

**Migräne, Stress und Emotionen -
Psychophysiologische und
neuroimmunologische Faktoren.**

**Migraine, stress and emotions -
psychophysiological and neuroimmunological
correlates.**

Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen
Doktorgrades der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Klasse Neuroscience

vorgelegt von

Anne-Katrin Puschmann

aus

Dresden

Würzburg, 2010

Mitglieder des Promotionskomitees:

- Vorsitzender:** Professor Dr. Thomas Dandekar
- 1. Betreuer:** Professor Dr. Claudia Sommer
- 2. Betreuer:** Professor Dr. Andrea Kübler
- 3. Betreuer:** Professor Dr. Andreas J. Fallgatter
- 4. Betreuer:** Professor Dr. Karl-Heinz Lembeck

Gerda Dietmann und Klaus Ransch gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract	3
1 Theoretische Einführung	5
1.1 Migräne	5
1.1.1 Diagnose.....	5
1.1.2 Prävalenz und Kosten	6
1.1.3 Ursachen.....	7
1.1.4 Pathomechanismen	7
1.1.5 Triggerfaktoren.....	9
1.1.6 Chronische Migräne	11
1.1.7 Therapie akuter und chronischer Migräne	14
1.1.7.1 Medikamentöse Behandlung.....	14
1.1.7.2 Nicht-Medikamentöse Behandlung.....	15
1.2 Aufmerksamkeit für triggerrelevante Reize	15
1.2.1 Aufmerksamkeit und emotionale Reize – der Emotionale Stroop Test.....	16
1.2.2 Schmerz und Aufmerksamkeit	17
1.2.3 Migräne und Aufmerksamkeit.....	19
1.3 Stress	19
1.3.1 Stress-Definition.....	20
1.3.2 Das Paradigma der öffentlichen Rede	21
1.3.3 Stressforschung und Migräne	22
1.3.3.1 Die HHN-Achse und Migräne	22
1.3.3.2 Studien zu Stress und Schmerz	24
1.4 Immunsystem und Migräne	25
1.4.1 Boten des Immunsystems - Zytokine.....	26
1.4.2 Zytokine und Migräne	28
1.5 Herleitung der Fragestellungen und Hypothesen	30
1.5.1 Selektive Aufmerksamkeit für triggerrelevante Reize.....	31
1.5.2 Endokrine und periphere Stressreaktion	32
1.5.3 Pro- und antiinflammatorische Zytokine	33
2 Methoden	35
2.1 Versuchsteilnehmerinnen	35

2.2 Untersuchungsablauf.....	36
2.3 Fragebögen	37
2.3.1 PANAS	37
2.3.2 STAI-T	38
2.3.3 BDI-II	38
2.3.4 PSWQ	39
2.3.5 SCL-90-R	39
2.3.6 SVF	40
2.3.7 MIDAS	40
2.3.8 Statistische Auswertung	41
2.4 Untersuchung des Aufmerksamkeitsverhaltens.....	41
2.4.1 Emotionaler Stroop Test 1 - Wörter	41
2.4.2 Emotionaler Stroop Test 2 - Bilder.....	42
2.4.3 Valenz-Rating.....	42
2.4.4 Statistische Auswertung	43
2.5 Psychosozialer Stress	44
2.5.1 Stressaufgabe.....	44
2.5.2 Subjektiver Stress.....	44
2.5.3 Druckschmerzschwelle.....	44
2.5.4 Speichelkortisol.....	44
2.5.5 Statistische Auswertung	45
2.6 Zytokine	46
2.6.1 Blutabnahme.....	46
2.6.2 RNA-Extraktion aus Vollblut.....	46
2.6.3 Messung der optischen Dichte.....	47
2.6.4 Reverse Transkription.....	47
2.6.5 Real Time Quantitative PCR (Polymerase- Kettenreaktion).....	49
2.6.6 Luminex®-Methode	51
2.6.7 Statistische Auswertung	51
3 Ergebnisse	53
3.1 Deskriptive Daten und Ergebnisse der Fragebögen	53
3.2 Untersuchung des Aufmerksamkeitsverhaltens.....	57
3.2.1 Emotionaler Stroop Test 1 - Wörter	57
3.2.2 Emotionaler Stroop Test 2 - Gesichter	58
3.2.3 Valenzrating für den Emotionalen Stroop Test 2	59
3.2.4 Korrelationen mit den Fragebogenwerten und Kopfschmerzparametern	60

3.3 Psychosozialer Stress	60
3.3.1 Subjektiver Stress	60
3.3.2 Kortisol	60
3.3.3 Druckschmerz	62
3.3.4 Korrelationen	63
3.4 Zytokine	64
3.4.1 RT-qPCR Daten	64
3.4.2 Proteindaten	65
3.4.3 Korrelationen	66
4 Diskussion	68
4.1 Selbsteinschätzung der Probandinnen	68
4.2 Experimente zum Trigger „Negativer Affekt“	69
4.2.1 Selektive Aufmerksamkeit für emotionale Reize	69
4.2.2 Endokrine und periphere Reaktion auf psychosozialen Stress	72
4.3 Pro- und antiinflammatorische Zytokine	75
4.4 Zusammenfassende Diskussion und Ausblick	77
5 Literaturverzeichnis	80
6 Anhang	97

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: IHS-Kriterien einer Migräne ohne Aura	5
Abbildung 2: IHS-Kriterien für eine Typische Aura mit Migränekopfschmerz	6
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs	37
Abbildung 4: $ESI_{neg-neu}$ und $ESI_{neg-pos}$ (MW, SF) der drei Gruppen (KG Kontrollgruppe, EM Episodische Migräne, HM Häufige Migräne)	58
Abbildung 5: $ESI_{neg-neu}$ und $ESI_{neg-pos}$ (MW, SF) der drei Gruppen (KG Kontrollgruppe, EM Episodische Migräne, HM Häufige Migräne)	59
Abbildung 6: Verlauf der Kortisolkonzentrationen in nmol/l (MW, SF) zu den Zeitpunkten t0 (Baseline, 10 min vor Stressor-Onset), t1, t2, t3 (10 min, 30 min, 50 min nach Stressor-Offset)	61
Abbildung 7: AUC Fläche unter der Kurve, gibt die gesamte Kortisolsekretion an.	62
Abbildung 8: Druckschmerzschwellen vor (DS prä) und nach der Stressaufgabe (DS post)	63
Abbildung 9: MW und SF der relativen Genexpression der proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-1 β , IL-2 und IL-6 sowie der antiinflammatorischen Zytokine IL-4 und IL-10 im Gruppenvergleich.	64
Abbildung 10: Proteindaten (pg/ml) der proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-1 β , IL-2 und IL-6.	66
Abbildung 11: Proteindaten (pg/ml) der antiinflammatorischen Zytokine IL-4 und IL-10.	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Adjektive der PANAS.....	38
Tabelle 2: Wörter der BAWL, die für den EST 1 verwendet wurden, mit den Mittelwerten der Valenzen.....	41
Tabelle 3: Für den MasterMix der Reversen Transkription verwendete Reagenzien.....	48
Tabelle 4: Cyclersbedingungen für die Reverse Transkription.....	48
Tabelle 5: Reagenzien und Volumina für die Realtime Quantitative PCR.....	49
Tabelle 6: Bei der RTQ-PCR verwendete TaqMan Primer.....	50
Tabelle 7: Cyclers-Bedingungen bei der RTQ-PCR.....	50
Tabelle 8: Alter, Body Maß Index (BMI) sowie Kopfschmerzparameter (Mittelwerte M, Standardabweichungen SA, statistische Kennwerte) der drei Gruppen Kontrollgruppe (KG), Episodische Migräne (EM) und Häufige Migräne (HM).....	53
Tabelle 9: Punktwerte (Mittelwerte M und Standardabweichungen SA) der Fragebögen und Ergebnisse der Gruppenvergleiche.....	54
Tabelle 10: Rohwerte der Subskalen des Stressverarbeitungsfragebogens (SVF) und ANOVA.....	56
Tabelle 11: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SA) der Reaktionszeiten allgemein und für die drei Valenzen im EST1 (Wörter) sowie der Interferenzen ESI _{neg-neu} und ESI _{neg-pos}	57
Tabelle 12: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SA) der Reaktionszeiten allgemein und für die drei Valenzen im EST2 (Gesichter) sowie der Interferenzen ESI _{neg-neu} und ESI _{neg-pos}	58
Tabelle 13: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SA) der Druckschmerzschwellen in g/cm ² vor (DS _{prä}) und nach (DS _{post}) der Stressaufgabe.....	62
Tabelle 14: Korrelationskoeffizienten (Pearson, r) der Kortisolkennwerte mit den Kopfschmerzparametern und Fragebogenwerten.....	63
Tabelle 15: Korrelationen der mRNA-Werte mit den Kopfschmerzparametern und Fragebogenwerten.....	67

ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Reaktionen von Migränepatientinnen¹ mit episodischer (EM) und häufiger Migräne (HM) auf verschiedene Aspekte des Triggerfaktors „Negativer Affekt“ wie Stress und negative Emotionen. Die Ergebnisse der beiden Gruppen wurden mit denen gesunder Kontrollpersonen verglichen (KG).

Zur Ermittlung des Aufmerksamkeitsverhaltens gegenüber emotionalen Reizen wurden zwei Emotionale Stroop Tests (EST) durchgeführt. Erwartet wurde ein Aufmerksamkeitsbias der Patientinnen hinsichtlich negativer emotionaler Reize. Im EST 1 wurden allgemeine affektive Wörter der Valenzen positiv, neutral und negativ verwendet. Die Probandinnen sollten auf die Wortfarbe mit Tastendruck reagieren und den Wortinhalt ignorieren. Im EST 2 wurden emotionale Gesichtsausdrücke (ärgerlich, freundlich, neutral) als Reize verwendet. Dabei sollte die Rahmenfarbe der Bilder per Tastendruck bestimmt werden und der Inhalt ignoriert werden. Zur Auswertung wurden Emotionale Stroop Interferenzen (ESI) zum Vergleich Reaktionszeitdifferenzen negativ-neutral und negativ-positiv berechnet. Der erwartete Aufmerksamkeitsbias der HM für negative emotionale Reize wurde dabei nicht gefunden. Dafür zeigten im EST 2 die KG einen Aufmerksamkeitsbias für ärgerliche Gesichter. Ein signifikanter Gruppenunterschied in EST 2 mit sehr niedrigen, im Vergleich negativ-positiv sogar negativen ESI der HM ließ auf ein Vermeidungsverhalten dieser Gruppe ärgerlichen Gesichtern gegenüber schließen. Dieses wurde als Vermeidung negativer sozialer Reize interpretiert und zum gelernten, möglicherweise dysfunktionalen Vermeidungsverhalten von Migränepatienten potentiellen Triggersituationen gegenüber in Bezug gesetzt.

Weiterhin wurden die Probandinnen mit dem „Paradigma der Öffentlichen Rede“ psychosozialen Stress ausgesetzt, indem sie vor einer Videokamera unter Beobachtung eine Rede halten sowie eine Kopfrechenaufgabe lösen sollten. Vorher und nachher wurden insgesamt vier Speichelproben zur Bestimmung des Stresshormons Kortisol genommen. Zudem wurden die Druckschmerzschwellen vor und nach dem Experimentaltel gemessen. Die erwartete Kortisolreaktion als Antwort auf die psychosoziale Stressaufgabe blieb aus. Ursache dafür kann die Stichprobenzusammensetzung mit 98% Frauen sein,

¹ Da die Stichprobe hauptsächlich aus Frauen bestand, wird zur Vereinfachung nachfolgend für die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studie zusammenfassend die weibliche Form verwendet.

deren Kortisolreaktion auf Stress durch hormonelle Schwankungen im Experiment nur unzuverlässig stimulierbar ist. Bei der Berechnung der Gesamtkortisolausschüttung über die Zeit zeigte sich im Gegensatz zu dem erwarteten erhöhten Kortisolspiegel der Migränepatientinnen ein linearer Abfall des Spiegels von KG, über EM zu HM, mit den niedrigsten Werten der HM. Diese Ergebnisse könnten auf Veränderungen der Hypophysen-Nebennieren (HNN)-Achse im Sinne eines Hypokortisolismus bei Migränepatientinnen widerspiegeln, der weiterer Klärung bedarf, z.B. durch die Bestimmung eines Kortisoltagesprofils bei Patientinnen. Eine veränderte Funktion der HNN-Achse könnte außerdem zu einer inadäquaten Reaktion auf Stresssituationen beitragen. Die bei Patientinnen ausbleibende Veränderung der Druckschmerzschwelle in Reaktion auf Stress lässt ebenfalls auf eine ungenügende Stressreaktion der Patientinnen schließen.

Am Ende der Untersuchung, nach einer Entspannungsphase von 50 Minuten, wurde den Probandinnen Blut abgenommen, in dem die mRNA- und Proteinkonzentrationen ausgewählter pro- und antiinflammatorischer Zytokine bestimmt wurden. Die Analyse der Zytokinkonzentrationen mit Luminex ergab für die Proteindaten aufgrund zu geringer verwertbarer Daten kein interpretierbares Bild. Die mittels Real Time Quantitativer PCR erhaltenen mRNA-Konzentrationen spiegelten die Schmerzfreiheit der Patienten wieder, mit im Vergleich zu KG verringerten proinflammatorischen Zytokinen (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6) und dem ebenfalls verringerten antiinflammatorischen Zytokin IL-10, sowie dem deutlich erhöhten antiinflammatorischen IL-4. Die im Vergleich zur KG überregulierten Zytokine im schmerzfreien Intervall weisen auf veränderte Regulierungsmechanismen des Immunsystems für die Schmerzmediatoren Zytokine hin. Weitere Schmerzmediatoren könnten ebenfalls verändert sein, was weiterer Klärung in nachfolgenden Studien bedarf.

Alles in allem konnten verschiedene Veränderungen in den psychologischen und endokrinen Reaktionen der Migränepatientinnen auf Bestandteile des Triggers „Negativer Affekt“ sowie in der Schmerzregulierung gefunden werden, wobei die Veränderungen bei Patientinnen mit Häufiger Migräne stärker auftraten. Dies weist auf eine mögliche Rolle der einzelnen untersuchten Komponenten bei der Migränechronifizierung hin, was in weiteren Studien vertiefend untersucht werden sollte.

ABSTRACT

The aim of the study was the assessment of the reactions of migraine patients with episodic or frequent migraine concerning several aspects of the psychological migraine trigger „Negative Affect“, such as stress and negative emotions. The results of the two groups were compared to those of healthy controls.

To assess an attentional bias towards emotional cues two Emotional Stroop Tasks (EST) were conducted. The attentional bias towards negative emotional cues was expected to be present in migraine patients. In EST 1 general affective words (negative, neutral, positive) were used as stimuli. The task was to indicate word colour while ignoring word content. In EST 2 emotional faces (angry, neutral, happy) were used. Here, the colour of the frame had to be recognized. For analyses emotionals stroop interference indices (ESI) were calculated to compare the reaction time differences for negative vs neutral and negative vs positive stimuli, respectively. The expected attentional bias of FM for negative emotional stimuli was not found. But, in EST 2 the controls showed this bias for angry faces. A significant group difference in EST 2 with very low, even negative ESI when comparing negative vs. positive, indicated avoidance behavior away from angry faces. This was interpreted as avoidance behaviour away from negative social stimuli, which is possibly part of the learned avoidance behavior for trigger situations migraine patients learn during their disease history.

Furthermore, subjects conducted a public speech paradigm as a psychosocial stress task. Before and after the task saliva probes were collected to obtain salivary cortisol. The expected cortisol increase in response to psychosocial stress did not occur. One possible reason for the absence of the cortisol reaction is the sample of 98% women. It is known, that a stress response with an increase in salivary cortisol is difficult to obtain in women due to the hormonal cycle. The analysis of the overall cortisol secretion revealed an unexpected result: the migraine groups had lower overall cortisol than the controls, with FM displaying the lowest levels. This result could be an indicator for alterations of the HPA-Axis in terms of a hypocortisolism which requires further investigations. For example a diurnal cortisol profile of patients should be assessed. Alterations in HPA-Axis functioning could furthermore contribute to an inadequate stress reaction of migraine patients and therefore increase their vulnerability in experiencing migraine attacks in

response to stressful situations. The absence of the expected changes in pressure pain thresholds in patients also points towards alterations in migraineurs' stress response.

After a relaxation period of 50 minutes after the experimental phase blood was taken from the subjects to assess alterations in pro- and antiinflammatory cytokine levels. Due to methodological problems no conclusive protein data could be obtained. The mRNA analysis revealed decreased proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6), decreased antiinflammatory cytokine IL-10 and increased antiinflammatory cytokine IL-4. These data reflect the pain free state of the migraine subjects. Compared to the controls the cytokines of the migraineurs seem to be overregulated which points to a dysregulation of the immune system.

All in all several alterations in psychological and endocrine reactions to parts of the trigger "Negative Affect" and also in pain regulation could be found in migraine patients. These alterations were stronger in patients with frequent migraine indicating a role in migraine chronification. Further studies should investigate the influence of these components more profoundly.

1 THEORETISCHE EINFÜHRUNG

1.1 MIGRÄNE

1.1.1 Diagnose

Migräne ist gekennzeichnet durch Attacken schwerer pulsierender, meist einseitiger Kopfschmerzen, die gemeinsam mit anderen autonomen Symptomen auftreten, wie Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Allodynie, Photo- und Phonophobie. Bei ca. einem Drittel der Betroffenen treten außerdem vor den Attacken Aura-Symptome auf. Diese können Lichtblitze sein oder verschwommenes Sehen, Kribbeln und Taubheitsgefühle in Gesicht und Gliedmaßen, bis hin zu Sprachstörungen oder Lähmungserscheinungen. All diese Symptome dauern bis zu 60 Minuten und verschwinden in der Regel mit Beginn der Kopfschmerzen. Auren können auch allein, ohne nachfolgende Kopfschmerzen auftreten.

Die Diagnose der Migräne wird anhand der Kriterien der IHS, der „Internationalen Kopfschmerzgesellschaft“ getroffen (2004; siehe Abbildung 1 und 2). Laut IHS ist die Migräne ohne Aura die häufigste Migräneform, mit größerer Attackenfrequenz und größerem Schweregrad als bei Migräne mit Aura. Es besteht ein größeres Risiko des Missbrauchs symptomatischer Medikation und damit einhergehender Kopfschmerz-Chronifizierung (IHS: Kopfschmerz bei Substanzübergebrauch).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen:B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4-72 Stunden anhaltenC. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf:<ul style="list-style-type: none">1. einseitige Lokalisation2. pulsierender Charakter3. mittlere oder starke Schmerzintensität4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren VermeidungD. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:<ul style="list-style-type: none">1. Übelkeit und/oder Erbrechen2. Photophobie und PhonophobieE. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen |
|---|

Abbildung 1: IHS-Kriterien einer Migräne ohne Aura.

- A. Mindestens 2 Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
- B. Die Aura besteht aus mindestens einem der folgenden Symptome, nicht aber aus einer motorischen Schwäche
 1. vollständig reversible visuelle Symptome mit positiven (z.B. flackernde Lichter, Punkte oder Linien) und/oder negativen Merkmalen (d.h. Sehverlust)
 2. vollständig reversible sensible Symptome mit positiven (d.h. Kribbelmissempfindungen) und/oder negativen Merkmalen (d.h. Taubheitsgefühl)
 3. vollständig reversible dysphasische Sprachstörung
- C. Wenigstens 2 der folgenden Punkte sind erfüllt
 1. homonyme visuelle Symptome¹ und/oder einseitige sensible Symptome
 2. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg und/oder verschiedene Aurasymptome treten nacheinander in Abständen von ≥ 5 Minuten auf
 3. Jedes Symptom hält ≥ 5 Minuten und ≤ 60 Minuten an
- D. Kopfschmerzen, die die Kriterien B-D für eine **Migräne ohne Aura** erfüllen, beginnen noch während der Aura oder folgen der Aura innerhalb von 60 Minuten
- E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

Abbildung 2: IHS-Kriterien für eine Typische Aura mit Migränekopfschmerz.

Oft klagten die betroffenen Patienten zusätzlich zu den Migränekopfschmerzen über Kopfschmerzen vom Spannungstyp, auch Spannungskopfschmerzen genannt, die im Zusammenhang mit Migräneattacken oder auch unabhängig davon auftreten können. Spannungskopfschmerzen sind nach IHS (2004) gekennzeichnet durch: Kopfschmerzepisoden mit einer Dauer von Minuten bis zu Tagen. Die Kopfschmerzen treten beidseitig auf und werden als drückend bzw. beengend beschrieben (nicht pulsierend). Die Schmerzintensität liegt im leichten bis mittleren Bereich (zum Vergleich, bei Migräne: mittlere bis starke Schmerzintensität) und werden nicht durch Bewegung oder körperliche Routinetätigkeiten verschlimmert. Übelkeit oder Erbrechen treten nicht auf, entweder Photo- oder Phonophobie kann auftreten. Patienten mit Migräne können in der Regel sehr gut zwischen den beiden Kopfschmerztypen unterscheiden.

1.1.2 Prävalenz und Kosten

Kopfschmerzen sind mit 60.2 % Lebenszeitprävalenz die wohl häufigsten gesundheitlichen Beschwerden in Deutschland. Migräne hat dabei eine 1-Jahres-Prävalenz von 12 %, wobei Frauen dreimal häufiger betroffen sind (Ratke & Neuhauser, 2008). Damit liegt Deutschland im weltweiten Durchschnitt. Die WHO zählt Migräne zu den

zehn Krankheiten, die am meisten beeinträchtigen. Die dadurch entstehende ökonomische und soziale Bürde ist groß (WHO, 2001). Volkswirtschaftliche Berechnungen für Deutschland aus dem Jahr 2002, die von einer Prävalenz von 10 % ausgingen, ergaben jährliche Kosten von 6.72 Mrd. Euro durch Migräne. Dabei wurden sowohl direkte Kosten, wie stationäre und ambulante Behandlungen und Medikamente, als auch indirekte Kosten wie Produktionsausfälle durch Krankheitstage oder verminderte Arbeitsfähigkeit durch akute Migräneattacken mit eingerechnet (Neubauer & Ujlaky, 2002). Nicht berücksichtigt wurde die subjektive Beeinträchtigung der Lebensqualität, die bei Migränepatienten enorm ist.

1.1.3 Ursachen

Die tatsächlichen Ursachen dafür, dass einige Menschen an Migräne erkranken und andere nicht, bleiben bisher, trotz intensiver Forschung in den vergangenen 20 Jahren, weitgehend unklar. Studien, die die familiäre Häufung der Migräne betrachteten, weisen auf eine genetische Beteiligung hin. So ist in der Regel mindestens ein Familienmitglied ersten Grades von Migränepatienten ebenfalls betroffen. Angehörige von Migränepatienten haben ein 1.5- bis 4-mal erhöhtes Risiko, ebenfalls an Migräne zu erkranken (Russel & Olesen, 1995). Zwillingsstudien weisen auf einen gleichwertigen Einfluss von Genen und Umwelt hin (Mulder, van Baal, Gaist, Kallela, Kaprio et al., 2003).

Der Versuch, spezifische genetische Faktoren zu identifizieren, die für die Migräneerkrankung verantwortlich sind, ist bisher nicht erfolgreich gewesen. Nur bei Familien mit Familiärer Hemiplegischer Migräne (FHM), einer sehr speziellen Form der Migräne, die mit schweren Aura-Symptomen einhergeht, konnten Kandidaten-Gene identifiziert werden, die aber bei „normalen Migränepatienten“ keine Rolle spielten. Allerdings weisen diese Befunde darauf hin, dass der Migräne eine Störung des Ionen- und Neurotransmittergleichgewichts zugrunde liegt, die zu einer neuronalen Übererregbarkeit führt (deVries, Frants, Ferrari & van den Maagdenberg, 2009).

1.1.4 Pathomechanismen

Zwar können über die Ursachen der Migräneerkrankung bisher nur wenige Aussagen getroffen werden, aber zumindest konnten in den vergangenen Jahren intensiver Migränerforschung einige der komplexen Mechanismen, die hinter einer Migräneattacke

liegen, identifiziert werden. Für ein vollständiges Bild ist die Datenlage allerdings immer noch zu heterogen.

