

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROLOGIE
PROFESSOR DR. MED. U. BOGDHORN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

OCULAR-FOLLOWING RESPONSE – EIN MÖGLICHER SUBKLINISCHER
MARKER IN DER DIAGNOSTIK DER MIGRÄNE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sebastian Rogalinski
2017

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROLOGIE
PROFESSOR DR. MED. U. BOGDHORN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

OCULAR-FOLLOWING RESPONSE – EIN MÖGLICHER SUBKLINISCHER
MARKER IN DER DIAGNOSTIK DER MIGRÄNE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sebastian Rogalinski

2017

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Holger Rambold

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Baghai-Vadji

Tag der mündlichen Prüfung: 06.11.2017

Inhaltsverzeichnis

1 Abkürzungsverzeichnis.....	5
2 Einleitung.....	6
3 Migräne.....	6
3.1 Migräne ohne Aura.....	8
3.2 Migräne mit Aura.....	8
3.3 Vestibuläre Migräne.....	9
3.4 Pathophysiologie der Migräne.....	10
3.4.1 Genetische Faktoren.....	10
3.4.2 Auslöser.....	11
3.4.3 Aktuelle Konzepte der Migräneattacke.....	11
3.5 Migräne und Bewegungskrankheit.....	13
3.6 Bewegungsverarbeitung und Migräne.....	14
4 Augenbewegungen.....	15
4.1 Smooth pursuit (langsame Blickfolge).....	16
4.2 Ocular following response (OFR).....	17
4.3 Neuronale Verschaltung.....	18
4.4 Migräne und Pathologien der Augenbewegungen.....	20
5 Methoden.....	21
5.1 Patienten und Probanden.....	21
5.2. Klinische Untersuchungen und Scores.....	21
5.2.1 Motion Sickness Susceptibility Questionnaire (MSSQ).....	22
5.2.2 Dizziness-Handicap-Inventory (DHI-G).....	22
5.2.3 Visuelle Analogskala: subjektive Beeinträchtigung.....	23
5.3 Versuchsaufbau der Augenbewegungsmessung.....	23
5.4 Versuchsparadigmen.....	24
5.4.1 Smooth pursuit.....	25

5.4.2 Ocular following response (OFR).....	26
5.5 Datenanalyse	27
6 Ergebnisse.....	28
6.1 Studienteilnehmer: Charakteristika.....	28
6.2 Allgemeine Ergebnisse: Scores.....	28
6.2.1 Motion Sickness Susceptibility Questionnaire (MSSQ).....	31
6.2.2 Dizziness-Handicap-Inventory (DHI)	31
6.2.3 Visuelle Analogskala: subjektive Beeinträchtigung	31
6.3 Latenzen der OFR und PS	33
6.4 Ergebnisse für die OFR: Amplituden	34
6.5 Ergebnisse für PS: Amplituden.....	40
7 Diskussion	45
7.1 Störung des OFR und der Blickfolge bei Migränepatienten.....	45
7.2. Bewegungserkrankung und Augenbewegungen	46
7.3 Bewegungswahrnehmung bei Migränepatienten-Psychophysik.....	46
7.4 Bewegungswahrnehmung bei Migräne: bildgebende Befunde	47
7.5 Augenbewegungen und Bewegungswahrnehmung	48
7.6 Erklärungsmodell zur Bewegungsverarbeitung	48
7.7 Ausblick zur klinischen Anwendung und Relevanz.....	50
8 Zusammenfassung	52
9 Anhang	53
10 Literaturverzeichnis	60
Danksagung	

1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BOLD	Blood oxygen level–dependent
CRT	Cathode Ray Tube
CSD	Cortical spreading depression
DLPN	Dorsolaterale pontine Kerne
FEF	Frontal Eye Field
Hz	Hertz
IHS	International Headache Society
Ncl.	Nucleus
NOT	Nucleus of the optic tract (Kern des optischen Trakts)
NPH	Nucleus praepositus hypoglossi
NRTP	Nucleus reticularis tegmenti pontis
ms	Millisekunde(n)
MST	Medial superior temporal Cortex
MT	Medial temporal Cortex
MVN	Medial vestibular nucleus (medialer vestibulärer Kern)
OFR	Ocular following response
OKN	Optokinetischer Nystagmus
PS	smooth pursuit, glatte Blickfolge
SEF	Supplementary eye field
VOG	Videookulographie
VOR	Vestibulo-oculärer Reflex

2 Einleitung

Die meisten episodischen Migräneformen zeichnen sich durch attackenförmige Kopfschmerzen aus. Zusätzlich können neurologische Reiz- und Ausfallsymptome während oder vor der Attacke, wie z. B. sensible, dysphasische oder visuelle Symptome hinzukommen (The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition). Bei asymptomatischen Migränepatienten lassen sich auch zwischen den Attacken Auffälligkeiten u. a. in der sensorischen (McKendrick, Badcock, & Gurgone, 2006, Antal et al., 2005, Shin, Kim, & Park, 2013) und insbesondere der visuellen Wahrnehmung (Bir et al., 2003) finden. Es bestehen Defizite in der Wahrnehmung von Bewegungskohärenz (O'Hare & Hibbard, 2015) oder der Bewegungswahrnehmung nach einem Bewegungsreiz (Shephard & Joly-Mascheroni, 2016).

Die Verarbeitung von visuellen Umweltbewegungen im Gehirn ist nicht nur für die Wahrnehmung der Bewegung, sondern auch für die Generierung von Augenbewegungen wichtig. Letztere stabilisieren das Bild der Umwelt auf der Retina, was es wiederum dem visuellen System ermöglicht, die Umwelt im Detail zu erkennen. In dieser Arbeit wird auf zwei der Augenbewegungssysteme näher eingegangen: das langsame Blickfolgesystem (Smooth Pursuit, PS) und die Ocular Following Response (OFR). Das langsame Blickfolgesystem dient dazu, langsame kleine bewegte Reize, die OFR-Großfeldreize (z. B. die Bewegung des Raumes) auf der Retina zu stabilisieren (Leigh & Zee, 2015). Beide Systeme benutzen auch kortikale Zentren der frühen Bewegungsverarbeitung, jedoch unterschiedliche Zellpopulationen (Leigh & Zee, 2015). Da bereits gezeigt worden ist, dass die Bewegungswahrnehmung bei Migräneerkrankungen gestört ist, soll mit leicht zu messenden und quantifizierbaren Augenbewegungen, die auf die gleichen kortikalen Zentren der Bewegungsverarbeitung zugreifen, ein einfacher diagnostischer Test etabliert werden, um Migräneerkrankungen von anderen Erkrankungen abzugrenzen.

3 Migräne

Die episodische Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzerkrankungen und ein häufiger Grund für die Konsultation eines Neurologen. Die Prävalenz wird je nach Quelle mit 10-15% beziffert und Frauen sind in einem Verhältnis von 3:1 häufiger betroffen als Männer (Diener, 2012). Die Diagnose einer Migräne wird nach der Klassifikation der International Headache Society (International Classification of

Headache Disease II: ICHD-II; The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition) gestellt. Es müssen insgesamt die fünf Kriterien A bis D erfüllt sein, um die Diagnose zu stellen. Die genauen Kriterien für den Migränekopfschmerz und die erwarteten Begleitsymptome sind im Anhang abgedruckt (Anhang 1).

Während einer Migräneattacke treten vier Phasen auf (Dahlem, 2012), die alle teilweise oder gar nicht durchlaufen werden.

In der Prodromalphase (1. Phase) berichteten in einer Studie 77% der Teilnehmer, vor allem Frauen und Patienten mit häufigen und starken Kopfschmerzattacken, von Symptomen wie z. B. Gähnen, Stimmungsschwankungen, Lethargie, Nackenbeschwerden und Photophobie, die den Kopfschmerzen bis zu 48 Stunden vorausgehen können (Laurell et al., 2016).

Die Auraphase (2. Phase) ist meist von einer visuellen Aura geprägt, kann aber auch sensible oder dysphasische Symptome zeigen. Definitionsgemäß dauert eine Aura maximal 60 Minuten, im Durchschnitt jedoch nur ca. 30 Minuten. Fälle von prolongierter Aura sind selten, jedoch nicht unüblich. Viana et. al. berichten in einem Review von 10% der Fälle von nicht-visuellen Auren, die über eine Stunde andauern (Viana, Sprenger, Andelova, & Goadsby, 2013). Diese Phase geht nach einer Pause in die Kopfschmerzphase über oder überlappt sich mit ihr.

In der Kopfschmerzphase (3. Phase) treten meist pochende Kopfschmerzen, die sich bei körperlicher Aktivität verschlechtern und über vier bis 72 Stunden anhalten können, auf. Hinzu kommen Begleitsymptome wie Photo-, Phonophobie und/oder Übelkeit.

Die Nachlaufphase (4. Phase) kann z. B. durch einen Terminalschlaf oder diffuse unspezifische Beschwerden gekennzeichnet sein. Sie hält nach der Kopfschmerzphase bis zu 24 Stunden an.

Anzumerken ist, dass es im klinischen Alltag oft schwierig ist, gleich beim ersten Patientenkontakt alle Migränekriterien zu erfragen. Häufig ist eine mehrmalige Anamnese im Verlauf notwendig, um die Diagnose zu sichern. Als hilfreich stellte sich außerdem das Führen eines Kopfschmerztagebuchs heraus.

Für diese Arbeit sind die drei häufigen Subtypen, die Migräne ohne Aura, die Migräne mit Aura und die Vestibuläre Migräne wichtig, welche im Detail erläutert werden.

3.1 Migräne ohne Aura

Dieser Migränetyp zeichnet sich durch das Fehlen der Auraphase aus und findet sich sehr häufig (Lebenszeitprävalenz 8%). Frauen sind in einem Verhältnis von 7:1 häufiger betroffen (Rasmussen & Olesen, 1992). Es ist bekannt, dass die Migräne ohne Aura in engem Zusammenhang mit der Menstruation steht. Laut IHS kann es mitunter schwierig sein, zwischen einem episodischen Spannungskopfschmerz und einer Migräne ohne Aura zu unterscheiden (The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition).

Diagnostiziert wird die Migräne ohne Aura aufgrund der Kopfschmerzcharakteristika und der Begleitsymptome. Die Kriterien sind bereits weiter oben im Text genannt und im Anhang 1 zusammengefasst.

3.2 Migräne mit Aura

Circa ein Zehntel der Patienten berichtet über eine neurologische Reiz- und Ausfallerscheinung. Die Diagnosestellung einer Migräne mit Aura richtet sich ebenfalls nach den Kriterien der IHS. Zunächst ist es notwendig, dass die Kriterien der Migräne ohne Aura erfüllt sind. Zusätzlich müssen die Patienten zwei Auraepisoden benennen können. Die Aura kann aus visuellen und/oder sensiblen und/oder sprachlichen Symptomen, meist einseitig, bestehen und ist vollständig reversibel. Die Entwicklung der Symptome sollte allmählich über mindestens fünf Minuten stattfinden. Diese können circa fünf bis 60 Minuten dauern und beginnen meistens vor den Kopfschmerzen (The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition).

Meist wird eine visuelle Aura berichtet, die sich durch Fortifikationen, Phosphene oder Verschwommensehen äußert. Die nachfolgende Abbildung zeigt die zeitliche Abfolge der Ausbreitung eines klassischen Flimmerskotoms. Initial ist das zentrale Sehen betroffen, die Figur breitet sich dann nach lateral aus (Dahlem, 2012).

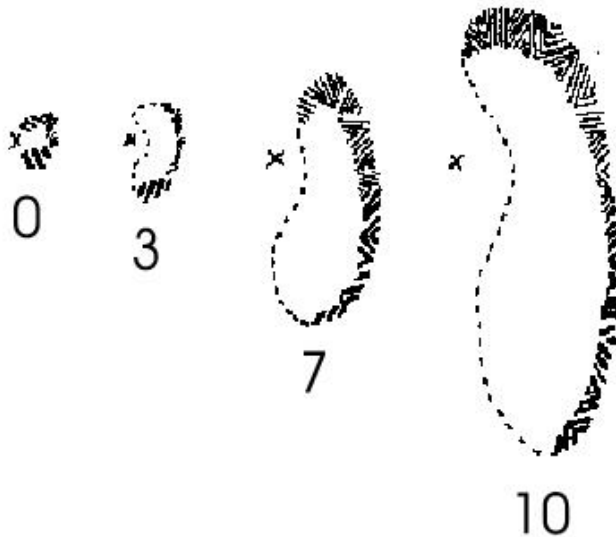


Abbildung 1., gezeichnet von Karl Lashley 1941. *Patterns of cerebral integration indicated by scotomas of migraine* (Archives of Neurology and Psychiatry 46:331-339) © 1941, American Medical Association.

3.3 Vestibuläre Migräne

Schwindel ist ein häufiges Symptom bei verschiedenen Formen der Migräne (30-50%). Ein Zusammenhang von Migräne und ausgeprägtem Schwindel wurde von Dieterich und Brandt (Dieterich & Brandt, 1999) beschrieben und der Begriff der vestibulären Migräne von den Autoren empfohlen. Bis dato prägten Begriffe wie migränöser Schwindel, migräne-assoziiertes Schwindel, vertiginöse Migräne und migräne-assoziierte Gleichgewichtsstörung die Literatur (Obermann et al., 2013).

Der Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen und Schwindel war den Menschen bereits in der Antike bekannt, doch erst Ende des 19. Jahrhunderts wurde der Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen und Schwindel wissenschaftlich untersucht (Obermann et al., 2013).

Bereits 2001 stellte die Berliner Arbeitsgruppe Neuhauser, von Brevern und Lempert erste Diagnosekriterien zusammen. Diese benutzten allerdings noch den Begriff des migränösen Schwindels („migrainous vertigo“) (Neuhauser, Leopold, von Brevern, Arnold, & Lempert, 2001).

In den Kriterien des ICHD-II ist die vestibuläre Migräne nicht abgebildet. 2013 wurde erstmals die vestibuläre Migräne in die ICHD-III-beta aufgenommen und die Kriterien in Zusammenarbeit mit der Barany-Society und der IHS festgelegt (Lempert et al., 2012). Es ist wichtig anzumerken, dass der Schwindel kein Aurasymptom darstellt,

sondern eher als Äquivalent des Kopfschmerzes anzusehen ist. Vestibuläre Symptome können aber während jeder der vorherig beschriebenen Migränephasen auftreten. Deshalb muss der Schwindel bei der vestibulären Migräne für die Patienten einschränkend sein, was bedeutet, dass der Schwindel Alltagsaktivitäten behindert (mittlere Intensität) oder aber verhindert (starke Intensität). Jeweils ein Drittel der Patienten berichtet über einen Schwindel, der Minuten, Stunden oder auch Tage anhaltend kann. Etwa 10% der Patienten haben nur einen Sekundenschwindel (International Headache Society, 2016).

Die Vestibuläre Migräne ist im Schwindellabor der Kreiskliniken Altötting eine der häufigsten Erkrankungen (23%) mit episodischem Schwindel. In anderen Schwindelzentren macht die vestibuläre Migräne 6-7% der Patienten mit Schwindel aus (Neuhauser & Lempert, 2009).

Das Erscheinungsbild der vestibulären Migräne ist sehr variabel. Patienten können über einen Dreh- als auch lageabhängigen Schwindel berichten, der über Minuten bis Tage anhält (Neuhauser, Leopold, von Brevern, Arnold, & Lempert, 2001). In der akuten erstmaligen Attacke kann es deshalb leicht zu Verwechslungen mit einer Neuropathia vestibularis oder einem Schlaganfall des Hirnstammes kommen. Bei wiederkehrendem Schwindel ist eine Verwechslung mit dem benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel oder aber dem Morbus Menière möglich (von Brevern, Radtke, Clarke, & Lempert, 2004, Parker, 1991, Cass, et al., 1997). Kopfschmerzen können, müssen jedoch nicht bei jeder Schwindelattacke auftreten. Schwindelattacken wurden vor, während und auch nach den Kopfschmerzen berichtet (Cutrer & Baloh, 1992, Johnson, 1998). Für die Diagnose einer vestibulären Migräne wurden für die vorliegende Doktorarbeit die Kriterien der ICHD-III-beta benutzt (s. Anhang 2).

3.4 Pathophysiologie der Migräne

3.4.1 Genetische Faktoren

Migräneerkrankungen haben eine erbliche Komponente, sie stellen jedoch keine vererbte Erkrankung im eigentlichen Sinn dar. Auf genetischer Ebene wurden inzwischen 12 Genloci gefunden, die mit einer Migräne mit und ohne Aura assoziiert sind (Anttila et al., 2013). Bereits aus Zwillingsstudien weiß man, dass die Migräne eine genetische Disposition aufweist und familiär gehäuft vorkommt. Die weitere Pathologie ist vielgestaltig und wird immer wieder kontrovers diskutiert, auch unter

dem Eindruck sich widersprechender neurophysiologischer Befunde. Es gibt jedoch einen seltenen Subtyp der Migräne, die familiäre hemiplegische Migräne, die autosomal-dominant vererbt wird und auf Mutationen der Gene CACNA1A, ATP1A2 und SCN1A zurückzuführen ist.

3.4.2 Auslöser

Zu den genetischen Faktoren kommt noch eine Vielzahl von Auslösern für die Migräneattacken, die individuell sehr unterschiedlich sind wie z. B. Stress, Nahrungsmittel, Wetterwechsel, Gerüche, Menstruation, Nackenschmerzen, unregelmäßiger Schlaf, Hitze, Alkohol oder Nikotin (Kelman, 2007).

3.4.3 Aktuelle Konzepte der Migräneattacke

Die Konzepte der Pathophysiologie der Migräneattacke und der verschiedenen Phasen werden kontrovers diskutiert. Diese werden hier kurz vorgestellt.

Spreading Depression

Eine Theorie geht davon aus, dass das pathophysiologische Korrelat der Migräneaura eine sog. „cortical spreading depression“ (CSD) ist (Leão, 1944). Es kommt hierbei zunächst zu einer Depolarisationswelle eines primären Fokus, welche sich mit einer definierten Geschwindigkeit von ca. 3mm/s über den Cortex ausbreitet. Es folgt eine Phase einer Hyperpolarisation. Die Phase der Depolarisation ist mit einer Exzitation von kortikalen Neuronen bzw. Glia assoziiert, während die Hyperpolarisation eine Inhibition darstellt (Burstein, Nosedá, & Borsook, 2015). Begleitend kommt es zunächst zu einer fokalen Hyperämie mit nachfolgender Oligämie. Dieser Befund erklärt gut das Ausbreiten der Aurasymptome und die Kombination aus „Ausfallsymptomen“ und „Reizsymptomen“ wie z. B. bei der visuellen Aura. Gegenstand aktueller Diskussion ist die Frage, ob die CSD in der Lage ist, den Migränekopfschmerz zu initiieren.

So konnte gezeigt werden, dass die CSD trigeminale Nozizeptoren aktivieren kann sowie zu einer lang andauernden Erhöhung des Blutflusses der A. meningea media führt, welches von der trigeminalen und parasympathischen Aktivierung abhängig ist (Charles & Baca, 2013). Des Weiteren zeigte sich im Tierversuch, dass die CSD über subkortikale Regionen und auch über die Aktivierung des Thalamus Kopfschmerz verursachen kann (Charles & Baca, 2013).

Ein direkter Nachweis der CSD gelang beim Migräneerkrankten bis dato nicht. Die Ergebnisse aus den Studien mit funktioneller Bildgebung (PET, SPECT, fMRT) unterstützen jedoch die Hypothese der CSD. So konnte z. B. im SPECT bei Patienten mit Migräne gezeigt werden, dass es zunächst zu einer Hyperämie mit nachfolgender Oligämie kommt (Charles & Baca, 2013).

