - *Cerebral Cortex* (2022)
- **Stankewitz A, Keidel L, Rehm M, Irving S, Kaczmarz S, Preibisch C, Witkovsky V, Zimmer C, Schulz E, Tölle TR. Migraine Attacks as a Result of Hypothalamic Loss of Control *NeuroImage:clinical* (2021)**
- Jahn P, Deak B, Mayr A, Stankewitz A, Keeser D, Griffanti L, Witkovsky V, Irving S, Schulz E. Intrinsic Network Activity Reflects the Ongoing Experience of Chronic Pain - *Scientific Reports* (2021)
- Liebisch AP, Eggert T, Shindy A, Valentini E, Irving S, Stankewitz A, Schulz E. A Novel Tool for the Removal of Muscle Artefacts from EEG: Improving Data Quality in the Gamma Frequency Range - *Journal of Neuroscience Methods* (2021)
- Schulz E, Stankewitz A, Winkler AM, Irving S, Witkovsky, V, Tracey I. Ultra-high field imaging reveals increased whole brain connectivity underpins cognitive strategies that attenuate pain - *eLife* (2020)
- Schulz E, Stankewitz A, Witkovsky V, Winkler A, Tracey I. Strategy-dependent modulation of cortical pain circuits for the attenuation of pain - *Cortex* (2019)
- Magon S, May A, Stankewitz A, Goadsby PJ, Schankin C, Ashina M, Amin FM, Seifert CL, Mallar Chakravarty M, Müller J, Sprenger T, Cortical abnormalities in episodic migraine: A multi-center 3T MRI study - *Cephalalgia* (2019)
- Stankewitz A, Sprenger T, Valet M, Tölle TR. Zerebrale Mechanismen - Bildgebung (Schmerzmatrix - Schmerznetzwerk) In: *Praktische Schmerzmedizin: Interdisziplinäre Diagnostik - Multimodale Therapie*; 4. Ausg., Hrsg: Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A - Verlag: Springer Berlin Heidelberg (2019)
- Stankewitz A, Sorg C, von Kalckreuth A, Schulz E, Valet M, Neufang S, Zimmer C, Henningsen P, Gündel H, Wohlschläger AM, Tölle TR. Fronto-Insular Connectivity during Pain Distraction Is Impaired in Patients with Somatoform Pain - *Journal of Neuroimaging* (2018)
- Michail G, Dresel C, Witkovský V, Stankewitz A, Schulz E. Neuronal Oscillations in Various Frequency Bands Differ between Pain and Touch - *Frontal Human Neuroscience* (2016)

- Magon S, May A, Stankewitz A, Goadsby PJ, Tso AR, Ashina M, Amin FM, Seifert CL, Chakravarty MM, Müller J, Sprenger T. Morphological abnormalities of thalamic subnuclei in migraine: a multicenter MRI study at 3 tesla - *Journal of Neuroscience* (2015)
- Stankewitz A, Sprenger T, Schulz E, Tölle TR. Contribution of positron emission tomography (PET) for understanding neuronal activation and neurotransmission in pain. In: Postoperative Pain: Science and Clinical Practice - IASP Press (2014)
- Wostrack M, Friedrich B, Hammer K, Harmening K, Stankewitz A, Ringel F, Shiban E, Boeckh-Behrens T, Prothmann S, Zimmer C, Meyer B, Förchler A, Ryang YM. Hippocampal damage and affective disorders after treatment of cerebral aneurysms - *Journal of Neurology* (2014)
- Stankewitz A, Sprenger T, Schulz E, Tölle TR. Positron emission tomography for assessing neuronal activity and metabolism in acute and chronic pain. In: Pain Models: Translational Relevance and Applications - IASP Press (2013)
- Stankewitz A, Valet M, Schulz E, Wöller A, Sprenger T, Vogel D, Zimmer C, Mühlau M, Tölle TR. Pain sensitizers exhibit grey matter changes after repetitive pain exposure: A longitudinal voxel-based morphometry study - *Pain* (2013)
- Stankewitz A, Schulz E, May A. Neuronal correlates of impaired habituation in response to repeated trigemino-nociceptive but not to olfactory input in migraineurs: an fMRI study - *Cephalalgia* (2013)
- Stankewitz A, May A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation - *Neurology* (2011)
- Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission predicts migraine attacks - *Journal of Neuroscience* (2011)
- Stankewitz A, Aderjan D, May A. Neuronal mechanisms during repetitive trigemino-nociceptive stimulation in migraine patients - *Pain* (2010)
- Stankewitz A, Voit HL, Bingel U, Peschke C, May A. A new trigemino-nociceptive stimulation model for event-related fMRI - *Cephalalgia* (2010)
- Rodriguez-Raecke R, Doganci B, Breimhorst M, Stankewitz A, Büchel C, Birklein F, May A. Insular cortex activity is associated with effects of negative expectation on nociceptive long-term habituation - *Journal of Neuroscience* (2010)
- Stankewitz A, May A. The phenomenon of changes in cortical excitability in migraine is not migraine-specific--a unifying thesis - *Pain* (2009)
- Stankewitz A, May A. Cortical excitability and migraine - *Cephalalgia* (2007)

1. Beitrag zu den Veröffentlichungen

Der Beitrag jedes Autors/ jeder Autorin wird im Folgenden aufgeführt. Die Publikationen 1-3 (Stankewitz et al., 2021; Neuroimage: Clinical, Stankewitz et al., 2022; Neurobiology of Pain und Stankewitz et al., 2023; submitted) resultieren aus *einem* Forschungsprojekt, so dass der Beitrag der Autor*innen übergreifend dargelegt wird. Die Publikation 4 (Stankewitz et al., 2023; Scientific Reports) ist gesondert aufgeführt. Die Abkürzungen entsprechen den Initialen der Autorennamen auf den Veröffentlichungen.

Publikationen 1-3:

- Forschungsidee und Konzeption der Studie: **AS, ES, TRT**
- Erhebung der Daten: **AS, ES, LK, MR, CP, SK, CZ**
- Analyse der Daten: **AS, ES, MR, LK, VW, AM, CP, SK, CZ**
- Auswertung und Interpretation der Daten: **AS, ES, TRT**
- Verfassen der Publikationen: **AS, ES, SI**
- Kritische, wissenschaftlich-intellektuelle Überarbeitung der Publikationen: **AS**, alle Co-Autoren
- Finale inhaltliche Prüfung der zu veröffentlichen Publikationsversionen: **AS, ES, TRT**
- Generierung von Drittmitteln zur Projektförderung: **AS**

Publikationen 4:

- Forschungsidee und Konzeption der Studie: **AS, ES**
- Erhebung der Daten: **AS, ES**
- Analyse der Daten: **AS, ES, VW, AM**
- Auswertung und Interpretation der Daten: **AS, ES, AM**
- Verfassen der Publikationen: **AS, ES, SI**
- Kritische, wissenschaftlich-intellektuelle Überarbeitung der Publikationen: **AS**, alle Co-Autoren
- Finale inhaltliche Prüfung der zu veröffentlichen Publikationsversionen: **AS, ES**
- Generierung von Drittmitteln zur Projektförderung: **ES**

2. Einleitung

Die Migräne gehört zu den häufigsten Erkrankungen weltweit (Burch et al., 2019) und geht mit einer hohen Krankheitslast einher (Porst et al., 2020). Migränepatient*innen leiden zudem gehäuft unter kardiovaskulären (Adelborg et al., 2018; Mahmoud et al., 2018), neurovaskulären (MacClellan et al., 2007; Mahmoud et al., 2018; Spector et al., 2010) und psychiatrischen Begleiterkrankungen wie Depressionen, Panik- und Angststörungen (Bergman-Bock, 2018; Breslau and Davis, 1993; Jette et al., 2008; Lantéri-Minet et al., 2005) sowie unter Schlafstörungen (Tiseo et al., 2020). Die Bedeutung der Migräne für die Gesellschaft ist hoch; die volkswirtschaftlichen Kosten sind immens (Edmeads and Mackell, 2002) und für die Betroffenen bedeutet die Migräneerkrankung oftmals ein hohes Maß an Einbußen der subjektiven Lebensqualität (Abu Bakar et al., 2016; Mannix and Solomon, 1998).

2.1 Migräne - Epidemiologie, Klinik und Diagnose

Die Prävalenz der Migräne liegt bei etwa 12%; sie betrifft Frauen (15-25%) und Männer (6-8%) (Lipton et al., 2007; Yeh et al., 2018). Die Migräne zählt wie die trigemino-autonomen Kopfschmerzen und der Spannungskopfschmerz zu den primären Kopfschmerzerkrankungen. Sie lässt sich nach der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (International Headache Society (IHS)) grundsätzlich einteilen in die Migräne mit und ohne Aura ("Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition," 2018). Etwa 90% der Patient*innen leiden unter einer episodischen Migräne, die definiert ist mit unter 15 Kopfschmerztagen pro Monat. Liegt die Anzahl der Attacken darüber, handelt es sich um eine chronische Form der Migräne.

Charakteristisch für die Migräne sind episodenhaft wiederkehrende, einseitige, frontal betonte Kopfschmerzen mittlerer bis starker Intensität und pochender bzw. pulsierender Qualität. Typischerweise verstärkt körperliche Aktivität den Kopfschmerz ("Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition," 2018). Eine Attacke dauert zwischen 4 und 72 Stunden, die Frequenz der Attacken variiert von Patient*in zu Patient*in. Obwohl der Migränekopfschmerz als Symptom der Migräne oftmals im Fokus steht, stellt sich die Migräneerkrankung klinisch als wesentlich komplexer dar (Karsan and Goadsby, 2021). So leiden die Patient*innen neben dem Kopfschmerz häufig auch unter autonomen (u.a. Übelkeit und Erbrechen) und sensorischen Symptomen (u.a. Photo- und Phonophobie), die auch als Kriterien für eine Migräne im Diagnosesystem der internationalen Kopfschmerzgesellschaft gelistet sind ("Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition," 2018).

2.2 Zyklizität der Migräneerkrankung

Das *klinische Bild* weist bereits auf die besondere Rolle der Zyklizität der Migräne hin. So tritt z.B. der Kopfschmerz - je nach Attackenfrequenz - in wiederkehrenden Rhythmen auf. Auch die verschiedenen und individuellen Triggerfaktoren einer Migräneattacke (z.B. hormonelle Faktoren, emotionaler Stress oder ein veränderter Biorhythmus) deuten auf eine solche Zyklizität hin (Andress-Rothrock et al., 2010; Park et al., 2016). Typische Migräneattacken umfassen bis zu vier Phasen, die jedoch nicht von allen Patient*innen während jeder Attacke durchlaufen werden und sich überlappen können: (1) die Prodromalphase, (2) die Migräneaura, (3) die Kopfschmerzphase und (4) die postdromale Phase. Zwischen diesen Phasen liegt das interiktale (schmerzfreie) Migräneintervall (Blau, 1992).

Phasen der Migräne:

- (1) *Prodromalphase*: Bei vielen Patient*innen kündigt sich die Kopfschmerzattacke bis zu 48 Stunden vorher mit Vorboten an. Die Angabe der Prävalenz dieser Prodromalsymptome variiert sehr stark in Abhängigkeit des Studiendesigns, des Patientenkollektivs, der Datenerhebung bzw. der Auswertemethoden. So werden Angaben zwischen 10% und 90% gemacht (Blau, 1980; Karsan and Goadsby, 2018; Laurell et al., 2016; Russell et al., 1996; Waelkens, 1985). Wahrscheinlich werden die Symptome in der klinischen Praxis eher unterschätzt oder nicht explizit erfragt bzw. missinterpretiert als Triggerfaktoren einer Migräne (Karsan and Goadsby, 2018). Zu den typischen Symptomen gehören u.a. Müdigkeit und vermehrtes Gähnen, Konzentrationsschwierigkeiten, Heißhunger, Nackensteifigkeit und Reizbarkeit (Giffin et al., 2003; Karsan and Goadsby, 2018; Kelman, 2004; Laurell et al., 2016).
- (2) *Migräneaura*: In 20-25% der Fälle entwickeln Migränepatient*innen vor dem Kopfschmerz eine Aurasymptomatik (Buse et al., 2013; Pietrobon and Striessnig, 2003). Auren sind fast immer (auch) visueller Natur; charakteristisch ist ein "Wandern" eines Flimmerskotoms im Gesichtsfeld. Auren können aber auch die Sensorik, Motorik, Sprache oder Hirnstammfunktionen (u.a. Dysarthrie, Ataxie, Schwindel) betreffen. Auren dauern zumeist 5 bis 60 Minuten, können auch aber länger anhalten und sind vollständig reversibel ("Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition," 2018). Die Aurasymptomatik weist jedoch eine hohe inter- und intra-individuelle Variabilität auf (Viana et al., 2017). Obwohl häufig von einem Aufeinanderfolgen der Aura- und Kopfschmerzphasen gesprochen wird, überlappen sich beide in vielen Fällen; in manchen Fällen beginnt der Kopfschmerz sogar vor der Auraphase (Hansen et al., 2012).

- (3) Kopfschmerzphase: Der Migränekopfschmerz ist typischerweise unilateral, im Bereich der Schläfe, Augen und Stirn lokalisiert (70%), pulsierend-pochend mit mäßig bis starker Intensität und nimmt bei körperlicher Betätigung typischerweise zu. Der Kopfschmerz wird häufig von vegetativen Symptomen (wie Übelkeit und Erbrechen) und sensorischen Symptomen (v.a. Photo-, Phono- und Osmophobie) begleitet (“Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition,” 2018). Viele Patient*innen bevorzugen während des Kopfschmerzes einen abgedunkelten und ruhigen Raum. Die Kopfschmerzphase variiert zeitlich zwischen 60 Minuten und 72 Stunden. Die Symptome bilden sich langsam zurück.
- (4) Postdromale Phase: Als Erholungsphase wird typischerweise die Phase beschrieben, die dem Kopfschmerz folgt und in der Patient*innen kognitive, psychische und physische Symptomen aufweisen, wie Konzentrationsstörungen, Stimmungsschwankungen, Müdigkeit und anhaltende Übelkeit (Foti et al., 2017; Goadsby et al., 2017; Karsan et al., 2021). Die postdromale Phase wurde bisher kaum explizit untersucht; unklar ist nach wie vor, ob die Symptome tatsächlich im Anschluss an den Kopfschmerz auftreten oder während oder sogar danach einsetzen (Bose et al., 2018).
- (5) Interiktale Phase: Die interiktale Phase wird oft als beschwerdefreie Phase charakterisiert. Das trifft zwar definitionsgemäß auf den Kopfschmerz zu, andere Auffälligkeiten wie sensorische Dysfunktionen (u.a. ein Habituationsdefizit auf repetitive Reize verschiedener sensorischer Modalitäten) ist explizit in dieser Phase zu finden (Ambrosini et al., 2003). Die interiktale Phase variiert entsprechend der Attackenfrequenz zwischen Tagen, Wochen oder sogar Monaten.