Gesichert ist eine Beteiligung des zerebralen Kortex, des Hirnstamms sowie des trigeminovaskulären Systems. Aktuell anerkannt ist die „neurovaskuläre Theorie“, die sowohl die bisher gefundenen Veränderungen des neurogenen wie auch des vaskulären Systems bei Patienten einbezieht (Moskowitz, 1984; Moskowitz & Macfarlane, 1993). Interiktal, also zwischen den Migräneattacken, ist bekannt, dass Patienten niedrige Serotoninspiegel sowie eine verminderte serotonerge Neurotransmission aufweisen. Elektrophysiologische Studien fanden eine veränderte Habituationfähigkeit des sensorischen Kortex auf wiederholte Reize. Bei Patienten scheint sich die kortikale Erregbarkeit auf wiederholte Stimulierung hin zu erhöhen statt zu vermindern. Ob dem eine kortikale Hypo- oder Hyperaktivierbarkeit zugrunde liegt, wird aktuell kontrovers diskutiert (Sandór, 2007; Stankewitz & May, 2008).

Bei etwa 30% der Patienten treten einige Zeit vor Beginn einer Migräneattacke unspezifische Prodromalsymptome auf, die einige Stunden dauern können (Kelman, 2004). Solche Symptome können Stimmungsschwankungen, Störungen der Aufmerksamkeit und Konzentration, exzessives Gähnen oder gesteigerter Appetit sein. Wahrscheinlich hängen sie mit einer Störung des Hypothalamus zusammen. Auch eine Beteiligung des dopaminergen Systems wird vermutet (Peroutka, 1997).

Die Migräneaura mit ihren typischen neurologischen Ausfällen scheint die Folge einer sogenannten „cortical spreading depression“ (CSD) zu sein. Damit ist eine Welle der Depolarisation und Hyperperfusion neuronaler und glialer Zellen gemeint, die mit einer Geschwindigkeit von ca. 3 mm/ min von okzipital über den Kortex wandert und von einer anhaltenden Hypoperfusion und Unterdrückung neuronaler Aktivität gefolgt wird (Sanchez-del-Rio & Reuter, 2004). Ob auch bei Patienten mit Migräne ohne Aura eine „versteckte“ CSD vorliegt, die zwar die Kopfschmerzphase einleitet aber nicht zu neurologischen Symptomen führt, kann bisher nur vermutet werden (Schürks & Diener, 2008).

Die CSD führt zu einer ipsilateralen Aktivierung des Nervus trigeminus (Bolay, Reuter, Dunn, Huang, Boas & Moskowitz, 2002) und Vasodilatation meningealer Blutgefäße, woraufhin Calcitonin Gene-Related Peptide und andere entzündungsfördernde Neurotransmitter wie beispielsweise Zytokine ausgeschüttet werden. Die so entstehende perivaskuläre Entzündung ist wahrscheinlich durch eine weitere Sensibilisierung anderer

Nozizeptoren der Meningen die Ursache der Migränekopfschmerzen. Durch eine Daueraktivierung des trigeminalen Systems und der Einbeziehung vorher inaktiver Nozizeptoren im Verlauf der Migräneattacke kann es zu einer sogenannten zentralen Sensibilisierung kommen, die sich bei 80% der Patienten klinisch in der „kutanen Allodynie“ äußert (Burstein, Yarnitsky, Goor-Aryeh, Ransil & Bajwa, 2000). Darunter versteht man die Empfindung von Schmerzen infolge eines ursprünglich nicht schmerzhaften mechanischen Reizes, also einer Berührung. Es wird empfohlen, die bekannten Migränemedikamente wie Triptane möglichst vor dem Auftreten der Allodynie einzunehmen, da sie sonst in ihrer Wirksamkeit eingeschränkt sind.

1.1.5 Triggerfaktoren

Viele der betroffenen Patienten können Auslöser für ihre Migräneattacken, so genannte Trigger, angeben. Diese Trigger können spezielle Situationen oder Substanzen sein und gehen der Attacke normalerweise bis maximal 48 Stunden voraus. Welche Situationen oder Substanzen eine Attacke auslösen können, ist individuell sehr verschieden. Häufig genannte Migräne-Trigger sind: Stress, negative Emotionen, Hunger, Wetter, Schlafstörungen, Hormone (bei Frauen), Gerüche bzw. Düfte, Nackenschmerzen und Alkohol (Kelman, 2007).

Von ärztlicher Seite wird Patienten in der Regel geraten die bekannten Trigger, wenn es geht, zu vermeiden. Der Nutzen dieses ärztlichen Rates wird mittlerweile angezweifelt, da einige Forscher davon ausgehen, dass die Vermeidung zu einer weiteren Sensibilisierung für bestimmte Trigger führt, ähnlich wie bei Angststörungen (Martin & MacLeod, 2009). Kritisiert wird, dass es bisher nicht empirisch belegt ist, dass Trigger ihre Fähigkeit, Kopfschmerzen auszulösen, durch Vermeidung verlieren bzw., dass immer noch nicht ausreichend bekannt ist, über welche Mechanismen Trigger Migräneattacken auslösen können.

Es wird vermutet, dass ein Trigger alleine nur in sehr seltenen Fällen eine Migräneattacke auslösen kann, sondern dass erst das Zusammenwirken mehrerer Faktoren zur Attacke führt (Scopp, 1982; Leviton, 1984). Dies experimentell nachzuweisen wurde erst in zwei Studien versucht (Martin & Seneviratne, 1997; Martin, Todd & Reece, 2005). Es konnte allerdings weder ein interaktiver Einfluss von Stress und Lärm, noch von Stress und Hunger auf die Kopfschmerzsymptomatik der Probanden gefunden werden. Zu diesen Studien ist kritisch anzumerken, dass das Auftreten von Kopfschmerzen nur während und

direkt nach der Konfrontation mit den Stimuli erhoben wurde, und nicht beispielsweise am Folgetag, wie es oft von Patienten über die Wirkweise ihrer persönlichen Trigger berichtet wird. Auch wird das Auftreten von Kopfschmerzen in sehr allgemeinem Sinne dokumentiert, nicht konkret das Auftreten von Migränesymptomen.

Weiterhin unklar bleibt zur Zeit auch, wie genau Trigger Kopfschmerzattacken auslösen, d.h., ob verschiedene Trigger über unterschiedliche Signalwege wirken, oder ob es einen gemeinsamen Signalweg gibt (Martin & MacLeod, 2009). Burstein und Jakubowski (2005) stellten dazu die Hypothese auf, dass unterschiedliche Auslösefaktoren wie Stress, Parfüm oder Aufwachen verschiedene Hirnareale anregen, dass es aber dann einen gemeinsamen absteigenden Signalweg gibt, über den Nozizeptoren der Meningen aktiviert werden, deren Signale wiederum Ursache des wahrgenommenen Migränekopfschmerzes sind. In prospektiven Studien wurde vor allem der Zusammenhang zwischen negativen Stimmungen wie Angst, Depression, Feindseligkeit und Müdigkeit und dem Auftreten von Kopfschmerzen erhärtet (Martin, Nathan, Milech & Van Keppel, 1988; Köhler & Haimerl, 1990; Arena, Blanchard & Andrasik, 1984). In einer aktuellen Studie wurden 327 Migränepatienten instruiert, drei Monate lang ihre Kopfschmerzen und vorausgehende Faktoren zu dokumentieren (Wöber, Brannath, Schmidt, Kapitan, Rudel et al., 2007). Dabei wurden als wichtigster Auslösefaktor bei Frauen die hormonellen Veränderungen im Verlaufe der Menstruation ermittelt. Demzufolge besteht eine erhöhte Kopfschmerzwahrscheinlichkeit direkt vor dem Einsetzen der Menstruationsblutung, währenddessen und direkt danach. Weitere wichtige Faktoren waren Stress und Anspannung, Müdigkeit, Lärm und Gerüche.

Martin, Milech und Nathan (1993) versuchten mittels Faktorenanalyse, die große Vielfalt der möglichen Kopfschmerztrigger zu Gruppen zusammenzufassen. Sie konnten fünf bedeutsame Kategorien ermitteln: Negativer Affekt (Stress, Angst, Depression, Ärger), Visuelle Beeinträchtigung (Flackern, blendendes Licht, Überanstrengung der Augen), Somatische Beeinträchtigung (Niesen, Husten, Pollen), Umweltstress (Feuchtigkeit, hohe Temperaturen, Beeinträchtigung von Entspannung) und Konsumreize (Alkohol, Nahrungsmittel, Hunger). Dabei gibt es keine Unterschiede zwischen Menschen mit Spannungskopfschmerzen und Migräne, das Auftreten dieser Muster betreffend (Martin & MacLeod, 2009).

1.1.6 Chronische Migräne

1.1.6.1 Definition

Migräne ist an sich eine chronische Krankheit, da sie durch wiederkehrende Attacken mit den oben genannten Eigenschaften gekennzeichnet ist. Trotzdem gibt es eine Einteilung in „Episodische Migräne“ und „Chronische Migräne“ anhand der Häufigkeit dieser Attacken und begleitender Kopfschmerzen. Von „Episodischer Migräne“ spricht man, solange an weniger als 15 Tagen im Monat Migräne und andere Kopfschmerzen auftreten.

„Chronische Migräne“ wird nach IHS dann diagnostiziert, wenn an mehr als 15 Tagen im Monat Kopfschmerzen auftreten, von denen mindestens die Hälfte migräneartigen Charakter haben (IHS, 2004). In der Regel entwickelt sich die chronische Form aus einer Episodischen Migräne, wobei über die Zeit die Attackenfrequenz ansteigt, die Intensität der Kopfschmerzen aber nachlässt. Oft kommen Spannungskopfschmerzen zu den Migränekopfschmerzen hinzu. Die Kriterien für Chronische Migräne werden aktuell diskutiert und müssen daher als vorläufig betrachtet werden, da viele Patienten bei zu konservativer Anwendung der Kriterien nicht erfasst werden (Silberstein, Diener, Lipton, Goadsby, Dodick et al., 2008).

Die Prävalenz ist schwierig zu erfassen. Nach IHS-Kriterien liegt die globale 1-Jahres-Prävalenz bei ca. 3%, d.h., innerhalb eines Jahres entwickeln 3% der Betroffenen mit episodischer Migräne eine chronische Migräne (Scher, Stewart, Ricci & Lipton, 2003b; Natoli, Manack, Dean, Butler, Turkel et al., 2009). Für Deutschland berichteten Radtke und Neuhauser (2009), dass ca. 12% der Patienten mit Migräne eine Kopfschmerzhäufigkeit von mehr als zehn Tagen im Monat aufweisen.

1.1.6.2 Risikofaktoren

Aufgrund der hohen Belastungen und Behinderungen für die Betroffenen und der Schwierigkeit, chronische Kopfschmerzen adäquat zu behandeln, sind die Risikofaktoren für eine Chronifizierung in den letzten Jahren stärker in den Fokus der Forschung gerückt. Dabei ist zu beachten, dass chronische Kopfschmerzen immer aus einer episodischen Kopfschmerzerkrankung, in der Regel aus einer episodischen Migräne oder episodischen Spannungskopfschmerzen heraus entstehen. Wenn also in den folgenden Abschnitten von erhöhten Risiken für bestimmte Individuen die Rede ist, sind immer Personen mit einer

bereits bestehenden episodischen Migräne- oder Spannungskopfschmerzkrankung gemeint.

Risikofaktoren werden im Allgemeinen in veränderbare und nicht-veränderbare Faktoren unterteilt (Lipton & Bigal, 2005). Zu den *nicht-veränderbaren* Risikofaktoren zählen Alter, Geschlecht und sozioökonomischer Status. Frauen haben dabei ein doppelt so hohes Risiko, an chronischen Kopfschmerzen zu leiden wie Männer, wobei sich das Risiko mit dem Alter etwas verringert (Scher et al., 2003b). Menschen mit niedrigem sozioökonomischen Status und einer vorausgegangenen Kopfverletzung haben ein erhöhtes Risiko für eine Kopfschmerzchronifizierung (Scher, Lipton & Stewart, 2002; Kavuk, Weimar, Kim, Gueneyli, Araz et al., 2006).

So genannte *veränderbare* Risikofaktoren sind kritische Lebensereignisse, Schlafstörungen, Fettleibigkeit, eine initial bereits hohe Kopfschmerzfrequenz und Übergebrauch akuter Schmerzmedikamente (Silberstein et al., 2008). Kritische Lebensereignisse können dabei Umzüge, der Tod von nahestehenden Personen, Veränderungen des Familienstandes oder anhaltende familiäre oder berufsbezogene Belastungen sein und gehen in der Regel der Chronifizierung der Kopfschmerzen voraus (Stewart, Scher & Lipton, 2001; Scher, Midgette & Lipton, 2008). Schlafstörungen können durch anhaltendes Schnarchen oder Schlafapnoe charakterisiert sein, wobei z.B. das Chronifizierungsrisiko bei täglichen Schnarchern dreifach höher ist als bei Nicht-Schnarchern (Scher, Lipton & Stewart, 2003a; Wiendels, Neven, Rosendaal, Spinhoven, Zitman et al., 2006). Übergewicht mit einem BMI zwischen 25 und 29 birgt ein dreifach erhöhtes Risiko der Entwicklung chronischer Kopfschmerzen. Bei einem BMI von über 30 ist das Risiko sogar siebenfach erhöht. Eine initial bereits hohe Kopfschmerzfrequenz von mehr als neun Tagen monatlich, sowie ein Übergebrauch akuter Kopfschmerzmedikation erhöhen das Risiko, chronische Kopfschmerzen zu entwickeln, um das sechs- bis 20fache (Scher et al., 2003b; Katsarava, Schneeweiss, Kurth, Kroener, Fritsche, et al., 2004). Allerdings berichten viele Patienten mit Medikamentenübergebrauch, dass dieser erst mit ansteigender Kopfschmerzfrequenz einsetzte und damit nicht als ursächlich dafür angesehen werden kann (Silberstein et al., 2008). Die zugrundeliegenden Mechanismen der genannten Risikofaktoren sind bisher noch nicht abschließend geklärt (Fanciullacci & De Cesaris, 2005; Bigal & Lipton, 2006).

1.1.6.3 Biopsychosoziales Modell

Nicholson, Houle, Rhudy und Norton (2007) kritisieren, dass die Forschung der letzten Jahre mehrheitlich ihren Fokus auf die biologischen Faktoren der Entwicklung von Kopfschmerzen gelegt hat, und psychologische Faktoren nur betrachtet wurden, wenn Patienten diagnostizierbare psychische Störungen aufwiesen. Sie diskutieren ein biopsychosoziales Modell, in dem sie multidirektionale Beziehungen zwischen biologischen (physiologischen), psychologischen (behavioralen) und sozialen (Umwelt-) Faktoren annehmen. Auf Grundlage neurowissenschaftlicher Befunde zum Zusammenspiel von Hirnregionen, die sowohl an der Schmerzverarbeitung als auch an der Verarbeitung anderer psychologischer Phänomene beteiligt sind (wie Emotionen, Aufmerksamkeit, Stress). Daraus schließen sie, dass eine psychologische Modulation von Schmerzsignalen in diesen Regionen stattfindet. So steht zum Beispiel das periaquäduktale Grau (PAG), welches für die absteigende Schmerzhemmung verantwortlich ist, auch mit dem limbischen System in Verbindung, welches wiederum an der Regulierung emotionaler Prozesse beteiligt ist. Auch bei der Entstehung des Migräneschmerzes ist das PAG vermutlich beteiligt (Knight & Goadsby, 2001; Rocca, Ceccarelli, Falini, Colombo, & Tortorella, 2006). Andere Areale des Schmerzsystems wie der anteriore cinguläre Kortex, der orbitofrontale Kortex, Insula und Hippocampus sind an der Schmerzmodulierung durch psychologische Prozesse wie Aufmerksamkeit, Erwartungen, Kontrollwahrnehmungen und Angst beteiligt. Durch wiederholte Kopfschmerzattacken beeinflusste Langzeitveränderungen in diesen Regionen können daher nicht nur an der Kopfschmerzchronifizierung, sondern auch an der Entstehung komorbider affektiver Störungen beteiligt sein (Cady, Farmer, Dexter & Schreiber, 2005; Nicholson et al., 2007; Rhudy & Meagher, 2001).

In ihrem Review beschreiben Nicholson und Kollegen (2007) mehrere psychologische Konzepte, die sie für das Verständnis von Kopfschmerzerkrankungen für relevant erachten. Zwei wichtige kognitive Konzepte sind dabei das Konzept der Kontrollüberzeugung sowie der Selbstwirksamkeit. Beide Prozesse beeinflussen, inwieweit ein Individuum sich für die Behandlung seiner Kopfschmerzen engagiert und sein Verhalten auf eine Verringerung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Kopfschmerzattacken ausrichtet. Zudem haben sie Einfluss darauf, inwieweit die ärztlichen Medikationsempfehlungen eingehalten und wie wiederkehrende

Kopfschmerzen bewältigt werden, was wiederum das Ausmaß der Behinderung durch die Kopfschmerzen beeinflusst.

Ebenfalls von Bedeutung ist das Konstrukt des Negativen Affekts (NA). Dieses enthält negative Emotionen wie Angst, Depressionen und Ärger. Auch Stress kann dazugezählt werden, da dieser oft mit den genannten Emotionen einhergeht. NA ist nicht nur ein häufiger Trigger von Migräneattacken (s.o.), sondern auch bekannt dafür, die Wahrnehmung von Schmerzen zu verstärken (Martin, Milech & Nathan, 1993; Nicholson et al., 2007). Darüber hinaus verstärken die einzelnen Komponenten unabhängig und in Kombination die Einschätzung der eigenen Behinderung durch die Kopfschmerzen und können die Prognose des Krankheitsverlaufs verschlechtern, d.h. zur Chronifizierung beitragen (Harpole, Samsa, Matchar, Silberstein, Blumenfeld & Jurgelski, 2005; Holroyd, Stensland, Lipchik, Hill, O'Donnell & Cordingly, 2000; Lanteri-Minet, Radat, Chautard & Lucas, 2005; Perozzo, Savi, Castelli, Valfré, Lo Giudice et al., 2005).

1.1.7 Therapie akuter und chronischer Migräne

1.1.7.1 Medikamentöse Behandlung

Bis vor etwa 20 Jahren wurden in der Migränetherapie vorwiegend Medikamente, die Acetylsalicylsäure (ASS) oder Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin) enthielten, eingesetzt, wobei letztere bei zu häufigem Einsatz zu medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen und anderen körperlichen Komplikationen führen konnten. So war es ein Durchbruch, als vor etwa 1989 erstmals die Triptane eingeführt wurden, gut verträgliche Substanzen wie Sumatriptan, Eletriptan oder Rizatriptan, die als Serotonin-Agonisten an 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} und 5-HT_{1F}-Rezeptoren binden (Humphrey, Feniuk, Perren, Oxford & Brittain, 1989). Damit haben sie eine vasokonstriktive Wirkung auf zerebrale Blutgefäße und hemmen die zentrale Ausbreitung entzündlicher Neuropeptide, und damit die Erregung meningealer Nozizeptoren (Ferrari, Roon, Lipton & Goadsby, 2001). Es wird empfohlen, Triptane so früh wie möglich zu Beginn einer Migräneattacke einzunehmen, bei Migräne mit Aura allerdings erst nach Abklingen der Aurasymptome (Evers, May, Fritsche, Kropp, Lampl et al., 2008). Auch bei Triptanen kann es bei zu häufigem Gebrauch zu medikamenteninduziertem Kopfschmerz kommen, so dass empfohlen wird, nicht mehr als zehn Tabletten im Monat einzunehmen. Weitere Mittel zur Behandlung leichter bis mittelgradiger akuter Migränekopfschmerzen sind Analgetika wie ASS, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen und Paracetamol.

Ab drei Attacken pro Monat wird zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe geraten. Dazu werden bei guter Verträglichkeit Betablocker wie Metoprolol, Propranolol oder Bisoprolol in niedriger Dosierung verwendet. Ebenfalls prophylaktisch wirksam sind Flunarizin sowie Valproinsäure und Topiramid. Letzteres hat sich bei guter Verträglichkeit auch bei medikamenteninduziertem Dauerkopfschmerz und chronischer Migräne als sehr wirksam erwiesen (Diener, Katsarava & Limmroth, 2008; Evers et al., 2008).

1.1.7.2 Nicht-Medikamentöse Behandlung

Wissenschaftlich gut untersucht ist die Wirksamkeit von Biofeedbackverfahren, Verhaltenstherapie, Stressbewältigungstrainings und der progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson unterstützend zur medikamentösen Therapie. Akupunktur stellt eine hochwirksame Placebothherapie dar. Verhaltenstherapie im Sinne der Kognitiv-behavioralen Therapie (KVT) ist vor allem indiziert, wenn komorbid psychische Störungen wie Depressionen, Angststörungen oder Persönlichkeitsstörungen auftreten, da diese als wichtiger Chronifizierungsfaktor für Kopfschmerzen gelten (Diener et al., 2008). In der schmerzbezogenen KVT wird insbesondere auf die Minimierung der Beeinträchtigung durch den Schmerz sowie eine Erhöhung der Selbstkontrolle Wert gelegt.

1.2 AUFMERKSAMKEIT FÜR TRIGGERRELEVANTE REIZE

Wie bereits in Kapitel 1.1.6 dargestellt, spielen psychologische Faktoren eine wichtige Rolle bei der Chronifizierung von Schmerz (Morley, 2008; Pincus & Morley, 2001; Nicholson et al., 2007). Ein Prozess, der hier näher betrachtet werden soll, ist die selektive Aufmerksamkeit. Es wird vermutet, dass Schmerzpatienten eine veränderte Aufmerksamkeitsausrichtung hinsichtlich schmerzrelevanter Reize aufweisen. Der Nutzen einer solchen selektiven Aufmerksamkeit gegenüber Schmerzreizen würde in einer schnelleren Wahrnehmung potentiell gefährlicher, schmerzbezogener Reize und der damit verbundenen rechtzeitigen Möglichkeit zu einer Reaktion wie z.B. Vermeidung liegen.

Um solche Annahmen zu überprüfen, eignen sich verschiedene psychologische Paradigmen wie der modifizierte Stroop Test oder das Dot Probe Paradigma. Ersterer wird nachfolgend näher beschrieben und die Forschungslage im Bereich der Schmerzforschung dargestellt. Im Anschluss werden die in dieser Studie untersuchten Annahmen hergeleitet.

1.2.1 Aufmerksamkeit und emotionale Reize – der Emotionale Stroop Test

Die ursprüngliche Form des Stroop Tests wurde 1935 von J. R. Stroop entwickelt (1935, zitiert nach MacLeod, 1991). Hier war die Aufgabe, die Druckfarbe von Farbwörtern zu benennen. Die sogenannte Stroop-Interferenz ergab sich dann aus der Verzögerung der Farbbenennung, wenn Schriftfarbe und Wortgehalt nicht übereinstimmten (z.B. das Wort „blau“ in roter Schrift). Die Benennung der Schriftfarbe, wenn diese und der Wortgehalt übereinstimmten, sollte demzufolge schneller erfolgen. Dem Stroop-Effekt zugrunde liegt die Annahme, dass Lesen automatischer und damit schneller abläuft als die Farbbenennung, und damit kognitive Ressourcen, die zur Farbbenennung benötigt werden, blockiert und diese daraufhin verlangsamt wird (für einen Überblick vgl. MacLeod, 1991).