Vaskuläre Hypothese

Goadsby nennt die vaskuläre Hypothese „eine gute Geschichte von Fakten ruiniert“ (Goadsby, 2012). Ursprünglich ging man davon aus, eine Dilatation der kraniellen Gefäße verursache den Migränekopfschmerz. In einer Studie aus dem Jahr 2008 konnte mittels 3-T-MRT-Angiographie gezeigt werden, dass der Migränekopfschmerz nicht immer von einer Vasodilatation begleitet wird (Schoonman, et al., 2008).

Außerdem ergab sich in weiteren Studien, dass die Vasodilatation eher ein Epiphänomen und nicht Ursache der Kopfschmerzen ist (Goadsby, 2012). So konnte PACAP-38, ein Peptid, welches eine Vasodilatation auslöst, einen migräne-ähnlichen Kopfschmerz auslösen (Schytz et al., 2009). Eine andere ebenfalls vasoaktive Substanz, VIP, löste zwar auch eine Vasodilatation aus, führte aber nicht zu Kopfschmerzen (Rahmann et al., 2008).

Aseptische Entzündung

Die aseptische Entzündung stellt einen weiteren Aspekt der Pathogenese des Migränekopfschmerzes dar. So wurde in den 1990er Jahren im Tierversuch gezeigt, dass es durch elektrische Stimulation des Ganglion trigeminale zu einer duralen Plasmaextravasation kommt (Goadsby, 2012). Diese Plasmaextravasation kann durch Ergotamine, Indomethacin, Acetylsalicylsäure und Sumatriptan unterbrochen werden (Moskowitz & Cutrer, 1993).

Eine weitere wichtige Rolle in der Entstehung des Migränekopfschmerzes sind strukturelle Veränderungen der Dura mater, die mit Mastzelldegranulation, Veränderungen der postkapillären Venolen sowie Thrombozytenaggregation einhergehen (Dimitriadou, Buzzi, Moskowitz, & Theoharides, 1991).

Trigeminusaktivierung

Wie bereits auf Seite 11 erwähnt, spielt das trigeminale System mit Aktivierung vasoaktiver Neuropeptide (u.a. CGRP) eine wichtige Rolle. Es kommt zu Beginn der Kopfschmerzphase zu einer Aktivierung meningealer Nozizeptoren. Burstein et al. konnten zeigen, dass diese von hypothalamischen Neuronen über eine Modulation des sympathischen – und parasympathischen Tonus der meningealen Gefäße erreicht werden kann (Burstein & Jakubowski, 2005). Eine weitere Hypothese ist, dass es über Neurone des Hypothalamus und Hirnstamms zu einem Absenken der Schmerzschwelle der Nozizeptoren des trigeminovaskulären Systems für Signale vom Thalamus zum Kortex kommt (Nosedá, Kainz, Borsook, & Burstein, 2014). Shin et al. konnten im FDG-PET zeigen, dass es bei der vestibulären Migräne ictal zu einer Aktivierung des vestibulo-thalamo-kortikalen Pfades kommt, was die oben genannten Ergebnisse unterstützt (Shin et al, 2014).

Über trigeminale und zervikale Afferenzen (Segmente C2, C3), die über den trigeminalen Nucleus caudalis (TNC) auf den Thalamus konvergieren, kann es ebenfalls zur Schmerzinduktion kommen (Schürks & Diener, 2008). Diese Schmerzinduktion über den „trigeminozervikalen Komplex“ deckt sich auch mit den klinischen Erfahrungen. Häufiger gehen Nackenschmerzen dem Kopfschmerz voraus oder triggern diesen. Die Wirksamkeit der Blockade des N. occipitalis major, der vornehmlich aus den Zervikalnerven der Wurzeln C2 und C3 gespeist wird, unterstützt die Hypothese des trigeminozervikalen Komplexes (Schürks & Diener, 2008).

3.5 Migräne und Bewegungskrankheit

Bewegungserkrankung ist bekannt als z. B. Seekrankheit (Schiffe), Reisekrankheit (Auto/Busfahren), Simulatorkrankheit u a.. Kern der Erkrankung ist, dass es im Rahmen von Bewegungsreizen durch Eigenbewegungen und/oder ausgeprägten bewegten visuellen Großfeldreizen zu Schwindel mit ausgeprägten vegetativen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Blässe, Kaltschweißigkeit und Hitzewallungen (Dawn & Furman, 2007) kommt. Die Bewegungskrankheit ist derzeit uneinheitlich definiert. Die beste Definition ist die von Brand und Reason aus dem Jahre 1975. Hiernach tritt ein intersensorischer Konflikt auf (Reason & Brand, 1975). Sind die vestibulären, visuellen oder auch propriozeptiven Signale nicht kongruent, sondern

widersprechen sich, führt dies zur Bewegungs-erkrankung. Das ist z. B. dann der Fall, wenn eine Person hinten im Auto sitzt, die Bewegungen vestibulär gut wahrnehmen kann, jedoch die stabile Umwelt des Autos um sich herum sieht.

Bewegungs-erkrankheit kann jeden betreffen. In der Allgemeinbevölkerung liegt der Anteil der Bewegungs-erkrankung, die an schwer ausgeprägten Symptomen leidet, bei 5% (McIntosh, 2006).

Nach Kayan und Hood klagen bis zu 50% der Migränepatienten über Bewegungs-erkrankheit (Kayan & Hood, 1984), jedoch nur 20% der Patienten mit Spannungskopfschmerz. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Migränepatienten durch bewegte visuelle Reize eher Symptome der Bewegungs-erkrankheit entwickeln als Kontrollprobanden. Dies führte zu der Annahme, dass die zentrale visuelle und vestibuläre Integration gestört sein muss (Drummond & Cuomo-Granston, 2010). Frauen sind insgesamt anfälliger für Bewegungs-erkrankheit, vor allem während der Menstruation. Hier ergibt sich eine Parallele zur Migräne, die ebenfalls hormonell getriggert werden kann. Drummond konnte außerdem zeigen, dass ein Serotonindefizit Symptome wie Schwindel, Übelkeit, Photophobie bei Kontrollprobanden und Migräneerkrankten als auch Kopfschmerzen bei Migräneerkrankten nach optokinetischer Stimulation verstärken kann (Drummond P., 2006). Des Weiteren kann Bewegungs-erkrankheit ein Vorläufer einer Migräneerkrankung bei Kindern sein (Dawn & Furman, 2007). Somit ist eine starke Verbindung zwischen Bewegungs-erkrankheit und Migräne nachweisbar.

3.6 Bewegungsverarbeitung und Migräne

Es gibt eine Reihe von Veränderungen der Bewegungswahrnehmung. Dabei ist das Defizit nicht nur auf den primär visuellen Kortex, sondern auch auf höhere visuelle Areale (V5/ MT+) zurückzuführen.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Migräne Probleme in der Erkennung von inkohärenter Bewegung haben. Typische Aufgabe hierbei ist die Erkennung der Richtung kohärent bewegter Punkte aus einem Random-Dot-Muster mit Anteilen von nicht kohärent bewegten Punkten. Als ursächlich wird hierbei, unter anderem, eine Zunahme der kortikalen Dicke in V3A und MT+ angenommen (O'Hare & Hibbard, 2015). Gleichzeitig schneiden Migränepatienten aber besser ab, wenn sie

gleichförmige Bewegung erkennen sollen (Antal et al., 2005). Dies wird unter auch auf eine kortikale Hyperexzitabilität zurückgeführt.

Desweiteren zeigte sich bei Shephard und Joly-Mascheroni ein verlängerter „motion-after-effect“. Beim „motion-after-effect“ hat der Betrachter nach Beendigung einer großflächig dargebotenen visuellen Bewegung den Eindruck, die Bewegung würde sich fortsetzen („Wasserfallillusion“). Shephard und Joly-Mascheroni führen den verlängerten „motion-after-effect“ auf eine kortikale Hyperexzitabilität zurück, wenn gleich diese nicht allein auf eine fehlende kortikale Inhibition erklärt werden kann (Shephard & Joly-Mascheroni, 2016).

4 Augenbewegungen

Insgesamt werden fünf verschiedene Augenbewegungssysteme unterschieden. Diese sollen hier, bis auf die langsame Blickfolge und die OFR, die weiter unten erläutert wird, kurz zusammengefasst werden.

Die schnellen Blicksprünge (Sakkaden)

Sakkaden treten z. B. beim Lesen eines Textes auf. Sinn der Sakkaden ist es, den Gegenstand des Interesses auf der Fovea abzubilden. Sakkaden können bewusst ausgelöst werden, aber auch reflexiv auftreten. Die Latenz von Stimulusbeginn bis Ausführung einer Sakkade beträgt ca. 200ms (Leigh & Zee, 2015).

Der vestibulo-okuläre Reflex (VOR)

Der VOR dient dazu, das Bild auf der Retina während kurzer Drehbewegungen aber auch linearer Bewegungen des Kopfes zu stabilisieren. Vestibulär hervorgerufene Augenbewegungen sind im Vergleich zu visuell hervorgerufenen Augenbewegungen viel schneller. Die Latenz des VOR ist sehr kurz und beträgt weniger als 15ms. Beim Gehen ist der VOR ebenfalls entscheidend, denn nur durch seine kurze Latenz kann er die Kopfbewegungen während der Bewegung ausgleichen (Leigh & Zee, 2015). Patienten mit ein- oder beidseitigem Labyrinthausfall beklagen deshalb Scheinbewegungen beim Gehen (Oszillopsien) und können z. B. Straßenschilder während der Bewegung nicht lesen.

Das Vergenzsystem (Nah-Fernreaktion)

Vergenzbewegungen oder auch diskonjugierte Augenbewegungen bezeichnen Bewegungen der Augen in entgegengesetzte Richtungen. Diese ermöglichen einen Gegenstand, der in einer bestimmten Entfernung ist, auf korrespondierenden Retinae abzubilden. Die Sehachse kann über den Vergenzwinkel so eingestellt werden, dass es dem Betrachter möglich ist, dem Objekt, welches sich nun auf ihn zu oder von ihm weg bewegen kann, zu folgen. Die Latenz der Vergenzbewegungen beträgt 150ms.

Der optokinetische Nystagmus (OKN)

Der optokinetische Nystagmus soll das Bild auf der Retina während einer anhaltenden Bewegung der visuellen Umwelt stabilisieren. Er besteht aus einer schnellen und langsamen Komponente. Die langsame Komponente bewegt sich in Richtung des visuellen Reizes, während die schnelle Rückwärtsbewegung das fixierte Objekt wieder in das Blickfeld des Betrachters bringt.

4.1 Smooth pursuit (langsame Blickfolge)

Die langsame Blickfolge erlaubt uns einen sich bewegenden kleinen Gegenstand zu verfolgen und somit ein stabiles Bild des Gegenstands auf der Fovea abzubilden. Dabei kann der Beobachter willentlich entscheiden einen Gegenstand zu verfolgen. Hingegen ist es schwierig, ohne äußeren Stimulus eine langsame Blickfolge von sich aus zu initiieren. Es bedarf also, bis auf wenige Ausnahmen, immer eines zu folgenden Gegenstandes. Die Aufmerksamkeit des Probanden/Patienten, das Alter sowie evtl. pharmakologische Einflüsse beeinflussen die Blickfolge (Leigh & Zee, 2015).

Während der Blickfolge wird der Stimulus auf der Foveola der Retina stabilisiert, indem laufend die Abweichung des Stimulus von der Foveola gemessen und korrigiert wird. Da es sich hierbei um einen geschlossenen Rückkopplungskreis handelt, wird von einer „Closed-loop-Antwort“ gesprochen. Normalerweise kann deshalb ein Proband einem Stimulus sehr gut folgen.

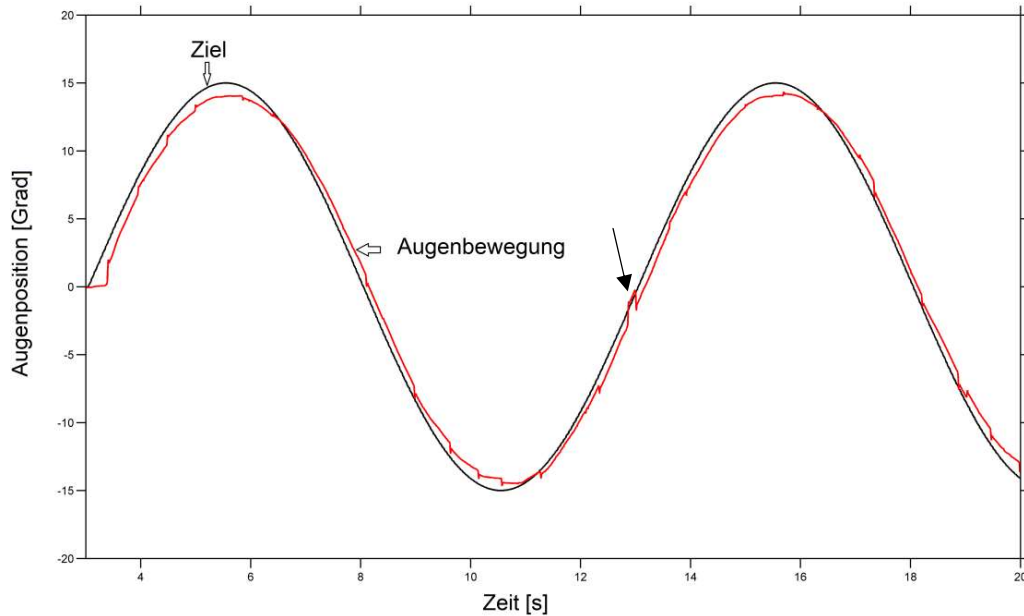


Abbildung 2. Darstellung einer langsamen Blickfolge bei einer gesunden Normalperson. Die Augen- (rote Linie) und der Stimulusposition (schwarze Linie) sind über die Zeit dargestellt. Das Auge folgt mit geringer Verzögerung dem Stimulus gut und zeigt nur sehr geringe Korrekturbewegungen in beide Richtungen (Pfeil).

Initial ist jedoch die Rückkopplungsschleife nicht geschlossen und man spricht von „Open-loop-Antworten“. Diese Phase dauert nach Beginn die weitere Zeitspanne einer Latenz (ca. 140ms) und gibt klare Auskunft über die Verarbeitung der Bewegungssignale. Diese Phase wird weiter unterteilt in die ersten 40ms, die nicht von der Stimulusgeschwindigkeit abhängt und eine konstante Beschleunigung aufweist (Krauzlis & Lisberger, 1994, Tychsen & Lisberger, 1986), und in eine darauffolgende Phase, die von der Geschwindigkeit des Stimulus abhängig ist (Leigh & Zee, 2015). Letztere Phase zeigt eine ansteigende Antwort mit der Stimulusgeschwindigkeit bis eine Sättigung erreicht ist. Man spricht von der „Velocity Saturation“ (Lisberger, Evinger, Johanson, & Fuchs, 1981, Robinson, Gordon, & Gordon, 1986). Diese Phase wird in der aktuellen Arbeit weiter untersucht, um Aussagen über die Geschwindigkeitsverarbeitung von kleinen bewegten Reizen zu bekommen.

4.2 Ocular following response (OFR)

OFR sind ultraschnelle Augenbewegungen mit einer Latenz von 70-75ms (Gellman, Carl, & Miles, 1990), die der Stabilisierung der Umwelt auf der Retina dienen und

erstmalig von F. A. Miles und Mitarbeitern bei Primaten als reflexive Antwort auf visuelle Großfeldreize (Miles, Kawano, & Optican, 1986) beschrieben wurde. OFR braucht, im Gegensatz zu PS, bewegte Großfeldreize und wird als visuelles Backup-System des linearen Vestibulo-okulären Reflexes (VOR) gesehen (Miles F. A., 1998). OFR ist eine kleinamplitudige (< 1 Grad), reflexive Augenbewegung, die keiner willkürlichen Kontrolle oder der Aufmerksamkeit unterliegt, und von den frühen kortikalen Bewegungsarealen (MT/MST) generiert wird (Kawano, Shidara, Watanabe, & Yamane, 1994). OFR wird durch Kontrast definierte Großfeldbewegungsreize ausgelöst, ist abhängig von Kontrast, Raumfrequenz und von der Geschwindigkeit des Stimulus (Miles F. A., 1998). Somit eignet sie sich hervorragend, die frühe Bewegungsverarbeitung von Großfeldreizen zu untersuchen (Masson & Perrinet, 2012). OFR wurde bis jetzt kaum klinisch genutzt und ist bis dato nicht bei Migränepatienten erforscht worden. Es sollte hier geprüft werden, ob OFR sich als diagnostisches Kriterium zur Unterstützung der Diagnose einer Migräne eignet.

4.3 Neuronale Verschaltung

OFR und PS benutzen ähnliche neuronale Verschaltungen, die deshalb zusammengefasst dargestellt werden:

Die visuellen Bahnen verlaufen von der Retina über den Ncl. geniculatus lateralis zum primären visuellen Cortex (V1) sowie nachfolgend zu den Arealen MT/MST und FEF/SEF. Es bestehen danach zwei parallele Verarbeitungsprozesse. Im ersten projizieren Neurone von FEF/SEF über den Ncl. reticularis tegmenti pontis, den dorsalen Vermis und Ncl. fastigius zu den Augenmuskelkernen. Dieser Pfad ist wichtig für die Initiierung des PS und in der Open-loop-Phase des PS.

Der zweite Pfad führt über den primär visuellen Kortex (V1), den Area MT/MST, den dorsolateralen pontinen Nucleus, den Paraflocculus und den vestibulären Kernen zu den okulomotorischen Kernen. Dieser Pfad ist wichtig für den OFR und die Aufrechterhaltung des SP (Leigh & Zee, 2015). So zeigte sich im Tierversuch, dass die Areale MT/MST beim OFR visuelle Informationen zu den dorsolateralen pontinen Kernen liefern und dass die MST-Neurone eine wichtige Rolle beim Auslösen des OFR spielen (Kawano, Shidara, Watanabe, & Yamane, 1994). In einer weiteren Arbeit konnte beim Affen gezeigt werden, dass über den Pfad MST und DLPN die sensorische Verarbeitung der Informationen verläuft, wohingegen die Purkinjezellen

im ventralen Paraflocculus die sensorische Information in eine motorische Antwort überführen (Takemura, Inoue, Gomi, Kawato, & Kawano, 2001).

Es gibt noch einen akzessorischen Pfad, der über die Kerne des optischen Trakts verläuft (nicht eingezeichnet). Dieser ist jedoch nicht an der Bewegungswahrnehmung beteiligt (Boström & Warzecha, 2010). Er beeinflusst außerdem nicht die frühe Komponente des OFR (Boström & Warzecha, 2010), die vor allem Gegenstand dieser Dissertation ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl OFR als auch PS ähnliche neuronale Verschaltungen benutzen, möglicherweise jedoch andere Neuronenpopulationen verwenden.