Erste *wissenschaftliche Hinweise* auf zyklische Veränderungen im Gehirn von Migränepatient*innen basieren auf frühen neurophysiologischen Studien: mittels Elektroenzephalographie (EEG) wurde gezeigt, dass Migränepatient*innen während ihres interiktalen, schmerzfreien Intervalls eine beeinträchtigte Fähigkeit zur Habituation auf repetitive sensorische (z.B. visuelle, auditorische und nozizeptive) Reize zeigten (Kropp and Gerber, 1995; Strupf et al., 2019), während sich die Habituation kurz vor bzw. während der Kopfschmerzattacke normalisierte (Judit et al., 2000; Kropp and Gerber, 1995) (eine Übersichtsarbeit hierzu: (Ambrosini et al., 2003)).

Inzwischen existieren auch einige fMRT-Studien, die auf die Zyklizität der Hirnaktivität bei Migränepatient*innen hindeuten: so scheint sich die “Blood Oxygenation Level Dependent” (BOLD)-Aktivität in den spinalen trigeminalen Kernen in Abhängigkeit von der zeitlichen Nähe zur Kopfschmerzattacke zu verändern (Stankewitz et al., 2011). Auch gibt es deutliche Hinweise auf eine migränephasen-spezifische Aktivität des Hypothalamus bei der Migräne. So konnte mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

eine erhöhte hypothalamische Aktivität prodromal kurz vor bzw. während des Kopfschmerzes eruiert werden (Maniyar et al., 2014; Schulte et al., 2020a).

2.3 Ätiologie und Pathophysiologie der Migräne

2.1 Genetische Disposition

Eine familiäre Häufung der Migräne deutet darauf hin, dass der Migräneerkrankung eine genetische Komponente zugrunde liegt (de Boer et al., 2020, 2019). Ätiologisch geht man dabei von einer polygenetischen Disposition aus. Eine erst kürzlich veröffentlichte, groß angelegte Genom-Studie konnte insgesamt 123 Genloci identifizieren, die das Risiko für eine Migräneerkrankung erhöhen. Hierbei fanden sich auch subtyp-spezifische Risikogene für die Migräne mit bzw. für die Migräne ohne Aura. Interessanterweise kodieren einige der identifizierten Genloci für Zielstrukturen von pharmakologischen Substanzen, wie das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) sowie den Serotonin-5-HT_{1F}-Rezeptor (Hautakangas et al., 2022).

Das Risiko erstgradig Verwandter von Migränepatient*innen mit Aura ist höher als von Patient*innen ohne Aura. Monozygote Zwillinge zeigen eine höhere Konkordanz als dizygoten Zwillinge (Silberstein and Dodick, 2013). Eine Ausnahme stellt die hemiplegische Migräne als seltene Sonderform dar, für die ein monogenetischer, dominanter Erbgang existiert und die mit einer ausgeprägten motorischen Aurasymptomatik einhergeht (Sutherland et al., 2019).

2.2 Pathophysiologie des Kopfschmerzes

Die Pathophysiologie der Migräne ist komplex und bis dato nicht eindeutig verstanden. Sowohl das trigemino-vaskuläre System (Ashina et al., 2019) als auch zentrale Strukturen sind offenbar maßgeblich beteiligt (Burstein et al., 2015; Harriott and Schwedt, 2014; Kros et al., 2018; May, 2017). Das Konzept einer "neurogenen Inflammation" steht im Fokus der Migränepathophysiologie. Wir gehen heute davon aus, dass der Migränekopfschmerz zurückzuführen ist auf die Aktivierung der nozizeptiven Afferenzen des Nervus trigeminus, der das dichte Netzwerk der Meningen innerviert. Die von den Axonendigungen der C- und A(Delta)-Fasern bedingte Ausschüttung von Neuropeptiden und vasoaktiven Substanzen wie das CGRP, Stickstoff und Substanz P führt offenbar zu einer perivaskulären, "neurogenen" Entzündung der meningealen Blutgefäße. Die Zellkörper der pseudounipolaren Neurone liegen im Ganglion trigeminale; von hier laufen die Axone in die Peripherie zu den Blutgefäßen und zu den Meningen sowie nach zentral in den Hirnstamm und die Medulla oblongata zu den Kernen des Nervus trigeminus. Studien zeigen, dass insbesondere das CGRP bei der Aktivierung der trigemino-nozizeptiven Fasern eine zentrale Rolle einnimmt. So wurde bereits in frühen Studien eine Erhöhung des CGRP-Spiegels in der ipsilateralen Vena jugularis externa während akuter Migräneattacken eruiert (Goadsby et al., 1990). Erhöhte CGRP-Spiegel wurden

zudem sowohl bei episodischen als auch chronischen Migränepatient*innen im Plasma (Gallai et al., 1995; Reeber and Russo, 2009) sowie in der Tränenflüssigkeit beobachtet (Kamm et al., 2019). Dieses Wissen um die Bedeutung des CGRP in der Migränepathophysiologie führte schließlich dazu, dass eine Antikörperbehandlung entwickelt wurde, die auf den CGRP-Rezeptor abzielt und sich als wirksam bei der Vorbeugung von Migräneattacken erwies (Edvinsson et al., 2018; Overeem et al., 2022).

Welche Mechanismen aber letztlich zu einer primären Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems und damit zur Entstehung des Migränekopfschmerzes führen, ist bis dato nicht geklärt. Besonders diskutiert werden als zentraler Rhythmusgeber bzw. Generator von Migräneattacken Hirnstammareale (3.2.1) sowie der Hypothalamus (3.2.2), wengleich zahlreiche Bildgebungsstudien gezeigt haben, dass bei der Migräne ganze neuronale Netzwerke (3.2.3.) sowie funktionelle Konnektivitäten zwischen einer Vielzahl an kortikalen und subkortikalen Arealen (3.2.4.) verändert sind. Ob und welche dieser neuronalen Strukturen und Netzwerke bei Migränepatient*innen *per se* verändert bzw. gestört sind oder als Epiphänomen der Erkrankung zu betrachten sind, ist nicht geklärt.

2.2.1 Der Hirnstamm als Generator von Migräneattacken?

Mehrere bildgebende Studien haben eine migräne-spezifische Aktivität im Hirnstamm während der Kopfschmerzattacke im Vergleich zum interiktalen Intervall gezeigt (Shazia K. Afridi et al., 2005; S. K. Afridi et al., 2005; Bahra et al., 2001; Schulte and May, 2016; Weiller et al., 1995). Mittels PET konnte gezeigt werden, dass die erhöhte Aktivität in der Pons auch nach erfolgreicher symptomatischer Behandlung des akuten Kopfschmerzes mit Sumatriptan anhielt (Weiller et al., 1995). Es wurde daher intensiv diskutiert, dass diese Region eine ursächliche Rolle bei der Initiierung bzw. Aufrechterhaltung der Attacke spielt und wurde folglich als „Migränegenerator“ bezeichnet (Diener and May, 1996; May, 2017). Auch mittels fMRT konnten Dysfunktionen dieser Region beobachtet werden. So zeigten Migränepatient*innen prodromal und ikтал, verglichen mit interiktal, eine erhöhte funktionelle pontine Konnektivität zu limbischen Arealen (Schulte et al., 2020b). Iktal wurde bei Migränepatient*innen mit visueller Aura auch von einer erhöhten pontinen Konnektivität zum ipsilateralen primären somatosensorischen Kortex (inklusive somatotopes Areal des Kopfes) berichtet (Hougaard et al., 2017). Infolge von nitroglycerin-induzierten Kopfschmerzen zeigten Migränepatient*innen während der experimentellen prä-iktalen Phase ein Richtungswechsel der Konnektivitäten von positiv zu negativ zwischen dem Pons und limbischen Arealen; während des Kopfschmerzes hingegen zeigte sich eine negative pontine Konnektivität zu cingulären und frontalen Kortizes sowie positive pontine Konnektivitäten zu den cerebellären Tonsillen und der Medulla oblongata (Karsan et al., 2020).

Das anatomische Korrelat des sog. „Migränegenerators“ ist aufgrund der geringen Auflösung der fMRT für die sehr feinen Hirnstammkerne jedoch nicht klar. Da die veränderte Aktivität in der

Bildgebung dem dorsalen Pons zuzuordnen ist, wird u.a. eine Dysfunktion der hier lokalisierten Teile des absteigenden schmerz-regulierenden Netzwerks diskutiert: der Locus coeruleus, dorsale Raphe-Kerne und das periaquäduktale Grau (PAG). Möglicherweise sind Migräneattacken als Folge einer funktionellen Störung des endogenen Schmerzmodulationssystems zu sehen.

2.2.2 Der Hypothalamus als Rhythmusgeber von Migräneattacken?

Der Hypothalamus wird in der Literatur als wichtiger Akteur bei der Auslösung, Aufrechterhaltung und Remission von Migräneattacken intensiv diskutiert (Karsan and Goadsby, 2018; May and Burstein, 2019). Mit seinen ausgeprägten Faserverbindungen zu verschiedenen kortikalen und subkortikalen Hirnregionen (Burstein et al., 2015; Nosedá and Burstein, 2013) reguliert er endogene circadiane und circannuale Rhythmen und hält die innere Homöostase durch die Steuerung des endokrinen und autonomen Nervensystems aufrecht (Hastings et al., 2007; Holland et al., 2018).

Das klinische Bild der Migräne (wie oben beschrieben) deutet stark auf die hypothalamische Beteiligung an der Pathogenese der Erkrankung hin. In diesem Zusammenhang sind u.a. das zyklische Verhalten der Attacken, die Prodromalsymptome (Gähnen, Müdigkeit oder Stimmungsschwankungen), die autonomen Symptome während des Kopfschmerzes (Übelkeit und Erbrechen) sowie diverse Triggerfaktoren, die eine Attacke auslösen können (z.B. Hormone oder psycho-physiologischer Stress) zu nennen (Karsan and Goadsby, 2018; Pavlovic et al., 2014).

Mit der PET wurde erstmals von Denuelle et al. (Denuelle et al., 2007) ein erhöhter zerebraler Blutfluss beidseitig im Hypothalamus während spontaner Kopfschmerzattacken beobachtet. Andere Studien haben anstatt der natürlichen, spontanen Kopfschmerzattacken die Hirnaktivität während pharmakologisch - mittels Nitroglyceringabe - ausgelöster Kopfschmerzen bei Migränepatient*innen untersucht (S. K. Afridi et al., 2005; Maniyar et al., 2014). Hierbei zeigten Maniyar et al. (Maniyar et al., 2014) keine hypothalamischen Veränderungen während des getriggerten Kopfschmerzes, wohl aber während der präiktalen Phase - d.h. nach Gabe des Nitroglycerins aber vor Beginn des Kopfschmerzes. Andere Bildgebungsarbeiten untersuchten mittels fMRT die Hirnaktivität von Migränepatient*innen während trigeminal-nozizeptiver Stimulation (Schulte et al., 2020a; Schulte and May, 2016). In einem längsschnittlichen Studiendesign beobachteten Schulte et al. (Schulte et al., 2020a) so eine erhöhte Aktivität des Hypothalamus während schmerzhafter experimenteller Stimulation in den 48 Stunden vor Beginn der Kopfschmerzattacken, nicht aber während der Kopfschmerzattacken. Frühere fMRT-Studien, die dasselbe Studiendesign nutzten, fanden indes keine hypothalamischen Veränderungen während trigemino-nozizeptiver und olfaktorischer Stimulation weder in der Kopfschmerzphase (Stankewitz et al., 2011; Stankewitz and May, 2011) noch innerhalb der letzten 72 Stunden vor Beginn spontaner Kopfschmerzattacken (Stankewitz et al., 2011). Andere fMRT-Studien dieser Arbeitsgruppe untersuchten mit Hilfe dieses experimentellen Designs die neuronalen funktionellen Konnektivitäten von Migränepatient*innen. Veränderte hypothalamische Konnektivitäten fanden sich während der Kopfschmerzattacke bzw. während der prodromalen Phase

(Schulte et al., 2020b; Schulte and May, 2016). Hinweise auf eine veränderte prodromale hypothalamische funktionelle Konnektivität zeigt auch die Studie von Meylakh et al. (Meylakh et al., 2018).

2.2.3 Migräneattacken als Folge einer veränderten neuronalen Netzwerkarchitektur?

Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass zwar Veränderungen spezifischer Hirnareale bei Migränepatient*innen immer wieder beobachtet wurden (u.a. Hypothalamus und Pons), die Pathophysiologie der Migräne scheint jedoch deutlich komplexer zu sein. Diese ist offenbar nicht auf einzelne Regionen im Gehirn zurückzuführen; es scheinen vielmehr verschiedene Bereiche im Gehirn bzw. sogar ganze Netzwerke und deren Kommunikation bei Migränepatient*innen im Vergleich zu Gesunden gestört zu sein (Schwedt et al., 2015). Mittels “resting-state” fMRT konnte gezeigt werden, dass Migränepatient*innen eine veränderte intrinsische Netzwerkaktivität zeigen, insbesondere in somatosensorischen Netzwerken (Amin et al., 2016), im Salienz-, (Amin et al., 2016; Xue et al., 2012), im exekutiven Kontroll- (Coppola et al., 2019; Tessitore et al., 2015; Xue et al., 2012) und im dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk (Coppola et al., 2019; Niddam et al., 2016; Tessitore et al., 2015) sowie im sog. “Default-Mode” Netzwerk (Coppola et al., 2019, 2018). Eine solch globale Umstrukturierung der Netzwerkarchitektur im Gehirn von Migränepatient*innen geht wahrscheinlich mit ausgeprägten Veränderungen in multisensorischen Integrationsprozessen bei der Migräne einher, auf die neurophysiologische Studien hinweisen (u.a. durch eine fehlende interiktale Habituation und durch eine multisensorische Hypersensibilität) (Ambrosini et al., 2003). Es ist jedoch anzumerken, dass “resting-state”-Arbeiten bei der Migräne viele, sehr heterogene Veränderungen von Netzwerken bzw. Konnektivitäten zwischen Gehirnarealen fanden; die Reproduzierbarkeit fällt gering aus, spezifische Befunde für die Migräne zeigten sich bisher nicht (Skorobogatykh et al., 2019).