In den 80er Jahren entstand eine modifizierte Form des Stroop Tests. Hier wurden nun Wörter mit emotionalem Gehalt verwendet. Es zeigte sich, dass Probanden mit psychischen Störungen langsamer darin waren, die Farbe emotional relevanter Wörter zu benennen. Zum Beispiel untersuchten Mathews und MacLeod (1985) die Reaktionen von Angstpatienten auf Wörter mit bedrohlichem Gehalt. Die Aufgabe war es, die Schriftfarbe schnellstmöglich zu benennen und dabei den Wortinhalt nicht zu beachten. Zur Kontrolle dienten Wörter mit positivem Inhalt. Bei diesem so genannten „Emotionalen Stroop Test“ (EST) zeigten Angstpatienten eine Interferenz für bedrohliche Wörter, also langsamere Reaktionszeiten als für Wörter mit positivem oder neutralem Inhalt. Diese Interferenz wurde durch die Verarbeitungspriorität für bedrohliche, negative Reize erklärt, die dazu führt, dass die zur Aufgabenbearbeitung benötigten Aufmerksamkeitsressourcen vom bedrohlichen Material in Anspruch genommen werden (Mathews & MacLeod, 1985; Williams, Mathews & MacLeod 1996). Auch andere klinische Stichproben weisen diesen so genannten „Aufmerksamkeitsbias“ für für sie bedeutsame, emotionale bzw. bedrohliche Wörter auf, wobei dieser Bias als störungsrelevant betrachtet wird (z.B. „Verzweiflung“ bei Depressiven, „Spinne“ bei Phobikern, „Fett“ bei Anorektikern; vgl. Williams, Watts, Mathews & MacLeod, 1997; Williams, Mathews & MacLeod, 1996). Später wurde diskutiert, ob es wirklich ein allgemeinen Bias für negatives Stimulusmaterial gibt, oder ob die persönliche Relevanz ausschlaggebend für die gefundenen Interferenzen ist, unabhängig von der emotionalen Valenz der Wörter (Williams, Mathews & MacLeod, 1996; Mathews & Klug, 1993; Riemann & McNally, 1995). Verschiedene Untersuchungen haben genau dies bei gesunden Probanden gefunden. Um eine Interferenz

zu erhalten, mussten die dargebotenen Inhalte persönlich relevant für die Probanden sein. Diese Interferenz fiel dann allerdings bei Wörtern mit negativer Valenz größer aus. Bei Patienten mit psychischen Störungen ist die persönliche Relevanz des Materials für das Zustandekommen einer negativen Stroop-Interferenz nicht ausschlaggebend (McNally, Riemann, Louro, Lukach & Kim, 1992; Lavy, van Oppen & van den Hout, 1994; Segal, Truchon, Horowitz, Gemar & Guirguis, 1995).

Statt Wörtern wurde auch vermehrt bildliches Reizmaterial, zum Beispiel Fotos von Gesichtsausdrücken verwendet (z.B. van Honk, Tuiten, van den Hout, Koppeschaar et al., Thijssen, 2000; Schimmack & Derryberry, 2005; Khatibi, Dehghani, Sharpe, Asmundson & Pouretmad, 2009). Unter anderem wurde darauf verwiesen, dass Bilder, und gerade Gesichtsausdrücke, ökologisch valideres Material darstellen, und die damit gewonnenen Ergebnisse besser generalisierbar seien (vgl. Kindt & Brosschot, 1997; Constantine, McNally & Hornig, 2001; Schimmack & Derryberry, 2005).

1.2.2 Schmerz und Aufmerksamkeit

Die Datenlage zu Aufmerksamkeitsveränderungen im Bereich der Schmerzforschung gestaltet sich bisher sehr widersprüchlich und lässt keine klaren Schlüsse darüber zu, ob bei Schmerzpatienten tatsächlich eine selektive Aufmerksamkeit im Sinne von Hypervigilanz gegenüber schmerzrelevanten Reizen vorliegt. So gibt es mehrere Studien, die den EST bei Schmerzpatienten eingesetzt haben, wobei das Stimulusmaterial aus schmerzbezogenen Wörtern bestand. Hierbei fanden z.B. Asmundson, Wright und Hadjistavropoulos (2005b) bei Patienten mit Chronischen Muskelschmerzen in einem EST mit schmerzbeschreibenden Wörtern keinen Aufmerksamkeitsbias. Auch Asmundson und Hadjistavropoulos (2007) fanden in ihrer Reanalyse keinen Bias bei chronischen Schmerzpatienten. Allerdings konnten sie in ihrer Studie einen Bezug des Aufmerksamkeitsbias zu einer generellen Angst vor Schmerzen herstellen.

Dehghani, Sharpe und Nicholas (2003) dagegen konnten mit Hilfe des Dot Probe Paradigmas bei Patienten mit Chronischen Muskelschmerzen einen Selektiven Aufmerksamkeitsbias für sensorische Schmerzwörter im Vergleich zu affektiven bzw. behinderungs- und bedrohungsbezogenen Wörtern. Eine Interpretation dieser Ergebnisse hinsichtlich ihrer Spezifität bei Schmerzpatienten ist aber fragwürdig, da es keine gesunde Kontrollgruppe gab.

Crombez, Hermans und Adriaensen (2000) untersuchten mit dem EST Patienten mit chronischen Rückenschmerzen in Bezug auf ihre Reaktionen auf sensorische bzw. affektive Schmerzwörter und Wörter, die eine Wiederverletzung betreffen. Sie fanden einen schwachen Aufmerksamkeitsbias für sensorische Schmerzwörter, sonst aber keine Unterschiede. Ihre Ergebnisse diskutieren sie unter anderem hinsichtlich der Relevanz und Bedrohlichkeit von Schmerzwörtern für Schmerzpatienten. Sie vermuten, dass die Schmerzwörter nicht die Hauptsorgen der Patienten treffen, sondern eher deren Reaktionen darauf beschreiben. Damit wird in Frage gestellt, ob diese Wörter tatsächlich das Ausmaß an Bedrohlichkeit erreichen, wie es die bei Angstpatienten verwendeten Wörter haben, die stabile Stroop-Interferenzen auslösen. Diesen Punkt sprechen Asmundson, Carleton und Ekong (2005a) in ihrem Artikel ebenfalls an. Dort untersuchten sie mittels einer Dot Probe Aufgabe die selektive Aufmerksamkeit von Patienten mit Chronischer Migräne für sensorische und affektive Schmerzwörter. Sie konnten keinen Aufmerksamkeitsbias finden und argumentieren ebenfalls mit der möglichen „Irrelevanz“ der präsentierten Wörter für die tatsächlichen Ängste der Patienten. Als Lösung schlugen sie die Verwendung von bildlichem Material vor.

Bisher wurden nur zwei Studien veröffentlicht, die die Aufmerksamkeitsveränderungen bei Schmerzpatienten mittels Bildern untersuchten. Beide verwendeten nicht den EST sondern das Dot Probe Paradigma. Dieses Verfahren wird als direkteres Maß selektiver Aufmerksamkeit angesehen als der EST, da sich damit zusätzlich auch die Richtung der Aufmerksamkeit (hin oder weg von bedrohlichem Material) ermitteln lässt. So konnten Roelofs, Peters, Fassart und Vlaeyen (2005) für Wörter keine selektive Aufmerksamkeitsverzerrung bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen finden. Für bildhaftes Material dagegen fanden sie, dass Patienten größere Schwierigkeiten hatten, ihre Aufmerksamkeit von bedrohlichen Bildern (Aktivitäten, die schmerzhaft für den Rücken wären) abzuwenden als gesunde Kontrollpersonen. Eine andere Studie (Khatibi et al., 2009) verwendete bei Patienten mit chronischen Muskelschmerzen Bilder von Gesichtern mit schmerzverzerrtem Gesichtsausdruck. Es wurden Bilder von Gesichtern mit neutralem und fröhlichem Gesichtsausdruck als Kontrollstimuli verwendet. Hier wiesen Patienten eine vermehrte Aufmerksamkeitszuwendung zu den Schmerzbildern relativ zu den Kontrollbildern auf wohingegen die Kontrollpersonen ihre Aufmerksamkeit eher davon abwendeten. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse als einen Hinweis auf Hypervigilanz für schmerzrelevante Reize bei Schmerzpatienten.

1.2.3 Migräne und Aufmerksamkeit

Neben der Studie von Asmundson und Kollegen (2005a, s.o.) gibt es eine weitere Studie zum Aufmerksamkeitsverhalten von Migräne- bzw. Kopfschmerzpatienten hinsichtlich schmerzrelevanter Reize. Lioffi, Schoth, Bradley und Mogg (2009) untersuchten Personen mit Chronischen Kopfschmerzen mit einem Dot Probe Paradigma. Dabei präsentierten sie Schmerzwörter (affektive und sensorische), wobei sie zwei Darbietungszeiten wählten: einmal 500 ms und einmal 1250. Die Kopfschmerzpatienten zeigten bei der längeren Darbietungszeit von 1250 ms einen größeren Aufmerksamkeitsbias zu Schmerzwörtern als eine gesunde Kontrollgruppe. Wie dargestellt haben Asmundson und Kollegen (2005a) solch einen Aufmerksamkeitsbias für affektive und sensorische Schmerzwörter bei Patienten mit Chronischer Migräne dagegen nicht gefunden.

In zwei weiteren Studien wurde der originale Stroop Test durchgeführt, bei dem nur Farbwörter in unterschiedlicher Schriftfarbe präsentiert werden. Die Autoren wollten damit eine mögliche kognitive Beeinträchtigung der Reizverarbeitung von Migränepatienten untersuchen (Annovazzi, Colombo, Bernasconi, Schiatti, Comi & Leocani, 2004; Kröner-Herwig, Ruhmland, Zintel & Siniatchkin, 2005). Beide Studien brachten keine Ergebnisse, die diese Annahme bestätigen könnten.

1.3 STRESS

Wie bereits in Kapitel 1.1.5 beschrieben, stellt Stress als Teil des Konstruktes „Negativer Affekt“ einen der häufigsten Triggerfaktoren von Migräneattacken dar (Martin et al., 1993; Kelman, 2007). Die dahinter liegenden Mechanismen sind bisher nicht gänzlich geklärt. Es wird angenommen, dass Migräne-Patienten empfindlicher auf die Wirkung von, vor allem sozialen, Stressoren reagieren. Diese Empfindlichkeit kann zum Einen auf physiologischer Ebene bestehen, z.B. durch eine größere Reaktivität der für die Stressreaktion verantwortlichen Hormonsysteme wie der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse), zum Anderen auf psychologischer Ebene, was z.B. aus inadäquaten Coping-Strategien resultieren kann (Gunel & Akaya, 2009).

1.3.1 Stress-Definition

Eine Schwierigkeit der Stressforschung liegt darin, dass verschiedene Studien dem Terminus „Stress“ unterschiedliche Bedeutungen zuschreiben. Außerdem werden sehr verschiedene Methoden verwendet, um Stress zu induzieren, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigt.

Selye (1956) lieferte ein allgemeines Modell, nach dem Stress über die unspezifische physiologische Reaktion des Organismus auf verschiedene intrinsische oder extrinsische Stressoren definiert wird (Stressreaktion). Durch diese Stressoren wird das Gleichgewicht des (menschlichen) Organismus gestört. Die Stressreaktion dient der Homöostase, also der Wiederherstellung des Gleichgewichts und Wohlbefindens. Sie wird dabei durch die individuelle Bewertung der Anforderungen der Situation und der vorhandenen Ressourcen zum Umgang mit dem Stressor modifiziert. Später erweiterte Selye seine Theorie und beschrieb die zwei Stressarten Eustress (positiver Stress) und Distress (negativer Stress) sowie ihre potentiellen gesundheitsbezogenen Auswirkungen (Selye, 1975). Stressoren können dabei extrinsische Faktoren, also Umweltfaktoren, sein, aber auch intrinsische, wie Krankheit oder Schmerzen.

Bei der Stressreaktion kommt es auf verschiedenen Ebenen des Organismus' zu Veränderungen. Auf der psychischen Ebene kommt es zu einer Erhöhung der Aufmerksamkeit und Reaktionsbereitschaft, um auf mögliche Bedrohungen reagieren zu können, emotional kann sich das in Wut oder Angst äußern. Auf der neurohormonellen Ebene wird die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) aktiviert, mit der Ausschüttung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) aus dem Hypothalamus, welches die Ausschüttung von ACTH (Adrenokortikotropes Hormon) und Kortisol aus der Nebennierenrinde bewirkt. Weiterhin wird die Sympathikus-Nebennierenmark-Achse aktiviert, was sich in einer Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin äußert. Es kommt zu einer Aktivierung von Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel (Rensing, Koch, Rippe & Rippe, 2005). Die Wirkung dieser Stressantwort, antireproduktiv, immunsuppressiv, aktivierend, sollte kurzlebig sein. Bei chronischem Stress können die genannten Effekte negative gesundheitliche Effekte auf das Individuum haben. Viele Krankheiten, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Depression oder andere psychische Störungen werden auf Chronischen Stress und dessen physiologische Auswirkungen zurückgeführt.

1.3.2 Das Paradigma der öffentlichen Rede

Bei Menschen wird Stress häufig durch soziale Interaktionen und Anforderungen aus dem sozialen Umfeld ausgelöst. Um diesen psychosozialen Stress experimentell untersuchen zu können, müssen geeignete Operationalisierungen mit hoher Standardisierung und Validität gefunden werden. Ein gut untersuchtes Paradigma ist dafür das Paradigma der öffentlichen Rede. Seit seiner Entwicklung durch Jahnke (1977, zitiert nach Erdmann, Jahnke & Bisping, 1984) wurde dieses Paradigma sehr häufig in der Stressforschung angewendet, auch in variierten Formen, und hat sich als experimentelle Belastungssituation bewährt. Untersuchungsteilnehmer bekommen die Aufgabe, nach einer gewissen Vorbereitungszeit eine Rede zu einem vorgegebenen Thema zu halten. Dabei werden sie entweder von einem realen oder virtuellen Publikum beobachtet, oder mit einer Video-Kamera aufgezeichnet. Dazu wird ihnen mitgeteilt, dass diese Aufzeichnungen durch Experten bewertet werden (Erdmann & Voigt, 1995). Zusätzlich kann das Paradigma durch eine schwierige Kopfrechenaufgabe erweitert werden, wie es Kirschbaum und Kollegen im TSST (Trierer Sozialer Stress Test) getan haben (Kirschbaum, Pirke & Hellhammer, 1993).

Durch das öffentliche Sprechen werden Selbstaufmerksamkeit und soziale Ängste aktiviert (Schwarzer, 1993). Es kommt zu einem hohen Maß an Selbstwertbedrohung und Unsicherheit durch die mögliche Bewertung durch ein Publikum, dessen Leistungsstandards nicht genau bekannt sind (Hamilton, 1975). Dadurch wird zuverlässig eine Stressreaktion ausgelöst, sowohl auf physiologischer (Herzfrequenz, Blutdruck, etc.), auf endokrinologischer (u. a. Anstieg von ACTH, Kortisol und Adrenalin) als auch auf psychischer Ebene (Erregung, Angst, Ärger, Selbstunsicherheit, beeinträchtigt Wohlbefinden) (Boucsein & Wendt-Suhl, 1980; Erdmann, Jahnke & Bisping, 1984; Kirschbaum et al., 1993; Matthews et al., 1995).

Das Paradigma zeichnet sich durch eine hohe ökologische Validität aus, da es durch die Komponente der sozialen Bewertung eher Stresssituationen des alltäglichen Lebens ähnelt als rein kognitive oder psychomotorische Stressoren (Al'Absi, Bongard, Buchanan, Pincomb, Licinio, & Lovallo, 1997; Gerritsen, Heijnen, Wiegant, Bermond & Frijda, 1996).

1.3.3 Stressforschung und Migräne

1.3.3.1 Die HHN-Achse und Migräne

Die Assoziation des Auftretens von Migräneattacken mit Stress, und verschiedene Symptome während der Attacken wie Frösteln, kalte Extremitäten und Schläfrigkeit legen eine Beteiligung des Hypothalamus an den Attacken und veränderte Funktionen der HHN-Achse bei Migräne-Patienten nahe. Um solch eine Beteiligung des Hypothalamus zu untersuchen, wurde bei Patienten mit chronischer Migräne der nächtliche Verlauf der Ausschüttung von Prolaktin, Wachstumshormon, Kortisol und Melatonin im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ermittelt. Die Patienten wiesen dabei erhöhte nächtliche Kortisolkonzentrationen auf, was auf eine überaktivierte HHN-Achse schließen lässt. Ebenfalls verändert waren die Verläufe der Melatonin- und Prolaktinsekretion. Die Autoren schlossen daher auf eine Beteiligung des Hypothalamus an der Migräne-Chronifizierung, wahrscheinlich durch eine Störung der chronobiologischen Funktion (Peres, Sanchez del Rio, Seabra, Tufik, Abucham et al., 2001).

2006 untersuchten Patacchioli und Kollegen die Konzentrationen von Kortisol, DHEA-S, und Adrenalin. Sie fanden heraus, dass Patienten mit chronischer Migräne deutlich höhere Kortisolspiegel im Speichel morgens und abends aufwiesen als gesunde Kontrollpersonen (Patacchioli, Monnazzi, Simeoni, De Filippis, Salvatori et al., 2006).

Den Einfluss des Übergebrauchs schmerzstillender Medikamente auf die endokrinen Funktionen von Patienten mit Chronischer Migräne untersuchten Rainero und Kollegen (2006) über die Injektion der entsprechenden Releasing-Hormone. Sie erstellten ein Reaktionsprofil und verglichen die Konzentrationen von ACTH, Wachstumshormon und Kortisol vor der Injektion und bis zu 90 Minuten nach der Injektion mit den Reaktionen gesunder Kontrollpersonen. Die Hormonausschüttung war bei Patienten mit Chronischer Migräne deutlich verändert, mit erhöhten Konzentrationen von Kortisol und ACTH und einer verringerten Konzentration des Wachstumshormons. Des Weiteren wurden signifikante Korrelationen zwischen veränderten Hormonspiegeln und der Krankheitsdauer gefunden. Die Autoren vermuten zwar die Schmerzmedikation als mögliche Ursache dieser Veränderungen, geben aber als limitierenden Faktor an, dass die Patienten sehr unterschiedliche Schmerzmittel einnahmen, die evtl. nicht vergleichbare Auswirkungen auf den Stoffwechsel hatten (Rainero, Ferrero, Rubino, Valfré & Pellegrino, et al., 2006). In einer weiteren Studie konnten in einer Patientengruppe, die

nicht nach chronischer oder episodischer Migräne aufgeteilt war, keine Unterschiede hinsichtlich der morgendlichen Plasma- Kortisolkonzentrationen im Vergleich zu gesunden Personen gefunden werden (Öncel, Oflazolu, Forta, Yücel & Eren, 2007).

Um die Aktivierung der HHN-Achse durch experimentell induzierten Stress zu untersuchen, eignet sich beim Menschen die Ermittlung der Kortisolkonzentration im Verlauf der Stressaufgabe. Ist die Stressinduktion erfolgreich und erfolgt eine Aktivierung der HHN-Achse, kommt es mit einer kurzen Verzögerung zu einem Anstieg des freien Kortisols, was sowohl im Blut als auch im Speichel messbar ist (Törnhaage, 2009).

Bisher gibt es nur eine Studie, in der die Reaktivität der HHN-Achse in Bezug auf Stress bei Migränepatienten beleuchtet werden sollte. Leistad, Stovner, White, Nilsen, Westgaard und Sand (2007) erfassten in ihrer Studie die Kortisolreaktionen von Kopfschmerzpatienten (Migräne, Spannungskopfschmerzen) in Reaktion auf eine 60-minütige kognitive Stressaufgabe. Sie fanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Hinblick auf die Baseline-Kortisol-Werte. Nach der Stressinduktion zeigte sich bei gesunden Kontrollprobanden und Migränepatienten ein deutlicher Abfall des Kortisolspiegels, bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen dagegen nicht. Die Autoren interpretierten die Reaktionen der Kontrollgruppe und Migränepatienten als Teil der normalen zirkadianen Schwankungen des Kortisolspiegels. Die gleich bleibenden Werte bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen interpretierten sie als eine Störung dieses täglichen Verlaufs durch die Stressaufgabe. Bei Migränepatienten korrelierte die Schmerzentwicklung während der Aufgabe bzw. während der Erholungsphase danach negativ mit der Kortisolreaktion (Leistad et al., 2007). Da der durch die Stressaufgabe erwartete Kortisolanstieg allerdings auch bei den gesunden Kontrollprobanden nicht auftrat, legen diese Ergebnisse eine Alternativerklärung nahe: der durch die Aufgabe induzierte Stress war nicht ausreichend, um eine endokrine Stressreaktion auszulösen.

Alles in allem wird deutlich, dass die endokrinen Funktionen der HHN-Achse bei Patienten mit chronischer Migräne bisher nicht ausreichend untersucht wurden, um ein abschließendes Bild zu erhalten. Zwar lassen die Befunde auf Veränderungen hinsichtlich einer erhöhten basalen Kortisols schließen, die unterschiedlichen Methoden lassen allerdings keine einheitliche Schlussfolgerung zu. Zudem fehlen Untersuchungen zum Tagesverlauf der Kortisolausschüttung bei Migränepatienten. Auch wurde nur in einer einzigen publizierte Studie ein psychologisches Stressparadigma verwendet, um die Reaktionen der HHN-Achse von Migräne-Patienten zu untersuchen, welche aber zu

keinem plausiblen Ergebnis gelangte. Dabei wurde allerdings ein kognitives Paradigma verwendet, keine psychosoziale Stressaufgabe.

1.3.3.2 Studien zu Stress und Schmerz

Akuter Stress aktiviert eine opioid-vermittelte Anpassungsreaktion des Körpers und hat damit analgetische Effekte. Diese adaptive Antwort dient dazu, zeitweilig die Schmerzerfahrung zu vermindern, damit der Organismus besser auf eine wahrgenommene Bedrohung reagieren kann (Butler & Finn, 2009). Allerdings konnte in verschiedenen Studien bei Menschen auch eine schmerzverstärkende Wirkung von Stress festgestellt werden (Rhudy & Meager, 2001). Es wird vermutet, dass dieser Unterschied durch die Art des Stressors zustande kommt. Stressoren, die Furcht auslösen, was z.B. lebensbedrohliche Situationen oder drohende Schmerzen sein können, führen eher zu Analgesie, während Stressoren, die Ängstlichkeit auslösen, z.B. soziale Situationen oder Prüfungssituationen, algesische Effekte haben (Michelotti, Farella, Tedesco, Cimino & Martina, 2000; Rhudy & Meager, 2001; Butler & Finn, 2009). Zu letzteren gehört auch experimentell induzierter kognitiver oder sozialer Stress (Zelman, Howland, Nichols & Cleeland, 1991; Caceres & Burns, 1997; Logan, Lutgendorf, Rainville, Sheffield, Iverson & Lubaroff, 2001; Rhudy & Meagher, 2001). Dieser algesische Effekt repräsentiert wahrscheinlich einen Mechanismus, der den Organismus vor einer verstärkten Herausforderung oder Bedrohung warnen und damit den Einsatz von adäquaten Bewältigungsstrategien erleichtern soll. Wird diese Reaktion jedoch wiederholt aktiviert, z.B. durch chronischen Stress, kann dies zu zentraler Sensibilisierung führen, zu einer Erschöpfung der zentralen Mechanismen der Schmerzkontrolle und damit zur Schmerzchronifizierung beitragen (Houle & Nash, 2008). Zusätzlich kann Stress zu einer Sensibilisierung peripherer und trigeminaler Nozizeptoren führen.

Bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen konnte nach einer experimentellen Stressaufgabe eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Kopfschmerzen sowie erhöhte perikraniale Muskelspannung festgestellt werden (Jahnke, Holroyd & Romanek, 2004). Außerdem zeigten Kopfschmerzpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine erhöhte Schmerzantwort sowie verlängerte Erholungszeiten in Reaktion auf Stressaufgaben (de Tommaso, Valeriani, Guido, Libro, Specchio et al., 2003; Leistad, Sand, Westgaard, Nilsen & Stovner, 2006). Cathcart, Petkov und Pritchard (2008) haben erst kürzlich bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verringerte

Schwellen für Druck- und Kälteschmerz sowohl vor als auch nach einer mentalen Stressaufgabe gefunden. Die absolute Veränderung der Schmerzschwellen war dabei bei Patienten stärker, was die Autoren mit einer bereits vorhandenen Sensibilisierung der nozizeptiven Bahnen bei Patienten erklärten.