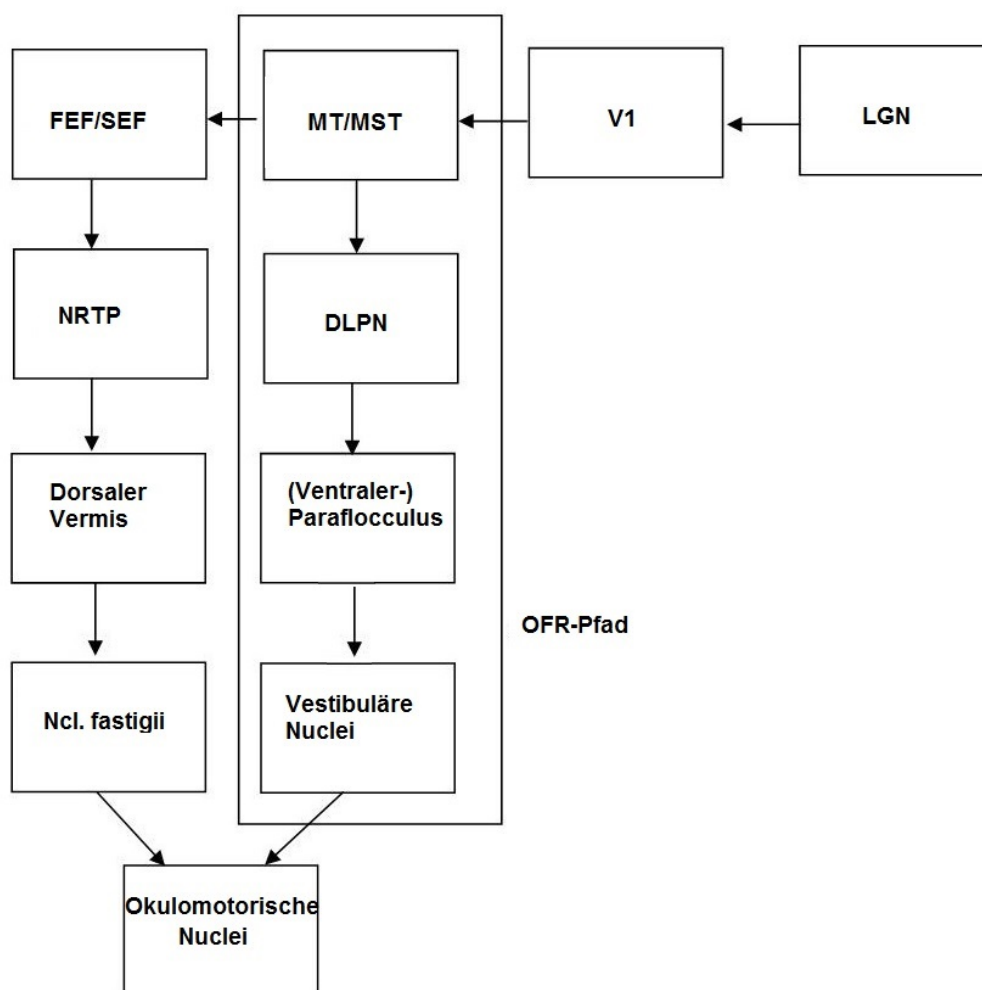


Abbildung 4, modifiziert nach Leigh und Zee (Leigh & Zee, 2015). Schematische Zusammenfassung der absteigenden Bahnen, die für die langsame Blickfolge (beide Bahnsysteme) als auch den OFR (Bahn markiert durch den schwarzen Kasten) zuständig sind.

4.4 Migräne und Pathologien der Augenbewegungen

Die Ergebnisse der klinisch neurologischen Untersuchung im Intervall sind in der Regel unauffällig. Bei einem Teil der Patienten finden sich okulomotorische Auffälligkeiten, die nachfolgend für die drei untersuchten Migräneentitäten aufgeschlüsselt werden.

Migräne ohne Aura

Wieser et. al konnten bei einer Gruppe von 25 Patienten zeigen, dass es zu pathologischen Veränderungen der langsamen Blickfolge („closed loop“) kommen kann. Diese Veränderungen waren über die Kopfschmerzattacke hinaus nachweisbar (Wieser, et al., 2004). Eine andere Studie wiederum fand keine Veränderungen der langsamen Blickfolge („closed loop“) sowohl für die Migräne ohne als auch mit Aura (Wilkinson, Karanovic, Ross, Lillakas, & Steinbach, 2006). Untersuchungen zu „Open-loop-PS“ bestehen nicht.

Migräne mit Aura

Zentral okulomotorische Störungen scheinen bei der Migräne mit Aura im Vergleich zur Migräne ohne Aura häufiger vorzukommen (Harno et al., 2003). Eine Studie, die jedoch nicht zwischen diesen beiden Subgruppen unterschied, zeigte, dass es u. a. zu Veränderungen der Geschwindigkeit langsamen Blickfolge und der Sakkadengeschwindigkeit kommt. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (Momtaz, Hajiabolhassan, Togha, Jalaie, & Almasi, 2014).

Störungen der Pupillomotorik sind ebenfalls beschrieben worden (Drummond P. O. , 1990). Untersuchungen zur „Open-loop-PS“ gibt es nicht.

Vestibuläre Migräne

Bei Patienten mit vestibulärer Migräne finden sich häufiger auffällige zentral-vestibuläre und okulomotorische Untersuchungsbefunde. So zeigten sich in 8,6 – 66% der Patienten ein Blickrichtungsnystagmus, eine sakkadierte Bickfolge, ein positionaler Nystagmus sowie dysmetrische oder verlangsamte Sakkaden (Dieterich, Obermann, & Celebisoy, 2016). Eine weitere Studie stellte heraus, dass die Prävalenz der zentral-okulomotorischen Störungen im Verlauf der Erkrankungsdauer zunehmen (Neugebauer, Adrion, Glaser, & Strupp, 2013) kann. Während einer Attacke kommt es häufiger (70%) zu einem Spontan- oder positionalen Nystagmus

(Dieterich, Obermann, & Celebisoy, 2016, von Brevern, Zeise, Neuhauser, Clarke, & Lempert, 2005). Die neurophysiologische Testung bietet kein spezifisches Instrument zur Unterstützung der Diagnose. Die Studienlage ist uneinheitlich (Dieterich, Obermann, & Celebisoy, 2016). Untersuchungen zur „Open-loop-PS“ liegen nicht vor.

5 Methoden

5.1 Patienten und Probanden

Die Studie wurde sowohl an gesunden Probanden als auch an Patienten der Kreisklinik Altötting durchgeführt, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Ausschlusskriterien waren eine angeborene oder erworbene Augenerkrankung. Gesunde Probanden hatten keine Kopfschmerz- oder neurologische Erkrankung.

Patienten, die mit einer Migräne mit/ohne Aura (ICHD-II) oder vestibulärer Migräne (ICHD-III beta) diagnostiziert wurden, wurden eingeschlossen. Diese durften jedoch keine andere neurologische oder psychiatrische Erkrankung wie z. B. andere Schwindelformen oder Kopfschmerzen aufweisen.

Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki (1991) durchgeführt und wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg positiv begutachtet (Geschäftszeichen #13-101-0267). Vor der Teilnahme erfolgte eine umfassende schriftliche und mündliche Aufklärung. Die Patienten unterschrieben vor Versuchsbeginn außerdem eine Einverständniserklärung (s. Anhang 3).

5.2. Klinische Untersuchungen und Scores

Die Anamnese und die neurologische Untersuchung fanden vor der Teilnahme statt. Desweiteren wurden vor Durchführung der Testung zur subjektiven Einschätzung der Symptome der Patienten/Probanden Fragebögen wie der Motion Sickness Susceptibility Questionnaire (MSSQ) (Golding, 1998) in der Langform, mit einem Subscore für die Kindheit und das Erwachsenenalter und der Dizziness-Handicap-Inventory (DHI) (Kurre et al., 2009). Unmittelbar nach der Augenbewegungstestung erfolgte ein Scoring für das subjektive Unwohlsein.

5.2.1 Motion Sickness Suceptibility Questionnaire (MSSQ)

Der MSSQ in der Version nach Golding (Golding, 1998) erfasst das Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen während Freizeitaktivitäten und/oder der Benutzung von Beförderungsmitteln und ist ein Instrument zur Erfassung von Bewegungskrankheit. Der Fragebogen besteht aus einem Teil über Kindheitserfahrungen sowie Erfahrungen im Erwachsenenalter (letzte zehn Jahre, Anhang 4). Die Auswertung des MSSQ erfolgt zunächst getrennt für Kindheit und Erwachsenenalter. Aus diesen beiden Subscores erfolgt die Berechnung eines Summenscores.

Die Berechnung erfolgte mit folgenden Formeln:

- MSSQ-Score Kindheit:
$$\text{Score } a = 2,64 \times (\text{Krankheitsscore Kindheit}) \times 9 / (\text{Erfahrungen als Kind})$$
- MSSQ-Score Erwachsene:
$$\text{Score } b = 2,64 \times (\text{Krankheitsscore Erwachsene}) \times 9 / (\text{Erfahrungen als Erwachsener})$$
- Gesamtscore:
$$\text{Score } r = \text{MSSQ } a + \text{MSSQ } b$$

5.2.2 Dizziness-Handicap-Inventory (DHI-G)

Der DHI ist der am häufigsten verwendete Fragebogen zur Selbsteinschätzung bei Patienten mit Schwindel oder Gangunsicherheit (Mutlu & Serbetcioglu, 2013).

Erstmalig publiziert wurde der Fragebogen durch Jacobsen und Newman im Jahr 1990 (Jacobson & Newman, 1990). Die deutsche Version des DHI, der DHI-G, wurde 2009 veröffentlicht (Kurre et al., 2009). Der Fragebogen besteht aus 25 Items. Antwortoptionen sind „ja“, „nein“ und „manchmal“. Der DHI lässt sich in drei Subkategorien unterteilen: emotionale, funktionale und physische Aspekte. Insgesamt können 100 Punkte erreicht werden. Je höher der Wert, desto größer ist die Einschränkung durch die zugrunde liegende Erkrankung. In der Schwindeldiagnostik wird der Score nur noch als Summenscore benutzt, da sich gezeigt hat, dass die Subscores unspezifisch sind, während der Gesamtscore gut die subjektive Einschätzung des Patienten wiedergibt (Kurre et al., 2010).

5.2.3 Visuelle Analogskala: subjektive Beeinträchtigung

Unmittelbar nach erfolgter Augenbewegungsuntersuchung gaben die Patienten/Probanden eine subjektive Einschätzung bezüglich der subjektiven Beeinträchtigung durch die Bewegungsreize (OFR), die während des Experiments dargeboten wurden, mit einer visuellen Analogskala an. Dies erfolgte in Schritten von 0 bis 3, wobei 0 kein Unwohlsein und 3 am stärksten vorstellbares Unwohlsein bedeutete (Anhang 5).

5.3 Versuchsaufbau der Augenbewegungsmessung

Die Patienten resp. Probanden saßen während der Augenbewegungsuntersuchung in einem Untersuchungslehnstuhl vor einem Röhrenmonitor (100Hz Bildwiederholrate, 19“ CRT, Yakumo 996N) in 60 cm Abstand. Der Röhrenmonitor hatte ein räumliches Auflösungsvermögen von 800 x 600 Pixel. Der Leuchtdichteumfang betrug 0,1 bis 110 cd/m² und der Michelson-Kontrast der dargebotenen Stimuli war 100%. Der Kopf des Patienten/Probanden wurde mit einem Nackenkissen fixiert, um Kopfbewegungen zu minimieren. Horizontale und vertikale Augenbewegungen wurden monokular (linkes Auge) mit einem Videookulographie-System (VOG, EyeSeeTec® GmbH, Fürstenfeldbruck, Deutschland) mit 304 HZ und einem räumlichen Auflösungsvermögen von 0,1° registriert. Hierzu wurde den Patienten oder Probanden eine leichte Messbrille aufgesetzt, in der das VOG integriert ist (Anhang 6). Auf Kopfbewegungen, die zu einem Abbruch der Messung geführt hätten, ist während der Untersuchung geachtet worden. Relevante Kopfbewegungen traten nicht auf. Der Beschleunigungssensor der VOG-Brille hat solche auch nicht gemessen.

Die visuellen Stimuli wurden mittels der Programme Matlab (The Mathworks Inc., Nantick, USA) und der Psychtoolbox (Version 3, open source) erstellt und waren auf einem MacBook Air (Apple Inc., USA) installiert, das über ein VGA-Kabel mit dem Röhrenmonitor verbunden war.



Abbildung 5. Die Abbildung zeigt den Versuchsaufbau wie oben beschrieben.

5.4 Versuchsparadigmen

Vor der Präsentation der Versuchsparadigmen wurde eine Kalibration mittels fünf Fixierungspunkten durchgeführt. Zunächst ist der Punkt in der Mitte, dann 7° nach rechts, links, oben und unten dargeboten worden. Anschließend erfolgte zunächst die Präsentation des PS-Paradigmas, dann des OFR-Paradigmas. Die Reihenfolge war so gewählt, um zu verhindern, dass die Antwortzeiten des PS bei zunehmender Testdauer von der Müdigkeit der Testpersonen beeinflusst wird.

5.4.1 Smooth pursuit

Nach Präsentation eines Fixationskreuzes (variabel von 1,2 bis 2s) wurde ein isolierter Punkt dargeboten, der zunächst in eine Richtung springt und dann in die andere Richtung mit definierter konstanter Geschwindigkeit läuft. Der Sprung dient dazu, initiale Korrektursakkaden zu unterdrücken und somit die Blickfolgeinitiierung besser untersuchen zu können (Rashbass, 1961). Dieses Paradigma ist auch als „Step-Ramp-Paradigma“ bekannt (Carl & Gellman, 1987). Die unterschiedlichen Geschwindigkeiten von 2,5, 5, 10, 20, 40 und 80°/s wurden randomisiert dargeboten. Es erfolgten je 20 Wiederholungen für jede Geschwindigkeit und Richtung. Abbildung 3A zeigt das „Step-Ramp-Paradigma“. Entsprechend der Stimulusgeschwindigkeiten wurden die Amplitudensprünge für eine mittlere Latenz von 140ms angepasst.

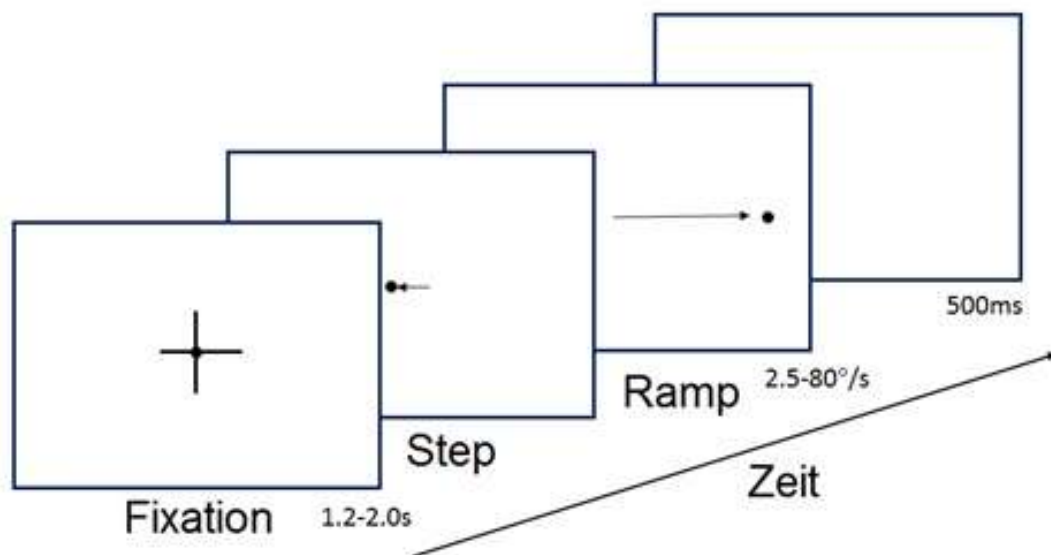


Abbildung 6. Zeitlicher Ablauf des „Step-Ramp-Paradigmas“.

5.4.2 Ocular following response (OFR)

Der Bildschirm zeigte einen statischen visuellen Großfeldreiz mit „Random-Dots“ (schwarze Punkte auf weißem Grund, die 23% des Bildes bedeckten, Durchmesser eines Punktes $0,5^\circ$, Michelson-Kontrast 100%, Abb.5). Auf diesem wurde ein graues Fixationskreuz ($2,2 \times 2,2^\circ$) für eine randomisierte Zeit zwischen 1,2 und 2s präsentiert. Danach wurde das Fixationskreuz ausgeblendet und sofort das Hintergrundmuster für 500ms nach rechts oder links mit konstanten Geschwindigkeiten ($2,5, 5, 10, 20, 40, 80$ und $160^\circ/\text{s}$) bewegt. Anschließend wurde der Monitor für 500ms auf einen Grauwert gesetzt, das der mittleren Helligkeit des Musters entsprach. Richtung (rechts und links) und die Geschwindigkeiten der Stimuli wurden randomisiert dargeboten. Es erfolgten je 20 Wiederholungen für jede Geschwindigkeit und Richtung.

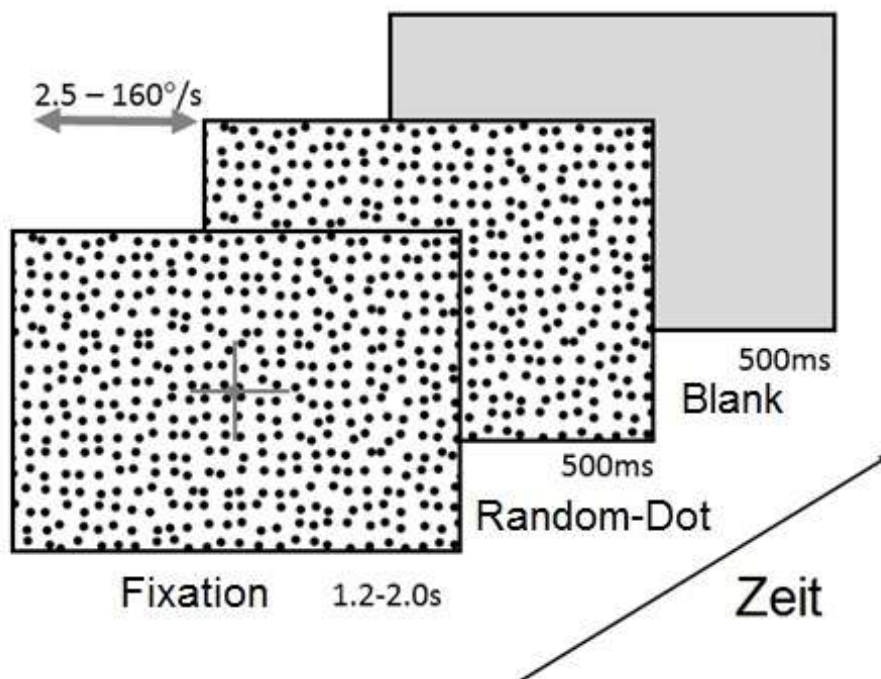


Abbildung 7. Zeitlicher Ablauf des OFR-Paradigmas.

5.5 Datenanalyse

Die erhobenen Daten wurden mit der eingebauten Funktion des EyeSeeTec®-Systems kalibriert und linearisiert. Zusätzlich wurde eine lineare drei-Punkt-Kalibrierung verwendet, um Amplitude und Nullpunkt der Augenbewegungsspuren optimal anzupassen. Im nächsten Schritt wurde die Augenposition mittels eines 50 Hz-Gaußfilter gefiltert. Die Augengeschwindigkeit wurde mit Hilfe Geschwindigkeits- und Beschleunigungskriterien berechnet und desakkadiert. Die einzelnen Datenspuren wurden einzeln inspiziert und zusätzlich manuell desakkadiert. Alle Datenspuren mit initialen Sakkaden über 1° und einem Sakkadenbeginn 150ms vor Stimulusbeginn wurden im OFR-Paradigma ausgeschlossen. Grund dafür ist das sog. „post-saccadic-enhancement“. Es kommt nach einer Sakkade zu einer erhöhten OFR-Antwort (Kawano, K; Miles, F. A., 1986).