2.2.4 Migräneattacken als Folge dysfunktionaler Konnektivitäten zwischen Hirnarealen?

Es existiert eine Reihe von fMRT-Studien, die zeigen, dass Migränepatient*innen während und außerhalb des Kopfschmerzes Veränderungen der funktionellen Konnektivität zwischen unterschiedlichen Regionen des Gehirns aufweisen, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen (Chen et al., 2017; Hadjikhani et al., 2013; Lo Buono et al., 2017; Moulton et al., 2014; Skorobogatykh et al., 2019; Yuan et al., 2012) oder mit interiktalen Daten (Amin et al., 2018; Skorobogatykh et al., 2019). Die Datenlage hierzu ist jedoch heterogen und unübersichtlich und repräsentiert kein migräne-spezifisches Muster (Skorobogatykh et al., 2019). Anzumerken ist, dass fast alle Arbeiten zur Konnektivität bei Migräne querschnittliche Studiendesigns nutzten und Patient*innen während eines arbiträren Zeitpunktes im schmerzfreien Intervall untersuchten, ohne individuelle zyklische Schwankungen in Betracht zu ziehen. Eine einzelne longitudinale „resting-state“ fMRT-Arbeit

existiert indes, die eine stärkere funktionelle Konnektivität zwischen dem Nucleus accumbens und anderen limbischen Arealen (u.a. Amygdala und Hippocampus) sowie zur dorsalen Pons während der prodromalen Phase im Vergleich zum interiktalen Intervall zeigten konnte. Während spontaner Kopfschmerzattacken fand sich hingegen eine erhöhte Konnektivität zwischen dem Hypothalamus und der dorsalen Pons verglichen mit der interiktalen Phase (Schulte et al., 2020b).

2.3 Besondere Herausforderung bei der Erforschung der Migränepathophysiologie

Die Untersuchung der Migräneerkrankung stellt eine große logistische Herausforderung dar, insbesondere aufgrund der Unvorhersehbarkeit des Beginns der Kopfschmerzattacken. Zudem ist bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer*innen ein besonderer Fokus auf die Compliance der Migränepatient*innen von großer Bedeutung, da die Patient*innen während der Untersuchung in der Kopfschmerzattacke motiviert sein müssen, mit zum Teil starken Schmerzen und anderen beeinträchtigenden Symptomen in die Klinik zu kommen und dann über einen Zeitraum von etwa einer halben Stunde sehr ruhig liegen und einen gewissen Lärmpegel ertragen müssen. Die Gruppengröße der vorhandenen Bildgebungsstudien zur Migräne ist daher oft begrenzt (Schulte et al., 2020a; Schulte and May, 2016; Stankewitz et al., 2011; Stankewitz and May, 2011). Hinzu kommt, dass einige fMRT-Studien zwar spontane Kopfschmerzattacken untersuchten, den Migränepatient*innen aber - methodenbedingt - währenddessen zusätzlich externe Schmerzreize applizierten. Diese Arbeiten untersuchten demnach nicht den endogenen, natürlichen Migränekopfschmerz. Wieder andere Arbeiten (mittels PET) applizierten den Migränepatient*innen Nitroglycerin, um einen migräneartigen Kopfschmerz auszulösen. Auch hier ist anzumerken, dass nicht klar ist, ob es sich dabei um den "echten" Migränekopfschmerz handelt und um dieselben neuronalen Mechanismen, die einem spontanen Migränekopfschmerz zugrunde liegen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die meisten der bisher publizierten Arbeiten zur Migräne trotz des zyklischen Charakters der Migräneerkrankung, worauf u.a. die episodenhaften Kopfschmerzattacken und die Beteiligung des Hypothalamus als Rhythmusgeber hindeuten, ein querschnittliches Studiendesign nutzten. Längsschnittstudien, die notwendig wären, um die Zyklizität migränerelevanter Mechanismen im Gehirn zu erforschen, gibt es indes nur wenige. Diese existierenden longitudinalen Arbeiten weisen dabei die oben bereits beschriebenen Nachteile auf: eine externe Schmerzstimulation sowie eine geringe Gruppengröße (N=1 und N=7) (Schulte et al., 2020a; Schulte and May, 2016). Eine einzelne longitudinale Konnektivitätsstudie, die unter Verwendung von "resting-state" fMRT-Aufnahmen auf eine externe Stimulation verzichten konnte, weist indes den Nachteil auf, dass lediglich a priori definierte Gehirnregionen analysiert wurden, nicht aber die Konnektivität des gesamten Gehirns berücksichtigte. Zudem wurden hier die über den Migränezyklus hinweg erfassten Daten zu wenigen Messzeitpunkten zusammengefasst (interiktal, prodromal, iktal

und postdromal) und miteinander verglichen, nicht aber der Migränezyklus als Ganzes modelliert (Schulte et al., 2020b).

Die Limitationen der bisherigen Bildgebungsarbeiten mittels PET und fMRT liegen folglich in 1) der Verwendung eines querschnittlichen Studiendesigns ohne die Berücksichtigung von intra-individuellen Veränderungen, 2) einer geringen Stichprobengröße, 3) dem statistischen Vergleich von einzelnen Messzeitpunkten ohne die Berücksichtigung eines Zeitverlaufs (zumeist der Vergleich iktal mit einem arbiträren Messzeitpunkt außerhalb des Kopfschmerzes bzw. einzelne Studien mit einem Vergleich mehrerer Messzeitpunkte pro Patient*in (interiktal, prodromal, iktal bzw. postdromal) - alle aber ohne Modellierung des ganzen Migränezyklus 4) einer zusätzlichen externen Schmerzstimulation während der Messung der Hirnaktivität, 5) pharmakologisch ausgelöste Kopfschmerzen sowie 6) der Auswertung bzw. Darstellung ausschließlich a-priori definierter Areale.

2.4 Forschungsziel unserer Studie

Aufbauend auf den oben genannten Bildgebungsstudien zur Pathophysiologie der Migräne, war es das Ziel unserer ersten Studie (Publikationen 1-3), die Defizite bisheriger Studien mit Hilfe folgender Lösungen zu optimieren:

1. Longitudinales Studiendesign: Unter Nutzung eines längsschnittlichen Studiendesigns mit Messzeitpunkten über einen ganzen Migränezyklus sollte der Verlauf der Hirnaktivität abgebildet werden - beginnend mit der Messung während einer Kopfschmerzattacke und fortlaufend (alle 1-4 Tage, abhängig von der Attackenfrequenz) bis zur folgenden Kopfschmerzattacke. Die individuelle Messreihe endete, wenn die Patient*innen uns telefonisch benachrichtigten, dass eine erneute Kopfschmerzattacke folgte. Diese wurde nicht mehr untersucht.

2. Größere Stichprobe von Migränepatient*innen: Das Ziel war es, eine Gruppe von 20 Migränepatient*innen fortlaufend über einen Migränezyklus zu untersuchen, um die Modellierung eines Zeitverlaufs über alle Phasen der Migräne abbilden zu können.

Anmerkung: Aufgrund der besonderen Herausforderung unseres Studiendesigns (u.a. die Durchführung von Messungen unvorhergesehener Kopfschmerzattacken während der täglichen MRT-Routine in der Klinik sowie wiederholte Messungen während des Migränezyklus) ist es uns gelungen, komplette Messreihen von 12 Migränepatient*innen zu erfassen und in die Analyse einzuschließen. Drop-outs während begonnener Messreihen resultierten u.a. aus Hardware- oder Software-Störungen des Scanners, Zufallsbefunden (anatomische Anomalie und behandlungsbedürftige Mastoiditis), akuten Erkrankungen und der Einnahme von Schmerzmitteln z.B. aufgrund von Zahnschmerzen während der Messreihe.

3. Lineare Modellierung der Datenreihe über den Migränezyklus: Basierend auf bisherigen Forschungsarbeiten zur Migräne wurden zwei hypothetische Verlaufsformen der Hirnaktivität über das Migräneintervall definiert und anhand der erhobenen Messdaten überprüft. Grundlage dieser Modellierung sind v.a. elektrophysiologische Daten, die zeigten, dass Migränepatient*innen während des interiktalen Intervalls unfähig sind, auf repetitive Stimulation verschiedener sensorischer Reize zu habituierten, während sich dieses Verhalten kurz vor bzw. während des Migränekopfschmerzes normalisierte. Aufgrund dieses als eine Art "Reset-Mechanismus" der Hirnaktivität zu interpretierende Verhalten, das durch eine Migräneattacke erreicht wird, wurde von uns getestet, ob es Gehirnareale gibt, in denen die Aktivität/ Konnektivität diesem Verlauf folgt: d.h. ein linearer Anstieg (oder Abstieg) der Hirnaktivität/ Konnektivität über das schmerzfreie Intervall hinweg in Richtung der folgenden Attacke, einem Spitzenwert der Aktivität/ Konnektivität während der Prodromalphase und einem Abfall (oder Anstieg) während des Kopfschmerzes (=Verlaufsform 1; "Reset Modus"). Als zweiten hypothetischen Verlauf der Hirnaktivität/ Konnektivität wurde getestet, ob es Areale gibt, in denen die Aktivität/ Konnektivität über das schmerzfreie Intervall linear ansteigt (oder absteigt) und einen Spitzenwert während des Kopfschmerzes erreicht (=Verlaufsform 2; "Schmerz-Modus").

4. Endogene Hirnaktivität: Unser Fokus lag auf der Analyse der natürlichen und von außen (d.h. experimentell) unbeeinflussten Hirnaktivität/ Konnektivität. Auf eine externe, experimentelle sensorische (nozizeptive) Stimulation sollte damit unbedingt verzichtet werden. Für eine *direkte* und *absolute* Messung des kortikalen Blutflusses wurde eine relativ neue und innovative Methode, die "Arterial Spin Labelling" (ASL)-Technik verwendet. Diese Technik nutzt das Blut als körpereigenes Kontrastmittel, um den zerebralen Blutfluss als Marker für Hirnaktivität zu quantifizieren. Darüber hinaus wurde eine T2*-gewichtete Echo Planar Imaging (EPI) Sequenz verwendet, die den BOLD-Effekt nutzt. Die im Ruhezustand des Gehirns entstehenden spontanen kohärenten Fluktuationen des gemessenen BOLD-Signals wurden genutzt, um mittels sog. "resting-state"-fMRT (rs-fMRT) die funktionale Konnektivität zu erfassen.

5. Spontane Kopfschmerzattacken: Um die endogene Hirnaktivität/ Konnektivität auch während der Kopfschmerzattacke zu erfassen, wurden ausschließlich spontane, nicht-induzierte und pharmakologisch unbehandelte Migränekopfschmerzen untersucht. Alle Patient*innen erreichten während der Messung des Kopfschmerzes mindestens eine Stärke von "4" auf einer visuellen Analogskala mit den Endpunkten "0" = kein Schmerz bis "10" = maximal vorstellbarer Schmerz. Dieses Kriterium wurde im Vorfeld definiert.

6. Betrachtung der Hirnaktivität/ Konnektivität über das ganze Gehirn: Um die Gesamtheit der Prozesse im Gehirn über das Migräneintervall zu erfassen, war es unser Ziel, die Hirnaktivität und

Konnektivität über das ganze Gehirn darzustellen, ohne a-priori einzelne Regionen auszuwählen und damit potenziell wichtige Strukturen und deren Mitbeteiligung an der Pathogenese zu vernachlässigen.

In drei Publikationen (1-3) wurden die erhobenen Daten dieser Studie nach methodischen bzw. inhaltlichen Gesichtspunkten ausgewertet und veröffentlicht:

- Studie 1: Globale Perfusion als Marker der Hirnaktivität (ASL) und funktionelle Konnektivität des Hypothalamus (rs-fMRT) über den Migränezyklus
- Studie 2: Intrinsische Netzwerkaktivitäten über den Migränezyklus (rs-fMRT) (Anhang)
- Studie 3: Globale funktionelle Konnektivitäten des Gehirns über den Migränezyklus (rs-fMRT) (Anhang)

In der 4. Publikation wurde der limbisch-assoziierte emotionale Aspekt des Schmerzerlebens in den Fokus gerückt, indem in einer Gruppe von gesunden Studienteilnehmer*innen geprüft wurde, ob die kortikale Antwort auf tonische Schmerzreize enger mit der Bewertung der Intensität des Schmerzes (sensorisch-diskriminativ) oder mit der Bewertung der Unangenehmheit des Schmerzes (affektiv-motivational) zusammenhängt.

2.5 Publikationen

2.5.1 Studie 1 - Migraine Attacks as a Result of Hypothalamic Loss of Control

Hintergrund: Trotz intensiver Forschung ist die Pathophysiologie der Migräne bis dato unklar. Das physiologische Korrelat des Migränekopfschmerzes liegt offenbar in der Aktivität des trigemino-vaskulären Systems. Vermutet wird, dass die Aktivierung dieses Systems von zentralen Strukturen ausgeht. Es stellt sich jedoch die Frage, welche Mechanismen im Gehirn zu einer episodenhaft wiederkehrenden Aktivierung und damit zu den typischen Migräneattacken führen. In diesem Zusammenhang wurde insbesondere der Hypothalamus als Rhythmusgeber der Attacken intensiv diskutiert. Sowohl das klinische Bild der Migräne (Zyklizität der Attacken, autonome Symptome sowie diverse Triggerfaktoren) als auch Forschungsarbeiten deuten auf seine besondere Rolle bei der Generierung von Migräneattacken hin. So wurde mittels Bildgebungstechniken eine erhöhte Aktivität des Hypothalamus während bzw. kurz vor Beginn des Migränekopfschmerzes detektiert.

Der Nachteil bisheriger Arbeiten mittels PET und fMRT ist jedoch, dass diese vor allem querschnittliche Studiendesigns nutzten, die neuronale Aktivität während experimentell applizierter Schmerzreize erfassten, pharmakologisch-getriggerte Kopfschmerzen untersuchten, das

Migräneintervall als Ganzes nicht modellierten bzw. ausschließlich a-priori definierte Hirnareale betrachteten.