In der Studie von Leistad und Kollegen (2006) bestand ein Teil der Probanden aus Patienten mit Migräne. Diese zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verringerte Schmerzschwellen in Muskeln des Kopfes und des Nackens, die sich nach einer 60-minütigen kognitiven Aufgabe verstärkten. Auch die initialen Schmerzschwellen vor der Stressaufgabe waren bei Patienten deutlich verringert. In dieser Studie unterschieden die Autoren nicht zwischen Patienten mit Chronischer und Episodischer Migräne (Leistad et al., 2006).

Auch wenn die beschriebenen Untersuchungen auf eine stärkere Schmerzsensitivität bei Migränepatienten mit niedrigeren Schwellen vor und noch stärker verringerten Schwellen nach Stress hinweisen, lässt sich darüber keine Aussage über die Wirkung psychosozialen Stresses treffen.

1.4 IMMUNSYSTEM UND MIGRÄNE

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Schmerz und Entzündung wird weithin eine Beteiligung des Immunsystems an der Pathophysiologie der Migräne vermutet (z.B. Smith, 1992; Empl & Straube, 2001; Kemper, Meijler, Korf & Horst, 2001). Die hohe Prävalenz atopischer Erkrankungen und die Vulnerabilität von Migränepatienten für Infektionen unterstützten diese Vermutung ebenfalls (Chen & Leviton, 1990; Covelli, Massari, Conrotto, D'Andrea, Maffione & Jirillo, 1993; Mortimer, Kay, Gawkrödger, Jaron & Barker, 1993; Chabriat, Danchot, Michel, Joire & Henry, 1997).

So konnten zum Beispiel verschiedene Untersuchungen, die sich mit dem Immunsystem von Migränepatienten befassten, veränderte Konzentrationen von T-Zellen bzw. Monozyten feststellen (Covelli, Maffione, Munno & Jirillo, 1990; Gallai, Sarchielli, Trequatrini & Paciaroni, 1993; Empl, Sostak, Breckner, Riedel, Müller, Gruber et al., 1999). Auch scheint zu Beginn einer Migräneattacke die Monozyten-Aktivität (Chemotaxis/ Phagozytose) erhöht zu sein, während sie im Intervall bei Patienten eher verringert ist. Dies könnte zur berichteten Infektionsanfälligkeit der Migränepatienten beitragen (Covelli et al., 1993).

Durch methodische Unterschiede wie den Zeitpunkt der Untersuchungen bzw. die teilweise niedrigen Fallzahlen lassen sich die Befunde nicht zusammenfassend interpretieren, die tatsächlichen Mechanismen bleiben weiterhin unklar. Allerdings deuten die Ergebnisse auf eine Fehlregulierung des Immunsystems hin. Diese könnte eine Überproduktion von Entzündungsmediatoren wie z.B. Zytokinen, oder auch gestörte Hemmmechanismen einzelner Zellgruppen zur Folge haben und damit zu lokalen Gefäßreaktionen wie in der Migräneattacke beitragen.

1.4.1 Boten des Immunsystems - Zytokine

Zytokine gelten als wichtige Botenstoffe des Immunsystems und Mediatoren von Entzündungen. Sie sind körpereigene Proteine oder Peptide, die zur Kommunikation zwischen den Zellen des Immunsystems beitragen. Sie werden in verschiedenen Zellen gebildet, wie z. B. Makrophagen oder T-Zellen, und können ihre Wirkung lokal oder systemisch entfalten. Auch Zellen der Meningen können intrazerebral Zytokine freisetzen (Müller, Gupta & Stein, 2001; Sommer & Kress, 2004).

Zytokine agieren in hormonellen Konzentrationen über hoch affine Rezeptoren. Ihre Aufgabe ist es u. a., Zellen des Immunsystems spezifisch zu Wachstum, Reifung und Teilung anzuregen bzw. diese Prozesse zu hemmen. Sie beeinflussen damit auch ihre eigene Produktion und Ausschüttung sowie die anderer Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine, Bradikinin, Substanz P, etc. Damit sind sie an Entzündungen beteiligt aber auch direkt und indirekt an der Entstehung bzw. Hemmung von Schmerzen (Sommer & Kress, 2004). Eingeteilt werden sie üblicherweise in *proinflammatorische* (entzündungsfördernde) und *antiinflammatorische* (entzündungshemmende) Zytokine, allerdings ist mittlerweile bekannt, dass einige Zytokine doppelwirksam sein können, d.h. je nach Situation und Konzentration sowohl pro- als auch antiinflammatorische Wirkung entfalten.

Es gibt verschieden Arten von Zytokinen, die wiederum in verschiedene Unterformen untergliedert werden: Interferone (INF), Interleukine (IL), Chemokine, Tumornekrosefaktoren (TNF) und Koloniestimulierende Faktoren. Auch gibt es für jedes Zytokin einen oder mehrere spezifische Rezeptoren, wovon einige in löslicher Form vorliegen.

Neben ihrer Beteiligung an der Schmerzentstehung oder –Hemmung spielen Zytokine außerdem eine wichtige Rolle bei der Regulierung neuronaler Erregbarkeit und Plastizität

(Schäfers & Sorkin, 2008). So ist z.B. TNF- α nicht nur dafür verantwortlich, die Ausschüttung anderer Zytokine und Wachstumsfaktoren zu initiieren und die mechanischen Schmerzschwelle von C-Nozizeptoren zu verringern, sondern trägt über seine Wechselwirkung mit Glutamat-Rezeptoren und Na⁺- sowie K⁺-Ionenkanälen auch zu einer Veränderung der kortikalen Erregbarkeit bei (Junger & Sorkin, 2000; Marchand, Perretti & McMahon, 2005; Schäfers & Sorkin, 2008). IL-1 β kann ebenfalls exzitatorisch auf nozizeptive Fasern wirken, da es wie TNF- α u. a. mit Glutamat-Rezeptoren interagiert und die Aktivität von Na⁺- und K⁺-Ionenkanälen beeinflussen kann (Fukuoka, Kawatani, Hisamitsu & Takeshige, 1994; Obreja, Rathee, Lips, Distler & Kress, 2002). Auch IL-6 spielt eine wichtige Rolle nicht nur in der akuten Phase der Immunantwort auf Entzündungen und Gewebeschäden, es kann außerdem Hyperalgesie hervorrufen (Oka, Oka, Hosoi & Hori, 1995; Sommer & Kress, 2004). IL-6 kann aber auch antiinflammatorische Wirkung haben, ist also kein „reines“ proinflammatorisches Zytokin (Gruol & Nelson, 1997). IL-2 ist vor allem bekannt, weil es das Wachstum von Tumoren hemmen kann und die Produktion von T-Zellen anregt. Dabei kann es zu Nebenwirkungen wie Fieber und Muskelschmerzen beitragen, weshalb es als proinflammatorisches Zytokin eingeordnet wird. IL-2 hat keine direkte hyper-oder hypo-algesische Wirkung, kann aber indirekt über die Zusammenwirkung mit Stickstoffoxid (NO) algesisch wirken (Empl, Förderreuther, Schwarz, Müller & Straube, 2003).

Antiinflammatorisch wirksame Zytokine sind z.B. IL-4 und IL-10. So ist IL-4 an der Hemmung inflammatorischer Prozesse beteiligt, indem es die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-1 β , IL-6 oder IL8 reguliert (Cunha, Poole, Lorenzetti, Veiga & Ferreira, 1999). Zudem interagiert es mit dem endogenen Opiodsystem, indem es die Transkription von μ - und δ -Opioid-Rezeptoren induziert und reguliert, und ist damit an der Regulierung von Schmerzen beteiligt (Kraus, Börner, Giannini, Hickfang, Braun et al., 2001; Üçeyler, Rogausch, Toyka & Sommer, 2007).

IL-10 gilt als das prototypische antiinflammatorische Zytokin. Es hemmt die Synthese anderer, proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α oder IL-6 und induziert die Produktion des antagonistischen IL-1-Rezeptors IL1RA. Damit hat IL-10 eine eindämmende Wirkung auf das Immunsystem. Des Weiteren konnten im Tiermodell analgetische Effekte von IL-10 gefunden werden (für einen Überblick vgl. Üçeyler & Sommer, 2008).

1.4.2 Zytokine und Migräne

Untersuchungen zu Veränderungen in den Zytokin-Konzentrationen bei Migränepatienten führten bisher zu heterogenen Ergebnissen. So berichteten Gallai et al. (1993) bei 110 Migränepatienten über eine ikтал im Vergleich zu Kontrollen erhöhte Produktion von IL-1 β und TNF- α in den Monozyten, obwohl interiktal keine Unterschiede auftraten. Eine andere Studie dagegen konnte im Vergleich zu Kontrollen von interiktal erhöhten TNF- α -Konzentrationen berichten (Covelli, Munno, Pellegrino, Altamura, Decandia et al., 1991). Ebenfalls im Vergleich zu Kontrollen wiesen Shimomura, Araga, Esumi und Takahashi (1991) niedrigere interiktale IL-2-Konzentrationen bei Migränepatienten ohne Aura nach. Empl, Sostak, Riedel, Schwarz, Müller und Förderreuther (2003) fanden keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen hinsichtlich der interiktalen Konzentrationen von TNF- α , IL-6 und dem löslichen Rezeptor sIL-6R. Allerdings fanden sie eine verringerte Konzentration des antagonistisch wirkenden TNF- α -Rezeptors sTNF-R1. Van Hilten, Ferrari, Van der Meer, Gijsman und Looij (1991) konnten keine Veränderungen der Konzentrationen von TNF- α und IL-1 β zwischen und während der Migräneattacke finden.

In einer Studie mit Patientinnen mit menstrueller Migräne wurden sowohl ikтал als interiktal im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöhte Urin-Konzentrationen von IL-6 (nicht statistisch signifikant) gefunden. IL-1 β betreffend zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. TNF- α war bei 63% der Migränepatientinnen nicht messbar und interiktal niedriger als bei Kontrollpersonen (Müller et al., 2001).

Munno, Marinaro, Bassi, Cassiano, Causarano und Kollegen (2001) berichteten erhöhte Konzentrationen von IL-10 bei Patienten während einer Migräneattacke, verglichen aber nicht mit Kontrollen. Sie fanden außerdem sehr niedrige Konzentrationen von IL-4 und IL-5, die nach einer Behandlung mit Sumatriptan anstiegen. Die Werte von IL-10 verringerten sich nach der Gabe von Sumatriptan.

In einer weiteren Studie hatten Patienten mit Migräne sowohl ikтал als auch interiktal im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöhte IL-10-Konzentrationen sowie erhöhte Konzentrationen von IL-6 (Fidan, Yüksel, Ýmir, Irkeç & Aksakal, 2006). Erhöhte Werte in der Attacke konnten hier auch für das Chemokin RANTES nachgewiesen werden. In derselben Studie wurden ebenfalls im Vergleich zu Kontrollen niedrigere Werte für TNF- α im Intervall gefunden. Keine Unterschiede hingegen traten bei IL-1 β , IL-2 und IFN- γ auf.

Perini, D'Andrea, Galloni, Pignatelli, Billo und Kollegen (2005) untersuchten die Konzentrationen der proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-1 β und IL-2, und der antiinflammatorischen Zytokine IL-4, IL-10 und IL-13 bei Migränepatienten zwischen und während den Attacken und im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Im Vergleich zum Intervall hatten die Patienten während der Attacke erhöhte Werte für TNF- α , IL-1 β , und IL-10. Verglichen mit Kontrollen wiesen die Patienten im Intervall niedrigere Konzentrationen von TNF- α , IL-2 und IL-4 auf.

Während alle bisher beschriebenen Studien ausschließlich Patienten mit Episodischer Migräne untersuchten, gibt es eine neuere Studie, in der die Konzentration des Interleukins IL-6 im Blut von Patienten mit Chronischer Migräne mit und ohne Prophylaxe (Topiramate) (Koçer, Memişoğulları, Domaç, İlhan, Koçer et al., 2009) bestimmt wurde. Im Intervall hatten sowohl Patienten mit als auch ohne Prophylaxe eine signifikant höhere Konzentration von IL-6 als Kontrollpersonen ohne Kopfschmerzerkrankung.

Allen oben beschriebenen Studien ist gemein, dass mit Blut aus peripheren Venen oder mit Urin gearbeitet wurde. Damit können aber keine Aussagen über Zytokinkonzentrationen intrazerebral getroffen werden. Um dieser Kritik entgegen zu wirken, untersuchten Sarchielli, Alberti, Baldi, Coppola, Rossi und Kollegen (2006) die Veränderung der Konzentrationen verschiedener Zytokine (TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6) im Blut der Jugularisvene von sieben Migränepatienten. Sie berichteten einen Anstieg von TNF- α und IL-6 innerhalb der ersten zwei Stunden nach Beginn der Attacke. Aufgrund der Verringerung der Konzentrationen antagonistisch wirkender Antigene (LFA-1 und VLA-4) sahen die Autoren die Hypothese einer sterilen Entzündung in der Dura Mater bei Migräneattacken unterstützt.

Zwei Studien konnten Zytokin-Messungen im Liquor cerebrospinalis durchführen (Rozen & Svidan, 2007; Bø, Davidsen, Gulbrandsen, Dietrichs, Bovim, et al., 2008). Rozen und Svidan (2007) verglichen die Liquor-Konzentration von TNF- α bei Patienten mit Chronischer Migräne, neu aufgetretenen täglich anhaltenden Kopfschmerzen (New daily persistent headache, NDPH) und posttraumatischen Kopfschmerzen (PTH), um die Beteiligung einer neuronalen Entzündung herauszufinden. Als Kontrollgruppe diente eine Gruppe unselektierter Patienten mit chronischen täglichen Kopfschmerzen (CTH) sowie Normwerte einer Gruppe gesunder Kontrollpersonen. Die Patienten wurden in einer

Kopfschmerzphase lumbal punktiert. Bei fast allen Patienten traten erhöhte Werte für TNF- α im Liquor auf, obwohl die Konzentrationen im Serum unauffällig waren. Allerdings fanden die Serum-Messungen nur bei einem Bruchteil der Patienten statt. Die Autoren schließen auf eine mögliche Beteiligung von intrathekal erhöhtem TNF- α an einer Chronifizierung von Kopfschmerzen.

Bø et al. (2008) verglichen die Liquor-Zytokin-Konzentrationen (u. a. TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10) von Patienten mit episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp, episodischer Migräne und zervikogenen Kopfschmerzen während einer Kopfschmerzphase mit den Werten von schmerzfreien Individuen. Für keines der vier Zytokine konnten veränderte Werte im Liquor der Kopfschmerzgruppen nachgewiesen werden.

1.5 HERLEITUNG DER FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN

Die in den vorangegangenen Kapiteln berichteten Forschungsergebnisse werfen einige Fragen auf, denen in der hier vorliegenden Studie nachgegangen wurde. Dafür wurden drei Gruppen von Probandinnen mit und ohne Migräne hinsichtlich ihrer triggerbezogenen selektiven Aufmerksamkeit, ihrer endokrinen und peripheren Stressreaktion sowie ihrer Zytokinkonzentrationen untersucht. Die Werte von zwei Migränegruppen im migränefreien Intervall wurden mit den Werten einer migränefreien Kontrollgruppe (KG) verglichen. Die Migränegruppen waren zum Einen EM, Patientinnen mit episodischer Migräne, die eine Kopfschmerzfrequenz von < 12 Tagen und maximal 3 Attacken im Monat aufwiesen, zum Anderen HM, Patientinnen mit häufiger Migräne, die eine Kopfschmerzfrequenz von > 12 Tagen im Monat und einer höhere Migräneattackenfrequenz von mindestens 4 Attacken im Monat aufwiesen. Die beiden Gruppen wurden gebildet, um sich einem möglichen Zusammenhang der genannten Faktoren mit Migränechronifizierung zu nähern. Um brauchbare Stichprobengrößen zu erhalten, wurde nicht die von der IHS für Chronische Migräne festgelegte Grenze von mindestens 15 Kopfschmerztage gewählt, sondern die Grenze bei 12 Tagen gesetzt. Dabei wurde darauf geachtet, dass an mindestens der Hälfte dieser Tage Migränekopfschmerzen auftraten.

Zur Erfassung des psychischen Befindens der Probandinnen wurden verschiedene Fragebögen gegeben, die die Ausprägung depressiver Symptome sowie von

Angstsymptomen und Sorgen erfassen. Zudem wurden habituelle Copingstrategien mit dem Stressverarbeitungsfragebogen (Jahnke, Erdmann & Kallus, 1985) erfasst.

Die Migräneerkrankung weist gegenüber anderen Chronischen Schmerzerkrankungen eine Besonderheit auf: die Existenz nicht-schmerzhafter Triggerfaktoren, die einer Attacke vorausgehen und von Patientinnen als ursächlich für diese angenommen werden. So liegt in dieser Studie der Fokus nicht auf dem eigentlichen Schmerzerleben der Betroffenen, sondern auf dem sehr häufig beschriebenen Trigger „Negativer Affekt“, welcher psychosozialen Stress und negative Emotionen einschließt (Martin et al., 1993; Wöber et al., 2007). In der hier beschriebenen Studie sollten die Reaktionen von Migränepatientinnen auf Reize erfasst werden, die Teil des Triggerfaktors „Negativer Affekt“ sind. Dafür wurden zum Einen die Reaktionen auf emotionale soziale Reize im Hinblick auf das Aufmerksamkeitsverhalten, zum Anderen die Reaktionen auf psychosozialen Stress untersucht.

1.5.1 Selektive Aufmerksamkeit für triggerrelevante Reize

Viele Migränepatienten können berichten, dass ihren Migräneattacken bestimmte Triggerfaktoren vorausgehen. Diese Trigger werden von Patienten auch als ursächlich für die Attacken angesehen. Damit könnten Trigger ebenso wie der Migräneschmerz selbst möglicherweise bedrohlichen Charakter für die Patienten haben. Ein Ziel der hier vorgestellten Untersuchung ist es, mögliche triggerbezogene Aufmerksamkeitsverzerrungen bei Migränepatientinnen zu erfassen. Dazu sollten statt der in den oben beschriebenen Studien verwendeten Schmerzwörter triggerrelevante Reize untersucht werden (Kelman, 2007; Hauge, Kirschmann & Olesen, 2009). Die Relevanz dieser Aufmerksamkeitsverzerrungen für die Migränechronifizierung sollte anhand des Vergleichs von Patientinnen mit wenig und viel Kopfschmerzen und Migräne, sowie einer gesunden Kontrollgruppe ergründet werden.

Dafür wurden zwei Emotionale Stroop Tests durchgeführt. Im ersten Experiment wurden affektive Wörter der Berliner Affektiven Wortliste (Vo, Jacobs & Conrad, 2006) als Stimuli eingesetzt, im zweiten Experiment Fotos mit emotionalen Gesichtsausdrücken aus dem standardisierten Katalog KDEF (Karolinska Directed Emotional Faces, Lundqvist, Flykt, & Öhman, 1998). Die Wörter sollten dabei ganz allgemeine affektive Reize repräsentieren. Die Gesichter wurden als Operationalisierung für soziale affektive Reize verwendet. Dabei wurde der Frage nachgegangen, ob sich bei Migränepatientinnen

eine selektive Aufmerksamkeit hinsichtlich allgemeiner und sozialer negativer emotionaler Reize zeigt und ob diese mit zunehmender Kopfschmerz- und Migränefrequenz stärker ausgeprägt ist. Erwartet wurde ein Aufmerksamkeitsbias bei negativen Reizen, der über eine Stroop-Interferenz (ESI) zwischen negativen und neutralen bzw. negativen und positiven Reizen ermittelt wurde, wobei die drei Gruppen KG, EM und HM miteinander hinsichtlich der Größe der Interferenz verglichen wurden. Ein Aufmerksamkeitsbias der Patientinnen gegenüber negativen Reizen war vorhanden, wenn die ESI der HM bzw. der EM größer als die ESI der KG waren.

Folgende *Fragestellungen* wurden untersucht:

- Haben Patientinnen mit häufiger Migräne einen stärkeren Aufmerksamkeitsbias gegenüber negativen emotionalen Reizen als Patientinnen mit Episodischer Migräne, und diese wiederum als Personen ohne Migräne?

Dabei wurde folgende *Hypothese* geprüft:

- HM zeigen eine größere Stroop-Interferenz für negative emotionale Reize als EM oder KG.

1.5.2 Endokrine und periphere Stressreaktion

Ein weiterer Bestandteil des Triggers „Negativer Affekt“ ist Stress. Bei den in Kapitel 1.3.3 beschriebenen Studien wurden zur Stressinduktion rein kognitive Aufgaben durchgeführt. Da aber Stress auch als psychosozialer Stress ein wichtiger Triggerfaktor und auch ein entscheidender Faktor bei der Migränechronifizierung ist, sollte hier die Stress-Reaktivität der Migränepatientinnen mit einem psychosozialen Stressparadigma überprüft werden. Dafür wurde das Paradigma der Öffentlichen Rede verwendet (Jahnke, 1977; Erdmann & Voigt, 1995).

Zur Untersuchung der Aktivität der HNN-Achse wurde ein Kortisolprofil aus dem Speichel der Probandinnen zu vier Messzeitpunkten vor und nach der Stressaufgabe erstellt. Basierend auf der oben berichteten Untersuchung von Rainero und Kollegen (2006) wurde angenommen, dass Migränepatientinnen, allen voran die Patientinnen mit Häufiger Migräne, eine stärkere Reaktion der HNN-Achse auf psychosozialen Stress auch im kopfschmerzfremigen Intervall zeigen würden, und sich dies in der Veränderung des Kortisols im Speichel über die Zeit niederschlagen würde. Erwartet wurde ein Kortisolanstieg nach der Stressaufgabe. Außerdem wurde aufgrund der Ergebnisse von

Peres und Kollegen (2001) bzw. Patacchioli und Kollegen (2006) angenommen, dass Migränepatientinnen einen erhöhten basalen Kortisolspiegel aufweisen würden, mit den höchsten Werten bei HM.

Zusätzlich zum Kortisolprofil wurde basierend auf den Ergebnissen von Leistad und Kollegen (2006) die Druckschmerzschwelle vor und nach der Aufgabe mit Hilfe eines Druckalgometers ermittelt. Dabei sollte herausgefunden werden, inwiefern bei Patientinnen durch die Stressaufgabe eine periphere Hyperalgesie hervorgerufen wurde und ob diese stärker war als bei gesunden Kontrollprobanden. Eine so nachgewiesene Stressempfindlichkeit könnte dazu beitragen, dass bei diesen Patientinnen häufiger Migräneattacken ausgelöst werden. Wieder wurden die beiden Migränegruppen sowie die gesunde Kontrollgruppe miteinander verglichen.

Es ergab sich folgende *Fragestellung*:

- Reagieren HM stärker auf psychosozialen Stress hinsichtlich der Reaktionen der HHN-Achse und ihrer peripheren Schmerzentwicklung als EM oder KG?

Folgende *Hypothesen* wurden überprüft:

- HM weisen einen höheren basalen Kortisolspiegel auf als EM oder KG.
- HM zeigen einen stärkeren Kortisolanstieg in Reaktion auf psychosozialen Stress, welcher mit dem Paradigma der Öffentlichen Rede induziert wird, als EM und KG.
- HM weisen niedrigere Druckschmerzschwellen als EM und KG sowohl vor als auch nach psychosozialen Stress, der mit dem Paradigma der Öffentlichen Rede induziert wird, auf.
- Die Druckschmerzschwelle von HM verändert sich stärker als die Druckschmerzschwelle von EM oder von KG in Reaktion auf psychosozialen Stress, der mit dem Paradigma der Öffentlichen Rede induziert wird.

1.5.3 Pro- und antiinflammatorische Zytokine

Die in Kapitel 1.4.2 dargestellten Studien liefern ein sehr heterogenes Bild zu Zytokinkonzentrationen bei Migränepatientinnen, weisen aber auf eine Dysregulation der Zytokinexpression bei Patientinnen hin. Diese kann sich sowohl während einer Migräneattacke auswirken, wo die veränderten Zytokinkonzentrationen eine Rolle bei der Schmerzentstehung spielen könnten, als auch im attackenfreien Intervall, wo die Dysbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen zu einer Vulnerabilität

für bestimmte Migränetrigger beitragen könnte. Die Rolle von Zytokinen bei der Chronifizierung von Migräne bleibt weiterhin unklar, da sie bisher unzureichend untersucht wurde. Vermutlich liegen Veränderungen, die während der Migräneattacke gefunden wurden, bei Patientinnen mit sehr häufigen Migräneattacken bzw. chronischer Migräne auch im Intervall vor, was auf eine gestörte Schmerzregulierung hinweisen würde.