Es erfolgte eine Mittelung und Überlagerung der Geschwindigkeitsspuren derselben Stimulusgeschwindigkeit. Latenzen von langsamer Blickfolge und OFR wurden wie zuvor beschrieben analysiert (Rambold, El Baz, & Helmchen, 2004). Da die Antworten für rechts und links symmetrisch waren (Abbildung 8), konnte die Differenz der Augengeschwindigkeiten rechts minus links für dieselben Stimulusgeschwindigkeiten und Stimulusrichtungen verwendet werden. Dies führte zu Vereinfachung der Analyse.

Für die weitere Datenanalyse ist die Geschwindigkeit 150ms nach Stimulusbeginn für die „Open-loop-Antwort“ des OFR (Latenz von 70-90ms) und 229ms für die „Open-loop-Antwort“ der langsamen Blickfolge verwendet worden. Dies bewegt sich im „Open-loop-Zeitintervall“, welches die doppelte Latenz darstellt.

Für die statistische Auswertung wurde der t-Test für unabhängige Stichproben für den Vergleich zweier Stichproben sowie eine ein- und multifaktorielle ANOVA-Testung für die weiteren Gruppenvergleiche verwendet. Bei der multifaktoriellen ANOVA wurde in der Posthoc-Analyse die Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche angewendet. Als Signifikanzschwelle diente jeweils eine Schwelle von $p < 0,05$.

Eine lineare Regressionanalyse erfolgte mit der Gleichung $f(x) = a + bx$ (Versatz: a, Steigung: b). Die Güte der Regression wurde mit dem „Coefficient of Determination“ beschrieben (r^2) und ein t-Test durchgeführt, um zu prüfen, ob die Steigung und der Offset der linearen Kurve unterschiedlich von Null war.

6 Ergebnisse

6.1 Studienteilnehmer: Charakteristika

Insgesamt wurden 16 Probanden ohne Kopfschmerzanamnese, davon neun Frauen, untersucht. Das mittlere Alter \pm Standardabweichung lag bei 40 ± 17 Jahre.

Die Gruppe „Patienten mit Migräne“ beinhaltete 43 Patienten, davon 32 Frauen. Das mittlere Alter \pm Standardabweichung war 40 ± 14 Jahre. Diese Gruppe wurde weiter unterteilt in: „Migräne ohne Aura“, „Migräne mit Aura“ und „Vestibuläre Migräne“. Die größte Subgruppe stellte der Teil mit „Migräne ohne Aura“ dar ($n=19$). Hiervon waren 12 Frauen mit einem mittleren Alter der Gesamtgruppe \pm Standardabweichung von 38 ± 15 Jahre. Die zweitgrößte Gruppe stellte die „Migräne mit Aura“ ($n= 14$), 12 davon waren Frauen. Das mittlere Alter \pm Standardabweichung betrug 38 ± 15 Jahre. Die Gruppe der „Vestibulären Migräne“ war mit $n=10$ die kleinste Gruppe. Hierunter waren acht Teilnehmerinnen. Das mittlere Alter \pm Standardabweichung betrug 43 ± 12 Jahre. Drei der Teilnehmer mit einer vestibulären Migräne hatten eine Migräne mit Aura. Tabelle 1 gibt einen Überblick über das Teilnehmerkollektiv. Zusätzlich wurde die Attackenfrequenz, Migräneauslöser, subjektive Anfälligkeit für Bewegungskrankheit sowie aktuelle Medikation abgefragt (Tabelle 1).

6.2 Allgemeine Ergebnisse: Scores

Zwischen den Migränesubgruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für Alter, Geschlecht, Attackenfrequenz und Anzahl der Migräneauslöser (z. B. Wetterwechsel, Eisprung, Nahrungsmittel, Schlafunregelmäßigkeiten). Die untersuchten Teilnehmer waren nicht unter dauerhafter migräneprophylaktischer medikamentöser Therapie, wenngleich einige auch aus anderen Gründen eine Medikation hatten, die bekanntermaßen ebenfalls einen positiven Effekt auf die Attackenfrequenz der Migräne im Monat hat. Hierunter zählten fünf Teilnehmer, die Bisoprolol einnahmen, eine Probandin mit Lisinopril. Insgesamt waren die Patienten mit vorgenannter Medikation aber über die Gruppen gleichverteilt.

Bewegungskrankheit wurde von 39% der Patienten mit einer Migräne ohne Aura, 33% von Patienten mit Migräne mit Aura und bei 70% bei einer vestibulären Migräne ($p < 0,05$) berichtet.

Patient	♀/♂	Alter	Klassifikation	Auslöser	Attackenfrequenz	Bewegungskrankheit
1	w	32	Migräne ohne Aura	Periode	1/Monat	Nein
2	m	32	Migräne ohne Aura	Stress	3-4/Monat	Nein
3	w	29	Migräne ohne Aura	unregelmäßiger Schlaf	2/Monat	Ja
4	w	66	Migräne ohne Aura	Keine	1-2/Monat	Ja
5	m	30	Migräne ohne Aura	Stress	2-3/Monat	Nein
6	w	28	Migräne ohne Aura	unregelmäßiger Schlaf	10/Monat	Ja
7	w	48	Migräne ohne Aura	Periode	1/Monat	Ja
8	w	64	Migräne ohne Aura	Stress	1-2/Monat	Ja
9	m	28	Migräne ohne Aura	unregelmäßiger Schlaf	5-6/Monat	Nein
10	w	26	Migräne ohne Aura	Periode, Stress, Wetterwechsel	1-2/Monat	Ja
11	w	48	Migräne ohne Aura	Periode	1/Monat	Ja
12	m	28	Migräne ohne Aura	Stress	12/Monat	Nein
13	w	40	Migräne ohne Aura	Keine	3/Monat	Nein
14	m	42	Migräne ohne Aura	Stress, unregelmäßiger Schlaf	1-2/Monat	Nein
15	w	26	Migräne ohne Aura	Keine	15/Monat	Nein
16	w	49	Migräne ohne Aura	Keine	2-3/Monat	Nein
17	m	22	Migräne ohne Aura	Keine	4/Monat	Nein
18	w	19	Migräne ohne Aura	Stress	2-3/Monat	Nein
19	m	52	Migräne ohne Aura	Keine	2-3/Monat	Nein
1	w	63	Migräne mit Aura	Stress, unregelmäßiger Schlaf	2-4/Monat	Nein
2	m	36	Migräne mit Aura	Keine	4/Monat	Nein
3	w	20	Migräne mit Aura	Keine	1/Quartal	Nein
4	w	47	Migräne mit Aura	Nahrungsmittel, unregelmäßiger Schlaf, Stress	2-3/Monat	Nein
5	w	30	Migräne mit Aura	Gerüche, unregelmäßige Nahrungsaufnahme, Wetterwechsel	15/Monat	Ja

6	w	48	Migräne mit Aura	Stress	4/Monat	Nein
7	w	21	Migräne mit Aura	Stress	1/Monat	Nein
8	w	58	Migräne mit Aura	Schokolade, Stress	1/Monat	Ja
9	w	59	Migräne mit Aura	Keine	2-3/Monat	Nein
10	w	52	Migräne mit Aura	unregelmäßiger Schlaf	1/Monat	Nein
11	m	39	Migräne mit Aura	unregelmäßiger Schlaf, Stress	1/Monat	Nein
12	w	46	Migräne mit Aura	Keine	1/Monat	Nein
13	w	19	Migräne mit Aura	Stress	2-3/Monat	Nein
14	w	61	Migräne mit Aura	Keine	15/Monat	Nein
1	w	42	Vestibuläre Migräne	Stress	1-2/Monat	Ja
2	w	42	Vestibuläre Migräne	Keine	1-2/Monat	Ja
3	m	33	Vestibuläre Migräne	Keine	15/Monat	Nein
4	w	25	Vestibuläre Migräne	Keine	12/Monat	Ja
5	m	57	Vestibuläre Migräne	Keine	1/Quartal	Ja
6	w	42	Vestibuläre Migräne	unregelmäßiger Schlaf	2-3/Monat	Ja
7	w	43	Vestibuläre Migräne	unregelmäßiger Schlaf, Stress	8/Monat	Nein
8	w	27	Vestibuläre Migräne	Periode	1/Monat	Nein
9	w	64	Vestibuläre Migräne	Stress	1-2/Monat	Ja
10	w	50	Vestibuläre Migräne	Keine	15/Monat	Ja

Tabelle 1 Aufstellung der klinischen Daten zu den Migräne-Patienten

6.2.1 Motion Sickness Susceptibility Questionnaire (MSSQ)

Der Subscore des MSSQ für das Kindesalter war mit 73 ± 52 bei den Teilnehmern mit vestibulärer Migräne verglichen mit der Kontrollgruppe (13 ± 30) und der Migräne mit Aura (16 ± 26) signifikant höher ($p=0,002$). Im Gegensatz dazu war der Subscore des MSSQ im Posthoc-Test für das Erwachsenenalter bei der Migräne mit Aura 73 ± 87 verglichen mit der Kontrollgruppe (6 ± 8 , $p<0,05$) signifikant erhöht.

Der MSSQ Gesamtscore zeigte keine statistische Signifikanz zwischen den Migräneentitäten ($p>0,05$). Eine statistische Signifikanz ($p=0,017$) für die vestibuläre Migräne (92 ± 54) verglichen mit der Kontrollgruppe (19 ± 33) im Gesamtscore konnte beobachtet werden. Die anderen Migräneuntergruppen gaben eine Tendenz an, konnten jedoch aufgrund der großen Streubreite keine statistische Signifikanz (Tabelle 2) feststellen.

6.2.2 Dizziness-Handicap-Inventory (DHI)

Die Selbsteinschätzung im DHI ergab eine höhere Punktzahl für die vestibuläre Migräne, jedoch ohne statistische Signifikanz zwischen den einzelnen Migränegruppen ($p>0,05$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die Ergebnisse statistisch signifikant ($p<0,05$; Tabelle 2).

6.2.3 Visuelle Analogskala: subjektive Beeinträchtigung

Das von den Patienten angegebene Unwohlsein während der Präsentation des OFR-Paradigmas war zwar ohne signifikanten Unterschied innerhalb der Migränesubgruppen ($p>0,05$). Der Vergleich mit Kontrollgruppe ergab doch einen signifikanten Unterschied (VAS, $p<0,05$; Tabelle 2).

Subgruppen	Kontrolle	MmA			MoA			VM			Posthoc ANOVA	
	Mittelw. \pm std	Mittelw. \pm std	p		Mittelw. \pm std	p		Mittelw. \pm std	p		F	p
Alter	40 \pm 17	38 \pm 15			43 \pm 16			43 \pm 12			0,33	0,802
Attacken/Monat	0,0 \pm 0,0	4,7 \pm 4,6	*		4,1 \pm 4,8			6,1 \pm 5,9	*		5,47	0,002
MSSQ Kindheit	13 \pm 30	37 \pm 42			16 \pm 26	+		73 \pm 52	*+		5,62	0,002
MSSQ Erw.	6 \pm 8	36 \pm 47	*		18 \pm 25			19 \pm 23			2,66	0,058
MSSQ Gesamt	19 \pm 33	73 \pm 87			34 \pm 47			92 \pm 54	*		3,74	0,017
VAS	0,1 \pm 0,3	1,2 \pm 0,7	*		1,7 \pm 1,0	*		1,7 \pm 0,9	*		15,93	0,000
DHI	6,5 \pm 10,6	28,7 \pm 22,0	*		29,3 \pm 19,0	*		46,0 \pm 27,4	*		8,26	0,000

*: vs. Kontrolle

+: MmA vs. VM

#: MmA vs. MoA

Tabelle 2 Ergebnisse der Gruppenvergleiche, basale Daten

MmA: Migräne mit Aura. MoA: Migräne ohne Aura. VM: Vestibuläre Migräne. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) des Posthoc-Tests sind durch einen * bzw. ein + oder # gekennzeichnet. p-Werte und F-Werte geben die Ergebnisse der ANOVA an.

6.3 Latenzen der OFR und PS

Augenbewegungen nach Stimulusbeginn werden für die OFR früher beobachtet als für PS. Die OFR wird mit einer Latenz von $74 \pm 9\text{ms}$ (Migräne: $75 \pm 9\text{ms}$, Kontrolle: $73 \pm 9\text{ms}$, t-test, $p > 0,05$) und die PS mit einer Latenz von $140 \pm 23\text{ms}$ (Migräne: $138 \pm 23\text{ms}$, Kontrolle: $141 \pm 23\text{ms}$, t-test, $p > 0,05$) ausgelöst.

Da die mittleren Werte für Bewegungen nach rechts und links nicht signifikant unterschiedlich waren, wurde mit der Differenz (Rechts-Links) gerechnet, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern und die Auswertung zu vereinfachen (s. Datenanalyse).

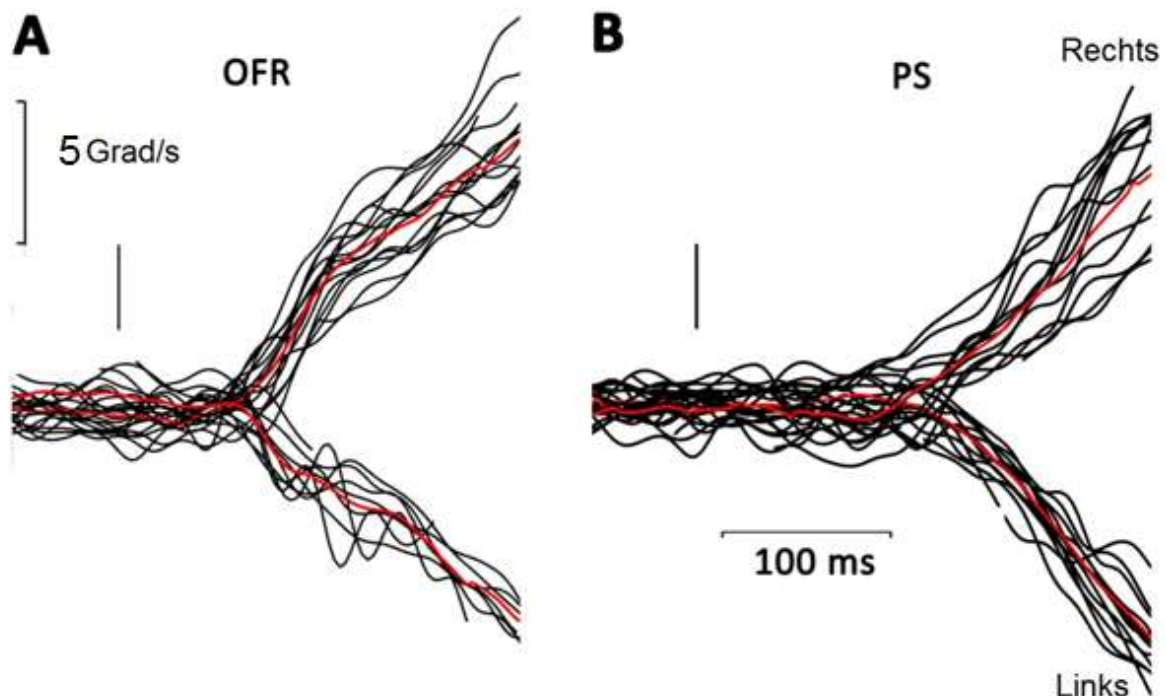


Abbildung 8 Original-Geschwindigkeitsprofile einer Kontrollperson

Überlagerte Geschwindigkeitsprofile eines Probanden für Stimuli nach rechts und links bei einer Geschwindigkeit von $40^\circ/\text{s}$, die auf den Stimulusbeginn synchronisiert sind, wurden dargestellt. Die schwarzen Linien bilden die singulären Geschwindigkeiten ab, während die roten Linien die mittlere Geschwindigkeit darstellen. OFR (Abbildung 8A) und PS (Abbildung 8B) sind separat aufgezeigt. Der Stimulusbeginn ist mit einer kurzen schwarzen vertikalen Linie gekennzeichnet.

6.4 Ergebnisse für die OFR: Amplituden

In Abb.9A werden exemplarisch die mittleren Geschwindigkeitsspuren des OFR eines Versuchsteilnehmers für sieben unterschiedliche Stimulusgeschwindigkeiten (farbkodiert) gezeigt. Mit ansteigender Stimulusgeschwindigkeit steigt auch die Geschwindigkeit der Augenbewegungen an, bis diese bei höheren Stimulusgeschwindigkeit über 40°/s wieder abnimmt. Die Latenz ist auch bei hoher Stimulusgeschwindigkeit sehr kurz und ändert sich unter unterschiedlicher Stimulusgeschwindigkeit nicht. Die rote vertikale Linie markiert den Zeitpunkt 150ms nach Stimulusbeginn, am Ende der „Open-loop-Phase“, an dem die Daten weiter quantifiziert werden. Die Darstellung dieser Datenpunkte (Zeitpunkt rote Linie) ergibt eine Tuningkurve in Abhängigkeit der Stimulusgeschwindigkeit, die in Abb.9B dargestellt ist. Die OFR-Antwort steigt bis zu einer Stimulusgeschwindigkeit von 40°/s und nimmt dann ab. Die schwarzen Quadrate zeigen die Mittelwerte, die vertikale Linie \pm eine Standardabweichung.

Diese individuellen Tuningkurven (Abb.9B) sind in Abb. 10A für alle untersuchten Patienten und Probanden dargestellt. Die Farben kodieren die Subgruppen: schwarz für Kontrolle, grün für Migräne ohne Aura, rot für Migräne mit Aura und blau für vestibuläre Migräne. Im Mittel wurde von fast allen Teilnehmern die maximale Antwort erreicht. Es zeigt sich eine hohe Streuung der Daten, doch bilden sich einzelne Cluster heraus. Kontrollen (Abb.10A schwarze Linien) und Migräne ohne Aura (grüne Linien) haben niedrigere Werte als Migräne mit Aura (rote Linien) und vestibuläre Migräne (blaue Linien). Dieser Gruppenunterschied lässt sich besser im Gruppenmittelwert sehen (Abb.10B). Während Kontrolle und Migräne ohne Aura nicht unterschiedlich sind, finden sich erhöhte Werte für Migräne mit Aura und vestibuläre Migräne.

Die zwei-faktorielle ANOVA für die Hauptfaktoren-Subgruppe (Kontrolle, Migräne ohne Aura, Migräne mit Aura, vestibuläre Migräne) ($F_{3,409} = 29.8$, $p=0.000$), Stimulusgeschwindigkeit ($F_{6,406} = 12.6$, $p=0.000$) und die Wechselwirkung ($F_{18,394} = 1.9$, $p=0.015$) zeigte signifikante Unterschiede. In der Posthoc-Analyse waren signifikante Unterschiede ($p<0,05$) für die Kontrolle vs. Migräne mit Aura, Kontrolle vs. vestibuläre Migräne, Migräne ohne Aura vs. Migräne mit Aura bei 40°/s und Kontrolle vs. Migräne mit Aura bei 80°/s Stimulusgeschwindigkeit (Tabelle 3) zu sehen.