Studienziel: Das Ziel unserer Studie war es daher, die endogene, d.h. von außen unbeeinflusste, neuronale Aktivität bzw. Konnektivität und insbesondere die Rolle des Hypothalamus in einer Gruppe von Migränepatient*innen längsschnittlich über einen ganzen Migränezyklus zu untersuchen.

Methodik: Mittels fMRT, unter Verwendung von „resting-state“-Sequenzen sowie der ASL-Technik, wurden a) die zerebrale Perfusion sowie b) die hypothalamische Konnektivität im Verlauf eines Migränezyklus erfasst.

Zwölf episodische Migränepatient*innen mit und ohne Aura wurden in 82 Einzelmessungen während spontaner Kopfschmerzattacken und anschließend fortlaufend bis zur nächsten Attacke untersucht.

Ergebnisse: Unsere Daten zeigen signifikante zyklische Veränderungen hinsichtlich der neuronalen Perfusion in limbischen Regionen (Insel, Hippocampus und Nucleus accumbens): ihre Aktivität stieg über das schmerzfreie Intervall stetig an und erreichte das Maximum während des Migränekopfschmerzes. Gleichzeitig konnten wir beobachten, dass die Stärke der hypothalamischen Konnektivität zum limbischen System über das interiktale Intervall zunimmt, ihren Spitzenwert kurz vor der Kopfschmerzattacke (während der prodromalen Phase) erreicht und dann während des Kopfschmerzes wieder entkoppelt und auf ein niedriges Ausgangsniveau abfällt.

Interpretation: Die aktuellen Daten deuten auf die herausragende Rolle des Hypothalamus bei der Entstehung von Migräneattacken hin, die bereits vor Beginn des Kopfschmerzes in der prodromalen Phase ihren Anfang findet. Möglicherweise weisen Migränepatient*innen eine erhöhte Erregbarkeit von limbischen Neuronen auf, die das Gehirn besonders empfänglich machen für die verschiedenen, individuellen Migränetrigger. Es ist zu vermuten, dass der Hypothalamus - als Zeitgeber für interne biologische Prozesse - die limbische Aktivität kontrolliert bzw. moduliert. Unsere Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass die Migräneattacken letztlich das Resultat eines hypothalamischen Kontrollverlustes über das limbische System sind. Ein erhöhtes psycho-soziales Stresslevel könnte das Gehirn von Migränepatient*innen dabei besonders vulnerabel machen für Triggerfaktoren, die schließlich eine Migräneattacke auslösen.

Unsere Daten zeigen, dass die entscheidenden Veränderungen im Gehirn, die offenbar zu einer Attacke führen, bereits einige Zeit vor dem Kopfschmerz stattfinden und maßgeblich das limbische System betreffen. Therapeutische Interventionen (medikamentös aber auch psychologisch bzw. kognitiv-behavioral) sollten daher langfristig vor allem das limbische System stärken.

2.5.2 Studie 2 - Intrinsic Network Connectivity Reflects the Cyclic Trajectory of Migraine Attacks

Hintergrund: An der Pathogenese der Migräne sind offenbar verschiedene periphere sowie zentrale Strukturen beteiligt. Als Rhythmusgeber wird insbesondere der Hypothalamus diskutiert; Studien

zeigen jedoch, dass eine Vielzahl von Gehirnarealen und sogar ganze Netzwerke im Gehirn zu unterschiedlichen Zeitpunkten während des Migränezyklus verändert sind. So zeigen „resting-state“-fMRT-Arbeiten Veränderungen im Aufmerksamkeits-, Exekutiv-, „Default Mode“- , Salienz- sowie in somatosensorischen Netzwerken bei Migränepatient*innen zu unterschiedlichen Phasen des Migräneintervalls. Das klinische Bild der Migräne (z.B. die episodenhaft wiederkehrenden Kopfschmerzattacken und typische Migränetrigger, wie hormonelle Faktoren) aber auch Forschungsergebnisse (z.B. das sich ictal normalisierende sensorische Habitationsdefizit während der schmerzfreien Phase und hypothalamische Veränderungen kurz vor bzw. während des Kopfschmerzes) deuten dabei auf zyklische Veränderungen im Gehirn von Migränepatient*innen hin. Dennoch gibt es nur sehr wenige längsschnittliche Studien zur Erforschung der Pathophysiologie der Migräne. Eine longitudinale Arbeit zur Erfassung der Ruhennetzwerkaktivität bei Migränepatient*innen gibt es bis dato nicht.

Studienziel: Das Ziel unserer fMRT-Studie war es, die intrinsische Ruhennetzwerkaktivität in einer Gruppe von Migränepatient*innen längsschnittlich über einen ganzen Migränezyklus zu untersuchen. Basierend auf der aktuellen Literatur haben wir in der vorliegenden Studie das Augenmerk v.a. auf zyklische Veränderungen von sensorischen und limbischen Netzwerken sowie des Salienz-Netzwerkes gelegt.

Methodik: Mittels „resting-state“-fMRT wurde die intrinsische Ruhennetzwerkaktivität im Verlauf eines Migränezyklus erfasst.

Zwölf episodische Migränepatient*innen mit und ohne Aura wurden in 82 Einzelmessungen während spontaner Kopfschmerzattacken und anschließend fortlaufend bis zur nächsten Attacke untersucht. Basierend auf der Literatur, wurden von uns zwei hypothetische Zeitverläufe über das Migräneintervall geprüft: 1) ein linearer Anstieg (bzw. Abstieg) der Aktivität während des interiktalen Intervalls, einer maximalen Ausprägung in der prodromalen Phase und einem Abfall (bzw. Anstieg) der Aktivität während des Kopfschmerzes („reset“-Modus) und 2) ein linearer Anstieg (bzw. Abstieg) der Aktivität während des interiktalen Intervalls und einer maximalen Ausprägung während des Kopfschmerzes (Schmerz-Modus).

Ergebnisse: Unsere Daten zeigen migräne-zyklische Veränderungen in den hypothetisierten sensorischen Netzwerken (visuell, auditorisch und somato-sensorisch), in limbischen Netzwerken (thalamo-insulär und parahippocampal) sowie im Salienz-Netzwerk (vordere Insel sowie dorsales anteriores Cingulum). Darüber hinaus zeigten sich Dysfunktionen in weiteren kortikalen Netzwerken (z.B. im Exekutiv- und im „Default Mode“-Netzwerk) aber auch in subkortikalen Netzwerken. Fast alle diese intrinsischen Netzwerke folgten dem Verlauf eines linearen Anstiegs über das schmerzfreie Intervall mit einem Peak kurz vor Beginn des Kopfschmerzes und einem plötzlichen Abfall während des Kopfschmerzes.

Interpretation: Die von uns identifizierten neuronalen Netzwerke, die migräne-zyklische Veränderungen zeigen, sind mit zahlreichen kortikalen Funktionen assoziiert, die bei

Migränepatient*innen verändert sind. Hierzu gehören sensorische und limbische Dysfunktionen. Unsere Befunde zeigen, dass sich die Stärke der Netzwerkkopplung bereits im schmerzfreien Intervall beginnt sich zu verändern; sie steigt linear an bis kurz vor dem Kopfschmerz. Während des Kopfschmerzes findet dann offenbar eine Entkopplung statt. Möglicherweise spiegelt dieser Befund die Anstrengung des Gehirns von Migränepatient*innen wider, eine kohärente Netzwerkaktivität herzustellen. Tritt eine Überlastung ein, geht diese mit einer akuten Migräneattacke einher, d.h. mit Kopfschmerzen sowie sensorischen (u.a. Photo- und Phonophobie) und hypothalamisch-assoziierten autonomen Symptomen (u.a. Übelkeit und Erbrechen). Die Daten dieser Arbeit unterstreichen die Bedeutung von kognitiv-psychologischen Verfahren, wie u.a. das Neurofeedback aber auch ein gezieltes Stressmanagement, die trainiert werden sollten, um die neuronalen Veränderungen frühzeitig im Migränezyklus zu unterbinden, so dass die Generierung einer Attacke bestenfalls vermieden und langfristig die Attackenfrequenz verringert werden kann.

2.5.3 Studie 3 - Increased Functional Connectivity Characterises the Prodromal Phase of the Migraine Cycle.

Hintergrund: Die aktuelle Literatur zur Pathophysiologie der Migräne deutet darauf hin, dass eine Reihe von kortikalen und subkortikalen Strukturen involviert sind. Insbesondere in der vulnerablen Prodromalphase finden offenbar entscheidende Prozesse statt, die entscheiden, ob eine Kopfschmerzattacke ausgelöst wird. Eine veränderte funktionelle Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnarealen scheinen außerhalb und während der Attacke bei Migränepatient*innen verändert zu sein. Ob und in welcher Weise sich diese Konnektivitätsmuster über den Migränezyklus dynamisch verändern, wurde bisher nicht untersucht, vor allem, weil fast ausschließlich querschnittliche Studien genutzt wurden, die keine Aussage über die Zyklizität der Migräne machen können.

Studienziel: Das Ziel unserer längsschnittlichen fMRT Studie war es, die funktionellen Konnektivitäten über das ganze Gehirn in einer Gruppe von Migränepatient*innen über einen Migränezyklus zu untersuchen.

Methodik: Mittels „resting-state“ fMRT wurde die neuronale Aktivität im Verlauf eines Migränezyklus erfasst. Zwölf episodische Migränepatient*innen mit und ohne Aura wurden in 82 Einzelmessungen während spontaner Kopfschmerzattacken und anschließend fortlaufend bis zur nächsten Attacke untersucht. Basierend auf der Literatur zur Migräne, wurden von uns zwei hypothetische Zeitverläufe über das Migräneintervall geprüft: 1) ein linearer Anstieg (bzw. Abstieg) der Aktivität während des interiktalen Intervalls, einer maximalen Ausprägung während der prodromalen Phase und einem Abfall (bzw. Anstieg) der Aktivität während des Kopfschmerzes („Reset“-Modus) und 2) ein linearer Anstieg (bzw. Abstieg) der Aktivität während des interiktalen Intervalls und einer maximalen Ausprägung während des Kopfschmerzes (Schmerz-Modus).

Ergebnisse: Unsere Daten zeigen, dass die Stärke der Konnektivität zwischen einer Reihe von Arealen signifikant zunimmt, je näher die Attacke zeitlich bevorstand. Die am besten vernetzte Region ist die Insel mit ihren Subregionen. Während der prodromalen Phase konnten die stärksten Konnektivitäten zwischen der anterioren agrulären Insel und dem posterioren orbitofrontalen Kortex mit sensorischen, motorischen und cingulären Arealen detektiert werden. Die Stärke der Konnektivitäten fiel indes während des Kopfschmerzes wieder auf ein erniedrigtes Ausgangslevel ab.

Interpretation. Eine plötzliche Entkopplung insulärer Verbindungen und ein damit einhergehender fehlender insulär-modulierender Effekt auf die multi-sensorische Integration könnte mit der für die Migränepatient*innen typische sensorische Überempfindlichkeit einhergehen. Da der “Kippunkt” der Konnektivitätsstärke in der Prodromalphase liegt, könnte dies - in Analogie zu früheren elektrophysiologischen Arbeiten - darauf hindeuten, dass die ictale Kopfschmerzphase eine Art “Reset to Normal“-Funktion” innehat. Vermutlich als Schutzmechanismus könnte so eine sehr starke, nicht mehr regulierbare, kortikale Erregbarkeit wieder synchronisiert bzw. normalisiert werden. Ob die Beobachtung, dass speziell granuläre Rindengebiete (insulär, frontal) die stärksten zyklische Veränderungen der Konnektivität aufweisen, auf molekularer Ebene eine besondere Rolle spielt, sollte zukünftig gezielt eruiert werden.

2.5.4 Studie 4 - Pain and the emotional brain: pain-related cortical processes are better reflected by affective evaluation than by cognitive evaluation.

Hintergrund: Schmerzen lassen sich nicht direkt objektivieren bzw. messen, sondern erfordern die subjektive Einschätzung der Betroffenen. In den meisten Schmerzstudien aber auch im klinischen Setting wird hierfür häufig eine Skala verwendet, anhand derer die Studienteilnehmer*innen bzw. die Schmerzpatient*innen die Intensität, also die subjektive Stärke ihres Schmerzes evaluieren. Die Schmerzintensität stellt dabei am ehesten das Korrelat des sensorisch-diskriminativen Aspektes des Schmerzes dar, wohingegen der affektiv-motivationale Aspekt des Schmerzes wohl am ehesten durch die Frage nach der Unangenehmheit des Schmerzes Berücksichtigung findet. Ob sich beide Aspekte unterscheiden und welche von beiden stärker mit der Gehirnaktivität während der Schmerzempfindung korreliert, wurde bisher nicht untersucht.

Studienziel: Das Ziel unserer Arbeit war es, in einer Gruppe von gesunden Proband*innen zu untersuchen, ob die Gehirnaktivität stärker den sensorisch-diskriminativen oder den affektiv-motivationalen Aspekt des Schmerzerlebens widerspiegelt.

Methodik: Es wurden 20 Proband*innen tonische Kälteschmerzreize mittels Thermode am Unterarm verabreicht und gebeten, jeden dieser Reize auf einer visuellen Analogskala von 0 (“kein Schmerz”) bis 100 (“sehr starker Schmerz”) zu bewerten und zwar hinsichtlich folgender zwei Parameter: 1) Schmerzintensität und 2) Unangenehmheit. Wir haben nun in einem intra-individuellen Modell analysiert, ob die mit einem 7 tesla MRT erfassten funktionellen Gehirndaten stärker mit einem dieser Aspekte (Intensität oder Unangenehmheit) korreliert.

Ergebnisse: Die behaviouralen Rating-Daten verdeutlichen, dass beide Parameter (Unangenehmheit und Intensität des Schmerzes) hoch miteinander korrelieren. Trotzdem wurden 75% der Schmerzreize unterschiedlich bewertet, d.h. entweder als unangenehmer oder als intensiver. Die Bildgebungsdaten zeigen weiter, dass die schmerz-assoziierten Gehirnareale (u.a. bilaterale Insel, frontales Operculum, primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex) eine stärkere Korrelation mit der Bewertung der Unangenehmheit des Schmerzes zeigen, verglichen mit der Intensitätsbewertung des Schmerzes. Unter Einbezug unserer Vorarbeiten, die zeigen, dass eine stärkere tonische Schmerzempfindung einhergeht mit einer stärkeren Entkopplung kortikaler Netzwerkaktivität, deuten unsere Daten darauf hin, dass eine solche neuronale Entkopplung besser widerspiegelt wird von der Bewertung der Unangenehmheit als von der Intensität des Schmerzerlebens.