In der hier berichteten Untersuchung wurde daher das Zytokinprofil von Migränepatientinnen sowohl mit episodischer als auch häufiger Migräne im Intervall im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersucht. Dabei wurde sowohl die mRNA-Expression im Vollblut mittels Real Time Quantitativer PCR (RT-qPCR), als auch die Protein-Expression im Serum mit Luminex® bestimmt. Untersucht wurden die proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 und die antiinflammatorischen Zytokine IL-4 und IL-10. Es wurde angenommen, dass HM auch interiktal verstärkt proinflammatorische Zytokine und weniger antiinflammatorische Zytokine im Blut aufweisen würden als EM und KG.

Folgende *Hypothese* wurde geprüft:

- HM zeigen im Vergleich zu EM und Kontrollprobanden in ihrem Blut erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6) und verringerte Konzentrationen antiinflammatorischer Zytokine (IL-4, IL-10).

2 METHODEN

2.1 VERSUCHSTEILNEHMERINNEN

Die Rekrutierung der Probandinnen erfolgte über die Kopfschmerzambulanz der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg sowie über Aushänge bei Hausärzten, Anzeigen im Internet und regionalen Zeitungen.

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit einer Migräne-Diagnose nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS, International Headache Society, 2004). Diese wurde mittels einer telefonischen Befragung durch einen Experten verifiziert. In die Kontrollgruppe aufgenommen wurden Personen, die nicht an Migräne leiden und auch nie daran gelitten haben, sowie nur selten an Spannungskopfschmerzen leiden (maximal zweimal im Monat).

Von der Teilnahme ausgeschlossen wurden Personen, die:

- an einer anderen Kopfschmerzerkrankung leiden wie Clusterkopfschmerz oder chronischem Spannungskopfschmerz,
- regelmäßig Medikamente nehmen, die in das serotonerge bzw. das dopaminerge System eingreifen, wie Antidepressiva (z.B. Amtriptylin), Antiepileptika (z.B. Topiramat), Anxiolytika oder Neuroleptika,
- Medikamente nehmen, die Kortikosteroide enthalten,
- akut oder chronisch an entzündlichen Erkrankungen wie Rheuma oder Asthma leiden,
- an chronischen Schmerzen leiden, und
- weniger als 2 Tage vor dem vereinbarten Untersuchungstermin an Migräne litten bzw. Schmerzmittel genommen hatten.

Die Probandinnen wurden instruiert, am Vortag der Untersuchung weder Alkohol zu trinken noch Sport zu machen. Des Weiteren sollten sie mindestens zwei Stunden vor Untersuchungsbeginn die letzte Mahlzeit eingenommen haben und von da an auch nichts anderes außer Wasser zu sich genommen haben. Sie sollten am Untersuchungstag schmerzmittel- und infektfrei sein sowie seit mindestens 48 Stunden keine Migräne-Attacke gehabt haben. Damit sollte eine Beeinflussung der Zytokinspiegel kontrolliert werden.

Anhand der Kopfschmerz- und Migränehäufigkeit wurden die Patientinnen in zwei Gruppen eingeteilt: Patientinnen mit Episodischer Migräne (EM) waren solche, die an weniger als 12 Tagen im Monat unter Kopfschmerzen litten bzw. maximal drei Migräneattacken im Monat berichteten. Patientinnen mit häufiger Migräne (HM) waren solche, die von mehr als 12 monatlichen Kopfschmerztagen und mehr als vier Migräneattacken im Monat berichteten. Da nur ein Teil der Patientinnen die IHS-Kriterien für Chronische Migräne (mehr als 15 Kopfschmerztage im Monat von denen mehr als die Hälfte migräneartige Kopfschmerzen sind) erfüllten, wurde auf die Bezeichnung „Chronische Migräne“ verzichtet. Für die hier untersuchte Stichprobe erwies sich aber das Kriterium von 15 Kopfschmerztagen im Monat als zu streng, damit wäre die Stichprobe zu klein für statistische Auswertungen geworden. Zudem wurde das Kriterium von mindestens vier monatlichen Migräneattacken eingeführt. Ist dieses Kriterium erfüllt, bedeutet das für die Betroffenen mindestens eine Migräneattacke pro Woche. Wenn man beachtet, dass ab drei monatlichen Migräneattacken zu medikamentöser Prophylaxe geraten wird um eine Migränechronifizierung zu verhindern, können alle Patientinnen der HM zur Risikogruppe für die Entwicklung einer Chronischen Migräne gezählt werden. Allen diesen Patientinnen wurde zudem die Möglichkeit der Konsultation eines Kopfschmerzexperten gegeben.

2.2 UNTERSUCHUNGSABLAUF

Die Untersuchung fand zwischen 14 und 17 Uhr in den Räumlichkeiten der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg statt. Nachdem die Teilnehmerinnen im Labor eingetroffen waren, wurden sie zunächst ausführlich über die Studie aufgeklärt und unterschrieben eine Einwilligungserklärung. Sie beantworteten Fragen zu soziodemographischen Daten und ihrem aktuellen Gesundheitszustand. Des Weiteren füllten sie vor und nach den Experimenten Fragebögen aus (BDI-II, MIDAS, PSWQ, SCL90-R, STAI-T, SVF). Migränepatienten wurden im Anschluss an die Experimente näher zu ihren Beschwerden, Triggerfaktoren, ihrer aktuellen Situation und ihren Medikamenten befragt. Der gesamte Untersuchungsablauf ist in Abbildung 3 dargestellt.

Nach einer 30-minütigen Entspannungsphase wurde die erste Speichelprobe genommen, sowie die erste Druckschmerzschwelle gemessen. Anschließend wurden die

Experimente durchgeführt (Emotionaler Stroop Test 1, Emotionaler Stroop Test 2, Stressaufgabe). Zehn Minuten nach dem Ende der Stressaufgabe wurde die zweite, und dann jeweils im Abstand von ca. 20 Minuten die dritte und vierte Speichelprobe genommen. In den Wartezeiten füllten die Probandinnen Fragebögen aus. Die Untersuchung dauerte insgesamt 120 bis 140 Minuten. Am Ende wurde allen Teilnehmerinnen durch eine Fachkraft Blut abgenommen. Die Teilnehmerinnen erhielten anschließend eine Aufwandsentschädigung von 20 Euro.

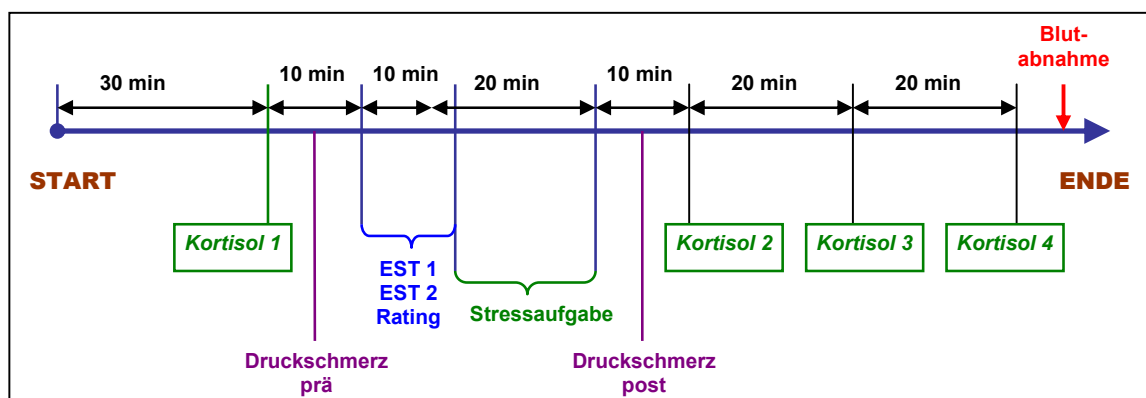


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs.

2.3 FRAGEBÖGEN

2.3.1 PANAS

Die *Positive und Negative Affekt Skala (PANAS, Positive and Negative Affect Schedule)* von Watson, Clark und Tellegen (1988) (dt. Krohne, Egloff, Kohlmann, & Tausch, 1996).

ist ein globales Verfahren zur Erfassung positiver und negativer Affekte. Sie besteht aus zehn positiven und zehn negativen Adjektiven zur Selbstbeschreibung, deren Intensität auf einer fünfstufigen Skala eingeschätzt werden soll (1 – gar nicht; 2 – ein bisschen; 3 – einigermaßen; 4 – erheblich; 5 – äußerst). Die Gesamtwerte der Adjektive werden für jede Skala zusammengerechnet. Die PANAS kann mit verschiedenen Instruktionen eingesetzt werden. In der hier beschriebenen Studie wurde die Instruktion „Geben Sie bitte an, wie Sie sich **im Moment** fühlen.“ zur Messung des aktuellen affektiven Zustandes verwendet. Den beiden unabhängigen Dimensionen Positiver Affekt (PA) und Negativer Affekt (NA) sind die in Tabelle 1 aufgelisteten Adjektive zugeordnet.

Die PANAS wurde den Probandinnen im Verlauf der Untersuchung drei Mal ausgehändigt: zu Beginn, nach dem Stresstest und am Ende der Untersuchung, um mögliche Veränderungen des affektiven Befindens zu erfassen.

Tabelle 1: Adjektive der PANAS.

Positiver Affekt	Negativer Affekt
aktiv	bekümmert
interessiert	verärgert
freudig erregt	schuldig
stark	erschrocken
angeregt	feindselig
stolz	gereizt
begeistert	beschämt
wach	nervös
entschlossen	durcheinander
aufmerksam	ängstlich

2.3.2 STAI-T

Das *State Trait Angst Inventar* (STAI; Laux, Glanzmann, Schaffner & Spielberger, 1981) dient der Erfassung von Angst als Zustand (STAI-S) und Angst als Persönlichkeitsmerkmal im Sinne von Ängstlichkeit (STAI-T). Dabei werden 20 Aussagen dargeboten, deren Zutreffen auf einer 4-stufigen Skala eingeschätzt wird (1 – fast nie; 2 – manchmal; 3 – oft; 4 – fast immer). Aus den angegebenen Werten wird dann ein Gesamtwert gebildet, der die Gesamtangst angibt. Bei der hier beschriebenen Studie wurde zur Messung von Ängstlichkeit als Persönlichkeitsmerkmal nur der STAI-T eingesetzt. Die Probandinnen sollten hier einschätzen, wie sie sich **im Allgemeinen** fühlen. Zur Auswertung werden die inversen Items umkodiert und ein Summenscore berechnet. Hohe Werte stehen für hohe Ängstlichkeit, niedrige Werte für niedrige Ängstlichkeit. Der STAI-T weist eine gute Retest-Reliabilität von .69 bis .90 auf. Die interne Konsistenz (Cronbachs Alpha) liegt zwischen $r = .81$ und $r = .90$, ist damit auch als sehr gut einzuschätzen.

2.3.3 BDI-II

Das revidierte *Beck-Depressionsinventar* (BDI-II; Beck, Steer & Brown, 1996; dt. Hautzinger, Keller & Kühner, 2006) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Einschätzung

der Schwere einer depressiven Symptomatik, welches an den Depressionskriterien des DSM-IV orientiert ist. Es besteht aus 21 vierstufigen Items mit nach ihrem Schweregrad sortierten inhaltlichen Aussagen. Es soll deren Zutreffen in den vorangegangenen zwei Wochen angegeben werden. In der Auswertung wird ein Gesamt-Summenwert gebildet. Die von Beck et al. (1996) berechneten Cut-Off-Werte zur Einschätzung des Schweregrades der Depression sind folgende: 0 - 13 Punkte – keine oder minimale; 14 - 19 Punkte – milde; 20 - 28 Punkte – moderate; und 29 - 63 Punkte – schwere depressive Symptomatik.

Die interne Konsistenz der deutschsprachigen Version liegt für Cronbachs Alpha bei $r = .83$. Die Retest- Reliabilität liegt bei $r = .78$ für drei Wochen bzw. fünf Monate. Korrelationen mit anderen Depressionsinventaren liegen zwischen $r = .72$ und $r = .74$. Damit weist der BDI-II zufriedenstellende Kennwerte auf (Kühner, Bürger, Keller & Hautzinger, 2007).

2.3.4 PSWQ

Der *Penn State Worry Questionnaire* (PSWQ; Meyer, Miller, Metzger & Borkovec, 1990; dt. Stöber, 1995) ist ein Verfahren zur Erfassung pathologischer Besorgnis als stabile Persönlichkeitseigenschaft. Der Fragebogen besteht aus 16 Items in Aussageform, die auf einer 5-stufigen Skala danach beurteilt werden sollen, wie typisch sie jeweils für die Probandinnen sind („1 – überhaupt nicht typisch für mich“ bis „5 – äußerst typisch für mich“). Nach der Umkodierung von vier inversen Items wird ein Summenscore gebildet. Je größer dieser Wert ist, desto stärker ist die Neigung, sich über alltägliche Dinge zu sorgen. Ab einem Wert von 51 kann diese Neigung als pathologisch angesehen werden (Salzer, Stiller, Tacke-Pook, Jacobi & Leibing; 2009).

2.3.5 SCL-90-R

Zur Erfassung der psychischen Befindlichkeit der Probandinnen wurde die *Symptom-Checkliste* (SCL-90-R; Franke, 1995) eingesetzt. Dieses Verfahren misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome einer Person über einen Zeitraum von sieben Tagen. Die SCL-90-R umfasst 90 Items, die auf einer 5-stufigen Skala beurteilt werden („0 – überhaupt nicht“ bis „4 – sehr stark“). Die Items sind neun psychiatrischen Subskalen zugeordnet (Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken, Psychotizismus), für die Summen- und

Verhältnisswerte (T-Werte) gebildet werden. Zusätzlich können drei globale Kennwerte berechnet werden, mit denen Aussagen über das Antwortverhalten der Probandinnen, die grundsätzliche psychische Belastung und die Intensität der Antworten getroffen werden können.

2.3.6 SVF

Der Stressverarbeitungsfragebogen (SVF; Jahnke, Erdmann & Kallus, 1985) ermöglicht die Erfassung von Bewältigungs- bzw. Verarbeitungsstrategien in belastenden Situationen. Der Fragebogen umfasst 114 Items zur Selbstbeurteilung, die in 19 Subskalen zusammengefasst werden: Bagatellisierung, Herunterspielen durch Vergleich mit anderen, Schuldabwehr, Ablenkung von Situationen, Ersatzbefriedigung, Suche nach Selbstbestätigung, Situationskontrollversuche, Reaktionskontrollversuche, Positive Selbstinstruktion, Bedürfnis nach sozialer Unterstützung, Vermeidungstendenz, Fluchttendenz, Soziale Abkapselung, Gedankliche Weiterbeschäftigung, Resignation, Selbstbemitleidung, Selbstbeschuldigung, Aggression, Pharmakaeinnahme. Für jedes Item sollen die Probandinnen entscheiden, wie wahrscheinlich es ihrer eigenen Art, auf Stress zu reagieren, entspricht („0 – gar nicht“ bis „4 – sehr wahrscheinlich“). In der Auswertung werden die angekreuzten Itemwerte für jeden Subtest summiert und aus diesen Summenwerten ein Profil erstellt. Zudem können Gruppen hinsichtlich ihrer Skalenwerte verglichen werden.

2.3.7 MIDAS

Der MIDAS-Fragebogen (Migraine Disability Assessment Score; Stewart, Lipton, Whyte, Dowson, Kolodner, Liberman, et al., 1999) wurde entwickelt, um zu erfassen, in welchem Ausmaß Kopfschmerzpatienten durch ihre Kopfschmerzen in ihrem täglichen Leben beeinträchtigt werden. Er bezieht sich auf die vergangenen drei Monate und besteht aus fünf Fragen, die Beeinträchtigungen und Ausfälle in den Lebensbereichen Arbeit/Schule, Haushalt und Freizeit betreffen. Die Auswertung erfolgt durch Summenbildung und Einteilung in vier Beeinträchtigungsgrade: Grad I – wenig oder keine Beeinträchtigung; Grad II – geringe Beeinträchtigung; Grad III – mäßige Beeinträchtigung; Grad IV – schwere Beeinträchtigung. Ebenfalls erfasst aber nicht in die Auswertung einbezogen werden die Kopfschmerzhäufigkeit und Schmerzintensität. Die englische Version des Fragebogens besitzt eine gute Reliabilität und interne Konsistenz, für die deutsche Version wurden noch keine Kennwerte ermittelt (Stewart et al., 1999).

2.3.8 Statistische Auswertung

Die Gruppen wurden mittels Varianzanalyse (VA) und α -korrigierter post-hoc Tests (Bonferroni) hinsichtlich ihrer Werte in den einzelnen Fragebögen verglichen. Um Einflüsse von Depression oder Ängsten auf die Messwerte zu ermitteln, wurden Korrelationsanalysen zwischen den Fragebogenwerten und den Test-Variablen durchgeführt. Für metrische Daten wurden Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson berechnet, für kategoriale Daten Spearmans-*Rho* oder Kendalls-*tau* verwendet.

2.4 UNTERSUCHUNG DES AUFMERKSAMKEITSVERHALTENS

2.4.1 Emotionaler Stroop Test 1 - Wörter

Verwendet wurde eine computerisierte Form des Emotionalen Stroop Tests. Die Programmierung wurde mit der Software Presentation©Neurobehavioral Systems durchgeführt. Als Reize dienten 36 Wörter der validierten Berliner Affektiven Wortliste (Vo, Jacobs & Conrad, 2006), davon 12 Wörter mit negativer, 12 Wörter mit neutraler und 12 mit positiver Valenz (Tabelle 2).

Tabelle 2: Wörter der BAWL, die für den EST 1 verwendet wurden, mit den Mittelwerten der Valenzen.

Negativ	Valenz	Neutral	Valenz	Positiv	Valenz
Mord	-1.94	Kinn	0.02	Glück	1.36
Angst	-1.82	Grund	0.04	Spaß	1.43
Heer	-1.53	Stein	0.09	Kuß	1.45
Gift	-1.52	Form	0.14	Freund	1.61
Totschlag	-1.91	Laune	0.00	Genuß	1.27
Sklave	-1.81	Halle	0.01	Blüte	1.34
Verrat	-1.79	Bereich	0.03	Humor	1.42
Panik	-1.78	Bürgerschaft	0.01	Liebe	1.69
Gefängnis	-2.03	Reaktion	0.17	Vertrauen	1.44
Ausrottung	-1.90	Semester	0.01	Heiterkeit	1.47
Bedrohung	-1.82	Interview	0.01	Fröhlichkeit	1.53
Todeskampf	-1.78	Einwirkung	-0.01	Gesundheit	1.59
Mittelwert	-1.80		0.04		1.47

Jedes Wort wurden auf einem schwarzen 17''-Bildschirm jeweils in der Schriftfarbe ROT, GRÜN und BLAU, in Schriftgröße 36 dargeboten. Damit waren es im Ganzen 108 randomisierte Trials. Die Aufgabe der Teilnehmer war es, bei Erscheinen des Wortes so schnell wie möglich die entsprechende Farbtaste zu drücken (1, 2 oder 3 auf dem Nummernblock) und dabei den Wortinhalt zu ignorieren. Mit Tastendruck verschwand das Wort und das nächste Wort erschien. Vor der eigentlichen Aufgabe gab es einen Übungsdurchgang mit 40 neutralen Trials. Aufgezeichnet wurden Reaktionszeiten in ms (RZ) und Fehler (Drücken der falschen Farbtaste).

2.4.2 Emotionaler Stroop Test 2 - Bilder

Verwendet wurde eine computerisierte Form des Emotionalen Stroop Tests. Die Programmierung wurde mit der Software Presentation©Neurobehavioral Systems durchgeführt.

Als Stimuli dienten 81 Bilder des Katalogs „Karolinska Directed Emotional Faces“ (KDEF, davon je 27 mit negativem (ärgerlichem), 27 mit neutralem und 27 mit positivem Gesichtsausdruck. Insgesamt waren es 81 Trials. Jedes Bild wurde in schwarz-weiß dargeboten und hatte einen farbigen Rahmen in Rot, Grün oder Blau. Um Farbeffekte zu vermeiden, wurden drei Sets gebildet. Jede Versuchsperson bekam nur eines der drei Sets präsentiert. In jedem Set hatte jedes Bild eine andere Rahmenfarbe. Gleichzeitig wurden damit Gewöhnungseffekte vermieden, da nun jedes Bild pro Probandin nur einmal präsentiert wurde. Die Bilder hatten eine Größe von 16.8 x 22.8 cm und wurden auf einem 17''-Bildschirm mit schwarzem Hintergrund mit einer Auflösung von 1280 x 1024 Pixeln präsentiert. Vor jedem Bild erschien für 700 ms ein Fixationskreuz. Zu Beginn des Experiments gab es einen Übungsdurchgang mit 40 neutralen Trials.

Die Aufgabe der Teilnehmerinnen war es, so schnell wie möglich mittels Tastendruck die Rahmenfarbe der Bilder zu benennen und dabei den Inhalt des Bildes zu ignorieren. Dabei wurden Reaktionszeiten in ms und Fehler (Drücken der falschen Farbtaste) aufgezeichnet.

2.4.3 Valenz-Rating

Dem Experiment schloss sich ein Valenz-Rating der Bilder an. Dabei wurden alle Bilder noch einmal nacheinander präsentiert. Die Probandinnen hatten nun die Aufgabe, jedes Bild mittels Tastendruck hinsichtlich seiner Valenz auf einer Skala von 1 bis 5 (sehr angenehm – angenehm – neutral – unangenehm – sehr unangenehm) zu beurteilen.

2.4.4 Statistische Auswertung

Daten mit Reaktionszeiten kleiner als 200 ms und größer als 1100 ms wurden als Ausreißer nicht in die Analyse einbezogen. Ebenfalls nicht analysiert wurden Fehler. Das traf insgesamt auf 6% der Daten zu. Für die Reaktionszeiten wurden für jede Versuchsperson und jede Farbkategorie Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Daraus wurden nach den folgenden Formeln Interferenz-Indizes für negative Stimuli im Vergleich zu neutralen ($ESI_{\text{neg-neu}}$) bzw. im Vergleich zu positiven ($ESI_{\text{neg-pos}}$) berechnet:

$$ESI_{\text{neg-neu}} = RZ_{\text{negativ}} - RZ_{\text{neutral}}$$

$$ESI_{\text{neg-pos}} = RZ_{\text{negativ}} - RZ_{\text{positiv}}$$

Die Bestimmung der beiden Interferenz-Indizes geht auf die unterschiedlichen Berechnungsmethoden zurück, die in bereits publizierten Studien der Schmerz- bzw. Angstforschung verwendet wurden (Mathews & MacLeod, 1985; Mogg et al., 1989; Pincus & Morley, 2001). Positive Interferenzen bedeuten, dass die RZ für negative Reize größer waren als für neutrale oder positive Reize, also langsamer reagiert wurde. Negative Indizes bedeuten, dass die RZ für negative Reize niedriger waren als für neutrale oder positive Reize, also schneller reagiert auf negative Stimuli reagiert wurde

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software SPSS 17.02. Für die ESI wurden für jede Gruppe einfache t -Tests berechnet, um zu bestimmen, ob die Indizes sich signifikant von Null unterscheiden. Ist dies der Fall, kann vom Vorhandensein einer Stroop-Interferenz und damit eines Aufmerksamkeitsbias ausgegangen werden.

Zur Ermittlung möglicher Gruppenunterschiede in der Größe der ESI wurden jeweils getrennt für Gesichter und Wörter univariate VA durchgeführt. Um die Verletzung der Voraussetzung der Varianzhomogenität zu ermitteln, wurden Levene-Tests berechnet. Wurde Varianzhomogenität festgestellt, wurde statt Fishers F -Test der robustere Welch-Test verwendet. Geplante einfache Kontraste geben Auskunft über die Gruppenunterschiede. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < .05$ festgelegt, Werte mit $p < .10$ werden als Trend betrachtet.