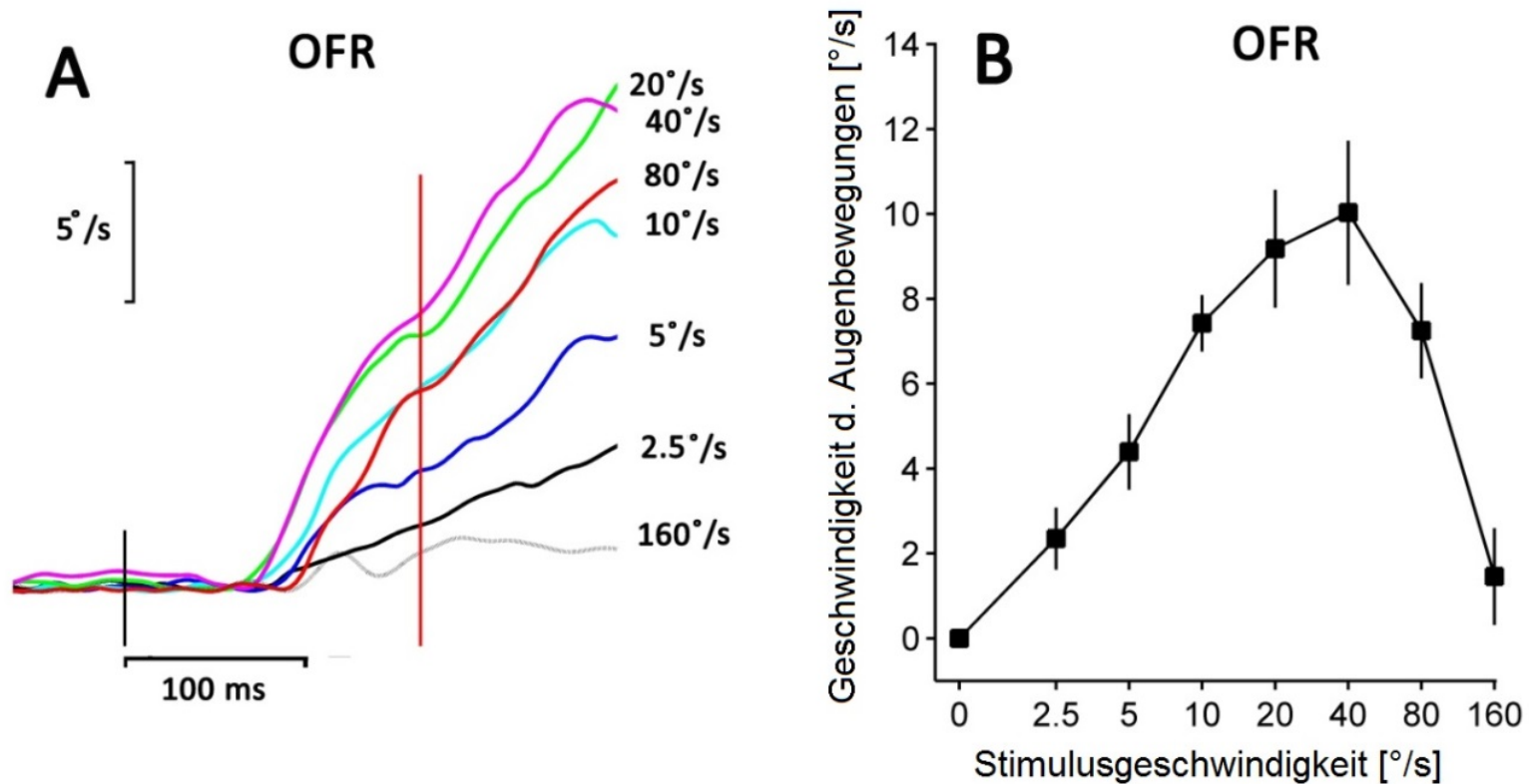


Abbildung 9 OFR Auswertung der Geschwindigkeiten eines Probanden

Die mittlere Geschwindigkeit des OFR zu unterschiedlichen Stimulusgeschwindigkeiten (farbkodiert) ist auf den Stimulusbeginn hin synchronisiert. Die rote vertikale Linie markiert den Zeitpunkt, an dem die Daten weiter quantifiziert werden. In (B) werden diese Datenpunkte als Mittelwert (schwarze Vierecke) +/- der Standardabweichung (vertikale schwarze Linien) dargestellt.

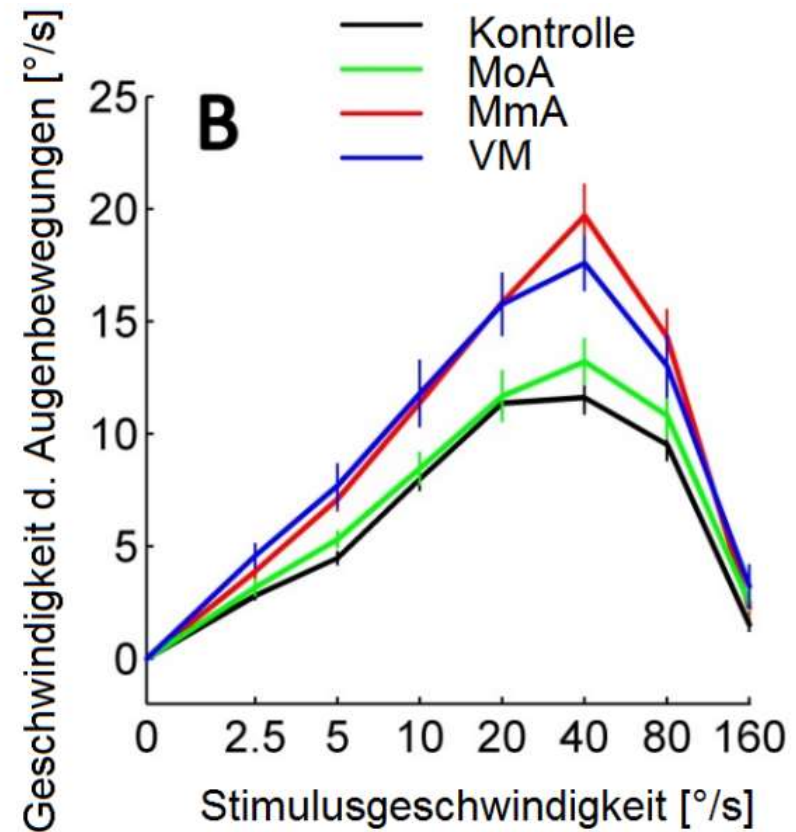
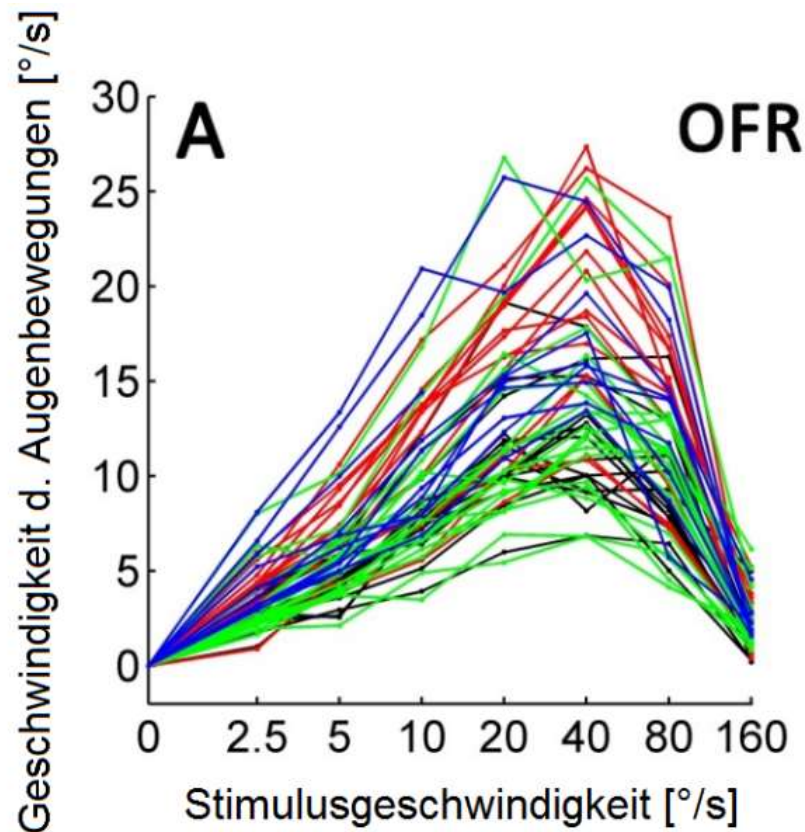


Abbildung 10 OFR Gruppenanalyse

Dargestellt sind die überlagerten Mittelwerte der Tuningkurven aller Probanden (A). Schwarz: Kontrolle. Grün: Migräne ohne Aura. Rot: Migräne mit Aura. Blau: Vestibuläre Migräne. In (B) sind die Gruppenmittelwerte \pm einen Standardfehler (vertikale Linien) dargestellt.

OFR Stimulusgeschwindigkeit	Kontrolle			MoA		MmA				VM					
	Mittelw.	±	std	Mittelw.	±	Mittelw.	p	Mittelw.	±	std	p	Mittelw.	±	std	p
2.5°/s	2.8	±	0.9	3.2	±	0.9		3.9	±	0.8		4.6	±	1.0	
5°/s	4.5	±	0.9	5.3	±	0.8		7.1	±	0.9		7.7	±	1.0	
10°/s	8.0	±	0.9	8.5	±	0.8		11.4	±	0.9		11.8	±	1.0	
20°/s	11.4	±	0.9	11.7	±	0.8		15.9	±	0.9		15.8	±	1.1	
40°/s	11.6	±	0.9	13.2	±	0.8	#	19.7	±	0.9	*#	17.6	±	1.1	*
80°/s	9.5	±	0.9	10.8	±	0.8		14.3	±	0.9	*	13.0	±	1.1	
160°/s	1.5	±	0.9	2.5	±	0.8		2.3	±	0.9		3.2	±	1.0	

Tabelle 3 OFR statischer Gruppenvergleich

MmA: Migräne mit Aura. MoA: Migräne ohne Aura. VM: Vestibuläre Migräne. Signifikante Gruppenunterschiede des Posthoc -Tests sind durch einen * oder # gekennzeichnet. *: vs. Kontrolle, #: Migräne mit Aura vs. Migräne ohne Aura.

Die OFR-Antworten der Kontrollen und Migräne ohne Aura unterscheiden sich von denen der Migräne mit Aura und der Vestibulären Migräne, in der Amplitude der Kurven und nicht in der eigentlichen Form der Tuningkurve. Die Tuningkurven der VM und MmA scheinen eine lineare Skalierung der Kontrollkurven zu sein. Der Skalierungsfaktor beträgt für MmA 1,53. Die daraus resultierende skalierte Kontroll-Tuningkurve (rote dünne Linie, Abb.11) und die der MmA (dicke rote durchgezogene Linie, Abb.11) zeigen eine gute Übereinstimmung mit einem r^2 von 0,73. Für die VM beträgt der Verstärkungsfaktor 1,42 und die Übereinstimmung der Kurven liegt bei einem r^2 von 0,82 (blaue Linien, Abbildung 11).

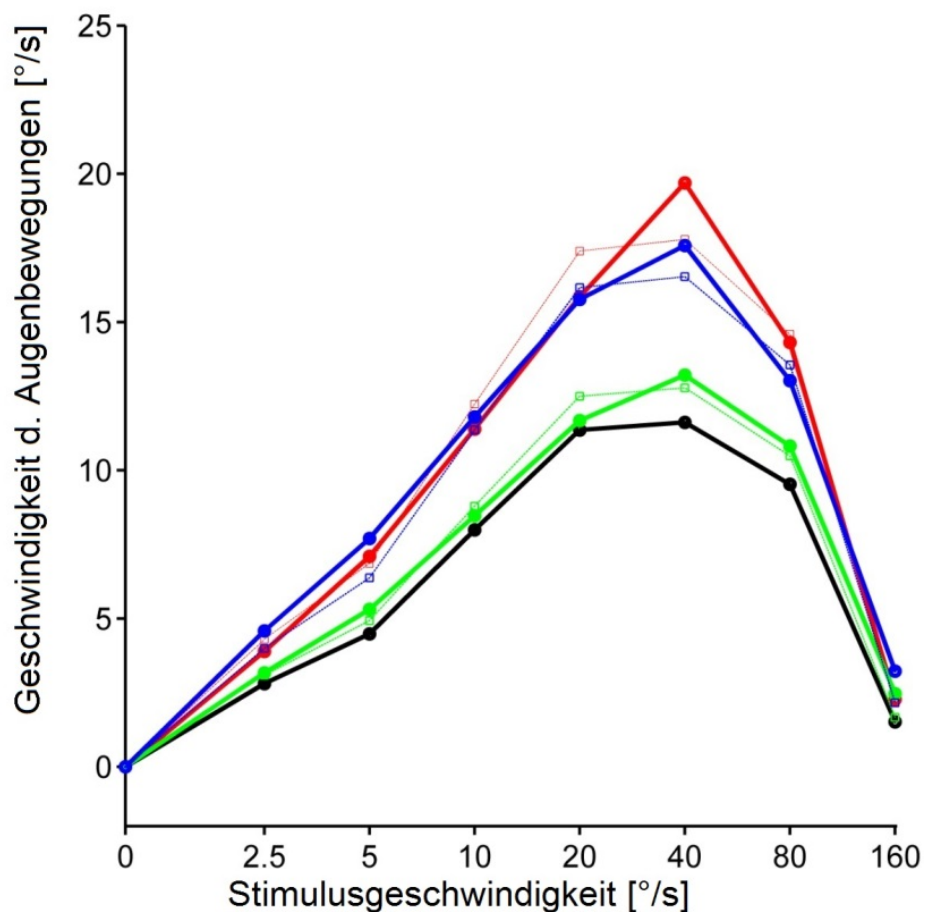


Abbildung 11 Linear skalierte Kontrollkurve

Die Abbildung zeigt zusätzlich zur Gruppendarstellung der Migränesubgruppen wie in Abb. 10 (dicke farbige Linien) die lineare skalierte Kontroll-Tuningkurve als dünne Linie mit Quadraten.

Um die Varianz der OFR-Antwort besser erklären zu können, wurde eine lineare Regressionsanalyse bei einer Stimulusgeschwindigkeit von 40°/s mit den Parametern Alter, DHI, MSSQ und MSSQ-Subtypen, VAS und Attackenfrequenz für jeden der Migränesubtyp durchgeführt. Wie zu erwarten waren die Versatzwerte immer signifikant unterschiedlich von Null (Tab. 4, p Versatz). Für die Steigung fand sich nur ein statistisch signifikanter Effekt für OFR-Antworten der Migräne mit Aura und VAS ($p < 0,001$, Tabelle 4).

OFR						
Subgruppe	Variable	Achsenabschn.	Steigung	r ²	p Versatz	p Steigung
MoA	Alter	16,96	-0,109	0,912	0,000	0,115
	DHI	13,90	-0,053	0,894	0,000	0,245
	MSSQ Kindheit	12,96	0,000	0,894	0,000	0,989
	MSSQ Erw.	13,09	-0,008	0,895	0,000	0,735
	MSSQ Summe	13,13	-0,003	0,895	0,000	0,842
	VAS	11,81	0,654	0,896	0,000	0,660
	Attacken/Monat	12,06	0,090	0,895	0,000	0,693
MmA	Alter	19,41	0,009	0,936	0,002	0,935
	DHI	16,32	0,154	0,927	0,000	0,043
	MSSQ Kindheit	20,49	-0,075	0,942	0,000	0,247
	MSSQ Erw.	20,98	-0,093	0,946	0,000	0,174
	MSSQ Summe	21,02	-0,050	0,946	0,000	0,165
	VAS	15,19	3,136	0,938	0,000	0,001
	Attacken/Monat	19,26	0,120	0,937	0,000	0,739
VM	Alter	18,14	-0,016	0,958	0,013	0,899
	DHI	16,36	0,026	0,960	0,001	0,646
	MSSQ Kindheit	16,33	0,005	0,962	0,001	0,874
	MSSQ Erw.	17,17	-0,021	0,962	0,000	0,755
	MSSQ Summe	16,69	0,000	0,961	0,002	0,997
	VAS	14,82	1,056	0,965	0,002	0,533
	Attacken/Monat	17,97	-0,132	0,958	0,000	0,651

Tabelle 4 Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse

Lineare Regressionsanalyse verschiedener Variablen für OFR bei einer Stimulusgeschwindigkeit von 40°/s sortiert nach Subgruppen. Abkürzungen wie oben.

6.5 Ergebnisse für PS: Amplituden

Im Vergleich zum OFR zeigt sich bei PS ein anderes Antwortverhalten. Mit steigender Stimulusgeschwindigkeit steigt die PS-Antwort bis sie bei höheren Geschwindigkeiten eine Sättigung erfährt (Abb.12 A). Für den dargestellten Teilnehmer wird die Sättigung für eine Stimulusgeschwindigkeit von 10°/s erreicht. Auch hier ändern sich die Latenzen mit steigender Stimulusgeschwindigkeit nicht.

Die rote vertikale Linie markiert hier den Zeitpunkt 230ms nach Stimulusbeginn. Analog zum OFR wird eine Tuningkurve in Abhängigkeit von der Stimulusgeschwindigkeit erstellt (Abb.12 B). Zu Beginn kommt es, wie schon erwähnt, zu einer steigenden PS-Antwort bis eine Sättigung bei 10-20°/s erreicht wird.

Abbildung 13A zeigt die überlagerten Tuningkurven für PS für alle untersuchten Teilnehmer nach derselben Farbkodierung nach Subgruppen wie für die OFR. Angegeben werden die Mittelwerte \pm Standardfehler. Die individuellen „Open-loop-Antworten“ sind weit gestreut. Die mittleren Gruppengeschwindigkeiten (Abb.12 B) sind farbkodiert dargestellt. Alle erfüllen das typische Profil, jedoch zeigt sich eine Abnahme bei höheren Stimulusgeschwindigkeiten, was der Monitorgröße geschuldet sein könnte und auch der Tatsache, dass der „Sprung“ im PS-Paradigma nicht individuell, sondern für eine mittlere Latenz von 140ms berechnet wurde.

Ein Gruppenunterschied besteht nicht. Die zwei-faktorielle ANOVA für die Hauptfaktoren Subgruppen ($F_{3,350}=1.5$, $p=0.21$), Stimulusgeschwindigkeit ($F_{6,347}=58.5$, $p=0.00$) und die Wechselwirkung ($F_{18,335}=0.17$, $p>0.05$) wies lediglich signifikante Unterschiede für die Stimulusgeschwindigkeit, nicht jedoch für die Subgruppen oder Interaktion auf. Die Mittelwerte für die Migränesubgruppen zeigten in der Posthoc-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Mittelwerte und Standardabweichung sind in Tabelle 5 dargestellt.

Wie bei der OFR wurde eine lineare Regressionsanalyse bei einer Stimulusgeschwindigkeit von 40°/s mit den Parametern Alter, DHI, MSSQ und MSSQ-Subtypen, VAS und Attackenfrequenz für jeden der Migränesubtyp durchgeführt. Auch hier waren wie erwartet, die Versatzwerte immer signifikant unterschiedlich von Null (Tab. 6, p Versatz). Für die Steigung fand sich nur ein statistisch signifikanter Effekt für PS-Antworten der Migräne mit Aura und dem Alter ($p=0,046$,
Tabelle
6).