Interpretation: Unsere Daten deuten darauf hin, dass der affektiv-motivationale Aspekt des Schmerzerlebens tonischer Schmerzreize tiefer verankert ist im Gehirn als der sensorisch-diskriminative Aspekt. Wir vermuten, dass die Bewertung der Unangenehmheit des Schmerzes, für die v.a. limbische Schaltkreise verantwortlich sind, zeitlich früher stattfinden, als die Bewertung der Schmerzintensität als bewusster, kognitiver Prozess in neokortikalen Verschaltungen. Zukünftige Studien sollten klären, ob unser Ergebnis auch auf chronische oder episodische Schmerzerkrankungen, wie auf die Migräne, zutrifft. Auch hier lässt sich vermuten, dass limbische Schaltkreise das Schmerzerleben besser widerspiegeln, da chronifizierter bzw. immer wiederkehrender aversiver Input möglicherweise zu einer funktionellen und strukturellen Umstrukturierung besonders der impliziten Gedächtnisschleifen führt.

2.6 Diskussion

Die Besonderheit der Migräne liegt in ihrem zyklischen Charakter; Migräneattacken verlaufen in episodenhaft wiederkehrenden Phasen mit einer Varietät an sensorischen, vegetativen und psychischen Symptomen. Der Kopfschmerz ist oft das dominierende Symptom, bei Weitem jedoch nicht das einzige. Die aktuelle Studienlage deutet insbesondere auf die Rolle des Hypothalamus als Rhythmusgeber der Attacken hin. Längsschnittliche Studien, die Aufschluss geben könnten über zyklische Veränderungen im Gehirn, die vor und während der Generierung von Attacken auftreten, gibt es jedoch nur sehr wenige. Die meisten neurowissenschaftlichen Studien zur Migräne nutzten querschnittliche Designs; der Vergleich von Messdaten während des Kopfschmerzes mit einem arbiträren Messzeitpunkte außerhalb der Attacke ist jedoch nicht aussagekräftig, um den pathophysiologischen Mechanismen der Migräne als zyklische Erkrankung auf dem Grund zu gehen. Ein weiterer Kritikpunkt bisheriger fMRT-Arbeiten zur Migräne, die sich auf das BOLD-Signal stützen, ist die externe Schmerzstimulation während der Messung der Hirnaktivität, die methodenbedingt erforderlich ist. Physiologisch werden hierbei möglicherweise andere Mechanismen untersucht als die natürlich schwankende Gehirnaktivität von Migränepatient*innen (ohne externe

Stimulation). Es ist letztlich nicht klar, welche Aussagekraft diese Ergebnisse für die Pathophysiologie der Migräne haben. Eine weitere Limitation der Migränerforschung betrifft einige PET-Arbeiten, die keine spontanen, sondern pharmakologisch getriggerte Kopfschmerzattacken untersuchten, was der Unvorhersehbarkeit und der damit einhergehenden besonderen Herausforderung an die Messungen von Migräneattacken geschuldet ist. Ob den getriggerten und natürlichen Attacken jedoch dieselben Mechanismen zugrunde liegen, ist nicht klar. Zudem tragen auch diese Studien der Zyklizität der Migräne keine Rechnung.

Das Ziel unserer longitudinalen Forschungsarbeit (Publikationen 1-3) war es nun, die Rhythmik der endogenen (d.h. von außen unbeeinflussten) Prozesse im Gehirn in einer Gruppe von episodischen Migränepatient*innen über einen ganzen Migränezyklus hinweg zu untersuchen. Die Besonderheit unserer Studie lag in der Fragestellung nach intra-individuellen Veränderungen über die Zeit eines Migränezyklus. Im Fokus unserer Arbeit stand damit also - im Gegensatz zu früheren Arbeiten - weder der Vergleich zwischen Migränepatient*innen und gesunden Kontrollpersonen noch der Vergleich von Migränepatient*innen zu unterschiedlichen Zeitpunkten während des Migräneintervalls (z.B. ikтал versus interikтал), sondern explizit die Frage nach zyklischen Veränderungen im Gehirn innerhalb der einzelnen Patient*innen. Beginnend mit der Messung während einer spontanen und unbehandelten Kopfschmerzattacke wurden alle 1-3 Tage Untersuchungen bis zur folgenden Kopfschmerzattacke durchgeführt. Anders als frühere Arbeiten nutzten wir die fMRT basierte ASL-Technik sowie "resting-state"-Sequenzen, die es ermöglichen, die Aktivität im Gehirn ohne eine experimentelle Schmerzstimulation zu erfassen. Im Einzelnen wurde die Zyklizität der folgende Aspekte untersucht: 1) die Perfusion als Marker der Gehirnaktivität, 2) hypothalamische Konnektivitäten, 3) intrinsische Netzwerk-Konnektivitäten sowie 4) globale funktionelle Konnektivitäten über das ganze Gehirn.

Basierend auf der aktuellen Literatur zur Migränepathophysiologie wurden zwei hypothetische Zeitverläufe der neuronalen Parameter über das Migräneintervall geprüft: Verlaufsform 1: ein linearer Anstieg (oder Abstieg) der Hirnaktivität und Konnektivität über das schmerzfreie Intervall hinweg mit einem *Spitzenwert in der prodromalen Phase* (kurz vor Beginn des Kopfschmerzes) und einem Abfall (oder Anstieg) während des Kopfschmerzes ("Reset-Modus") und Verlaufsform 2: ein linearer Anstieg (oder Abstieg) der Aktivität und Konnektivität über das schmerzfreie Intervall hinweg mit einem *Spitzenwert während des Kopfschmerzes* und einem anschließenden Abfall (oder Anstieg) postdromal, am Tag nach dem Kopfschmerz ("Schmerz-Modus").

Perfusion. Zyklische Veränderungen der Perfusion fanden sich in limbischen Arealen, wie der Insel, dem Hippocampus und dem Nucleus accumbens. Diese Strukturen folgten der Verlaufsform 2 ("Schmerz-Modus") mit einer Spitzenaktivität in der Kopfschmerzphase. Dieser Befund spiegelt

vermutlich eine stetig zunehmende Empfindlichkeit des Gehirns von Migränepatient*innen über das Migräneintervall gegenüber sensorischen Reizen wider (Peng and May, 2019). Das limbische System, das u.a. involviert ist an der Emotions- und Stressregulation (Franklin et al., 2012) sowie an Lern- und Gedächtnisprozessen (Catani et al., 2013) gilt als Vermittler zwischen autonomen Reaktionen und der kognitiven Bewertung eingehender aversiver sensorischer Reize (Wager et al., 2008; Wilcox et al., 2016). Sowohl klinische Beobachtungen (Blau, 1980) als auch wissenschaftliche Untersuchungen (Karsan and Goadsby, 2018) deuten darauf hin, dass die Verarbeitung sensorischer Reize bei Migränepatient*innen beeinträchtigt ist, insbesondere während der Kopfschmerzattacke, aber auch während des interiktalen Intervalls (Peng and May, 2019). Eine Dysfunktion des limbischen Systems bei Migränepatient*innen ist wegen dessen Rolle bei der Integration von Reizmodalitäten wahrscheinlich mitverantwortlich für die Manifestation einer Attacke mit ihren vielfältigen sensorischen und vegetativen Symptomen (Liu et al., 2018; Maizels et al., 2012).

Hypothalamische Konnektivität. Die Stärke der hypothalamischen Konnektivität folgte der Verlaufsform 2 ("Reset-Modus") und erreichte damit ihren Spitzenwert in der prodromalen Phase und zeigte einen anschließenden Abfall auf ein niedriges Ausgangsniveau. Der Hypothalamus steuert das autonome und das endokrine System und reguliert das hämostatische Gleichgewicht (Hastings et al., 2007; Holland et al., 2018). Diese Funktionen stehen in engem Zusammenhang mit den Symptomen während der Attacken (Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Polyurie) und den von Migränepatient*innen angegebenen Triggerfaktoren, wie u.a. Veränderungen des Hormonstatus (einschließlich der Menstruation), ein veränderter Schlaf-Wach-Rhythmus oder das Auslassen einer Mahlzeit (Pavlovic et al., 2014). Eine immer stärker werdende Konnektivität zwischen dem Hypothalamus und den limbischen Arealen während des schmerzfreien Intervalls spiegelt vermutlich die zunehmende Anstrengung des Hypothalamus wider, die limbischen Areale zu orchestrieren und die externen und internen Reize zu integrieren. Findet kein ausreichender hemmend-regulierender Einfluss auf die zunehmende limbische Erregbarkeit statt, kommt es möglicherweise zu einer sensorischen Überlastung des Gehirns bei Migränepatient*innen, die schließlich in der Migräneattacke mündet und dann erst wieder "zurückgesetzt" wird. Die Migräneattacke ist daher möglicherweise das Ergebnis eines hypothalamischen Kontrollverlustes über das limbische System.

Netzwerkaktivität. Zyklische Netzwerkveränderungen wurden sowohl in kortikalen als auch in subkortikalen Netzwerken detektiert. So folgte die Aktivität in Arealen innerhalb sensorischer (visueller, auditiver und somatosensorischer) und limbischer Netzwerke (thalamo-insulär und parahippocampal) aber auch im Saliennetzwerk (anteriore Insel und dorsaler anteriorer cingulärer Cortex) der Verlaufsform 1 ("Reset-Modus"). Die Spitzenwerte der Aktivitäten lagen damit in der prodromalen Phase; während zum Zeitpunkt des Kopfschmerzes bereits ein niedriges Ausgangslevel erreicht war. Die veränderten Netzwerke, in denen sensorische Areale sowie limbische und

thalamische Regelkreise verändert sind und von der Nähe zur Attacke abhängen, spiegeln wahrscheinlich die Vielfalt der migräne-assoziierten physiologischen (sensorischen und autonomen) aber auch die psychologischen Symptome, insbesondere prodromal, wider (Pavlovic et al., 2014; Peng and May, 2019). Dass die entscheidenden Veränderungen innerhalb intrinsischer Netzwerke bereits im schmerzfreien Intervall der Migräne beginnen und Richtung nahender Attacke zunehmen, könnte darauf hindeuten, dass die Mechanismen, die eine Netzwerkintegrität aufrechterhalten und damit eine neuronale Balance gewährleisten, allmählich überlastet sind und schließlich versagen, was mit dazu beitragen könnte, dass eine Migräneattacke ausgelöst wird.

Globale funktionelle Konnektivitäten. Zyklische Veränderungen der funktionellen Konnektivitäten bei der Migräne konnten zwischen einer Reihe von kortikalen und subkortikalen Arealen detektiert werden. All diese veränderten Konnektivitäten folgten dabei der Verlaufsform 1 (“Reset-Modus”) mit der stärksten Konnektivität in der Prodromalphase und einem anschließendem Abfall. Während des Kopfschmerzes hingegen zeigten sich wieder niedrige Konnektivitätsstärken, d.h. eine funktionelle Entkopplung dieser Areale. Die am besten (d.h. mit den meisten anderen Bereichen) vernetzte Region war die Insel mit ihren Subregionen. Dabei zeigte die anteriore agranuläre Insel sowie der posteriore orbitofrontale Kortex ausgeprägte Konnektivitäten mit sensorischen, motorischen und cingulären Arealen. Dass nicht nur einzelne, sondern viele Areale mit unterschiedlichen Funktionen über den Migränezyklus charakteristische Veränderungen zeigen, spiegelt sicher die Komplexität der Migräne wider; pathophysiologisch scheinen offenbar weit mehr Regionen im Gehirn involviert zu sein als die in der Literatur am häufigsten diskutierten hypothalamischen (Alstadhaug, 2009; Schulte et al., 2020a) und pontinen Strukturen (S. K. Afridi et al., 2005; Schulte and May, 2017).

Interpretation der Befunde zur Zyklizität der Migräne im Gesamtbild

All die von uns in unserer longitudinalen Forschungsarbeit zu Migräne erhobenen neuronalen Parameter (Perfusion, Netzwerkaktivität, hypothalamische und globale Konnektivitäten) zeigen signifikante Veränderungen über den Migränezyklus hinweg. Dabei folgte die Perfusion in den limbischen Arealen der Verlaufsform 1 (“Schmerz-Modus”) mit einer Spitzenaktivität während des Kopfschmerzes. Alle Konnektivitäts-Parameter zeigten ihre dominierenden Veränderungen hingegen in der Verlaufsform 2 (“Reset-Modus”) mit einer Spitzenaktivität in der prodromalen Phase.

Interessant ist insbesondere die zunehmende hypothalamische Konnektivität zum limbischen System, die ihren “Kippunkt” mit Spitzenwerten während der Prodromalphase erreicht. Findet vorher keine Entlastung bzw. Entspannung der neuronalen Veränderungen statt, mündet dies wahrscheinlich in einer Migräneattacke. Da zum Zeitpunkt des Kopfschmerzes bereits wieder niedrige hypothalamische Konnektivitäten zum limbischen System detektiert wurden, könnte dieser Befund - in Analogie zu früheren neurophysiologischen Arbeiten - als eine Art “reset to normal“-Funktion der Kopfschmerzattacke interpretiert werden. Während die Kopfschmerzattacke durch eine sensorische

und vegetative Übererregbarkeit bzw. Dysregulation mit entsprechenden Symptomen gekennzeichnet ist, normalisieren sich vermutlich zu diesem Zeitpunkt des Kopfschmerzes entsprechende hypothalamische Verbindungsmuster.

Entscheidend bei all den oben beschriebenen zyklischen Veränderungen ist, dass sie bereits Tage vor dem Kopfschmerz beginnen. Die pathologischen Prozesse, die eine Attacke generieren, finden damit lange vor dem Kopfschmerz statt, was therapeutisch unbedingt genutzt werden sollte. Interventionen, die das Potenzial haben, eine Attacke zu verhindern oder allgemein die Attackenfrequenz zu reduzieren, sollten damit bereits frühzeitig im Migräneintervall zum Einsatz kommen. Hierzu gehören nicht nur pharmakologische Therapien, sondern insbesondere auch die auf Selbstwirksamkeit und Coping setzenden kognitiv-behavioralen Strategien, aber auch Entspannungstechniken und das Biofeedback.