2.5 PSYCHOSOZIALER STRESS

2.5.1 Stressaufgabe

Zur Untersuchung der Stressreagibilität der Probandinnen wurde in Anlehnung an die von Dickerson und Kemeny (2004) in ihrem Review beschriebenen Komponenten ein 20-minütige sozial-evaluative Stressaufgabe (Paradigma der öffentlichen Rede) durchgeführt. Dabei war die Aufgabe der Teilnehmer, nach einer Vorbereitungszeit von fünf Minuten eine 5-minütige Rede über ihren persönlichen beruflichen Werdegang zu halten sowie eine 5-minütige Kopfrechenaufgabe (Subtraktionsreihe 1023 minus 17) durchzuführen. Danach gab es eine 5-minütige Entspannungsphase. Diese 20 Minuten wurden mit einer Videokamera aufgezeichnet sowie die Durchführung von der Untersuchungsleiterin beobachtet. Dazu wurde den Probanden mitgeteilt, dass diese Aufnahmen später von Experten beurteilt werden. Nach Abschluss des Tests wurden die Probandinnen noch einmal ausführlich über den Zweck der Aufgabe aufgeklärt.

2.5.2 Subjektiver Stress

Zu Beginn der Untersuchung, direkt nach der Stressaufgabe, und am Ende der Untersuchung sollten die Probanden angeben, wie „gestresst“ sie sich *im Moment* fühlen. Die Antwort konnte auf einer 5-stufigen Skala von „1 – gar nicht“ bis „5 – äußerst“ variieren.

2.5.3 Druckschmerzschwelle

Vor und nach der Stressaufgabe (15 Minuten vor Stressor-Onset und fünf Minuten nach Stressor-Offset) wurde die Druckschmerzschwelle der Probandinnen bestimmt. Dafür wurde ein computergesteuertes Druckschmerzalgometer (Algoforce PA3®, Fa. GAMPTmbH, Zappendorf, Deutschland) verwendet. Es wurden je drei Messungen am M. brachioradialis des rechten Armes durchgeführt. Die Druckanstiegsgeschwindigkeit betrug 50 kPa/s mit einer Kontaktfläche von 1 cm². Die Probandinnen hatten die Aufgabe, per Knopfdruck anzugeben, ab wann der Druck schmerzhaft für sie war. Zur Auswertung herangezogen wurde jeweils der Mittelwert von mindestens zwei gültigen Messwerten.

2.5.4 Speichelkortisol

Zur Ermittlung der Reaktivität der HHN-Achse wurden vier Speichelproben entnommen und auf ihren Kortisol-Gehalt untersucht. Zwischen der Ankunft der

Probandinnen im Untersuchungsraum und dem Beginn der Testreihe vergingen 20 bis 30 Minuten. Nach dieser Zeit wurde die erste Speichelprobe genommen, die zur Gewinnung eines Baseline-Kortisol-Wertes diente. Zehn Minuten nach dem Ende des Stresstests wurde die zweite Speichelprobe genommen, die dritte und vierte Probe wurden dann jeweils im Abstand von 20 Minuten genommen. Zur Gewinnung der Speichelproben wurden die „Salivetten®“ der Firma Sarstedt (Darmstadt, Deutschland) verwendet. Diese Salivetten® bestehen aus einem Plastikröhrchen, indem sich ein Watteröllchen befindet. Dieses Watteröllchen sollten die Probandinnen zur Speichelgewinnung für zwei Minuten im Mund behalten und leicht darauf herum kauen. Danach wurde das eingespeichelte Watteröllchen wieder zurück in den Plastikbehälter getan.

Nach Beendigung der Untersuchung wurde mittels Zentrifugieren bei 4000 U/min für 5 Minuten (Zentrifuge Rotixa/P, Fa. Hettich, Deutschland) der Speichel aus den Watteröllchen gewonnen. Dieser wurde in 2ml-Eppendorf-Caps (Fa. Eppendorf, Hamburg, Deutschland) aliquotiert und bei -80°C zur weiteren Verwendung eingefroren.

Zur Analyse wurden die Proben aufgetaut. Freies Cortisol im Speichel wurde mit Hilfe eines kommerziellen Chemilumineszenz-Immunoassays (CLIA; IBL-Hamburg, Deutschland) am Institut für Biopsychologie der Technischen Universität Dresden (Professor Dr. Clemens Kirschbaum) gemessen.

2.5.5 Statistische Auswertung

Statistische Analysen erfolgten mit der Software SPSS 17.02. Als signifikant wurden Werte mit einem Signifikanzniveau von $p < .05$ angesehen, als Trend bzw. marginal signifikant Werte mit $p < .10$. In Anlehnung an Pruessner, Kirschbaum, Meinlschmid und Hellhammer (2003) wurde die Fläche unter der Kurve (Area under the curve, AUC) nach der Trapezoid-Methode berechnet, um Informationen über die allgemeine Kortisolausschüttung über die Zeit zu erhalten (Pruessner et al., 2003).

Bivariate Korrelationen wurden berechnet (Pearsons Produkt-Moment-Korrelation) zwischen dem Baseline-Kortisolwert bzw. AUC und den Variablen *Alter*, *BMI*, *Kopfschmerzstage*, *Jahre seit Migränebeginn*. Ebenso berechnet wurden die Korrelationen mit den Scores der Fragebögen BDI-II, STAI-T und PSWQ sowie des MIDAS.

Zur Ermittlung der Veränderungen über die Zeit und möglicher Gruppenunterschiede im Verlauf der Kortisolausschüttung wurde eine VA mit Messwiederholung berechnet. Dabei wurden die Haupteffekte von *GRUPPE* (EM, HM und KG) und *ZEIT* (t1, t2, t3, t4)

berechnet. Ebenso von Interesse war die Interaktion *GRUPPE* x *ZEIT*. Für Vergleiche der Gruppen untereinander hinsichtlich der Hypothesen wurden einfache Kontraste ermittelt. Außerdem wurden die Gruppen hinsichtlich ihrer AUC miteinander verglichen. Dafür wurde eine einfaktorielle VA durchgeführt, und einfache Kontraste zur Konkretisierung der Gruppenunterschiede berechnet.

2.6 ZYTOKINE

2.6.1 Blutabnahme

Die Blutabnahme erfolgte nüchtern zwischen 16 Uhr und 17 Uhr durch eine medizinische Fachkraft. Je zwei EDTA-Monovetten und zwei Serum-Monovetten wurden abgenommen. Die EDTA-Monovetten wurden sofort auf Eis gelegt. Das EDTA-Blut wurde zu je 500 µl in 2ml-Eppendorf-Caps aliquotiert und bei -80°C eingefroren. Die Serum-Monovetten wurden für 5 min bei 4000 U/min zentrifugiert (Zentrifuge Rotixa/P, Fa. Hettich, Deutschland), der entstandene Serum-Überstand abgenommen, zu je 500 µl in 2ml-Eppendorf-Caps aliquotiert und bei -80°C eingefroren.

2.6.2 RNA-Extraktion aus Vollblut

Die RNA-Gewinnung aus EDTA-Vollblut erfolgte unter Einhaltung der üblichen Sauberkeitsbestimmungen (Arbeit mit Einweghandschuhen, Verwendung autoklavierter Spitzen, Arbeit unter dem Luftabzug) mittels des Roti-Quick-Kit (Fa. Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland). Dieser besteht aus drei Lösungen (Lösung 1: Guanidin Thiocyanat; Lösung 2: Phenol; Lösung 3: Isopropanol), die den Proben nacheinander wie nachfolgend beschrieben zugesetzt werden.

Dem bei -80°C in 2ml-Eppendorf-Caps gelagerten EDTA-Vollblut wurde auf Eis Lösung 1 zugefügt. Das Gemisch wurde mit einer 1ml-Spritze und einer 20g-Nadel wiederholt zerstoßen und aufgezogen, wodurch die Lyse der Zellen eingeleitet wurde.

Danach wurden 650 µl Lösung 2 hinzugefügt und auf dem Vortexer (GLW-L46, Fa. Hartenstein, Würzburg, Deutschland) bis zum Farbumschlag nach braun als Anzeichen für die vollständige Lyse der Zellen gemischt. Anschließend wurde das Gemisch für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei 10000 U/min und 4°C zentrifugiert (Zentrifuge, 5417R, Fa. Eppendorf, Hamburg, Deutschland). Die dabei entstandene oberste wässrige Phase wurde vorsichtig mit einer Pipette abgenommen und in ein frisches 1.5ml-

Eppendorf-Cap überführt. Nun wurden 500 µl Lösung 3 hinzugefügt und das Gemisch nach gründlichem Vortexen für 10 min bei Raumtemperatur inkubiert.

Anschließend wurde die Probe erneut für 10 min mit 10000 U/min bei 4°C zentrifugiert. Der dabei entstandene Überstand wurde abgenommen. Das verbleibende Pellet wurde in 75% Ethanol durch Vortexen aufgelöst und anschließend für fünf Minuten mit 7500 U/min bei 4°C zentrifugiert. Der entstandene Überstand wurde abgekippt und das Pellet auf Eis getrocknet, bis kein Alkohol mehr im Cap vorhanden war. Das getrocknete Pellet wurde in 33 µl mit Diethyl-Pyro-Carbonat (DEPC) behandeltem Wasser gelöst und für mindestens sechs Stunden bei -20°C gelagert.

2.6.3 Messung der optischen Dichte

Die RNA-Konzentration in der Probe (in ng/µl) wurde über die Messung der Optischen Dichte (OD) bestimmt. Verwendet wurde dafür ein Eppendorf-Spektrometer (Fa. Eppendorf, Hamburg, Deutschland).

Für die OD-Messung wurden die Proben auf Eis aufgetaut. 3 µl Probe wurden mit 87 µl DEPC-Wasser verdünnt. Die Messküvette wurde vor der Messung mit 70%-Ethanol gespült. Die Eichung erfolgte mit 90 µl DEPC-Wasser, welches in die Messküvette gegeben wurde, um eine Leerprobe zu bestimmen. Das Volumen wurde nach der Messung mit einer Absaugpumpe (ECOM-P 4153, Eppendorf, Hamburg, Deutschland) aus der Küvette entfernt. Um sicher zu gehen, dass keine Verunreinigungen in der Küvette die folgenden Messungen verfälschen konnten, wurde die OD einer neuen DEPC-Wasserprobe bestimmt. Waren diese Werte gleich Null oder nahe Null, wurde die Leerprobe aus der Küvette abgesaugt. Die vorher vorbereiteten 90 µl der verdünnten Probe wurden in die Küvette pipettiert und drei Mal gemessen. Zwischen den Messungen einzelner Proben wurde die Küvette mit destilliertem Wasser dreimal gründlich gespült.

Die Messergebnisse wurden über einen Drucker (DPU-414 Thermal Printer, Seiko Instruments, Japan) ausgegeben. Der Mittelwert der dreimaligen Messung der OD diente der Berechnung des nötigen RNA-Volumens für die anschließende Reverse Transkription.

2.6.4 Reverse Transkription

Die Umschreibung der zuvor bei der Extraktion gewonnenen mRNA in Copy-DNA (cDNA) wurde mittels Reverse Transkription PCR durchgeführt. Dadurch wurde die anschließende Messung des relativen mRNA-Expressionsniveaus verschiedener Gene mittels Real Time Quantitative PCR (RT-qPCR) ermöglicht. Die Bestandteile des

Reaktionsansatzes der Reversen Transkription wurden in 200 μ l-Eppendorf-Caps gegeben und vermischt.

Für die Reverse Transkription waren 750 ng RNA pro Probe notwendig. Das benötigte Volumen wurde berechnet, indem der Wert 750 ng durch den gemessenen OD-Wert jeder Probe geteilt wurde. Der Ansatz vor der Hitzedenaturierung sollte 37.8 μ l pro Probe betragen, wobei bereits 5 μ l Random Hexamere hinzugefügt waren. Unter Berücksichtigung dieser Angaben konnte das Volumen an RNase-freiem Wasser bestimmt werden.

Nach der Vermischung von Probe, Wasser und Random Hexameren wurde das Gemisch für 3 min bei 85°C auf einem Heizblock (Fa. Liebisch, Deutschland) erhitzt und denaturiert. Anschließend wurden 2 μ l Oligo-DT hinzugefügt. Abschließend wurden der Probe 60.2 μ l eines vorher vorbereiteten Master Mixes hinzugefügt, dessen Bestandteile (Taq Man Reverse Reagents, Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland) in Tabelle 3 aufgelistet sind.

Tabelle 3: Für den MasterMix der Reversen Transkription verwendete Reagenzien.

Reagenz	Volumen (μ l)
10xRT-Buffer	10.0
25mM MgCl ₂	22.0
dNTPs	20.0
RNAse Inhibitor	2.0
Multiscribe Reverse Transcriptase	6.2
Gesamt	60.2

Der vollständige Reaktionsansatz wurde sorgfältig mit dem Vortexer gemischt und zur Reversen Transkription in den PCR-Cycler (Gene AMP PCR System 9700, Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland) gegeben. Die Cyclerbedingungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Cyclerbedingungen für die Reverse Transkription.

	Primerbindung	Reverse Transkription	Enzymdeaktivierung
Dauer (min:sec)	10:00	60:00	5:00
Temperatur	25 °C	48 °C	95 °C

Nach Abschluss der Reversen Transkription wurden die Proben bis zur weiteren Verarbeitung bei -20°C gelagert.

2.6.5 Real Time Quantitative PCR (Polymerase- Kettenreaktion)

Die RT-qPCR ist eine Methode zur Bestimmung der absoluten Menge an mRNA eines bestimmten Transkriptes in einer Probe. Bei der vorliegenden Studie wurde sie dazu verwendet, die mRNA-Expression der Zytokine IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 und TNF- α zu bestimmen.

Dafür wurden 96-Well-Platten (MicroAmp[®]Fast 96-Well Reaction Plate, Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland) verwendet. Mit diesen war es möglich, für ein bestimmtes Target (Zytokin) 18 Proben gleichzeitig zu messen.

Für jedes Target musste auf jeder Platte ein Kalibrator mit gemessen werden. Dieser war vorher aus der gesunden Kontrollgruppe für jedes Target bestimmt worden. Später wurden die Messergebnisse in Relation zu denen des Kalibrators gesetzt und so die relative mRNA-Expression ermittelt.

Auf jeder Platte wurden zusätzlich die Werte für das Zielgen 18s für jede Probe und den Kalibrator bestimmt. 18s steht für die ribosomale RNA der kleinen Untereinheit eukaryoter Ribosomen und wird in jeder eukaryoten Zelle exprimiert. Durch die Messung des Expressionsniveaus dieses Gens werden Rückschlüsse auf die gesamte individuelle Expressionstätigkeit einer einzelnen Probe möglich (Bustin, 2000). Erst mit Berücksichtigung der 18s-Werte kann eine Aussage über die tatsächliche Expression des Zielgenes in den Proben und im Kalibrator getroffen werden. Vor der Messung wurden die Reaktionsansätze für die Targets und die 18s-RNA hergestellt. Tabelle 5 zeigt die verwendeten Reagenzien und Volumina pro Well.

Tabelle 5: Reagenzien und Volumina für die Realtime Quantitative PCR.

Reagenz	Volumen für Target	Volumen für 18s
Wasser (aqua dest.)	1.75 μl	4.25 μl
Master Mix	2 μl	2 μl
Primer	0.25 μl	0.25 μl
Gesamt	4 μl	6.5 μl

Als Master Mix wurde der TaqMan Universal Master Mix der Firma Applied Biosystems (Darmstadt, Deutschland) verwendet. Die verwendeten Primer (TaqMan, Gene Expression Assay, Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland) sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Bei der RTQ-PCR verwendete TaqMan Primer.

Primer	Bezeichnung
TNF-alpha	Hs00174128_m1
IL-1beta	Hs00174097_m1
IL-2	Hs00174114_m1
IL-4	Hs00174122_m1
IL-6	Hs00174131_m1
IL-10	Hs00174086_m1
18s	Hs99999901_s1

Für jede Probe bzw. Wasserkontrolle wurden pro Primer Triplets pipettiert, für die 18s Dupletts. In die Triplets wurden als letztes 5 µl cDNA hinzugefügt, in die 18s-Dupletts 2.5 µl cDNA. Die Well-Platte wurde mit einer Folie verschlossen (Optical Adhesive Covers, Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland) und anschließend zur Fluoreszenzmessung in den StepOnePlus™ Thermocycler (Fa. Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland) eingesetzt. Die Cyclerbedingungen sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Cycler-Bedingungen bei der RTQ-PCR

	Inkubation	Denaturierung	Amplifikation – 40 Zyklen	
Dauer (min:sec)	02:00	10:00	00:15	01:00
Temperatur	50°C	95°C	95°C	60°C

Zur relativen Quantifizierung der mRNA wurde die komparative Ct-Methode ($2^{-\Delta\Delta Ct}$ - Methode) verwendet (Winer, Jung, Shackel & Williams, 1999; Livak & Schmittgen, 2001; Fleige, Walf, Huch, Prgomet, Sehm & Pfaffl, 2006). Der Ct-Wert einer Probe gibt die Anzahl Zyklen an, ab der ein Fluoreszenzsignal messbar war. Je niedriger der Ct- Wert einer Probe, desto mehr mRNA ist in ihr enthalten. Der Ct-Wert jeder Probe wurde

anschließend in Relation zu den Ct-Werten der 18s-Kontrollen bzw. der Kalibratoren gesetzt.

2.6.6 Luminex®-Methode

Die Messung der Proteinexpression der Zytokine IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 und TNF- α erfolgte mit Multiplex-Analysen der Firma Luminex® (Luminex Corp., Austin, Texas, USA). Die Methode wird im Folgenden als Luminex® bezeichnet. Die Luminex®-Technik ermöglicht eine simultane Messung von bis zu 100 Analyten (Zytokine, Chemokine, DNS) aus einer Patientenprobe.

Dabei werden mit roten oder infraroten Fluorophoren verschiedener Intensitäten (657 nm bis 720 nm) markierte Polystyrol-Mikrokügelchen verwendet, von denen jedes einzeln aus bis zu 100 Mikropartikeln spezifisch anhand seiner spektralen Eigenschaften erkannt werden kann. An diesen gefärbten Mikropartikeln können verschiedene, proteinspezifische Antikörper binden. Nach erfolgreicher Bindung eines Zielmoleküls an den gekoppelten Antikörper bindet ein mit Biotin markierter Antikörper an ein anderes Epitop des Zielmoleküls. Um die Quantifizierung des Zielmoleküls zu ermöglichen, wird außerdem ein Rezeptormolekül, Phycoerythrin(PE)-gekoppeltes Streptavidin (SAPE), am biotinylierten Antikörper angebracht.

Die tatsächliche Messung erfolgte mittels einer durchflusszytometrischen Methode im Luminexgerät (Luminex 100TM, BioSource, Belgien). Dabei werden zwei Laser eingesetzt. Ein grüner Laser detektiert das PE-gekoppelte Streptavidin und quantifiziert so die gebundenen Zielmoleküle, während ein roter Laser die jeweilige Färbung der Mikrokügelchen erfasst und sie so klassifizieren kann. Standardkonzentrationen der zu messenden Analyten ermöglichen ihre absolute Quantifizierung.

Verwendet wurden hier ein Multiplex-Assay der Firma Invitrogen (Kalifornien, USA). Über Standardkonzentrationen aus dem Reagenzien-Kit wurde die in den Proben vorkommende Zytokinmenge (pg/ml) bestimmt. Die Standardkurven der verschiedenen Zytokine wurden von der StarStation 2.0 Software (Applied Cytometry Systems, Großbritannien) errechnet.

2.6.7 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit der Statistik-Software SPSS 17.02. Als signifikant wurden Ergebnisse mit $p < .05$ angesehen, als hoch signifikant Ergebnisse mit $p < .01$. Ergebnisse mit $p < .10$ wurden als marginal signifikant angesehen.

Zur Hypothesentestung wurden einfaktorielle VA durchgeführt. Zur Überprüfung des Vorliegens einer Normalverteilung wurde der Levene-Test verwendet. Zeigte dieser signifikante Varianzunterschiede, wurde der robustere Welch-Test gerechnet. Um Gruppenunterschiede näher zu analysieren, wurden einfache Kontraste berechnet. Bei $n < 10$ wurde non-parametrisch getestet wobei bei drei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test verwendet wurde.

3 ERGEBNISSE

3.1 DESKRIPTIVE DATEN UND ERGEBNISSE DER FRAGEBÖGEN

Insgesamt nahmen 61 Personen an der Untersuchung teil. Davon waren 98% Frauen und 2% Männer. 39 der Teilnehmerinnen litten unter Migräne. Von diesen gaben 17 (41%) mindestens zwölf Kopfschmerztage und mindestens vier Migräneattacken im Monat an und wurden daher in die Gruppe „Häufige Migräne (HM)“ aufgenommen. Die restlichen 22 Patientinnen (59%) wurden der Gruppe „Episodische Migräne (EM)“ zugewiesen. 22 Personen litten nie an Migräne oder anderen häufigen oder chronischen Kopfschmerzen und bildeten die Kontrollgruppe (KG). Drei Patientinnen mit episodischer Migräne und eine Kontrollperson wurden im Nachhinein aus der Studie ausgeschlossen, da sie zum Zeitpunkt der Untersuchung Psychopharmaka wie Amitriptylin und Lorazepam eingenommen hatten bzw. mit Botulinumtoxin behandelt worden waren. So wurden insgesamt die Daten von 57 Personen in die Auswertung einbezogen.

In Tabelle 8 werden wesentliche deskriptive Daten der Studienteilnehmerinnen, aufgeteilt in die drei obengenannten Gruppen, dargestellt.

Tabelle 8: Alter, Body Maß Index (BMI) sowie Kopfschmerzparameter (Mittelwerte M , Standardabweichungen SA , statistische Kennwerte) der drei Gruppen Kontrollgruppe (KG), Episodische Migräne (EM) und Häufige Migräne (HM).

Variable	KG		EM		HM		F-Test	p
	M	SA	M	SA	M	SA		
Alter	39.5	10.4	40.9	12.1	41.8	12.8	.19	.831
BMI	22.4	2.2	24.1	4.0	23.9	8.4	.61	.546
Kopfschmerztage/ Monat	0.2	0.1	4.7	2.4	17.9	6.1	69.84	.000
Migräneattacken/ Monat	n.z.	n.z.	1.8	1.2	6.6	2.7	42.32	.000
Jahre seit Migränebeginn	n.z.	n.z.	21.5	11.3	26.2	15.0	1.12	.298

Die Probandinnen waren im Mittel 41 Jahre alt ($SA = 11.5$) und hatten einen BMI im Normalbereich von 23 ($SA = 5.3$), wobei bei beiden Parametern keine Gruppenunterschiede auftraten. Die beiden Migränegruppen unterschieden sich hinsichtlich der Häufigkeit von Kopfschmerzen und Migräneattacken im Monat, wobei die EM im Mittel fünf Kopfschmerztage ($SA = 2.4$) mit zwei Migräneattacken ($SA = 1.2$) und die HM 18 Kopfschmerztage ($SA = 6.1$) mit sechs Migräneattacken ($SA = 2.7$) im Monat

angaben. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Krankheitsdauer, also der Jahre seit dem erstmaligen Auftreten der Migräneattacken (Migränebeginn: $M = 23.7$; $SA = 13.2$). 37% der EM und 59% der HM litten unter Migräneattacken, denen Aurasymptome vorausgehen, wobei ein χ^2 -Test hier keinen Unterschied ergab ($\chi^2(1) = 1.72$, $p = .316$; zweiseitig). Dies entspricht nicht dem normalerweise beschriebenen häufigeren Auftreten von Migräne ohne Aura unter Patienten mit chronischer Migräne. 41% der HM gaben an, häufiger als zehnmal im Monat Kopfschmerzmittel einzunehmen. Bei den EM waren dies nur 32%, wobei auch dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ist ($\chi^2(1) = .40$; $p = .730$; zweiseitig). 35% der HM ($n = 6$) und 15.8% der EM ($n = 3$) nahmen Betablocker zur Kopfschmerzprophylaxe ein ($\chi^2(4) = 12.88$, $p = .012$, zweiseitig), eine Probandin der KG nahm ebenfalls Betablocker zur Behandlung eines Hypertonus ein (4.8%).