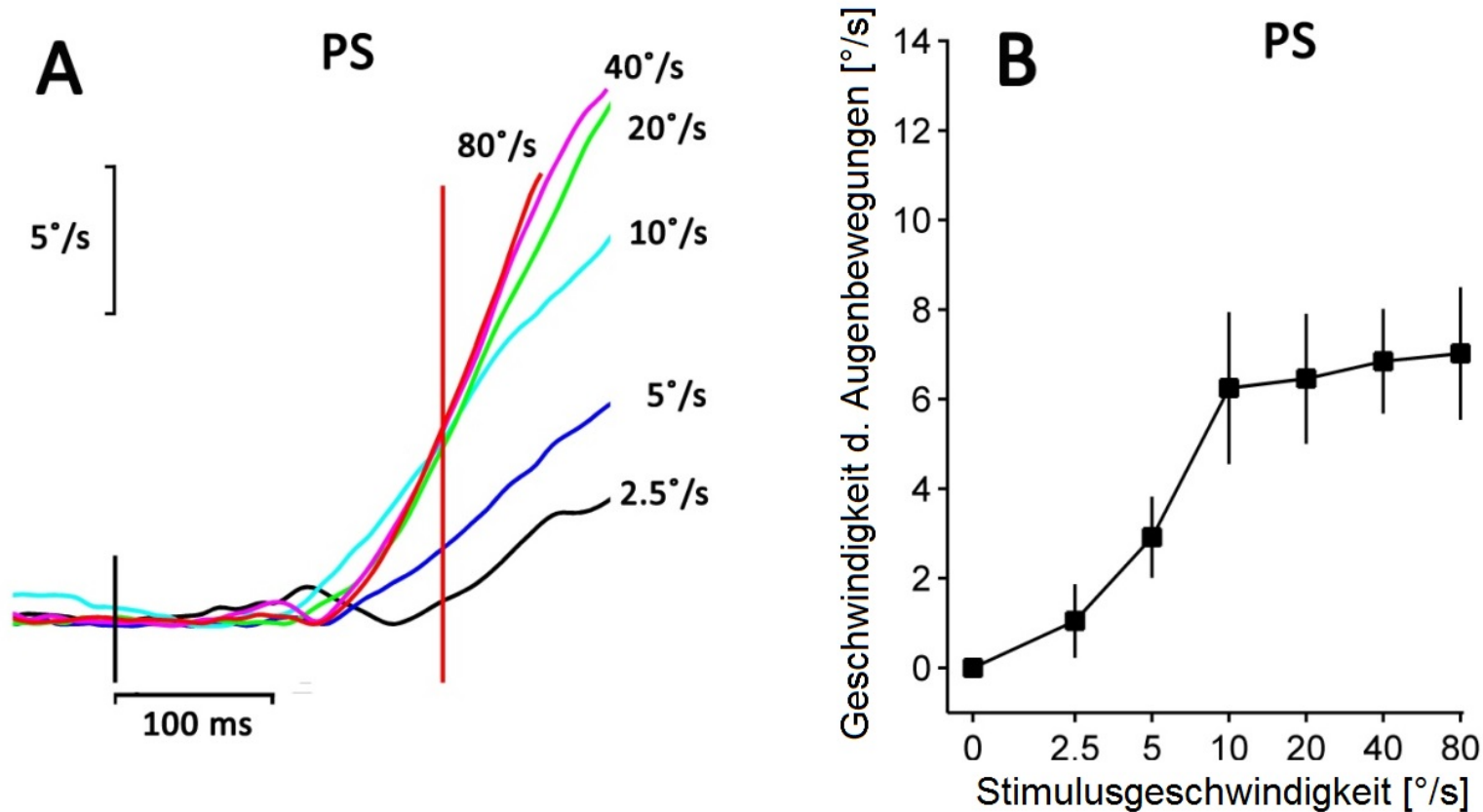


Abbildung 12 PS Auswertung der Geschwindigkeiten

Die mittleren Geschwindigkeitsspur des PS eines untersuchten Probanden (A), die auf den Stimulusbeginn synchronisiert sind, bei unterschiedlichen Stimulusgeschwindigkeiten (farbkodiert). Die Zahlen am Ende der Spuren geben die Stimulusgeschwindigkeit an. Die rote vertikale Linie markiert den Zeitpunkt, an dem die Daten weiter quantifiziert werden. In (B) werden diese Datenpunkte als Mittelwert (schwarze Vierecke) +/- der Standardabweichung (vertikale schwarze Linien) dargestellt.

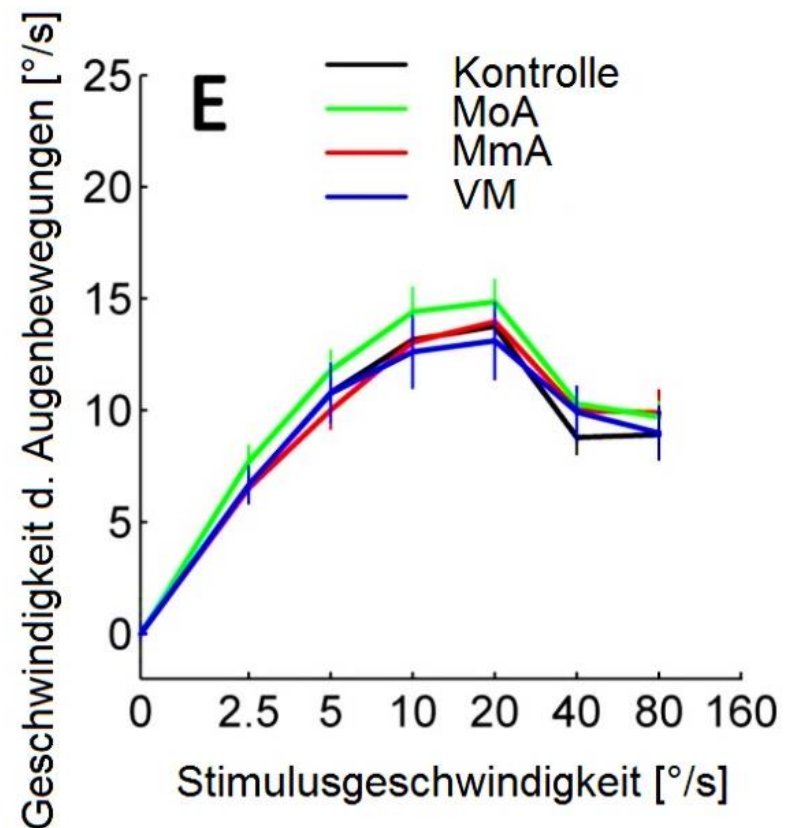
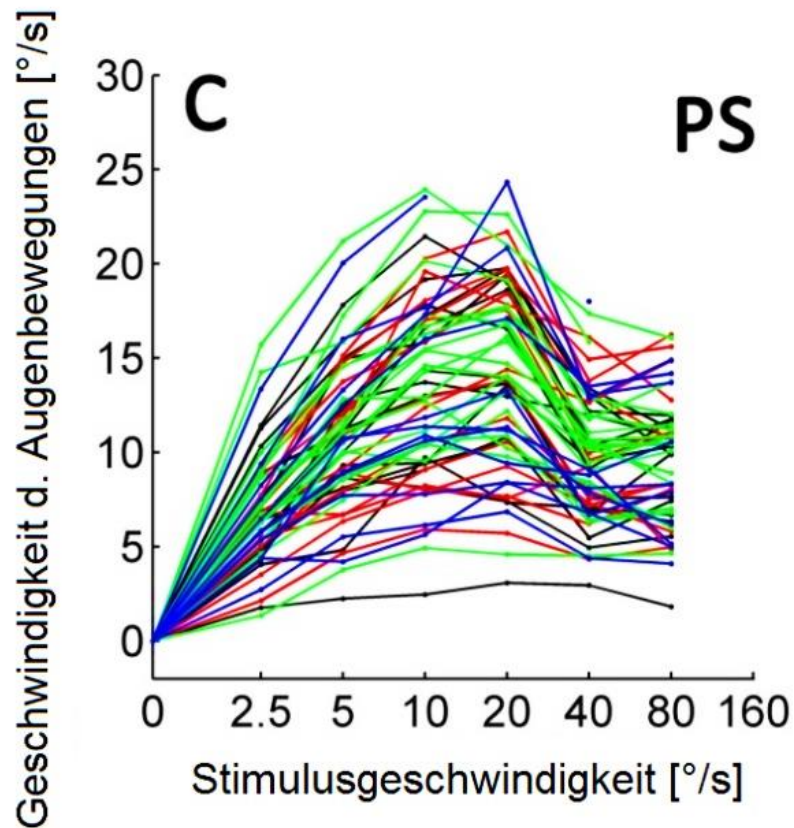


Abbildung 12 PS Gruppenanalyse

Dargestellt sind die überlagerten Tuningkurven für alle Teilnehmer (A), farbkodiert für die Subgruppen (s. Legende). In Abbildung 12 B werden die Gruppenmittelwerte \pm den Standardfehler dargestellt. Es besteht kein Unterschied der Subgruppen.

PS Stimulusgeschwindigkeit	Kontrolle	MoA	MmA	VM
2.5°/s	6.7 ± 1.0	7.7 ± 0.9	6.5 ± 1.0	6.9 ± 1.2
5°/s	10.8 ± 1.0	11.8 ± 0.9	10.0 ± 1.0	11.4 ± 1.2
10°/s	13.2 ± 1.0	14.4 ± 0.9	13.1 ± 1.0	13.3 ± 1.2
20°/s	13.8 ± 1.0	14.9 ± 0.9	14.0 ± 1.0	13.6 ± 1.2
40°/s	8.8 ± 1.0	10.3 ± 0.9	10.0 ± 1.0	10.2 ± 1.2
80°/s	8.9 ± 1.0	9.7 ± 0.9	9.9 ± 1.0	9.4 ± 1.2

Tabelle 5

PS statische Analyse der Gruppen

Mittelwerte ± eine Standardabweichung der gemessenen PS Antworten sind für die einzelnen Stimulusgeschwindigkeiten und Subgruppen dargestellt. MmA: Migräne mit Aura. MoA: Migräne ohne Aura. VM: Vestibuläre Migräne.

		PS				
Subgruppe	Variable	Achsenabschn.	Steigung	r ²	p Versatz	p Steigung
MoA	Alter	12,32	-0,062	0,929	0,000	0,290
	DHI	10,20	-0,002	0,920	0,000	0,945
	MSSQ Kindheit	10,39	-0,002	0,935	0,000	0,910
	MSSQ Erw.	10,43	-0,003	0,935	0,000	0,850
	MSSQ Summe	10,41	-0,001	0,935	0,000	0,878
	VAS	11,50	-1,225	0,922	0,000	0,256
	Attacken/Monat	9,16	0,134	0,919	0,000	0,412
MmA	Alter	16,19	-0,145	0,920	0,000	0,046
	DHI	9,75	0,007	0,894	0,000	0,911
	MSSQ Kindheit	10,22	-0,036	0,900	0,000	0,410
	MSSQ Erw.	9,39	0,013	0,892	0,000	0,790
	MSSQ Summe	9,92	-0,008	0,893	0,000	0,743
	VAS	10,33	-0,262	0,895	0,001	0,828
	Attacken/Monat	8,83	0,241	0,903	0,000	0,292
VM	Alter	16,04	-0,146	0,899	0,014	0,247
	DHI	9,18	0,021	0,877	0,017	0,731
	MSSQ Kindheit	10,29	-0,007	0,866	0,009	0,832
	MSSQ Erw.	6,97	0,099	0,879	0,001	0,064
	MSSQ Summe	8,69	0,014	0,866	0,036	0,682
	VAS	7,04	1,632	0,882	0,078	0,405
	Attacken/Monat	10,17	-0,006	0,877	0,002	0,982

Tabelle 6

Lineare Regressionsanalyse verschiedener Variablen für PS bei einer Stimulusgeschwindigkeit von 40°/s sortiert nach Subgruppen. MoA: Migräne ohne Aura, MmA: Migräne mit Aura, VM: Vestibuläre Migräne, DHI: Dizziness-Handicap-Inventory, VAS: Visuelle Analogskala, MSSQ: Motion-Sickness-Suscebtibility-Questionnaire.

7 Diskussion

Die in dieser Arbeit untersuchten Augenbewegungen OFR und open-loop PS Antworten sind vergleichbar mit vorherigen Studien (Miles, Kawano, & Optican, 1986, Rashbass, 1961, Rambold, El Baz, & Helmchen, 2004). In dieser Arbeit wurde erstmals gezeigt, dass die initialen Augenbewegungsantworten (OFR) auf bewegte visuelle Großfeldreize bei Migränepatienten ausgelöst werden können und dieselbe Form der Abhängigkeit von der Geschwindigkeit haben (Geschwindigkeits-Tuningkurven) wie bei Kontrollpersonen. Die interindividuellen Unterschiede der OFR-Antworten variieren stark. Außer für die visuelle Analogskala bei der Migräne mit Aura konnte mittels linearer Regressionsanalyse kein anderer Parameter (Alter, MSSQ, VAS, Attackenfrequenz der Migräne) gefunden werden, der die Streuung der OFR-Antworten bei $40^\circ/\text{s}$ erklärt.

In der Gruppenanalyse zeigen die OFR-Antworten bei Migräne mit Aura und bei Vestibulärer Migräne zwischen den Attacken signifikant höhere Werte als bei einer Migräne ohne Aura und einer Kontrollgruppe. Die Migränesubgruppen unterschieden sich jedoch nicht in Bezug auf Alter, Geschlecht, Attackenfrequenz, Anfälligkeit für Bewegungserkrankung, Anzahl der Migräneauslöser und Unwohlsein nach Darbietung des OFR-Paradigmas.

Die „Open-loop-Antworten“ für PS waren im Gegensatz zur OFR in den Gruppenanalysen nicht signifikant unterschiedlich.

7.1 Störung des OFR und der Blickfolge bei Migränepatienten

Arbeiten zu OFR gibt es für Migräne bis dato nicht.

Für PS liegen eine Reihe von inkonsistenten Arbeiten ohne eindeutiges Ergebnis vor. Zu PS in der „Closed-loop-Phase“ gibt es einige Arbeiten, die jedoch kein einheitliches Ergebnis zeigen. In einer Studie fand sich kein Unterschied im horizontalen PS zwischen Kontrollprobanden und Patienten mit einer Migräne mit und ohne Aura (Wilkinson, Karanovic, Ross, Lillakas, & Steinbach, 2006). Eine andere Studie zeigte, dass Defizite des PS bei einer Migräne mit Aura im Vergleich zu einer Migräne ohne Aura stärker aufzutreten scheinen (Harno, et al., 2003, Momtaz, Hajiabolhassan, Togha, Jalaie, & Almasi, 2014). Wieser et al. konnten Unterschiede für den PS-Gain und die Phasenverschiebung bei Patienten mit einer Migräne ohne Aura feststellen (Wieser et al., 2004).

7.2. Bewegungserkrankung und Augenbewegungen

Wie schon in Kapitel 3.5 erwähnt, besteht eine starke Korrelation zwischen Migräne und Bewegungserkrankung. Nach den hier erhobenen Daten gibt es keinen Zusammenhang zwischen der mit dem MSSQ gemessenen Bewegungserkrankung und den visuell ausgelösten Augenbewegungen PS und OFR bei sitzenden Probanden und Patienten. Dies steht im Einklang mit den neusten Untersuchungen. Flanagan et al. fanden heraus, dass reflexive Augenbewegungen (nicht genau definiert) allein nicht in der Lage waren, die Schwere der Bewegungskrankheit zu beeinflussen. In dieser Studie wurden die Bedingungen mit Fixation eines visuellen statischen kleinen Reizes und freie undefinierte Augenbewegung verglichen. In der Kombination unterschiedlicher Bedingungen, zeigte sich jedoch ein Einfluss der Augenbewegungen auf das Auslösen der Bewegungserkrankung (Flanagan, May, & Dobieb, 2004).

Diese Befunde widersprechen einer Theorie, die Bewegungserkrankung auf die Augenbewegungen zurückführt. Augenbewegungen stimulieren über die Traktion, die sie an extraokulären Muskeln ausüben, den Vagusnerv und können so zu einer Bewegungskrankheit führen (Ebenholtz, Cohen, & Linder, 1994).

Einen Zusammenhang zwischen Bewegungserkrankung und Augenbewegungen besteht indirekt durch den VOR. Die Arbeitsgruppe um B. Cohen zeigte, dass die Kombination aus einer rotatorischen Langdrehung mit zusätzlichen Kopfbewegungen ein sehr guter Auslöser für eine Bewegungserkrankung ist, und dass diese mit der Zeitkonstante des sog. Velocity-Storage korreliert (Dai, Kunin, Raphan, & Cohen, 2003). Die Zeitkonstante wird nach der Rotation aus dem zeitlichen Verlauf des Nystagmus gemessen. Somit verwundert es auch nicht, dass die Schwere der Bewegungskrankheit mit der Nystagmusfrequenz korrelierte (Hu et al., 1997).

7.3 Bewegungswahrnehmung bei Migränepatienten-Psychophysik

Bewegungswahrnehmung ist bei Patienten mit Migräne bereits untersucht worden. In einer psychophysischen Studie mit einem inkohärenten visuellen Bewegungsreiz war die Diskriminierungsleistung der Patienten mit Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura eingeschränkt, während ein kohärenter Bewegungsreiz Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigte (Antal, et al., 2005). Diese Ergebnisse werden durch eine kortikale Hyperexzitabilität der Migräne mit Aura erklärt, durch die die Wahrnehmung

von eindeutigen Stimuli besser gelingt als von mehrdeutigen Stimuli wie in diesem Fall (Antal, et al., 2005).

Eine andere Studie enthielt Hinweise, dass die Defizite bei Migränepatienten in der Bewegungswahrnehmung und Bewegungsverarbeitung nicht auf einem Defizit im Areal V1 beruhen (kein Unterschied der Nonius-Sehschärfe zwischen Migräne und Kontrollprobanden), sondern möglicherweise auf einer Hyperexzitabilität in der kortikalen Verarbeitung. Ein Unterschied zwischen Migräne mit und ohne Aura konnte jedoch nicht gefunden werden (McKendrick, Badcock, & Gurgone, 2006).

7.4 Bewegungswahrnehmung bei Migräne: bildgebende Befunde

Es gibt einige fMRT-Studien, die eine erhöhte BOLD-Antwort bei Migränepatienten im kopfschmerzfreien Intervall finden konnten. Zwischen den einzelnen Migränesubtypen konnte jedoch kein Unterschied gezeigt werden. Bei Migränepatienten (Migräne mit und ohne Aura) konnte im Ruhe-fMRT eine reduzierte Aktivität im MT-Komplex gefunden werden, der ein wichtiges Areal für die Verarbeitung von Bewegung ist (Simoncelli & Heeger, 1998). Migräneerkrankte zeigen signifikant erhöhte Aktivierung nach bewegten Stimuli vor allem im linken MT-Komplex. Es fand sich aber kein Unterschied zwischen Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura (Antal et al., 2011).

Eine weitere Studie stellte heraus, dass es bei Patienten mit Migräne mit Aura im kopfschmerzfreien Intervall, während einer anhaltenden optokinetischen Stimulation, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf beiden Seiten im Areal V5 sowie im linken Areal V3, zu einer erhöhten Aktivierung kommt (Griebe, Flux, Wolf, Hennerici, & Szabo, 2014).

Indirekte Zeichen für erhöhte Aktivität konnten in einer strukturellen Studie gefunden werden. Die kortikale Dicke zwischen Patienten mit Migräne mit/ohne Aura und einer Kontrollgruppe zeigte in den Arealen, die relevant für Bewegungsverarbeitung sind (MT+, V3) eine Zunahme der kortikalen Dicke. Ein Unterschied zwischen den Migränesubgruppen konnte nicht nachgewiesen werden (Granziera, DaSilva, Snyder, Tuch, & Hadjikhani, 2006).

Für die Vestibuläre Migräne ergab sich in der funktionellen Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomogramm ein uneinheitliches Bild von Aktivierungen im okzipitalen Kortex als auch im Cerebellum (Shin J. et al., 2014). Koppen et al. stellten in einer aktuellen Arbeit an einem unselektierten Migränepatientenkollektiv heraus,

dass die cerebellären Funktionen nicht gestört sind. Es fanden sich kernspintomographisch vermehrt ischämische Läsionen im posterioren Cerebellum, die jedoch mit einer geringen Funktionseinschränkung einhergingen (Koppen et al., 2017).