In einer weiteren Arbeit (Publikation 4) wurde der Frage nachgegangen, ob die Bewertung der *Intensität* oder die Bewertung der *Unangenehmheit* des Schmerzes enger mit der neuronalen Verarbeitung von Schmerzen verbunden ist. Das Korrelat dieser Parameter stellt am ehesten der sensorisch-diskriminative bzw. der affektiv-emotionale Aspekt des Schmerzerlebens dar (Kunz et al., 2012; Perlman et al., 2010). Obwohl beide Aspekte zunächst augenscheinlich eng miteinander verbunden sind, werden diese in zum Teil unterschiedlichen neuronalen Arealen und Netzwerken verarbeitet und stellen für den Organismus unterschiedliche Informationen über den noxischen Input bereit, um adäquat zu reagieren (Melzack, 1999; Treede et al., 1999).

Im klinischen Setting, so auch in der neurologischen und psychologischen Diagnostik der Migräneerkrankung, stellt die Erfassung der Schmerzintensität auf einer visuellen Analogskala ein etabliertes Instrument dar, um das rein subjektive Schmerzerleben für Behandler*innen und Patient*innen zu objektivieren. Auch der Therapieerfolg wird anhand einer solchen Skala gemessen. Ebenfalls wird der applizierte oder endogene Schmerz in der Schmerzforschung typischerweise durch solche Intensitätskalen "messbar" gemacht. Es gibt hingegen nur wenige Studien, die nicht nur die Intensität, sondern auch die Unangenehmheit des Schmerzes in den Blick genommen haben (Coghill et al., 1999; Hofbauer et al., 2001). Unsere Studie ist nun die erste Bildgebungsarbeit, die beide Aspekte infolge eines tonischen Schmerzreizes erfasst und miteinander verglichen hat. Die zunächst an gesunden Studienteilnehmer*innen durchgeführte Studie zeigt, dass die Unangenehmheit des Schmerzes sehr viel enger gekoppelt ist an die kortikale Verarbeitung von tonischen Schmerzreizen als die Intensität. Sowohl die Gehirnareale, die positiv (u.a. Insel, Operculum, präfrontale Areale, primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex) als auch negativ (u.a. cuneal und precuneal) mit der Schmerzverarbeitung korrelieren, werden sehr viel besser von der Bewertung der Unangenehmheit des Schmerzes widerspiegelt. Unter Einbezug unserer Vorarbeit (Mayr et al., 2022; Schulz et al., 2020), die zeigen, dass eine stärkere tonische Schmerzempfindung einhergeht mit einer globalen stärkeren Entkopplung kortikaler Gehirnareale, deuten unsere Daten zudem darauf hin,

dass eine solche neuronale Entkopplung besser widergespiegelt wird von der Bewertung der Unangenehmheit als von der Intensität des Schmerzerlebens.

Die Bewertung der Unangenehmheit als affektiv-motivationaler Aspekt des Schmerzerlebens korrespondiert vermutlich eng mit der neuronalen Verschaltung in limbischen Schaltkreisen. Wir gehen davon aus, dass nozizeptive Reize in diesen limbischen Strukturen zeitlich eher verarbeitet werden, als die rein sensorisch-diskriminativen Informationen über den Schmerz, die zunächst über den Thalamus verschaltet werden. Im Gegensatz dazu findet die Bewertung der Intensität als bewusster kognitiver Prozess vermutlich später in höher entwickelten neokortikalen Verschaltungen statt. Zukünftige Studien sollten klären, ob unser Ergebnis auch auf chronische oder episodische Schmerzerkrankungen, wie auf die Migräne, zutrifft. Unter Betrachtung unserer Vorarbeiten (Publikationen 1-3), die zeigen, dass insbesondere limbische Areale wie der Hippocampus, der Nucleus accumbens und die Insel bei der Generierung von Migräneattacken eine herausragende Rolle spielen, ist eine tiefere Verwurzelung einer limbisch-assoziierten Schmerzbewertung durchaus denkbar. Möglicherweise wird ein chronifizierter Schmerz bzw. ein immer wiederkehrender Schmerz irgendwann entkoppelt vom sensorisch-diskriminativen Netzwerk, weil die dem Organismus darüber zur Verfügung stehenden Informationen weniger relevant werden, wenn der Schmerz seine biologische Warnfunktion verliert. Eine neuronale strukturelle und funktionelle Umstrukturierung, besonders der impliziten Gedächtnisschleifen als Teil des Schmerzgedächtnisses könnte indes höhere Wertigkeit und einen effektiveren Zugriff erlangen. All dies sind aktuell noch Spekulationen; die Relevanz der Bewertung der Unangenehmheit des Schmerzerlebens mit ihrer neuronalen Verschaltung bei Migränepatient*innen soll Gegenstand zukünftiger Studien unserer Arbeitsgruppe sein.

Ausblick

Die hier vorliegende Migränestudie gehört zu den ersten neurowissenschaftlichen Arbeiten, die die Zyklizität der Migräneerkrankung betrachten. Zukünftig ist es jedoch indiziert, die Reliabilität und Validität unserer Forschungsergebnisse zu prüfen. Insbesondere sollte ein größeres Kollektiv von Migränepatient*innen eingeschlossen und eine noch engmaschigere Untersuchung durchgeführt werden, die sich auf mehrere Migränezyklen erstreckt. Da nicht klar ist, ob der Migräne mit und der Migräne ohne Aura dieselben pathophysiologischen Mechanismen zugrunde liegen, sollten beide Subtypen mit suffizienter Fallzahl analysiert und verglichen werden. In unserer Studie haben wir - basierend auf früheren Arbeiten zur Migräne - zwei lineare Zeitverläufe der Aktivität und Konnektivität im Gehirn geprüft. Denkbar sind jedoch auch andere Verläufe der Gehirnaktivität über das Migräneintervall (z.B. sigmoidal oder nicht-linear). Möglicherweise folgen sogar verschiedene Regionen im Gehirn verschiedenen Verläufen; diese Aspekte gilt es zu prüfen. Auch sollten weitere Arbeiten klären, ob die von uns detektierten Veränderungen (u.a. im Hypothalamus und im limbischen System) während eines jeden Migränezyklus identisch sind oder ob intra-individuelle Unterschiede zwischen den verschiedenen Migränezyklen existieren. Da die Migräne eine komplexe und klinisch

heterogene Erkrankung ist, die Patient*innen einschließt mit unterschiedlichsten Symptomkonstellationen und individuellen Triggerfaktoren, die zudem sehr unterschiedlich auf therapeutische (inklusive pharmakologische) Interventionen ansprechen, sollte der Fokus zukünftiger Studien verstärkt auf der Betrachtung individueller Signaturen im Gehirn über den Migränezyklus liegen. Nur so wird es zukünftig möglich sein, effektive Therapieansätze für Migränepatient*innen im Sinne eines individualisierten, patientenzentrierten Konzeptes zu entwickeln.

3. Zusammenfassung

Die in die vorliegende Dissertation einfließenden Publikationen befassen sich mit der Untersuchung der Zyklizität der Migräne (Publikationen 1-3) sowie mit dem affektiv-motivationalen Aspekt der Schmerzverarbeitung (Publikation 4).

Die Migräne ist mit einer Prävalenz von 12% eine der häufigsten Erkrankungen weltweit. Die Pathophysiologie der Erkrankung ist indes weiter unklar; beteiligt sind neben dem trigemino-vaskulären System offenbar verschiedene kortikale und subkortikale Strukturen.

Die Besonderheit der Migräne liegt in ihrer Zyklizität und der Vielfalt an Symptomen. Klinisch zeigen sich wiederkehrende Kopfschmerzattacken oft als das dominierende Symptom; die Migräne ist jedoch weit mehr als „nur“ der Kopfschmerz. So leiden Patient*innen unter sensorischen, autonomen und psychischen Symptomen; außerdem gibt es diverse externe und interne Triggerfaktoren, die eine Migräneattacke auslösen können. Typische Migräneattacken dauern dabei bis zu 48 Stunden und erfassen bis zu vier Phasen: 1) Prodromalphase, 2) Auraphase, 3) Kopfschmerzphase und 4) Postdromalphase. Zwischen den Attacken liegt die interiktale Phase. Der Aspekt der Zyklizität der Migräne wurde bisher nur in wenigen neurowissenschaftlichen Studien beleuchtet. Diese Arbeiten deuten auf die besondere Rolle des Hypothalamus als Rhythmusgeber für Migräneattacken hin. Limitationen bisheriger Arbeiten zur Migräne betreffen die Verwendung querschnittlicher Studiendesigns, die Messung der Hirnaktivität während externer Schmerzstimulation sowie die Messung pharmakologisch getriggelter Kopfschmerzen. Die wenigen längsschnittlichen Arbeiten, die die Migräne mittels Bildgebungstechniken untersuchten, verglichen indes verschiedene Zeitpunkte miteinander (prodromal, ikтал, postdromal und interiktal) ohne die Dynamik über das ganze Migräneintervall zu modellieren. Des Weiteren fokussierten diese Arbeiten auf a-priori definierte Gehirnareale, ohne die Aktivität bzw. Konnektivität über alle Bereiche des Gehirns zu berücksichtigen.

Das Ziel unserer Forschungsarbeit (Publikationen 1-3) war es nun, unter Verwendung eines longitudinalen Studiendesigns, die Zyklizität der endogenen (d.h. experimentell unbeeinflussten) Hirnprozesse bei der Migräne über einen ganzen Migränezyklus zu erfassen. Beginnend mit der Messung während einer spontanen Kopfschmerzattacke folgten engmaschige Messungen (alle 1-3 Tage) bis zur Folgeattacke. Mittels fMRT-basierter arterial spin labelling (ASL)-Technik sowie „resting-state“-Sequenzen wurden die folgenden Parameter erfasst: 1) globale Perfusion als Marker der Hirnaktivität, 2) hypothalamische Konnektivitäten, 3) Netzwerk-Konnektivitäten sowie 4) globale funktionelle Konnektivitäten über das ganze Gehirn.

All die von uns erhobenen Parameter zeigten signifikante Veränderungen über den Migränezyklus. Dabei folgte die Perfusion (1) dem Zeitverlauf 2 („Schmerz-Modus“): die Aktivität in limbischen Arealen (Insel, Hippocampus und Nucleus accumbens) stieg linear während des schmerzfreien

Intervalls an und erreichte ihr Maximum während der Kopfschmerzattacke. Erst danach (in der postdromalen Phase; ein Tag nach dem Kopfschmerz) folgte ein Abfall der Aktivität auf ein niedriges Ausgangslevel. Im Gegensatz dazu folgten die dominierenden Veränderungen der Konnektivitäts-Parameter (hypothalamische, globale und Netzwerk-Konnektivität) dem Zeitverlauf 1 („Reset-Modus“): so nahm die Stärke der hypothalamischen Konnektivität (2) zu limbischen Arealen linear über das schmerzfreie Intervall zu, erreichte ihr Maximum in der Prodromalphase und fiel dann ab. Während des Kopfschmerzes zeigte sich eine niedrige Konnektivität bzw. eine Entkopplung. Diesem Verlauf folgten auch die globalen funktionellen Konnektivitäten (3) zwischen der anterioren agranulären Insel und dem orbitofrontalen Kortex zu sensorischen, motorischen und limbischen Arealen sowie die Netzwerk-Aktivitäten (4) in sensorischen und limbischen Netzwerken sowie im Salienznetzwerk.

Der zentrale Befund unserer Arbeiten (Publikationen 1-3) ist, dass die entscheidenden neuronalen Prozesse, die einer Migräneattacke vorausgehen, bereits vor dem Kopfschmerz stattfinden. In der Prodromalphase erreichten die Konnektivitätsstärken ihre Spitzenwerte und fielen im Anschluss auf ein niedriges Level ab (während des Kopfschmerzes). Diese Beobachtung ist ein weiterer Hinweis dafür, dass die Prodromalphase die vulnerable Phase ist, in der eine Art „Kipppunkt“ erreicht wird. Gelingt es bis hierher nicht, eine Entlastung bzw. Entspannung neuronaler Prozesse herzustellen, mündet dieser Umstand möglicherweise in einer Attacke. In Analogie zu früheren neurophysiologischen Arbeiten könnten unsere Ergebnisse auf eine Art „Reset to Normal“-Funktion der Kopfschmerzattacke hinweisen. Dass die neuronalen Veränderungen (v.a. hypothalamischer und limbischer Areale) bereits Tage vor dem Kopfschmerz beginnen, unterstreicht die Bedeutung von Therapien, die in einer frühen Phase des Migränezyklus Anwendung finden und insbesondere auf die Stärkung von Selbstwirksamkeit und Coping abzielen sollten, um die Attackenfrequenz effektiv und nachhaltig zu reduzieren.

In einer weiteren Arbeit (Publikation 4) wurde eruiert, ob die Bewertung der *Intensität* oder die Bewertung der *Unangenehmheit* des Schmerzes enger mit der neuronalen Verarbeitung von Schmerzen verbunden ist. Das Korrelat dieser Parameter stellt am ehesten der sensorisch-diskriminative bzw. der affektiv-emotionale Aspekt des Schmerzerlebens dar (Kunz et al., 2012; Perlman et al., 2010). Im klinischen Setting stellt die Erfassung der Schmerzintensität auf einer visuellen Skala ein etabliertes Instrument dar, um das rein subjektive Schmerzerleben zu objektivieren. Auch Forschungsarbeiten nutzen diese Skalen, um den Schmerz „messbar“ zu machen. Unsere Studie ist nun die erste Bildgebungsarbeit, die beide Aspekte infolge eines tonischen Schmerzreizes erfasst und miteinander verglichen hat. Wir konnten zeigen, dass die Unangenehmheit des Schmerzes sehr viel enger gekoppelt ist an die kortikale Verarbeitung von tonischen Schmerzreizen in einer Gruppe von gesunden Studienteilnehmer*innen als die Intensität des Schmerzes. Sowohl die Gehirnareale, die positiv als auch negativ mit der Schmerzverarbeitung

korrelieren, werden sehr viel besser von der Bewertung der Unangenehmheit des Schmerzes wiedergespiegelt. Zukünftige Studien sollten klären, ob unser Ergebnis auch auf chronische oder episodische Schmerzerkrankungen, wie auf die Migräne, übertragbar ist. Unter Einbezug unserer Vorarbeit deuten unsere Daten zudem darauf hin, dass eine bei stärkerer Schmerzempfindung auftretende globale neuronale Entkopplung von Gehirnarealen ebenfalls besser wiedergespiegelt wird von der Bewertung der Unangenehmheit des Schmerzerlebens. In Analogie zu unseren erstgenannten Arbeiten zur Migräne (Publikationen 1-4), die eine zyklische Dysfunktion limbischer Areale zeigt, ist eine tiefe Verwurzelung und ein früher Zugriff auf limbisch-assoziierte Schmerz Aspekte auch bei der Migräne denkbar. Diese Hypothese soll Gegenstand zukünftiger Studien unserer Arbeitsgruppe sein.