Die Ergebnisse der Fragebögen sowie der Gruppenvergleiche mittels VA sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Punktwerte (Mittelwerte M , Standardabweichungen SA) der Fragebögen und Ergebnisse der Gruppenvergleiche.

Variable	KG		EM		HM		F-Test	p
	M	SA	M	SA	M	SA		
MIDAS	n.z.	n.z.	14.05	4.70	47.29	4.97	25.75	.014 ⁶
BDI-II	4.95	3.61	9.32	6.98	13.76	8.71	9.168	.001
STAI-Trait	36.71	10.02	42.16	11.28	46.29	11.90	3.617	.034
PSWQ	39.86	10.73	46.37	9.84	50.00	11.65	4.320	.018
PANAS-PA1	29.19	7.86	31.84	7.43	28.00	6.34	1.333	.272
PANAS-NA1	12.05	2.22	11.95	2.04	12.76	3.65	.494	.613
PANAS-PA2	26.67	8.69	30.42	7.87	29.47	7.84	1.145	.326
PANAS-NA2	13.90	3.99	14.21	5.57	12.53	4.09	.672	.515
PANAS-PA3	25.10	9.24	26.00	7.75	26.53	5.34	.168	.846
PANAS-NA3	10.71	1.31	11.95	2.93	11.76	2.46	1.673	.197

Anm.: MIDAS – Migraine Disability Assessment Score, BDI-II – revidiertes Beck Depressions-Inventar, STAI-Trait – State-Trait-Angst Inventar – Trait-Version, PSWQ – Penn State Worry Questionnaire, PANAS – Positive and Negative Affect Scale (Zeitpunkt 1, 2, 3); PA – Subskala Positiver Affekt, NA – Subskala Negativer Affekt, n.z. – nicht zutreffend.

Signifikante Gruppenunterschiede ergaben sich für die Depressionswerte des BDI-II ($F(2, 29) = 9.17, p = .001$) sowie für die Werte der Angstfragebögen STAI-T ($F(2, 54) = 3.62, p = .034$) und PSWQ ($F(2, 53) = 4.32, p = .018$). Hierbei ergaben α -korrigierte post-hoc Analysen, dass jeweils die HM signifikant höhere Scores in allen drei Fragebögen aufwiesen als die KG (BDI-II: $p = .003$; STAI-T: $p = .031$; PSWQ: $p = .018$), dass sich aber KG und EM sowie EM und HM nicht voneinander unterschieden ($p > .05$). Von den HM wiesen 23.5% eine moderate bis schwere depressive Symptomatik auf, während dies für die EM auf 10.5% und bei keiner Probandin der KG zutraf. Das bedeutet, dass die Patientinnen mit häufiger Migräne deutlich depressiver und ängstlicher waren und auch mehr Sorgen berichteten als Patientinnen mit episodischer Migräne oder gesunde Kontrollpersonen.

In der SCL-90R wiesen die HM hoch signifikant höhere globale Belastungswerte auf (GSI) als die EM oder Kontrollgruppe ($F(2, 30) = 9.1, p = .001, \eta_p^2 = .23$). Bei der Auswertung der Subskalen ergaben sich hochsignifikante Gruppenunterschiede für die Skalen Somatisierung ($F(2, 54) = 10.9, p = .0001, \eta_p^2 = .29$), Zwanghaftigkeit ($F(2, 54) = 6.2, p = .004, \eta_p^2 = .19$) und Depressivität ($F(2, 54) = 6.4, p = .001, \eta_p^2 = .19$). Signifikante Unterschiede bestanden für die Skalen Ängstlichkeit ($F(2, 54) = 3.2, p = .049, \eta_p^2 = .11$), Aggressivität ($F(2, 54) = 4.0, p = .025, \eta_p^2 = .13$) und Psychotizismus ($F(2, 54) = 4.3, p = .018, \eta_p^2 = .14$).

Die drei Gruppen unterschieden sich zu keinem der drei Messzeitpunkte hinsichtlich ihrer Stimmung voneinander, also ihres positiven bzw. negativen Affekts, gemessen mit der PANAS, (PANAS 1 – Untersuchungsbeginn; PANAS 2 – direkt nach dem Experimentaltteil; PANAS 3 – Ende der Untersuchung). Über alle drei Gruppen hinweg verringerten sich sowohl positiver als auch negativer Affekt über die Zeit (Positiver Affekt: $F(2, 108) = 11.44, p < .001, \eta_p^2 = .175$; Negativer Affekt: $F(2, 108) = 9.26, p = .001, \eta_p^2 = .146$), was auf einen allgemeinen Ermüdungseffekt hinweist.

Im Stressverarbeitungsfragebogen ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede für die Subskalen *Ablenkung von Situationen* ($F(2, 54) = 5.22, p = .008, \eta_p^2 = .16$) und *Aggression* ($F(2, 54) = 3.17, p = .05, \eta_p^2 = .11$). Trends traten auf für *Vermeidungstendenz* ($F(2, 54) = 3.09, p = .054, \eta_p^2 = .10$), *Fluchttendenz* ($F(2, 54) = 2.88, p = .065$), *Selbstbemitleidung* ($F(2, 54) = 2.74, p = .073$) und *Selbstbeschuldigung* ($F(2, 54) = 2.65, p = .08$). Post hoc Tests ergaben dabei signifikante Unterschiede der Gruppen HM und KG für die Subskalen *Ablenkung* ($p = .012$) und *Aggression* ($p = .047$). Für die Subskala

Vermeidungstendenz unterschieden sich beide Gruppen marginal ($p = .066$). Bei allen drei Skalen waren die Werte der HM höher ausgeprägt als die Werte der KG. Die EM unterschieden sich nicht von der KG oder den HM. Marginale Unterschiede zwischen EM und KG ergaben sich für die Skalen Fluchttendenz ($p = .066$) und Selbstbemitleidung ($p = .069$), wobei hier die EM höhere Skalenwerte aufwiesen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Rohwerte der Subskalen des Stressverarbeitungsfragebogens (SVF) und ANOVA.

SVF-Skalen	KG		EM		HM		F-Test	p
	M	SA	M	SA	M	SA		
Bagatellisierung	10.29	4.63	11.21	2.88	10.65	3.94	.270	.765
Herunterspielen durch Vergleich mit anderen	8.76	3.90	8.00	4.04	8.00	3.78	.262	.771
Schuldabwehr	11.00	4.45	10.47	3.55	10.24	3.89	.190	.828
Ablenkung von Situationen	10.81	4.19	13.53	2.84	14.29	3.80	5.223	.008
Ersatzbefriedigung	8.52	4.19	11.21	3.54	9.94	4.22	2.108	.131
Suche nach Selbstbestätigung	9.48	4.40	11.11	3.31	10.88	3.99	.982	.381
Situationskontrollversuche	16.29	5.26	16.74	2.94	16.47	4.08	.059	.942
Reaktionskontrollversuche	13.52	4.50	16.00	4.40	15.06	4.20	1.828	.171
Positive Selbstinstruktion	16.10	4.83	15.47	4.17	15.41	4.39	.142	.868
Bedürfnis nach sozialer Unterstützung	14.71	5.15	14.79	5.11	15.29	4.77	.076	.927
Vermeidungstendenz	11.67	5.29	14.32	5.16	15.29	4.88	3.086	.054
Fluchttendenz	10.05	4.50	13.68	5.04	12.41	5.03	2.882	.065
Soziale Abkapselung	7.95	4.92	10.53	6.20	10.53	5.49	1.483	.236
Gedankliche Weiterbeschäftigung	14.48	5.11	17.79	5.31	16.59	5.30	2.088	.134
Resignation	7.33	5.23	10.26	5.27	10.71	5.68	2.134	.128
Selbstbemitleidung	8.67	5.24	12.58	4.72	10.47	5.44	2.742	.073
Selbstbeschuldigung	9.00	4.55	11.74	3.91	12.18	4.83	2.648	.080
Aggression	7.38	4.36	9.68	5.52	11.59	5.35	3.166	.050
Pharmakaeinnahme	1.19	2.04	2.11	2.60	2.76	2.70	1.676	.197

3.2 UNTERSUCHUNG DES AUFMERKSAMKEITSVERHALTENS

3.2.1 Emotionaler Stroop Test 1 - Wörter

In die Analyse des Emotionalen Stroop Tests 1 (EST 1) wurden die Daten von insgesamt 56 Versuchspersonen einbezogen. Die Daten einer Person wurden aufgrund sehr hoher allgemeiner RZ ausgeschlossen. Tabelle 11 zeigt die Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten (RZ) sowie die nach der oben beschriebenen Formel (Kapitel 2.4.4) berechneten Stroop Interferenzen (ESI).

Tabelle 11: Reaktionszeiten allgemein und für die drei Valenzen im EST1 (Wörter) sowie der Interferenzen $ESI_{neg-neu}$ und $ESI_{neg-pos}$ (MW, SA).

Wörter	KG		EM		HM	
	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Reaktionszeiten						
allgemein	637	97	651	84	639	87
neutral	628	93	645	85	631	80
positiv	644	94	653	81	643	92
negativ	638	108	655	93	643	93
Interferenzen						
$ESI_{neg-neu}$	9	32	10	35	12	27
$ESI_{neg-pos}$	-12	39	2	26	0	33

Um kognitive Beeinträchtigungen der Migränepatientinnen auszuschließen, wurden die Gruppenmittelwerte der allgemeinen RZ miteinander verglichen. Dabei konnte kein Gruppenunterschied festgestellt werden, d.h. alle drei Gruppen reagierten im Mittel gleich schnell ($F(2, 53) = .15, p = .861$).

Wie in Kapitel 2.4.4 beschrieben, wurden die RZ für negative Wörter zu den RZ für neutrale bzw. positive Wörter in Beziehung gesetzt und Stroop-Interferenzen (ESI) berechnet (siehe Abbildung 4). Negative ESI bedeuten höhere RZ für neutrale bzw. positive Wörter als für negative Wörter. Einfache t -Tests für jede Gruppe ergaben eine marginal signifikant positive $ESI_{neg-neu}$ der HM (HM: $t(16) = 1.90, p = .076$), ansonsten aber keine Unterschiede der ESI zu Null ($ESI_{neg-neu}$: KG: $t(19) = 1.25, p = .225$; EM: $t(18) = 1.19, p = .249$; $ESI_{neg-pos}$: KG: $t(19) = -.61, p = .549$; EM: $t(18) = .29, p = .774$; HM: $t(16) = .05, p = .958$).

Die statistische Analyse ergab für keine der ESI einen Gruppeneffekt ($ESI_{neg-neu}$: $F(2, 53) = .06, p = .945$; $ESI_{neg-pos}$: $F(2, 52) = .99, p = .380$), d.h. die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Größe der Differenz der RZ.

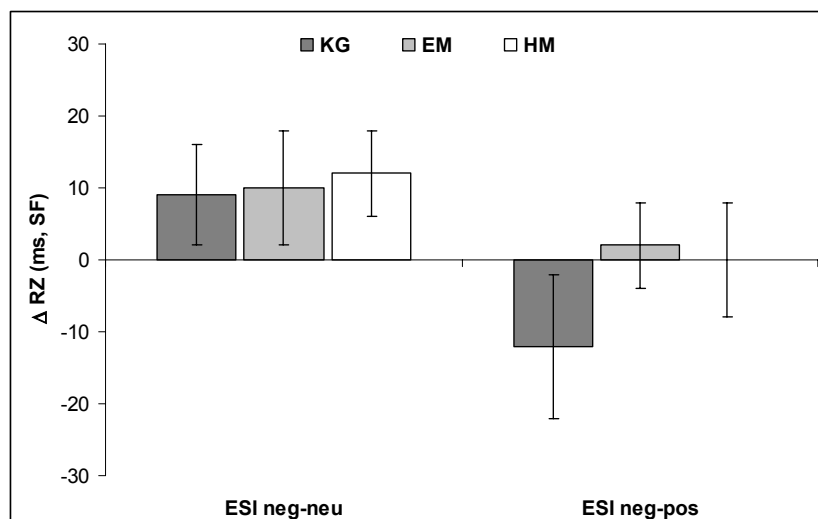


Abbildung 4: $ESI_{neg-neu}$ und $ESI_{neg-pos}$ (MW, SF) der drei Gruppen (KG Kontrollgruppe, EM Episodische Migräne, HM Häufige Migräne).

3.2.2 Emotionaler Stroop Test 2 - Gesichter

Für die Analyse der Ergebnisse des Emotionalen Stroop Test 2 konnten aus technischen Gründen Daten von 52 der Versuchspersonen verwendet werden (KG: $n = 19$, EM: $n = 18$, HM: $n = 15$). In Tabelle 12 sind die Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der RZ sowie die nach der in Kapitel 2.4.4 beschriebenen Formel berechneten Interferenzen $ESI_{neg-neu}$ und $ESI_{neg-pos}$ dargestellt (siehe auch Abbildung 5).

Tabelle 12: Reaktionszeiten allgemein und für die drei Valenzen im EST 2 (Gesichter) sowie der Interferenzen $ESI_{neg-neu}$ und $ESI_{neg-pos}$ (MW, SA).

	KG		EM		HM	
	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Reaktionszeiten						
allgemein	651	116	677	91	681	107
neutral	641	124	674	89	676	102
positiv	649	116	672	90	689	110
negativ	664	111	684	102	677	113
Interferenzen						
$ESI_{neg-neu}$	23	25	10	45	1	24
$ESI_{neg-pos}$	15	27	4	38	-13	28

Die statistische Analyse der mittleren RZ der drei Gruppen ergab keinen Unterschied, womit Beeinträchtigungen der Reaktionsfähigkeit der Migränepatientinnen ausgeschlossen werden können ($F(2, 49) = .42, p = .659$). Einfache t -Tests ergaben für die KG signifikante positive ESI ($ESI_{neg-neu}: t(18) = 4.00, p = .001$; $ESI_{neg-pos}: t(19) = 2.55, p = .020$). Die ESI der Migränegruppen dagegen unterschieden sich nicht von Null ($p > .05$).

Der Gruppenvergleich zur Hypothesenprüfung erbrachte einen signifikanten Gruppeneffekt für $ESI_{neg-neu}$ ($F(2, 31) = 3.38, p = .047, \eta^2 = .356$). Die Berechnung einfacher Kontraste ergab einen signifikanten Unterschied zwischen KG und HM ($t(31) = -2.61, p = .014$), wobei die HM eine deutlich niedrigere $ESI_{neg-neu}$ aufwiesen als die KG. KG und EM sowie EM und HM unterschieden sich nicht voneinander ($p > .05$).

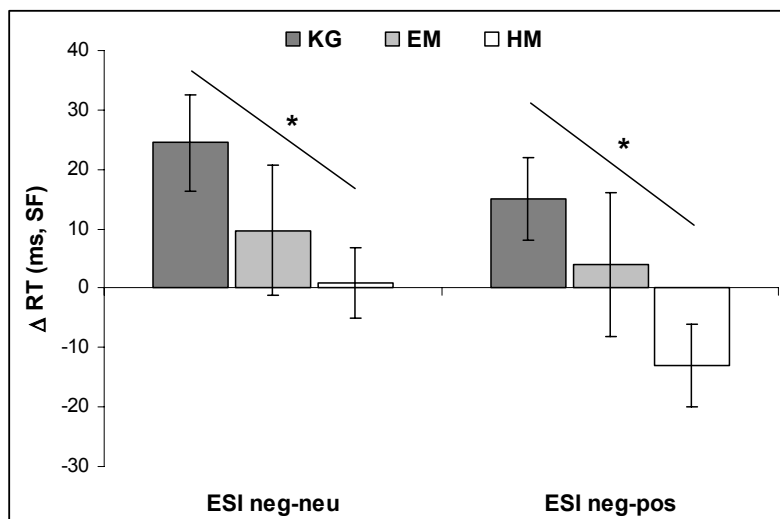


Abbildung 5: $ESI_{neg-neu}$ und $ESI_{neg-pos}$ (MW, SF) der drei Gruppen (KG Kontrollgruppe, EM Episodische Migräne, HM Häufige Migräne). * $p < .05$

Für $ESI_{neg-pos}$ wurde ebenfalls ein signifikanter Gruppeneffekt berechnet ($F(2, 49) = 3.49, p = .038, \eta^2 = .378$). Einfache Kontraste ergaben auch hier einen signifikanten Unterschied zwischen KG und HM ($t(49) = -2.64, p = .011$) mit niedrigeren Werten für HM. KG und EM sowie EM und HM dagegen unterschieden sich nicht voneinander ($p > .05$).

3.2.3 Valenzrating für den Emotionalen Stroop Test 2

Für die Gesichter im EST 2 wurde ein Valenzrating durchgeführt. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer subjektiven Bewertung der ärgerlichen ($MW = 1.98, SA = 0.8; F(2, 49) = .31, p = .739$), neutralen ($MW = 2.93, SA = 0.4; F(2, 49) = 2.40, p = .101$) oder freundlichen Gesichtsausdrücke ($MW = 4.01, SA = 0.87; F(2, 32) = 2.21,$

$p = .126$). Alle drei Gruppen bewerteten die ärgerlichen Gesichter im Mittel als „unangenehm“, die neutralen im Mittel als „neutral“ und die freundlichen Gesichter im Mittel als „angenehm“.

3.2.4 Korrelationen mit den Fragebogenwerten und Kopfschmerzparametern

Die ESI der Wörter (EST 1) korrelierten nicht mit den Fragenbogenwerten oder den Kopfschmerzparametern *Kopfschmerztage* und *Jahre seit Migränebeginn*. Für Gesichter (EST 2) dagegen ergaben sich signifikante negative Korrelationen der $ESI_{neg-neu}$ mit der Variable *Jahre seit Migränebeginn* ($r = -.295$, $p = .030$) sowie der $ESI_{neg-pos}$ mit *Kopfschmerztage* ($r = -.285$, $p = .037$) und dem Summenwert des *MIDAS* ($r = -.291$, $p = .033$). Das heißt, niedrige ESI gingen mit einer höheren Kopfschmerzhäufigkeit und einem längeren Zeitraum seit dem erstmaligen Auftreten der Migräne sowie mit größerer Beeinträchtigung durch die Erkrankung einher. Mit den Punktwerten des BDI-II, STAI-T oder PSWQ ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

3.3 PSYCHOSOZIALER STRESS

3.3.1 Subjektiver Stress

Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des subjektiven Stressgefühls ($F(2, 54) = .99$, $p = .378$). Alle Probanden fühlten sich direkt nach der Stressaufgabe (t1) gestresster als zu Beginn der Untersuchung bzw. am Ende der Untersuchung, ca. 1.5h nach der Stressaufgabe (t3) ($F(2, 108) = 16.08$, $p = .0046^{-3}$).

3.3.2 Kortisol

Von jeder Probandin wurden vier Speichelproben genommen, um damit vier Kortisolwerte zu erhalten. Bei einigen Probandinnen waren zu geringe Speichelmengen vorhanden, um reliable Messergebnisse zu erhalten. Ebenfalls nicht einbezogen wurden Daten von Probandinnen, bei denen der Baseline-Kortisolwert zum Zeitpunkt t0 mehr als zwei Standardabweichungen über dem Gesamtmittelwert lag. Damit flossen Daten von insgesamt 43 Versuchspersonen in die Analyse ein (21 KG, 11 EM, 11 HM). In Abbildung 6 ist der Verlauf der Kortisolsekretion in nmol/l über die vier Zeitpunkte t0 bis t3 dargestellt.

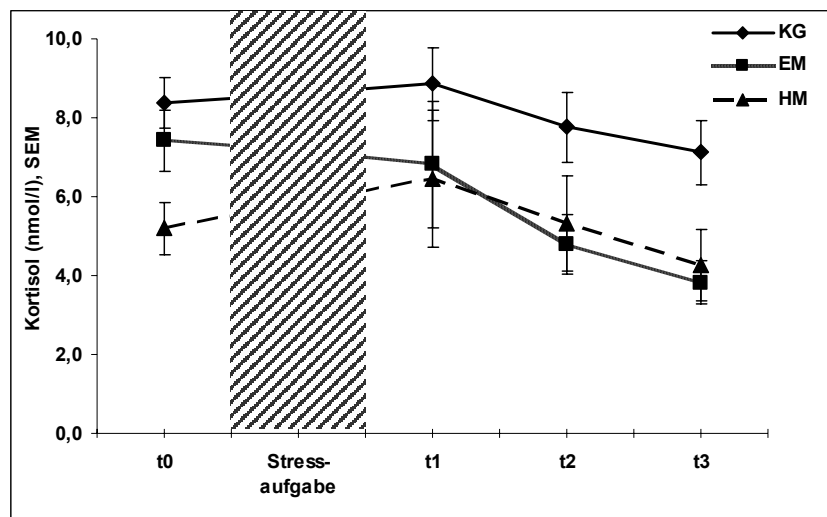


Abbildung 6: Verlauf der Kortisolkonzentrationen in nmol/l (*MW, SF*) zu den Zeitpunkten *t0* (Baseline, 10 min vor Stressor-Onset), *t1*, *t2*, *t3* (10 min, 30 min, 50 min nach Stressor-Offset).

Eine VA mit Messwiederholung, in die die Kortisolwerte der vier Zeitpunkte eingingen, ergab nach Greenhouse-Geisser-Korrektur signifikante Haupteffekte für den Innersubjektfaktor *ZEIT* ($F(2, 63) = 8.66, p = .001, \eta_p^2 = .19$) sowie für den Zwischensubjektfaktor *GRUPPE* ($F(2, 37) = 3.56, p = .039, \eta_p^2 = .16$). Die Interaktion *ZEIT* x *GRUPPE* wurde nicht signifikant ($F(3, 63) = .96, p = .426$). Post-hoc *t*-Tests zeigten bei keiner der drei Gruppen einen signifikanten Kortisolanstieg im Vergleich zu *t0* (Baseline), weshalb davon ausgegangen werden muss, dass keine Kortisolreaktion auf die Stressaufgabe stattfand. Daher wird nachfolgend nur die Gesamtkortisolsekretion analysiert.

Abbildung 7 zeigt die berechnete Fläche unter der Kurve (AUC), die die Gesamtkortisolsekretion über die Zeit (2h) widerspiegelt. Nach Berechnung der AUC wurde ein Gruppenvergleich mittels einfaktorieller VA durchgeführt. Dabei ergab sich ein marginaler Gruppeneffekt ($F(2, 40) = 3.00, p = .062, \eta_p^2 = .14$). Die Analyse der einfachen Kontraste zeigte, dass sich die EM von der KG nicht unterschieden ($p = .118$), die HM aber signifikant niedrigere Werte als die KG ($p = .028$) aufwiesen (HM: $MW = 412.3$ nmol/l, $SA = 347.7$; KG: $MW = 659.4$ nmol/l, $SA = 262.0$).

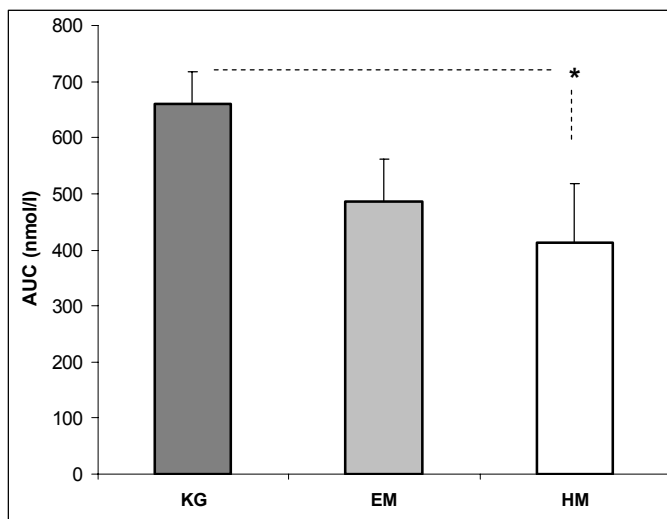


Abbildung 7: AUC Fläche unter der Kurve, gibt die gesamte Kortisolsekretion an (MW, SF).
* $p < .05$

3.3.3 Druckschmerz

Tabelle 13 enthält die Daten der Bestimmung der Druckschmerzschwellen vor und nach der Stressaufgabe.