7.5 Augenbewegungen und Bewegungswahrnehmung

Psychophysische Daten zeigten, dass während der „Open-loop-Phase“ die Bewegungswahrnehmung der OFR-Antwort überlegen ist (Boström & Warzecha, 2010) und dass die okulomotorische- und Wahrnehmungsgenauigkeit nicht miteinander korrelieren (Simoncini, Perrinet, Montagnini et al., 2012, Price & Blum, 2014). Im Gegensatz zu den psychophysischen Experimenten, die eine Unabhängigkeit der Verarbeitung von Bewegung für OFR und Bewegungswahrnehmung gefunden haben (Boström & Warzecha, 2010), zeigten viele Experimente für Bewegungswahrnehmung und PS mit inkonsistenten Ergebnissen (Spering & Montagnini, 2011). In einer neueren Studie, in der korreliertes und unkorreliertes Signalrauschen der Bewegungswahrnehmung und PS (Stimulusgeschwindigkeit 15°/s) bei Probanden untersucht wurde, ergaben sich Unterschiede, die am besten mit einem Modell erklärt werden können. Dieses Modell beruht auf einem gemeinsamen Pool von bewegungssensitiven Neuronen (z.B. in Area V5), aus dem für PS oder Wahrnehmung unterschiedliche Neuronenpopulationen ausgelesen werden (Mukherjee, Battifarano, Simoncini, & Osborne, 2015).

7.6 Erklärungsmodell zur Bewegungsverarbeitung

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass es bei Augenbewegungen, die durch bewegte Großfeldreize ausgelöst wurden, einen Unterschied in den Migränesubgruppen gibt, während dieser Unterschied nicht bei PS, Augenbewegung zu einem kleinen langsam bewegten Objekt, auftritt. Beide Augenbewegungen stellen auch ganz unterschiedliches Verhalten der Geschwindigkeits-Tuningkurven heraus. PS geht nach initialem Anstieg der Kurve recht schnell in Sättigung über, während OFR ein Plateau aufweist, das am Ende wieder abfällt. Derartige Unterschiede sind möglicherweise biologisch zu erklären. Es ist sinnvoll, ein kleines Objekt, z. B. ein Wurfgeschoss, in der Umwelt zumindest teilweise auf der Netzhaut zu stabilisieren, (Geschwindigkeitssättigung des PS) als gar nicht. Hingegen ist es nicht sinnvoll,

einen bewegten Großfeldreiz (Drehung der Umwelt um das Selbst oder Eigenbewegung des Selbst) nur teilweise zu stabilisieren, sondern besser diesen Reiz auszublenden, um eine bessere Eigenstabilisation zu erhalten.

Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass auch andere neuronale Verarbeitungsschritte bei den beiden Augenbewegungssystemen vorliegen. Wie bereits in Kapitel 3.4 beschrieben, verläuft die initiale Verarbeitung des PS über MT, MST zum FEF und dann über das Kleinhirn zu den Motoneuronen. Im Gegensatz hierzu wird OFR direkt über MST über das Kleinhirn auf die Motoneurone verschaltet (Kawano, Shidara, Watanabe, & Yamane, 1994). Die Verarbeitung der Bewegungssignale in Area V5 ist beiden Systemen, OFR und PS, gemeinsam, jedoch werden wahrscheinlich auch hierbei unterschiedliche Anteile der Neuronenpopulationen ausgelesen, wie dies bereits für Bewegungswahrnehmung und PS vorgeschlagen worden war (Mukherjee, Battifarano, Simoncini, & Osborne, 2015).

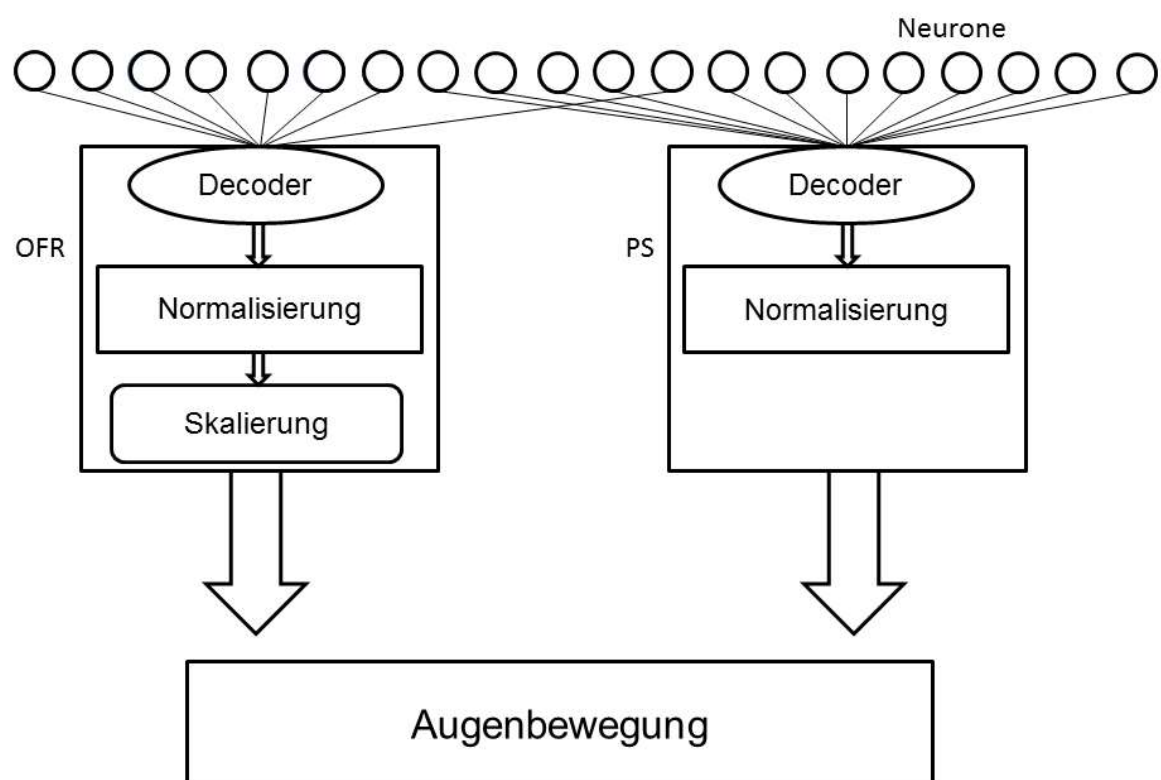


Abbildung 13, modifiziert nach Mukherjee et. al (Mukherjee et al., J. Neurosci., 3 Juni 2015, 35 (22), S. 8515-8530). Modelldarstellung zur Bewegungsverarbeitung.

Die OFR-Tuningkurven der Migräne mit Aura und der Vestibulären Migräne haben die gleiche Form wie die Tuningkurven der Kontrollen, sind jedoch um den Faktor 1,5 linear skaliert. Bei der Migräne ohne Aura findet sich ein Skalierungsfaktor von 1 (Abbildung 13). Die verschiedenen Faktoren könnten durch eine unterschiedliche Erregbarkeit in den bewegungssensitiven Neuronen des Areals V5 in den Migränesubtypen erklärt werden, auch wenn der Nachweis in der funktionellen Bildgebung noch nicht gelungen ist.

Alternativ erfolgt die Skalierung der Tuningkurven nach dem Auslesen der sensorischen Neuronen und nach Bildung einer Bewegungsschätzung. Eine solche Hypothese sagt voraus, dass die Skalierung für OFR, PS und die Migräne-Subtypen unterschiedlich angewendet wird. Eine Skalierung mit einem Faktor von eins wird beim PS für alle Migräneuntergruppen und beim OFR in der Kontrollgruppe und Migräne ohne Aura angewendet. Eine Skalierung von 1,5 besteht beim OFR für die Migräne mit Aura und für die Vestibuläre Migräne.

Nichtsdestotrotz kann es immer noch eine Hyperexzitabilität in bewegungsempfindlichen Arealen geben, die in unserem Fall unwirksam ist, da ein Normalisierungsschritt während oder nach dem Mittelungsprozess der Geschwindigkeitsneurone erfolgt, wie dies in theoretischen Modellen für Bewegung oder Bewegungsverarbeitung oder andere Augenbewegungen mit einer ultrakurzen Latenz vorgeschlagen wird (Rambold & Miles, 2008, Abdul-Kreem & Neumann, 2015). Die Skalierung würde erst in einem Schritt danach stattfinden (s.Abb.13). Dieses Modell erklärt gut die Daten, muss jedoch noch experimentell bewiesen werden.

7.7 Ausblick zur klinischen Anwendung und Relevanz

Wie bereits in der Einleitung dargestellt, stellt vor allem die vestibuläre Migräne mitunter eine diagnostische Herausforderung dar. Bis dato fehlen Biomarker oder auch neurophysiologische Surrogatparameter. Oft hat dies für die Patienten eine ärztliche Odyssee zur Folge.

Die vorliegenden Ergebnisse geben Anlass zur Hoffnung, dass der OFR als ein klinischer Surrogatparameter dienen kann, um die Diagnose einer vestibulären Migräne zu unterstützen. „Open-Loop-PS“ hingegen eignen sich nicht als Surrogatparameter für Migräne.

Limitationen der vorliegenden Dissertation sind sicherlich die kleine Studienpopulation sowie die Streuung der Daten. Letzteres könnte auch aus dem klinischen Setting erklärt sein sowie aus der fehlenden Nachbeobachtung. So bleibt unklar, ob einige der Probanden nicht doch im Verlauf noch eine Migräne entwickelten.

Weitere Versuche, vor allem mit der Stimulusgeschwindigkeit von $40^\circ/\text{s}$, sollten durchgeführt werden, um besser abzuschätzen, ob dieser alleinige Messwert ausreicht zwischen den Migränesubgruppen zu diskriminieren. Somit könnte die Untersuchungsdauer verkürzt werden, was als Screeningmarker praktikabler ist.

Des Weiteren müssen noch andere Erkrankungen wie die Neuropathia vestibularis sowie andere Kopfschmerzformen untersucht werden, um eine Abgrenzung von Vestibulärer Migräne und Migräne mit Aura mittels OFR zu gewährleisten.

8 Zusammenfassung

Migräneerkrankte haben, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, im kopfschmerzfreien Intervall eine andere Verarbeitung von sensorischen Stimuli. Die vorliegende Promotionsarbeit untersuchte die Bewegungsverarbeitung bei Migräneerkrankten mittels Augenbewegungen: Ocular following response (OFR), ausgelöst durch ein Random-Dot-Muster und die langsame Blickfolge (PS), hervorgerufen durch das Verfolgen eines Punktes auf einem homogenen Hintergrund.

Augenbewegungen wurden mittels eines Videookulographie Systems (EyeSeeTec®) aufgezeichnet. Die Stimuli wurden auf einem Röhrenmonitor (100Hz) präsentiert.

Die Stimulusgeschwindigkeit betrug 2,5 – 160 °/s.

Wir untersuchten 43 Patienten mit einer Migräne: davon 14 Patienten mit Migräne mit Aura, 19 mit Migräne ohne Aura und 10 mit einer vestibulären Migräne. Die Kontrollgruppe umfasste 16 Personen.

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe waren die OFR-Antworten für die Migräne mit Aura und vestibuläre Migräne erhöht. Im Gegensatz hierzu, waren die initialen Open-loop-PS-Antworten für die drei Migränesubgruppen im Vergleich zu Kontrollgruppe nicht verändert.

Aus diesen Ergebnissen kann man schlussfolgern, dass es für die Migräne mit Aura und für die Vestibuläre Migräne eine veränderte Verarbeitung von Bewegungsreizen im Vergleich zu einer Migräne ohne Aura und zu einer gesunden Kontrollgruppe geben muss. Die Ergebnisse können nicht durch eine generelle Hyperexzitabilität im Areal V5 erklärt werden.

Die OFR kann zukünftig ein subklinischer Marker zur Unterstützung der Diagnose einer Migräne mit Aura und einer Vestibulären Migräne sein.

9 Anhang

Anhang 1

Migräne ohne Aura
A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4-72 Stunden anhalten
C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf: <ul style="list-style-type: none">a. einseitige Lokalisationb. pulsierender Charakterc. mittlere oder starke Schmerzintensitätd. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z. B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines: <ul style="list-style-type: none">a. Übelkeit und/oder Erbrechenb. Photophobie und Phonophobie
E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

Anhang 2

Vestibuläre Migräne
A. Mindestens fünf Episoden, welche die Kriterien B-D erfüllen
B. Eine aktive oder frühere Migräne ohne oder mit Aura
C. Vestibulären Symptomen mittlerer oder starker Intensität und einer Dauer von fünf Minuten bis 72 Stunden
D. Ein oder mehrere Migränesymptome während mindestens 50 % der vestibulären Episoden <ul style="list-style-type: none">1. Kopfschmerzen mit mindestens zwei der folgenden Merkmale:<ul style="list-style-type: none">a. einseitige Lokalisationb. pulsierender Charakterc. mittlere oder starke Schmerzintensitätd. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten2. Photophobie und Phonophobie3. Visuelle Aura
E. Nicht auf eine andere vestibuläre oder ICHD-Diagnose zurückzuführen

Anhang 3

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Rambold
Kreisklinikum Altötting-Burghausen
Abteilung für Neurologie
Vinzenz-von-Paul-Str.12
84503 Altötting
08671/509-1829
h.rambold@krk-aoe.de

Information und Aufklärung

zur Studie volljähriger einwilligungsfähiger Patienten

„Ultraschnelle Augenbewegungen in der Schwindeldiagnostik“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen diagnostischen Prüfung teilzunehmen.

Diese Prüfung untersucht einmalig Ihre Augenbewegungen mit speziellen visuellen Stimuli, um herauszufinden, ob diese als zusätzliches Diagnostikum bei Schwindelerkrankungen sinnvoll sind.

Mittels einer modernen Methode, der Videookulographie, die Sie als Messbrille tragen, werden Ihre Augenbewegungen aufgenommen und anschließend analysiert. Das System ist sehr leicht und nicht störend. Ihre Aufgabe ist es, visuellen Mustern auf einem Fernsehbildschirm zu folgen. Die Untersuchung dauert 20 Minuten, in denen Sie sich auf die Aufgabe konzentrieren müssen. Für die Untersuchung sind keine Risiken bekannt.

Sie können nicht an der Studie teilnehmen, wenn Sie kaum etwas sehen und es Ihnen unmöglich ist, das Gerät zu tragen (z.B. Verletzungen am Kopf), oder Sie dieses nicht tolerieren können. In seltenen Fällen erkennt das System Ihre Augenbewegungen nicht, dann muss die Studie abgebrochen werden.

Die Studienteilnahme ist freiwillig und Sie können die Untersuchung jederzeit abbrechen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Rambold
Kreisklinikum Altötting-Burghausen
Abteilung für Neurologie
Vinzenz-von-Paul-Str.12
84503 Altötting
08671/509-1829
h.rambold@krk-aoe.de

Einwilligungserklärung des Patienten

Hiermit willige ich,

.....

Vorname, Name, Adresse, Geburtsdatum des/der Teilnehmers/in, Code-Nr.

in die *Teilnahme an der Studie „Ultraschnelle Augenbewegungen in der Schwindeldiagnostik“* ein, bei welcher mittels Videookulographie Augenbewegungen registriert und meine personenbezogenen Daten zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung in verschlüsselter Form aufgezeichnet, gespeichert und weiterverwertet werden sollen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie mich betreffende personenbezogene Daten/Angaben durch den Studienarzt erhoben, verschlüsselt (pseudonymisiert), auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet werden dürfen. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in nicht rück-entschlüsselbarer (anonymer) Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulassen, veröffentlicht werden.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten und Proben jederzeit widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen kann.

.....

Ort, Datum

Unterschrift des/der Teilnehmers/in

Das Aufklärungsgespräch hat geführt:

Herrn/Frau Dr.

Name des/der Studienarztes/ Studienärztin, Adresse

Erklärung des Aufklärenden Arztes:

Hiermit erkläre ich, den/die o.g. Teilnehmer/in am über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o. g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

.....

Ort, Datum

Unterschrift des/der aufklärenden Prüfarztes/-ärztin

Anhang 4

'Motion sickness susceptibility questionnaire revised'. Golding, J. F. (1998). Brain Research Bulletin, 47, 507-516.

Fragebogen zur Anfälligkeit für Bewegungskrankheit

Dieser Fragebogen wurde entwickelt, um herauszufinden, wie anfällig Sie für Bewegungskrankheit sind und welche Art von Bewegung bei Ihnen am ehesten dieses Unwohlsein hervorruft. Mit Bewegungskrankheit ist hier gemeint, dass es Ihnen übel wird, Sie Brechreiz empfinden oder tatsächlich erbrechen müssen.

Neben einigen Fragen zu Ihrer Person umfasst der Fragebogen zwei Teile.

Teil A betrifft Ihre Erfahrungen, die Sie mit Fortbewegung und Bewegungskrankheit in Ihrer **Kindheit - bevor Sie 12 Jahre waren** - gemacht haben.

Teil B betrifft die Erfahrungen, die **Sie in den letzten 10 Jahren** mit Fortbewegung und Bewegungskrankheit gemacht haben.

Wie Sie die Fragen richtig beantworten können, ist in der jeweiligen Frage erklärt. Es ist wichtig, dass Sie jede Frage beantworten.

Danke für Ihre Hilfe.

Fragen zur Person:

1. Bitte geben Sie Ihr Alter an _____ Jahre
2. Bitte geben Sie Ihr Geschlecht an männlich weiblich

☐ ☐
3. Bitte geben Sie Ihre aktuelle Beschäftigung an _____
4. Betrachten Sie sich selbst als anfällig für Bewegungskrankheit ? (Kreuzen Sie an)
überhaupt nicht geringfügig mäßig sehr stark

☐ ☐ ☐ ☐

Teil A: Nur Ihre KINDHEITSERFAHRUNG (bevor Sie 12 Jahre alt waren)

Bitte machen Sie Angaben zu jedem der nachfolgenden Transportmittel oder Freizeitbeschäftigungen

Als **Kind (bevor Sie 12 Jahre waren)**, wie oft **sind Sie gereist** oder haben **Erfahrung** gemacht mit ... ? (bitte ankreuzen)

	nie	1 – 4 mal	5 – 10 mal	11 mal oder öfter
Autos				
Bussen				
Zügen				
Flugzeugen				
kleinen Booten				
Schiffen / Fähren				
Schaukeln				
Karussells auf Spielplätzen				
Achterbahnen und ähnlichen Fahrzeugen auf Kirmes, in Freizeitparks				
	0	1	2	3

Als **Kind (bevor Sie 12 Jahre waren)**, wie oft **wurde Ihnen übel** bei... ? (bitte ankreuzen)

	nie	selten	manch-mal	häufig	immer
Autos					
Bussen					
Zügen					
Flugzeugen					
kleinen Booten					
Schiffen / Fähren					
Schaukeln					
Karussells auf Spielplätzen					
Achterbahnen und ähnlichen Fahrzeugen auf Kirmes, in Freizeitparks					
	0	1	2	3	4

Als **Kind (bevor Sie 12 Jahre waren)**, wie oft **haben Sie erbrochen** bei... ? (bitte ankreuzen)

	nie	selten	manch-mal	häufig	immer
Autos					
Bussen					
Zügen					
Flugzeugen					
kleinen Booten					
Schiffen / Fähren					
Schaukeln					
Karussells auf Spielplätzen					
Achterbahnen und ähnlichen Fahrzeugen auf Kirmes, in Freizeitparks					
	0	1	2	3	4

Teil B: Ihre Erfahrungen in den letzten 10 Jahren (ungefähr)

Bitte machen Sie Angaben zu jedem der nachfolgenden Transportmittel oder Freizeitbeschäftigungen

In den **letzten 10 Jahren**, wie oft sind Sie **gereist** oder haben **Erfahrung** gemacht mit ... ? (bitte ankreuzen)

	nie	1 – 4 mal	5 – 10 mal	11 mal oder öfter
Autos				
Bussen				
Zügen				
Flugzeugen				
kleinen Booten				
Schiffen / Fähren				
Schaukeln				
Karussells auf Spielplätzen				
Achterbahnen und ähnlichen Fahrzeugen auf Kirmes, in Freizeitparks				
	0	1	2	3

In den **letzten 10 Jahren**, wie oft **wurde Ihnen übel** bei ... ? (bitte ankreuzen)

	nie	selten	manch-mal	häufig	immer
Autos					
Bussen					
Zügen					
Flugzeugen					
kleinen Booten					
Schiffen / Fähren					
Schaukeln					
Karussells auf Spielplätzen					
Achterbahnen und ähnlichen Fahrzeugen auf Kirmes, in Freizeitparks					
	0	1	2	3	4

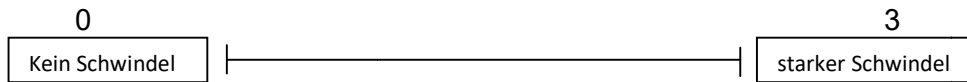
In den **letzten 10 Jahren**, wie oft **haben Sie erbrochen** bei ... ? (bitte ankreuzen)

	nie	selten	manch-mal	häufig	immer
Autos					
Bussen					
Zügen					
Flugzeugen					
kleinen Booten					
Schiffen / Fähren					
Schaukeln					
Karussells auf Spielplätzen					
Achterbahnen und ähnlichen Fahrzeugen auf Kirmes, in Freizeitparks					
	0	1	2	3	4

Anhang 5

Visuelle Analogskala

Trat bei Ihnen während der Untersuchung Schwindel/Benommenheitsgefühl auf?