4. Abstract

The publications incorporated into the present dissertation deal with the investigation of the cyclic nature of migraine (Publications 1-3) as well as the affective-motivational aspect of pain processing (Publication 4).

Migraine is one of the most common diseases worldwide as indicated by a prevalence of 12%. Despite the high impact on patients well-being and public costs, the pathophysiology of the disease has yet to be understood. So far, research has largely focussed on the trigeminovascular system but various cortical and subcortical structures have been shown to be involved, too.

A major characteristic of migraine is its cyclic nature of recurrent headache attacks, which is accompanied by a variety of sensory, autonomic and psychological symptoms. Several external and internal trigger factors that can precede and initiate a migraine attack. Typical migraine attacks last up to 48 hours and include up to four phases: 1) prodromal phase, 2) aura phase, 3) headache phase and 4) postdrome phase. The interictal phase is defined as the period between attacks.

Neuroimaging studies point to the special role of the hypothalamus as a rhythm generator for migraine attacks. However, the number of neuroscientific studies specifically investigating the cyclicity of migraine is scarce. In addition, the findings of a majority of the studies are limited by their design. Although longitudinal imaging studies on migraine compared different time points during the migraine cycle (preictal, ictal, postictal and interictal), they did not take into account the naturally progressing dynamics throughout the pain-free interval. Studies that were using painful stimulation are testing the migraineurs cortical responses to external stimulation, which is not necessarily at the core of the endogenous cortical pain-related processes of migraineurs. Some criticism also applies to pharmacologically triggered attacks which can not assess the dynamics of the processes in the natural built-up period towards the unknown time point of the naturally occurring attacks.

Consequently, the aim of our research was to overcome some of the previous limitations by assessing the untriggered and naturally evolving processes over an entire migraine cycle. The time series started with the recording of a spontaneous headache attack. Dense follow-up measures (every 1-3 days) were taken towards the next attack. On each day of the time series, we recorded arterial spin labelling (ASL) and resting-state data. We were following the trajectory of a migraine cycle as indicated by (1) global perfusion as a marker of brain activity, (2) hypothalamic connectivity, (3) intrinsic network connectivity, and (4) global functional connectivities across the whole brain.

We reported significant changes over the migraine cycle. Perfusion data (1) showed progressing activity in limbic areas (insula, hippocampus and nucleus accumbens), with increased perfusion during the pain-free interval and a maximum during the headache attack. The postdrome phase (the day after the headache) exhibited the lowest perfusion for these limbic regions. In contrast, the dominant changes in connectivity parameters (hypothalamic, global and network connectivity)

followed a different trajectory: the strength of hypothalamic connectivity (2) to limbic areas increased linearly over the pain-free interval and reached its maximum in the prodromal phase. The connectivity was lowest during the headache. This also applies to our measures of global functional connectivity (3), where we revealed this trajectory for the anterior agranular insula and the orbitofrontal cortex regarding their connections to sensory, motor and limbic areas. Finally, our analysis of intrinsic network activity (4) showed the same prodrome-peaked trajectory for sensory and limbic networks as well as for the salience network.

The central finding of our work is that we detected the crucial neural processes preceding the headache attack. This applies particularly to connectivity measures, for which we found the highest scores during the prodromal phase and lowest during the headache. This observation on increasing connectivities over the ictal phase provides further evidence for the prodromal phase as a "tipping point" of an imminent headache attack. This labels the prodromal phase as particularly vulnerable for the patients. The inability or impossibility to keep cortical connections at a lower level during the beginning prodrome phase may accelerate the transition to a headache attack.

In analogy to earlier neurophysiological work, our results on low connectivities during the headache attack and the postdrome phase support the widely accepted hypothesis of a "reset to normal" function of the headache attack. The finding that the neuronal changes (especially in hypothalamic and limbic areas) are initiated days before the actual headache underlines the importance of therapies to focus on brain processes at an early stage of the migraine cycle. Interventions should especially aim at strengthening self-efficacy and mental coping mechanisms in order to effectively extend the pain-free interval and to reduce the attack frequency.

In another study (Publication 4), we investigated whether the assessment of pain intensity or the assessment of pain unpleasantness is more closely related to the neural processing of pain. These parameters most likely represent the sensory-discriminative and affective-emotional aspects of the pain experience (Kunz et al., 2012; Perlman et al., 2010). In the clinical setting, assessing pain intensity on a visual scale is an established tool for objectifying the purely subjective experience of pain. Research studies also use these scales to make pain "measurable." Our study is the first neuroimaging study to capture and compare both aspects in response to tonic pain stimulation. We were able to demonstrate that the unpleasantness of pain is much more tightly related to the cortical processing of tonic pain stimuli in a group of healthy study participants compared to the intensity of pain. The activity of the relevant brain regions is better reflected by the assessment of pain unpleasantness. Future studies should determine whether our findings are also applicable to chronic or episodic pain conditions such as migraine. Our data also suggest that a global decoupling of brain areas occurring during stronger pain perception is also better reflected by the assessment of pain unpleasantness. Analogous to our previous studies on migraine (Publications 1-4), which demonstrate cyclic dysfunction of limbic areas, a deep-rooted and early access to limbic-associated processing of

pain is conceivable in migraine as well. This hypothesis will be the subject of future studies conducted by our research group.

5. Publikation I

**Stankewitz A, Keidel L, Rehm M, Irving S, Kaczmarz S, Preibisch C, Witkovsky V, Zimmer C, Schulz E, Tölle TR. Migraine Attacks as a Result of Hypothalamic Loss of Control
NeuroImage:clinical (2021)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34425551/>

6. Publikation II

Stankewitz, A, Mayr, A, Irving S, Witkovsky V, Schulz, E. Pain and the emotional brain: pain-related cortical processes are better reflected by affective evaluation than by cognitive evaluation - Scientific Reports (2023).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37217563/>

7. Literatur

- Abu Bakar, N., Tanprawate, S., Lambru, G., Torkamani, M., Jahanshahi, M., Matharu, M., 2016. Quality of life in primary headache disorders: A review. *Cephalalgia* 36, 67–91.
- Adelborg, K., Szépligeti, S.K., Holland-Bill, L., Ehrenstein, V., Horváth-Puhó, E., Henderson, V.W., Sørensen, H.T., 2018. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 360, k96.
- Afridi, S.K., Giffin, N.J., Kaube, H., Friston, K.J., Ward, N.S., Frackowiak, R.S.J., Goadsby, P.J., 2005. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch. Neurol.* 62, 1270–1275.
- Afridi, S.K., Matharu, M.S., Lee, L., Kaube, H., Friston, K.J., Frackowiak, R.S.J., Goadsby, P.J., 2005. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 128, 932–939.
- Alstadhaug, K.B., 2009. Migraine and the hypothalamus. *Cephalalgia* 29, 809–817.
- Ambrosini, A., de Noordhout, A.M., Sándor, P.S., Schoenen, J., 2003. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia* 23 Suppl 1, 13–31.
- Amin, F.M., Hougaard, A., Magon, S., Asghar, M.S., Ahmad, N.N., Rostrup, E., Sprenger, T., Ashina, M., 2016. Change in brain network connectivity during PACAP38-induced migraine attacks: A resting-state functional MRI study. *Neurology* 86, 180–187.
- Amin, F.M., Hougaard, A., Magon, S., Sprenger, T., Wolfram, F., Rostrup, E., Ashina, M., 2018. Altered thalamic connectivity during spontaneous attacks of migraine without aura: A resting-state fMRI study. *Cephalalgia* 38, 1237–1244.
- Andress-Rothrock, D., King, W., Rothrock, J., 2010. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. *Headache* 50, 1366–1370.
- Ashina, M., Hansen, J.M., Do, T.P., Melo-Carrillo, A., Burstein, R., Moskowitz, M.A., 2019. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *Lancet Neurol.* 18, 795–804.
- Bahra, A., Matharu, M.S., Buchel, C., Frackowiak, R.S., Goadsby, P.J., 2001. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 357, 1016–1017.
- Bergman-Bock, S., 2018. Associations Between Migraine and the Most Common Psychiatric Co-Morbidities. *Headache* 58, 346–353.
- Blau, J.N., 1992. Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet* 339, 1202–1207.
- Blau, J.N., 1980. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *Br. Med. J.* 281, 658–660.
- Bose, P., Karsan, N., Goadsby, P.J., 2018. The Migraine Postdrome. *Continuum* 24, 1023–1031.
- Breslau, N., Davis, G.C., 1993. Migraine, physical health and psychiatric disorder: a prospective epidemiologic study in young adults. *J. Psychiatr. Res.* 27, 211–221.
- Burch, R.C., Buse, D.C., Lipton, R.B., 2019. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol. Clin.* 37, 631–649.
- Burstein, R., Nosedá, R., Borsook, D., 2015. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J. Neurosci.* 35, 6619–6629.
- Buse, D.C., Loder, E.W., Gorman, J.A., Stewart, W.F., Reed, M.L., Fanning, K.M., Serrano, D., Lipton, R.B., 2013. 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* 53, 1278–1299.
- Catani, M., Dell’acqua, F., Thiebaut de Schotten, M., 2013. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 1724–1737.
- Chen, Z., Chen, X., Liu, M., Liu, S., Ma, L., Yu, S., 2017. Disrupted functional connectivity of periaqueductal gray subregions in episodic migraine. *J. Headache Pain* 18, 36.
- Coghill, R.C., Sang, C.N., Maisog, J.M., Iadarola, M.J., 1999. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J. Neurophysiol.* 82, 1934–1943.
- Coppola, G., Di Renzo, A., Petolicchio, B., Tinelli, E., Di Lorenzo, C., Parisi, V., Serrao, M., Calistri, V., Tardioli, S., Cartocci, G., Schoenen, J., Caramia, F., Di Piero, V., Pierelli, F., 2019. Aberrant interactions of cortical networks in chronic migraine: A resting-state fMRI study. *Neurology* 92,

e2550–e2558.

- Coppola, G., Di Renzo, A., Tinelli, E., Di Lorenzo, C., Scapecchia, M., Parisi, V., Serrao, M., Evangelista, M., Ambrosini, A., Colonnese, C., Schoenen, J., Pierelli, F., 2018. Resting state connectivity between default mode network and insula encodes acute migraine headache. *Cephalalgia* 38, 846–854.
- de Boer, I., Terwindt, G.M., van den Maagdenberg, A.M.J.M., 2020. Genetics of migraine aura: an update. *J. Headache Pain* 21, 64.
- de Boer, I., van den Maagdenberg, A.M.J.M., Terwindt, G.M., 2019. Advance in genetics of migraine. *Curr. Opin. Neurol.* 32, 413–421.
- Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., Chollet, F., Geraud, G., 2007. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 47, 1418–1426.
- Diener, H.C., May, A., 1996. New aspects of migraine pathophysiology: lessons learned from positron emission tomography. *Curr. Opin. Neurol.* 9, 199–201.
- Edmeads, J., Mackell, J.A., 2002. The economic impact of migraine: an analysis of direct and indirect costs. *Headache* 42, 501–509.
- Edvinsson, L., Haanes, K.A., Warfvinge, K., Krause, D.N., 2018. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat. Rev. Neurol.* 14, 338–350.
- Foti, M., Lo Buono, V., Corallo, F., Palmeri, R., Bramanti, P., Marino, S., 2017. Neuropsychological assessment in migraine patients: a descriptive review on cognitive implications. *Neurol. Sci.* 38, 553–562.
- Franklin, T.B., Saab, B.J., Mansuy, I.M., 2012. Neural Mechanisms of Stress Resilience and Vulnerability. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.016>
- Gallai, V., Sarchielli, P., Floridi, A., Franceschini, M., Codini, M., Glioti, G., Trequattrini, A., Palumbo, R., 1995. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 15, 384–390.
- Giffin, N.J., Ruggiero, L., Lipton, R.B., Silberstein, S.D., Tvedskov, J.F., Olesen, J., Altman, J., Goadsby, P.J., Macrae, A., 2003. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 60, 935–940.
- Goadsby, P.J., Edvinsson, L., Ekman, R., 1990. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann. Neurol.* 28, 183–187.
- Goadsby, P.J., Holland, P.R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., Akerman, S., 2017. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol. Rev.* 97, 553–622.
- Hadjikhani, N., Ward, N., Boshyan, J., Napadow, V., Maeda, Y., Truini, A., Caramia, F., Tinelli, E., Mainero, C., 2013. The missing link: enhanced functional connectivity between amygdala and viscerosensitive cortex in migraine. *Cephalalgia* 33, 1264–1268.
- Hansen, J.M., Lipton, R.B., Dodick, D.W., Silberstein, S.D., Saper, J.R., Aurora, S.K., Goadsby, P.J., Charles, A., 2012. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology* 79, 2044–2049.
- Harriott, A.M., Schwedt, T.J., 2014. Migraine is associated with altered processing of sensory stimuli. *Curr. Pain Headache Rep.* 18, 458.
- Hastings, M., O'Neill, J.S., Maywood, E.S., 2007. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J. Endocrinol.* 195, 187–198.
- Hautakangas, H., Winsvold, B.S., Ruotsalainen, S.E., Bjornsdottir, G., Harder, A.V.E., Kogelman, L.J.A., Thomas, L.F., Noordam, R., Benner, C., Gormley, P., Artto, V., Banasik, K., Bjornsdottir, A., Boomsma, D.I., Brumpton, B.M., Burgdorf, K.S., Buring, J.E., Chalmer, M.A., de Boer, I., Dichgans, M., Erikstrup, C., Färkkilä, M., Garbrielsen, M.E., Ghanbari, M., Hagen, K., Häppölä, P., Hottenga, J.-J., Hrafnisdottir, M.G., Hveem, K., Johnsen, M.B., Kähönen, M., Kristoffersen, E.S., Kurth, T., Lehtimäki, T., Lighthart, L., Magnusson, S.H., Malik, R., Pedersen, O.B., Pelzer, N., Penninx, B.W.J.H., Ran, C., Ridker, P.M., Rosendaal, F.R., Sigurdardottir, G.R., Skogholt, A.H., Sveinsson, O.A., Thorgeirsson, T.E., Ullum, H., Vijfhuizen, L.S., Widén, E., van Dijk, K.W., International Headache Genetics Consortium, HUNT All-in Headache, Danish Blood Donor Study Genomic Cohort, Aromaa, A., Belin, A.C., Freilinger, T., Ikram, M.A., Järvelin, M.-R., Raitakari, O.T., Terwindt, G.M., Kallela, M., Wessman, M., Olesen, J., Chasman, D.I., Nyholt, D.R., Stefánsson, H., Stefánsson, K., van den Maagdenberg, A.M.J.M., Hansen, T.F., Ripatti, S., Zwart, J.-A., Palotie, A., Pirinen, M., 2022. Genome-wide analysis of 102,084

- migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *Nat. Genet.* 54, 152–160.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018. . *Cephalalgia* 38, 1–211.
- Hofbauer, R.K., Rainville, P., Duncan, G.H., Bushnell, M.C., 2001. Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J. Neurophysiol.* 86, 402–411.
- Holland, P.R., Barloese, M., Fahrenkrug, J., 2018. PACAP in hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythm: importance for headache. *J. Headache Pain* 19, 20.
- Hougaard, A., Amin, F.M., Larsson, H.B.W., Rostrup, E., Ashina, M., 2017. Increased intrinsic brain connectivity between pons and somatosensory cortex during attacks of migraine with aura. *Hum. Brain Mapp.* 38, 2635–2642.
- Jette, N., Patten, S., Williams, J., Becker, W., Wiebe, S., 2008. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders--a national population-based study. *Headache* 48, 501–516.
- Judit, A., Sándor, P.S., Schoenen, J., 2000. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia* 20, 714–719.
- Kamm, K., Straube, A., Ruscheweyh, R., 2019. Calcitonin gene-related peptide levels in tear fluid are elevated in migraine patients compared to healthy controls. *Cephalalgia* 39, 1535–1543.
- Karsan, N., Bose, P.R., O'Daly, O., Zelaya, F.O., Goadsby, P.J., 2020. Alterations in Functional Connectivity During Different Phases of the Triggered Migraine Attack. *Headache* 60, 1244–1258.
- Karsan, N., Goadsby, P.J., 2021. Migraine: beyond pain. *Pract. Neurol.* 21, 475–480.
- Karsan, N., Goadsby, P.J., 2018. Biological insights from the premonitory symptoms of migraine. *Nat. Rev. Neurol.* 14, 699–710.
- Karsan, N., Pérez-Rodríguez, A., Nagaraj, K., Bose, P.R., Goadsby, P.J., 2021. The migraine postdrome: Spontaneous and triggered phenotypes. *Cephalalgia* 41, 721–730.
- Kelman, L., 2004. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 44, 865–872.
- Kropp, P., Gerber, W.D., 1995. Contingent negative variation during migraine attack and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. *Cephalalgia* 15, 123–8; discussion 78–9.
- Kros, L., Angueyra Aristizábal, C.A., Khodakhah, K., 2018. Cerebellar involvement in migraine. *Cephalalgia* 38, 1782–1791.
- Kunz, M., Lautenbacher, S., LeBlanc, N., Rainville, P., 2012. Are both the sensory and the affective dimensions of pain encoded in the face? *Pain* 153, 350–358.
- Lantéri-Minet, M., Radat, F., Chautard, M.-H., Lucas, C., 2005. Anxiety and depression associated with migraine: influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. *Pain* 118, 319–326.
- Laurell, K., Artto, V., Bendtsen, L., Hagen, K., Häggström, J., Linde, M., Söderström, L., Tronvik, E., Wessman, M., Zwart, J.A., Kallela, M., 2016. Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia* 36, 951–959.
- Lipton, R.B., Bigal, M.E., Diamond, M., Freitag, F., Reed, M.L., Stewart, W.F., AMPP Advisory Group, 2007. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68, 343–349.
- Liu, H.-Y., Chou, K.-H., Chen, W.-T., 2018. Migraine and the Hippocampus. *Curr. Pain Headache Rep.* 22, 13.
- Lo Buono, V., Bonanno, L., Corallo, F., Pisani, L.R., Lo Presti, R., Grugno, R., Di Lorenzo, G., Bramanti, P., Marino, S., 2017. Functional connectivity and cognitive impairment in migraine with and without aura. *J. Headache Pain* 18, 72.
- MacClellan, L.R., Giles, W., Cole, J., Wozniak, M., Stern, B., Mitchell, B.D., Kittner, S.J., 2007. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 38, 2438–2445.
- Mahmoud, A.N., Mentias, A., Elgendy, A.Y., Qazi, A., Barakat, A.F., Saad, M., Mohsen, A., Abuzaid, A., Mansoor, H., Mojadidi, M.K., Elgendy, I.Y., 2018. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open* 8, e020498.

- Maizels, M., Aurora, S., Heinricher, M., 2012. Beyond neurovascular: migraine as a dysfunctional neurolimbic pain network. *Headache* 52, 1553–1565.
- Maniyar, F.H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C., Goadsby, P.J., 2014. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 137, 232–241.
- Mannix, L.K., Solomon, G.D., 1998. Quality of life in migraine. *Clin. Neurosci.* 5, 38–42.
- May, A., 2017. Understanding migraine as a cycling brain syndrome: reviewing the evidence from functional imaging. *Neurol. Sci.* 38, 125–130.
- May, A., Burstein, R., 2019. Hypothalamic regulation of headache and migraine. *Cephalalgia* 39, 1710–1719.
- Mayr, A., Jahn, P., Deak, B., Stankewitz, A., Devulapally, V., Witkovsky, V., Dietrich, O., Schulz, E., 2022. Individually unique dynamics of cortical connectivity reflect the ongoing intensity of chronic pain. *Pain* 163, 1987–1998.
- Melzack, R., 1999. From the gate to the neuromatrix. *Pain Suppl* 6, S121–S126.
- Meylakh, N., Marciszewski, K.K., Di Pietro, F., Macefield, V.G., Macey, P.M., Henderson, L.A., 2018. Deep in the brain: Changes in subcortical function immediately preceding a migraine attack. *Hum. Brain Mapp.* 39, 2651–2663.
- Moulton, E.A., Becerra, L., Johnson, A., Burstein, R., Borsook, D., 2014. Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. *PLoS One* 9, e95508.
- Niddam, D.M., Lai, K.-L., Fuh, J.-L., Chuang, C.-Y.N., Chen, W.-T., Wang, S.-J., 2016. Reduced functional connectivity between salience and visual networks in migraine with aura. *Cephalalgia* 36, 53–66.
- Nosedá, R., Burstein, R., 2013. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain* 154 Suppl 1. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>
- Overeem, L.H., Peikert, A., Hofacker, M.D., Kamm, K., Ruscheweyh, R., Gendolla, A., Raffaelli, B., Reuter, U., Neeb, L., 2022. Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia* 42, 291–301.
- Park, J.-W., Chu, M.K., Kim, J.-M., Park, S.-G., Cho, S.-J., 2016. Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications. *PLoS One* 11, e0149577.
- Pavlovic, J.M., Buse, D.C., Sollars, C.M., Haut, S., Lipton, R.B., 2014. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache* 54, 1670–1679.
- Peng, K.-P., May, A., 2019. Migraine understood as a sensory threshold disease. *Pain* 160, 1494–1501.
- Perlman, D.M., Salomons, T.V., Davidson, R.J., Lutz, A., 2010. Differential effects on pain intensity and unpleasantness of two meditation practices. *Emotion* 10, 65–71.
- Pietrobon, D., Striessnig, J., 2003. Neurobiology of migraine. *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nrn1102>
- Porst, M., Wengler, A., Leddin, J., Neuhauser, H., Katsarava, Z., von der Lippe, E., Anton, A., Ziese, T., Rommel, A., 2020. Migraine and tension-type headache in Germany. Prevalence and disease severity from the BURDEN 2020 Burden of Disease Study. *J Health Monit* 5, 2–24.
- Recober, A., Russo, A.F., 2009. Calcitonin gene-related peptide: an update on the biology. *Curr. Opin. Neurol.* 22, 241–246.
- Russell, M.B., Rasmussen, B.K., Fenger, K., Olesen, J., 1996. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 16, 239–245.
- Schulte, L.H., May, A., 2017. Of generators, networks and migraine attacks. *Curr. Opin. Neurol.* 30, 241–245.
- Schulte, L.H., May, A., 2016. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 139, 1987–1993.
- Schulte, L.H., Mehnert, J., May, A., 2020a. Longitudinal Neuroimaging over 30 Days: Temporal Characteristics of Migraine. *Ann. Neurol.* 87, 646–651.
- Schulte, L.H., Menz, M.M., Haaker, J., May, A., 2020b. The migraineur's brain networks: Continuous

- resting state fMRI over 30 days. *Cephalalgia* 40, 1614–1621.
- Schulz, E., Stankewitz, A., Winkler, A.M., Irving, S., Witkovský, V., Tracey, I., 2020. Ultra-high-field imaging reveals increased whole brain connectivity underpins cognitive strategies that attenuate pain. *Elife* 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.55028>
- Schwedt, T.J., Chiang, C.-C., Chong, C.D., Dodick, D.W., 2015. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol.* 14, 81–91.
- Silberstein, S.D., Dodick, D.W., 2013. Migraine genetics: Part II. *Headache* 53, 1218–1229.
- Skorobogatykh, K., van Hoogstraten, W.S., Degan, D., Prischepa, A., Savitskaya, A., Ileen, B.M., Bentivegna, E., Skiba, I., D’Acunto, L., Ferri, L., Sacco, S., Hansen, J.M., Amin, F.M., European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS), 2019. Functional connectivity studies in migraine: what have we learned? *J. Headache Pain* 20, 108.
- Spector, J.T., Kahn, S.R., Jones, M.R., Jayakumar, M., Dalal, D., Nazarian, S., 2010. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am. J. Med.* 123, 612–624.
- Stankewitz, A., Aderjan, D., Eippert, F., May, A., 2011. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J. Neurosci.* 31, 1937–1943.
- Stankewitz, A., May, A., 2011. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology* 77, 476–482.
- Strupf, M., Fraunberger, B., Messlinger, K., Namer, B., 2019. Cyclic changes in sensations to painful stimuli in migraine patients. *Cephalalgia* 39, 585–596.
- Sutherland, H.G., Albury, C.L., Griffiths, L.R., 2019. Advances in genetics of migraine. *J. Headache Pain* 20, 72.
- Tessitore, A., Russo, A., Conte, F., Giordano, A., De Stefano, M., Lavorgna, L., Corbo, D., Caiazzo, G., Esposito, F., Tedeschi, G., 2015. Abnormal Connectivity Within Executive Resting-State Network in Migraine With Aura. *Headache* 55, 794–805.
- Tiseo, C., Vacca, A., Felbush, A., Filimonova, T., Gai, A., Glazyrina, T., Hubalek, I.A., Marchenko, Y., Overeem, L.H., Piroso, S., Tkachev, A., Martelletti, P., Sacco, S., European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS), 2020. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J. Headache Pain* 21, 126.
- Treede, R.D., Kenshalo, D.R., Gracely, R.H., Jones, A.K., 1999. The cortical representation of pain. *Pain* 79, 105–111.
- Viana, M., Sances, G., Linde, M., Ghiotto, N., Guaschino, E., Allena, M., Terrazzino, S., Nappi, G., Goadsby, P.J., Tassorelli, C., 2017. Clinical features of migraine aura: Results from a prospective diary-aided study. *Cephalalgia* 37, 979–989.
- Waelkens, J., 1985. Warning symptoms in migraine: characteristics and therapeutic implications. *Cephalalgia* 5, 223–228.
- Wager, T.D., Davidson, M.L., Hughes, B.L., Lindquist, M.A., Ochsner, K.N., 2008. Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron* 59, 1037–1050.
- Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Jüptner, M., Kaube, H., Schayck, R.V., Coenen, H.H., Diener, H.C., 1995. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat. Med.* 1, 658–660.
- Wilcox, S.L., Veggeberg, R., Lemme, J., Hodkinson, D.J., Scrivani, S., Burstein, R., Becerra, L., Borsook, D., 2016. Increased Functional Activation of Limbic Brain Regions during Negative Emotional Processing in Migraine. *Front. Hum. Neurosci.* 10, 366.
- Xue, T., Yuan, K., Zhao, L., Yu, D., Zhao, L., Dong, T., Cheng, P., von Deneen, K.M., Qin, W., Tian, J., 2012. Intrinsic brain network abnormalities in migraines without aura revealed in resting-state fMRI. *PLoS One* 7, e52927.
- Yeh, W.Z., Blizzard, L., Taylor, B.V., 2018. What is the actual prevalence of migraine? *Brain Behav.* 8, e00950.
- Yuan, K., Qin, W., Liu, P., Zhao, L., Yu, D., Zhao, L., Dong, M., Liu, J., Yang, X., von Deneen, K.M., Liang, F., Tian, J., 2012. Reduced fractional anisotropy of corpus callosum modulates inter-hemispheric resting state functional connectivity in migraine patients without aura. *PLoS One* 7, e45476.

Anhang: Publikation III

Stankewitz A, Schulz E. Intrinsic Network Connectivity Reflects the Cyclic Trajectory of Migraine Attacks - *Neurobiology of Pain* (2022)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35243179/>

Anhang: Publikation IV

Stankewitz A, Mayr A, Schulz E. Increased Functional Connectivity Characterises the Prodromal Phase of the Migraine Cycle - <https://doi.org/10.1101/2021.10.18.464798> (2022)

<https://doi.org/10.1101/2021.10.18.464798>

Danksagung

Mein Dank gilt allen Personen, die mich auf dem Weg dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Betreuern Prof. Dr. Thomas R. Tölle und Prof. Dr. Andreas Straube sowie bei meinem Mentor Dr. Enrico Schulz für die langjährige, intensive und vertrauensvolle Zusammenarbeit.

Insbesondere gilt mein Dank der Else Kröner-Fresenius-Stiftung (EKFS) für die Förderung meines Forschungsprojektes.

Letztlich ist es der Verdienst der Migränepatient*innen, die an dieser Studie mitgewirkt haben, dass meine Dissertation in dieser Form entstehen konnte und neue Erkenntnisse zur Migräne gewonnen wurden.