Anhang 6

Videookulographie System - EyeSeeTec



10 Literaturverzeichnis

- Abdul-Kreem, L., & Neumann, H. (2015). Neural Mechanisms of Cortical Motion Computation Based on a Neuromorphic Sensory System. *PloS one.*, 10(11), doi:10.1371/journal.pone.0142488.
- Antal, A., Polania, R., Saller, K., Morawetz, C., Schmidt-Samoa, C., Baudewig, J., . . . Dechent, P. (2011). Differential activation of the middle-temporal complex to visual stimulation in migraineurs. *Cephalalgia*, 31(3), S. 338-345.
- Antal, A., Temme, J., Nitsche, M., Varga, E., Lang, N., & Paulus, W. (2005, Oktober 28). Altered motion perception in migraineurs: evidence for interictal cortical hyperexcitability. *Cephalalgia*, 25(10), S. 788-94.
- Anttilla, V., & al. (2013). Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nature Genetics*, 45(8), S. 912–917.
- Bir, L., Ardic, F., Kara, C., Akalin, O., Pinar, H., & Celiker, A. (2003). Migraine patients with or without vertigo: comparison of clinical and electronystagmographic findings. *The Journal of otolaryngology*, 32(4), S. 234-238.
- Blum, J., & Price, N. (19. März 2014). Reflexive tracking eye movements and motion perception: one or two neural populations? *Journal of vision*, 14(3), S. 1-14.
- Boström, K., & Warzecha, A. (2010). Open-loop speed discrimination performance of ocular following response. *Vision Research*, 50(9), S. 870–882.
- Burstein, R., & Jakubowski, M. (Dezember 2005). Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *J Comp. Neurol.*, 493(1), S. 9-14.
- Burstein, R., Nosedà, R., & Borsook, D. (April 2015). Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *The Journal of Neuroscience*, 35(17), S. 6619-6629.
- Carl, J., & Gellman, R. (Mai 1987). Human Smooth Pursuit: Stimulus-Dependent Responses. *Journal of Neurophysiology*, 57(5), S. 1446-1463.
- Cass, S., Furman, J., Ankerstjerne, K., Balaban, C., Yetiser, S., & Aydogan, B. (1997). Migraine related vestibulopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 3, S. 182-9.

- Charles, A., & Baca, S. (November 2013). Cortical spreading depression and migraine. *Nature Reviews Neurology*, 9(11), S. 637-644.
- Cutrer, F., & Baloh, R. (1992). Migraine-associated dizziness. *Headache*, 32(6), S. 300-4.
- Dahlem, M. (2012). Dynamik der Migräne. *Physik Journal*, 11(10), S. 39-45.
- Dai, M., Kunin, M., Raphan, T., & Cohen, B. (Juli 2003). The relation of motion sickness to the spatial-temporal properties of velocity storage. *Exp Brain Res.*, 151(2), S. 173-89.
- Dawn, M., & Furman, J. (2007). Motion Sickness and Migraine. *Headache*, 47(4), S. 607-610.
- Diener, H. (September 2012). *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*. Von Therapie der Migräne: <http://www.dgn.org/leitlinien/2298-II-55-2012-therapie-der-migraene#epidemiologie> abgerufen
- Dieterich, M., & Brandt, T. (1999). Episodic vertigo related to migraine. *J Neurol.*, 246(10), S. 883-892.
- Dieterich, M., Obermann, M., & Celebisoy, N. (2016). Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo. *J Neurol*, 263(1), S. 82-89.
- Dimitriadou, V., Buzzi, M. M., & Theoharides, T. (kein Datum). Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience*, 44, S. 97-112.
- Drummond, P. (1990). Disturbances in ocular sympathetic function and facial blood flow in unilateral migraine headache. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 53(2), S. 121-125.
- Drummond, P. (2006). Tryptophan depletion increases nausea, headache and photophobia in migraine sufferers. *Cephalalgia*, 26(10), S. 1225-1233.
- Drummond, P., & Cuomo-Granston, A. (April 2010). Migraine and motion sickness: What is the link? *Progress in Neurobiology*, 91(4), S. 300-312.

- Ebenholtz, S., Cohen, M., & Linder, B. (1994). The possible role of nystagmus in motion sickness: a hypothesis. *Aviat. Space Environ. Med.*, 65, S. 1032-1035.
- Flanagan, M., May, J., & Dobieb, T. (2004). The role of vection, eye movements and postural instability in the etiology of motion sickness. *Journal Of Vestibular Research*, 14(4), S. 335-346.
- Forsyth, P., & Posner, J. (September 1993). Headaches in patients with brain tumors: A study of 111 patients. *Neurology*, 43(9), S. 1526-632.
- Gellman, R., Carl, J., & Miles, F. (August 1990). Short latency ocular-following responses in man. *Visual Neuroscience*, 5(2), S. 107-122.
- Glasser, D., & Tadin, D. (2014). Modularity in the motion system: independent oculomotor and perceptual processing of brief moving stimuli. *Journal of vision*, 14(3), S. 1-13.
- Goadsby, P. (2012). Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol*, 15(5 Suppl. 1), S. 15-22.
- Golding, J. (1998). Motion sickness susceptibility questionnaire revised and its relationship to other forms of sickness. *Brain Res Bull*, 47(5), S. 507-516.
- Granziera, C., DaSilva, A., Snyder, J., Tuch, D., & Hadjikhani, N. (2006). Anatomical Alterations of the Visual Motion Processing Network in Migraine with and without Aura. *PLoS Med.*, 3(10), DOI: 10.1371/journal.pmed.0030402.
- Griebe, M., & al. (Januar 2014). Multimodal Assessment of Optokinetic Visual Stimulation Response in Migraine With Aura. *Headache*, 54(1), S. 131-141.
- Harno, H., Hirvonen, T., Kaunisto, M., Aalto, H., Levo, H., Isotalo, E., . . . Färkkilä, M. (Dezember 2003). Subclinical vestibulocerebellar dysfunction in migraine with and without aura. *Neurology*, 61(12), S. 1748-52.
- Hu, S., Davis, M., Klose, A., Zabinski, E., Meux, S., Jacobsen, H., . . . Gruber, M. (1997). Effects of spatial frequency of a vertically striped rotation drum on vection-induced motion sickness. *Aviat. Space Environ. Med.*, 68, S. 306-311.

- International Headache Society. (2016). *IHS Classification ICHD-III beta*. Abgerufen am 27. Februar 2017 von A1.6.6 Vestibular migraine: <https://www.ichd-3.org/appendix/a1-migraine/a1-6-episodic-syndromes-that-may-be-associated-with-migraine/a1-6-6-vestibular-migraine/>
- Jacobson, G., & Newman, C. (1990). The development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 116(4), S. 424–427.
- Johnson, G. (1998). Medical management of migraine-related dizziness and vertigo. *Laryngoscope*, 108(1), S. 1-28.
- Joshi, A. (Mai 2010). *The Ocular Following Response (OFR) as a probe of abnormal visuomotor tracking*.
- Kawano, K., & Miles, F. (1986). Short-latency ocular following responses of monkey.II.Dependence on a prior saccadic eye movement. *Journal of neurophysiology*, 56(5), S. 1355-1380.
- Kawano, K., Shidara, M., Watanabe, Y., & Yamane, S. (1994). Neural activity in cortical area MST of alert monkey during ocular following responses. *Journal of Neurophysiology*, 71(6), S. 2305-2324.
- Kawano, K; Miles, FA. (1986). Short-latency ocular following responses of monkey.II.Dependence on a prior saccadic eye movement. *Journal of neurophysiology*.(56), S. 1355-1380.
- Kayan, A., & Hood, J. (1984). Neuro-otological manifestations of Migraine. *Brain*, 107(4), S. 1123-1142.
- Kelman, L. (05. Mai 2007). The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*, 27(5), S. 394-402.
- Koppen, H., Boele, H., Palm-Meinders, I., Koutstaal, B., Horlings, C., Koekkoek, B., . . . De Zeeuw, C. (2017). Cerebellar function and ischemic brain lesions in migraine patients from the general population. *Cephalalgia*, 37(2), S. 177-190.
- Krauzlis, R., & Lisberger, S. (1994). Temporal properties of visual motion signals for the initiation of smooth pursuit eye movements in monkeys. 72(1), S. 150-162.

- Kurre, A., Bastiaenen, C., van Gool, C., Gloor-Juzi, T., de Bruin, E., & Straumann, D. (2010). Exploratory factor analysis of the Dizziness Handicap Inventory (German version). *BMC Ear Nose Throat Disord*, 10(3), doi: 10.1186/1472-6815-10-3.
- Kurre, A., van Gool, C., Bastiaenen, C., Gloor-Juzi, T., Straumann, D., & de Bruin, E. (April 2009). Translation, cross-cultural adaptation and reliability of the german version of the dizziness handicap inventory. *Otol. Neurotol.*, 30(3), S. 359-367.
- Laurell, K., Artto, V., Bendtsen, L., Hagen, K., Häggström, J., & Linde, M. (2016). Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia*, 36(10), S. 951-959.
- Leão, A. (1944). Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiology*, 9(6), S. 359–390.
- Leigh, J., & Zee, D. (2015). *The neurology of eye movements* (Bd. 5). Oxford University Press.
- Lempert, T., Olesen, J., Furman, J., Waterston, J., Seemungal, B., Carey, J., . . . Newman-Toker, D. (2012). Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res*, 22(4), S. 167-72.
- Lisberger, S., Evinger, C., Johanson, G., & Fuchs, A. (August 1981). Relationship between eye acceleration and retinal image velocity during foveal smooth pursuit in man and monkey. *J Neurophysiol.*, 46(2), S. 229-49.
- Masson, G., & Perrinet, L. (2012). The behavioral receptive field underlying motion integration for primate tracking eye movements. *Neurosci Biobehav Rev.*, 36, S. 1-25.
- McIntosh, I. (28. Juli 2006). Motion Sickness-Questions and Answers. *Journal of Travel Medicine*, 5(2).
- McKendrick, A., Badcock, D., & Gurgone, M. (2006). Vernier Acuity Is Normal in Migraine, whereas Global Form and Global Motion Perception Are Not. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(7), S. 3213-3219.

- Miles, F. (1998). The neural processing of 3-D visual information: evidence from eye movements. *European Journal of Neuroscience*, 10, S. 811-822.
- Miles, F., Kawano, K., & Optican, L. (November 1986). Short-latency ocular following responses of monkey. I. Dependence on temporospatial properties of visual input. *J Neurophysiol*, 56(5), S. 1321-54.
- Momtaz, S., Hajiabolhassan, F., Togha, M., Jalaie, S., & Almasi, A. (6. Oktober 2014). Quantitative oculomotor findings in migrainous patients. *Iranian Journal of Neurology*, 13(4), S. 250-2.
- Moskowitz, M., & Cutrer, F. (1993). Sumatriptan: A receptor-targeted treatment for migraine. *Ann Rev Med*, 44, S. 145-154.
- Mukherjee, T., Battifarano, M., Simoncini, C., & al, e. (2015). Shared sensory estimates for human motion perception and pursuit eye movements. *J Neuroscience*, 35(22), S. 8515-30.
- Mutlu, B., & Serbetcioglu, B. (2013). Discussion of the dizziness handicap inventory. *J vestib res.*, 23(6), S. 271-277.
- Neugebauer, H., Adrion, C., Glaser, M., & Strupp, M. (2013). Long-term changes of central ocular motor signs in patients with vestibular migraine. *Eur. Neurol.*, 69(2), S. 102-7.
- Neuhauser, H., & Lempert, T. (2009). Vertigo: Epidemiologic aspects. *Seminars in Neurology*. 29 (5), S. 473-481.
- Neuhauser, H., Leopold, M., von Brevern, M., Arnold, G., & Lempert, T. (2001). The interrelations of migraine, vertigo and migrainous vertigo. *Neurology* , 56(4), S. 436-441.
- Nosedá, R., Kainz, V., Borsook, D., & Burstein, R. (August 2014). Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminocascular neurons: potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety. *PloS One*, 9(8), doi: 10.1371/journal.pone.0103929.
- O'Hare, L., & Hibbard, P. (Oktober 2015). Visual processing in migraine. *Cephalalgia*, 36(11), S. 1057-1076 .

- Obermann, M., Strupp, M., Holle, D., Straube, A., Förderreuther, S., Katsarava, Z., & Diener, H. (2013). Vestibuläre Migräne. *Akt Neurol*, 40, S. 494-500.
- Parker, W. (1991). Migraine and the vestibular system in adults. *Am J Otol*, 12(1), S. 25-34.
- Price, N., & Blum, J. (2014). Motion perception correlates with volitional but not reflexive eye movements. *Neuroscience*, 277(0), S. 435-45.
- Quarck, G., Etard, O., Oreel, M., & Denise, P. (2000). Motion sickness occurrence does not correlate with nystagmus characteristics. *Neuroscience Letters*, 287, S. 49-52.
- Rahmann, A., Wienecke, T., Hansen, J., Fahrenkrug, J., Olesen, J., & Ashina, M. (2008). Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilatation, but does not induce migraine. *Cephalalgia*, 28(3), S. 226-236.
- Rambold, H., & Miles, F. (2008). Short-latency disparity vergence eye movements: dependence on the preexisting vergence angle. *Progress in brain research*, 171, S. 245-251.
- Rambold, H., El Baz, I., & Helmchen, C. (2004). Differential effects of blinks on horizontal saccade and smooth pursuit initiation in humans. *Experimental brain research*, 156(3), S. 314-324.
- Rashbass, C. (1961). The relationship between saccadic and smooth pursuit tracking eye movements. *The journal of physiology*, 159(2), S. 326-38.
- Rasmussen, B., & Olesen, J. (August 1992). Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia*, 12(4), S. 221-228.
- Reason, J., & Brand, J. (1975). *Motion sickness*. London, New York, San Francisco: Academic Press .
- Robinson, D., Gordon, J., & Gordon, S. (Oktober 1986). A model of the smooth pursuit eye movement system. *Biological Cybernetics*, 55(1), S. 43-57.
- Schoonman, G., van der Grond, J., Kortmann, C., van der Geest, R., Terwindt, G.M., & Ferrari, M. (2008). Migraine headache is not associated with cerebral or

- meningeal vasodilatation - a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain*, 131(8), S. 2192-2200.
- Schürks, M., & Diener, H. (kein Datum). Pathophysiologie der Migräne im klinischen Kontext. *Schmerz*, 22, S. 523-530.
- Schytz, H., Birk, S., Wienecke, T., Kruuse, C., Olesen, J., & Ashina, M. (2009). PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain*, 132(1), S. 16-25.
- Shephard, A., & Joly-Mascheroni, R. (2016). Visual motion processing in migraine: Enhanced motion after-effects are related to display contrast, visual symptoms, visual triggers and attack frequency. *Cephalalgia*, <https://doi.org/10.1177/0333102416640519>.
- Shin, J., Kim, C., & Park, H. (2013). Vestibular abnormality in patients with Meniere's disease and migrainous vertigo. *Acta oto-laryngologica*, 133(2), S. 154-158.
- Shin, J., Kim, Y., Kim, H., & Kim, J. (2014). Altered brain metabolism in vestibular migraine: Comparison of interictal and ictal findings. *Cephalalgia*, 34(1), S. 58-67.
- Simoncelli, E., & Heeger, D. (1998). A Model of Neuronal Responses in Visual Area MT. *Vision Res.*, 38(5), S. 743-761.
- Simoncini, C., Perrinet, L., Montagnini, A., & al., e. (2012). More is not always better: adaptive gain control explains dissociation between perception and action. *Nature neuroscience*, 15(11), S. 1596-603.
- Spering, M., & Montagnini, A. (2011). Do we track what we see? Common versus independent processing for motion perception and smooth pursuit eye movements: a review. *Vision research*, 14(3), S. 836-52.
- Takemura, A., Inoue, Y., Gomi, H., Kawato, M., & Kawano, K. (2001). Change in Neuronal Firing Patterns in the Process of Motor Command Generation for the Ocular Following Response. *Journal of Neurophysiology*, 4, S. 1750-1763.

The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. (kein Datum).

Abgerufen am 17. 10 2016 von Migräne ohne Aura: http://www.ihs-klassifikation.de/de/02_klassifikation/02_teil1/01.01.00_migraine.html

Tychsen, L., & Lisberger, S. (1986). Visual motion processing for the initiation of smooth-pursuit eye movements in humans. *J Neurophysiol.*, 56(4), S. 953-968.

Viana, M., Sprenger, T., Andelova, M., & Goadsby, P. (2013). The typical duration of migraine aura: a systematic review. *Cephalalgia*, 33(7), S. 483-490.

von Brevern, M., Radtke, A., Clarke, A., & Lempert, T. (2004). Migrainous vertigo presenting as episodic positional vertigo. *Neurology*, 62(3), S. 469-72.

von Brevern, M., Zeise, D., Neuhauser, H., Clarke, A., & Lempert, T. (Februar 2005). Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. *Brain*, 128(2), S. 365-374.

Wieser, T., Wolff, R., Hoffmann, K., Schulte-Mattler, W., & Zierz, S. (2004). Persistent ocular motor disturbances in migraine without aura. *Neurol. Sci.*(25), S. 8-12.

Wilkinson, F., Karanovic, O., Ross, E., Lillakas, L., & Steinbach, M. (2006). Ocular motor measures in migraine with and without aura. *Cephalalgia*, 26(6), S. 660-671.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Rambold für die Überlassung des interessanten Themas sowie die außerordentlich gute Betreuung danken. Er war stets für Fragen und Anmerkungen offen und hat mich in jeder Hinsicht unterstützt.

Mein Dank gilt auch Herrn Chefarzt Dr. K.-H. Luxner, der meiner wissenschaftlichen Arbeit stets wohlwollend gegenüber stand.

Besonderer Dank gilt auch meiner Ehefrau Kathrin Rogalinski, die mich immer wieder motivierte und mir den Rücken frei hielt, meinen Eltern, ohne die ich jetzt nicht da wäre, wo ich jetzt bin und allen freiwilligen Teilnehmern und Patienten.