Tabelle 13: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SA) der Druckschmerzschwellen in g/cm^2 vor (DS prä) und nach (DS post) der Stressaufgabe.

	KG		EM		HM	
	MW	SA	MW	SA	MW	SA
DS prä	2509	1147	2679	1152	2517	756
DS post	2173	1056	2751	938	2369	800

In eine 2 x 3-VA mit Messwiederholung wurde aufgrund der positiven Korrelation mit der zweiten Druckschmerzschwelle DS_post der Faktor *Alter* als Kovariate mit einbezogen ($r = .34$, $p = .011$). Die Analyse ergab einen signifikanten Effekt für den Innersubjektfaktor *ZEIT* ($F(1, 50) = 5.05$, $p = .029$, $\eta_p^2 = .09$). Es wurde kein Effekt für den Zwischensubjektfaktor *GRUPPE* ($F(2, 50) = .83$, $p = .440$) sowie für die Interaktion *ZEIT* x *GRUPPE* errechnet ($F(2, 50) = 1.54$, $p = .224$). Post-hoc Analysen der Differenzen der Druckschmerzschwellen vor und nach der Stressaufgabe der drei Gruppen ergaben einen signifikanten Abfall der Schwelle bei der KG ($t(19) = -3.00$, $p = .007$), aber nicht bei den beiden Migränegruppen EM und HM ($p > .05$) (siehe Abbildung 8).

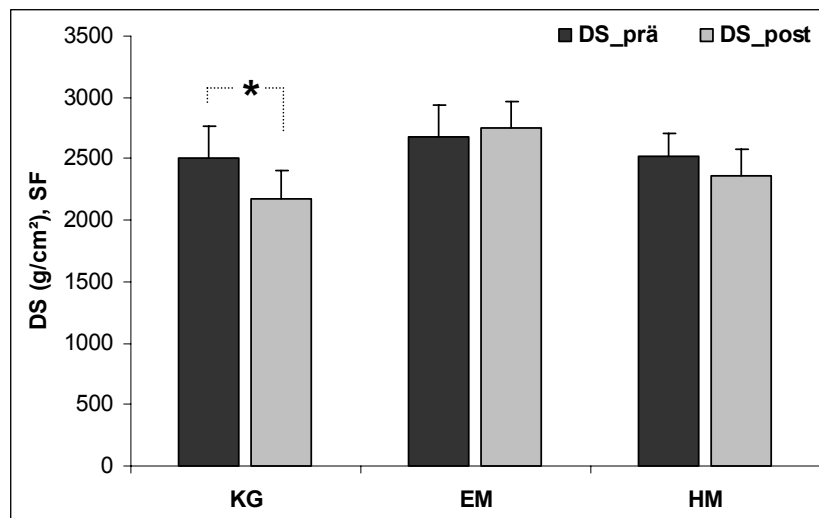


Abbildung 8: Druckschmerzschwellen vor (DS_prä) und nach der Stressaufgabe (DS_post) in g/cm² (MW, SF). * $p < .05$

Betrachtet man die Richtung der Veränderungen, stellt man fest, dass in der KG bei 81% der Probanden die erwartete Verringerung der Druckschmerzschwelle nach Stress stattfand. In der EM war dies bei 47.4% bzw. in der HM bei 56.3% der Fall. Bei den restlichen 52.6% bzw. 43.7% dagegen gab es einen Anstieg der Druckschmerzschwelle nach der Stressaufgabe. In einem χ^2 - Test wurde dieser Unterschied marginal signifikant ($\chi^2(2) = 5.17, p = .075$, zweiseitig).

3.3.4 Korrelationen

Tabelle 14: Korrelationskoeffizienten (Pearson, r) der Kortisolkennwerte mit den Kopfschmerzparametern und Fragebogenwerten.

	Kortisol zum Zeitpunkt				AUC	DS_prä	DS_post
	t0	t1	t2	t3			
Alter	-.140	.075	.029	-.075	.010	.135	.329*
Kopfschmerzstage	-.474**	-.327*	-.367*	-.371	-.414**	-.006	.027
Jahre seit Migränebeginn	-.256	-.152	-.281	-.319*	-.243	-.012	.173
BDI-II	-.500**	-.479**	-.472**	-.504**	-.545**	.078	.064
STAI-T	-.398*	-.387**	-.320*	-.272	-.398*	.045	.048
PSWQ	-.455**	-.170	-.169	-.125	-.259	.005	-.026
MIDAS	-.404**	-.191	-.208	-.300 (*)	-.291(*)	-.013	.032
DS_prä	-.133	-.089	-.075	-.164	-.113		
DS_post	-.137	-.046	-.075	-.220	-.097		

Anm.: (*) $p < .10$ * $p < .05$ ** $p < .01$

In Tabelle 14 sind die Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen den Kortisolwerten und Druckschmerzwerten sowie den Fragebogenwerten und Kopfschmerzparametern dargestellt. Hoch signifikante negative Korrelationen traten zwischen der Variable *Kopfschmerztage* und den Baselinekortisolwerten (t_0 : $r = -.474$, $p = .002$) bzw. der AUC ($r = -.414$, $p = .008$) auf. Die Variable *Alter* korrelierte mit keinem der Kennwerte. Des Weiteren ergaben sich hoch signifikante negative Korrelationen der Baselinekortisolwerte mit den Punktwerten des BDI-II ($r = -.50$, $p = .001$), STAI-T ($r = -.398$, $p = .010$) und PSWQ ($r = -.455$, $p = .003$). Die AUC korrelierte ebenfalls signifikant negativ mit den Werten des BDI-II ($r = -.545$, $p = .0001$) und STAI-T ($r = -.398$, $p = .011$). Diese Zusammenhänge weisen darauf hin, dass Probanden, die stärkere Angst- und depressive Symptome und Sorgen angaben, niedrigere Baseline- und Gesamtkortisolwerte aufwiesen.

Die Druckschmerzschwellen *DS prä* und *DS post* korrelierten mit keinem der Kortisolwerte sowie mit keinem der Fragebogenwerte oder Kopfschmerzparameter. Einzig *DS post* korrelierte mit der Variable *Alter* ($r = .329$, $p = .013$).

3.4 ZYTOKINE

3.4.1 RT-qPCR Daten

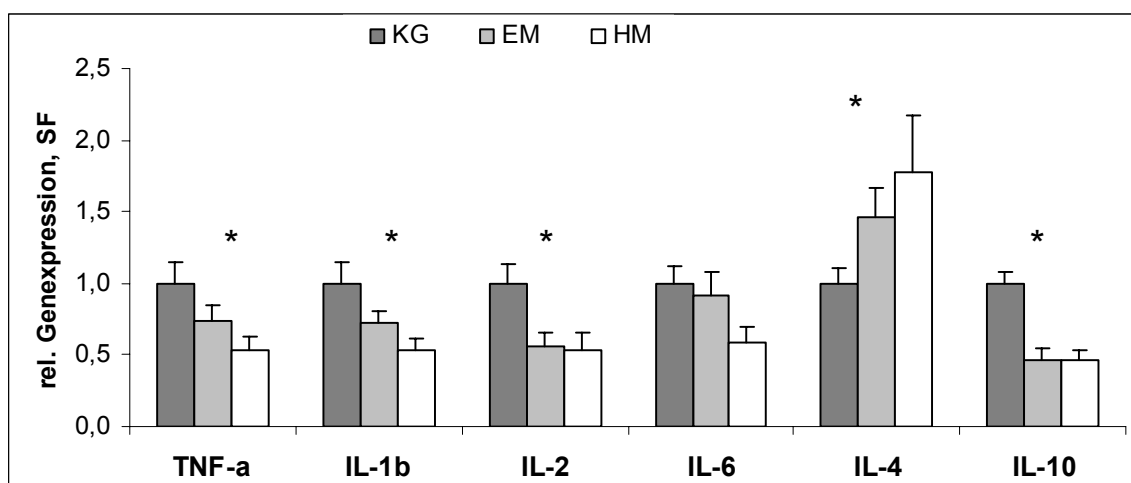


Abbildung 9: MW und SF der relativen Genexpression der proinflammatorischen Zytokine *TNF-α*, *IL-1β*, *IL-2* und *IL-6* sowie der antiinflammatorischen Zytokine *IL-4* und *IL-10* im Gruppenvergleich.
* $p < .05$

Die Daten der RT-qPCR wurden nach der $\Delta\Delta^{-2ct}$ -Methode ausgewertet. Mit den so erhaltenen Werten wurden zum Gruppenvergleich VA der mRNA-Expression für jedes

Zytokin durchgeführt. Abbildung 9 zeigt die Ergebnisse mit zur besseren Vergleichbarkeit auf 1 normierten Kontrollgruppen.

Die Analysen ergaben einen signifikanten Gruppeneffekt für die mRNA-Expression von TNF- α . ($F(2, 32) = 4.09, p = .026, \eta^2 = .36$). Post-hoc Tests ergaben keinen Unterschied zwischen KG und EM sowie zwischen EM und HM ($p > .05$). Die KG wies aber signifikant mehr mRNA auf als die HM ($p = .030$). Bei IL-1 β trat ebenfalls ein signifikanter Gruppeneffekt auf ($F(2, 31) = 3.92, p = .030, \eta^2 = .42$), mit einem signifikanten post-hoc Unterschied zwischen KG und HM ($p = .028$). Auch hier unterschieden sich KG und EM nicht voneinander ($p > .05$). Bezüglich der mRNA-Expression von IL-2 unterschieden sich die Gruppen hoch signifikant ($F(2, 53) = 5.25, p = .008, \eta^2 = .45$), wobei die KG signifikant mehr mRNA exprimiert als die EM ($p = .020$) und die HM ($p = .024$). Für IL-4 ergab die Analyse einen signifikanten linearen Gruppeneffekt ($F(2, 25) = 3.84, p = .035, \eta^2 = .30$), der sich in den post-hoc Tests allerdings nicht in Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen zeigte ($p > .05$). Für IL-6 wurde kein Gruppeneffekt gefunden ($F(2, 53) = 2.27, p = .113, \eta^2 = .30$). Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der mRNA-Expression von IL-10 hoch signifikant voneinander ($F(2, 47) = 5.28, p = .009, \eta^2 = .53$). Die mRNA von IL-10 wurde dabei im Blut der KG deutlich stärker exprimiert als im Blut der Migränegruppen (KG – EM: $p = .014$, KG – HM: $p = .029$).

3.4.2 Proteindaten

Zur Bestimmung der Proteinmenge der Zytokine wurden Serumproben gewonnen und mit der Multiplex-Methode Luminex® analysiert. Da ein beträchtlicher Teil der Daten aufgrund zu geringer, nicht messbarer Proteinmengen nicht auswertbar war, werden die vorhandenen Daten nur deskriptiv für jedes Zytokin dargestellt (Abbildung 10 und 11).

Da für alle anderen Proteindaten zu geringe Stichprobengrößen vorhanden waren ($n < 5$), wurden nur die Werte von TNF- α und IL-1 β statistisch ausgewertet. Dazu wurde der nonparametrische Kruskal-Wallis-Test verwendet. Für TNF- α ergab sich dabei bei einem Mittelwert von 92.04 pg/ml mit einer Standardabweichung von 133.6 kein signifikanter Gruppenunterschied ($\chi^2(2) = 1.08, p = .583$). Auch bei IL-1 β mit einem Mittelwert von 80.32 pg/ml und einer Standardabweichung von 104.67 unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander ($\chi^2(2) = 2.43, p = .296$).

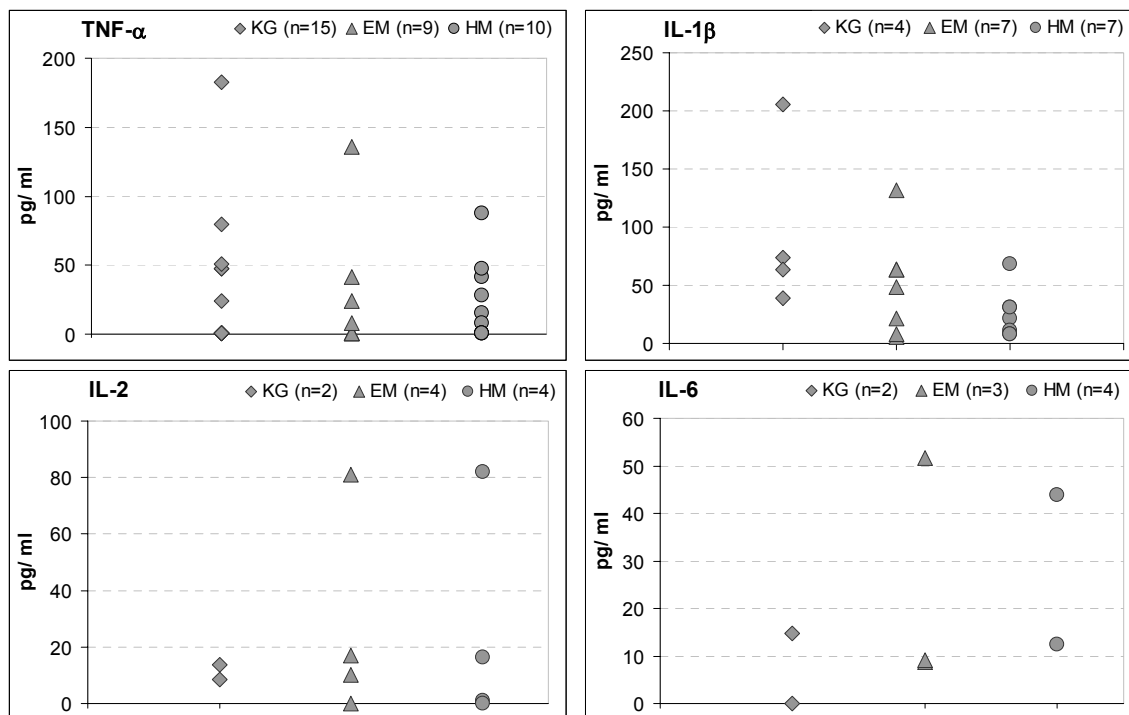


Abbildung 10: Proteindaten (pg/ml) der der proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-1 β , IL-2 und IL-6.

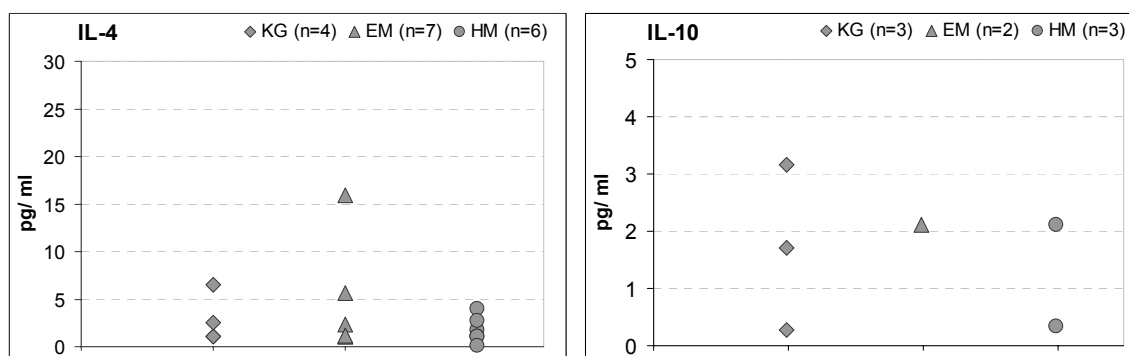


Abbildung 11: Proteindaten (pg/ml) der antiinflammatorischen Zytokine IL-4 und IL-10.

3.4.3 Korrelationen

Auch für die Zytokindaten wurden Pearson-Korrelationen mit den Kopfschmerzparametern und Fragebogenscores berechnet. Die Ergebnisse dieser Berechnung sind in Tabelle 15 dargestellt. Signifikante Korrelationen ergaben sich für *Kopfschmerzstage* und die mRNA-Menge von TNF- α ($r = -.328$, $p = .019$). Mit der Variable *Jahre seit Migränebeginn* korrelierte die mRNA-Menge von IL-10 ($r = -.376$, $p = .008$). Die mRNA-Menge von IL-4 korrelierte mit dem MIDAS-Summscore ($r = .437$,

$p = .002$). Mit dem BDI-II Score korrelierten die mRNA-Mengen von TNF- α ($r = -.330$, $p = .018$) und IL-4 ($r = .341$, $p = .017$). IL-10 korrelierte mit dem PSWQ-Wert ($r = -.370$, $p = .010$). Weitere Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 15 dargestellt. Die Proteindaten korrelierten weder mit den Kopfschmerzparametern noch den Fragebogenwerten ($p > .10$).

Tabelle 15: Korrelationen der mRNA-Werte mit den Kopfschmerzparametern und Fragebogenwerten.

	TNF- α	IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10
Alter	.141	-.152	-.094	-.053	-.102	.0001
Kopfschmerztage	-.328*	-.267 (*)	-.174	.174	-.048	-.155
Jahre seit Migränebeginn	-.172	-.228 (*)	-.188	.230	-.055	-.376**
BDI-II	-.330*	-.193	-.092	.341*	-.073	-.151
STAI-T	-.098	-.035	-.089	.231	.002	-.123
PSWQ	-.105	-.219	-.223	.155	-.184	-.370**
MIDAS	-.186	-.188	-.145	.437**	-.248 (*)	-.089

Anm.: (*) $p < .10$ * $p < .05$ ** $p < .01$

4 DISKUSSION

In der hier berichteten Studie sollte mehr über die Reaktionen von Migränepatientinnen mit episodischer und häufiger (zum Teil chronischer) Migräne in Bezug auf Bestandteile des Triggerfaktors „Negativer Affekt“ erfahren werden. Dafür wurden 56 Migränepatientinnen im schmerzfreien Intervall untersucht. Zur Erfassung des Aufmerksamkeitsverhaltens hinsichtlich allgemeiner affektiver Reize und sozialer affektiver Reize wurden zwei Emotionale Stroop Tests durchgeführt. Zudem absolvierten die Probandinnen eine psychosoziale Stressaufgabe, wobei ihre endokrine und periphere Stressreaktion erfasst wurde. Weiterhin wurden Zytokinkonzentrationen in ihrem Blut untersucht, um Aufschluss über mögliche immunologische Veränderungen zu erlangen, die an einer veränderten Schmerzregulierung bzw. Triggerempfindlichkeit beteiligt sein könnten. Die Daten der Patientinnen wurden mit denen von alters- und geschlechts-gematchten gesunden Kontrollprobanden verglichen.

Die Patientinnen wurden in die Gruppen Episodische Migräne und Häufige Migräne anhand ihrer Kopfschmerzhäufigkeit eingeteilt. Alle Patientinnen der Gruppe mit Häufiger Migräne (HM) wiesen eine Kopfschmerzhäufigkeit von mehr als 12 Tagen im Monat auf. Damit lagen alle im Risikobereich für eine Chronifizierung der Kopfschmerzen (Scher et al., 2003a). Ein Teil der Patientinnen erfüllte bereits die Diagnose „Chronische Migräne“. Damit können die hier gefundenen Resultate auch im Hinblick auf ihre Rolle bei der Migränechronifizierung interpretiert werden.

4.1 SELBSTEINSCHÄTZUNG DER PROBANDINNEN

Die Berechnung der Fragenbogenwerte ergab einen starken Zusammenhang zwischen wahrgenommener Beeinträchtigung, Angst- und depressiven Symptomen und der Kopfschmerzhäufigkeit bzw. Krankheitsdauer. Patientinnen mit häufiger Migräne und Kopfschmerzen beschrieben sich als stärker durch die Kopfschmerzen beeinträchtigt, als ängstlicher und depressiver. Zudem gaben sie deutlich mehr Sorgen an als Patientinnen mit weniger Kopfschmerzen und Migräne oder gesunde Kontrollpersonen. Ihre globalen Belastungswerte in der SCL-90R waren ebenfalls höher als bei Patientinnen mit weniger Migräne bzw. Gesunden. Auch in den Bereichen Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität und Psychotizismus wiesen die HM höhere Werte auf als die anderen beiden Gruppen. Allerdings liegen diese Werte bei keiner der

Skalen höher als 1.5 Standardabweichungen über dem Mittelwert, so dass nicht von pathologischen Ausprägungen gesprochen werden kann (Franke, 1995). Doch es wird deutlich, dass sich die Gruppe der HM allgemein als stärker psychisch beeinträchtigt beschreibt als die beiden anderen Gruppen mit episodischer oder ohne Migräne.

4.2 EXPERIMENTE ZUM TRIGGER „NEGATIVER AFFEKT“

4.2.1 Selektive Aufmerksamkeit für emotionale Reize

Zur Feststellung eines möglichen Aufmerksamkeitsbias' für negative emotionale Reize bei Patientinnen mit Migräne (EM, HM) wurden zwei Emotionale Stroop Tests durchgeführt, wobei einmal allgemeine affektive Wörter verwendet wurden und einmal Bilder mit emotionalen Gesichtsausdrücken. Im ersten EST (Wörter) tendierten die HM zwar zu dem erwarteten Aufmerksamkeitsbias, allerdings unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander. Verschiedene Gründe können dazu beigetragen haben, dass der erwartete Aufmerksamkeitsbias nicht auftrat. Zum Einen waren die gewählten affektiven Wörter sehr allgemeinen Charakters. In zukünftigen Studien sollten besser Wörter verwendet werden, die mehr den tatsächlichen triggerspezifischen Sorgen der Patienten entsprechen. Dazu könnten in der Literatur beschriebene Triggerbezeichnungen bzw. damit verbundene Adjektive verwendet werden. Auch könnten von einer Gruppe von Patientinnen Triggerwörter und Beschreibungen dieser gesammelt werden.

Zum Anderen haben verschiedene Autoren bereits kritisiert, dass Wörter nicht die gleiche ökologische Validität aufweisen wie Bilder und daher bei nicht-pathologischen Probandengruppen nicht „stark“ genug sind, um Aufmerksamkeitsverzerrungen zu verursachen (Constantine, McNally & Hornig, 2001; Harris & Pashler, 2004; Schimmack & Derryberry, 2005; Beall & Herbert, 2008). Da in dieser Studie in der Gruppe mit HM tendenziell der erwartete Aufmerksamkeitsbias für negative affektive Wörter auftrat, müsste in nachfolgenden Studien eine größere Stichprobe erhoben werden, um auch kleine Effekte zu erfassen.

Im zweiten EST, der Bilder emotionaler Gesichtsausdrücke verwendete, konnte die in Kapitel 1.5.1 aufgestellte Hypothese ebenfalls nicht bestätigt werden. Allerdings trat hier das gegenteilige Ergebnis ein: die KG zeigte einen signifikanten Aufmerksamkeitsbias hin zu ärgerlichen Gesichtern, wohingegen dieser Bias bei beiden Migränegruppen nicht auftrat. Dabei zeigten die HM sogar Reaktionen in die andere Richtung, das heißt, sie reagierten schneller auf negative als auf positive bzw. neutrale Bilder. Da die

Kontrollgruppe mit einem STAI-T-Wert von 37 im Normbereich lag, lässt sich der gefundene Bias nicht auf eine erhöhte Ängstlichkeit der KG zurückführen. Auch traten keine Korrelationen zwischen den ESI und Fragebogenwerten wie STAI-T, BDI oder PSWQ auf.

Schon frühere Studien, die ihre Stichproben nicht nach Ängstlichkeit selektierten, konnten einen allgemeinen Aufmerksamkeitsbias für ärgerliche Gesichter finden (Fox, Lester, Russo, Bowles, Puchler & Dutton, 2000; Beall & Herbert, 2008). Auch Studien, die andere Paradigmen wie bspw. die Visuelle Suche verwendeten, konnten den Aufmerksamkeitsbias für ärgerliche Gesichter bei gesunden, „normal-ängstlichen“ Probanden finden (Vasa, Pine, Masten, Vythilingam, Collin et al., 2009). Ärgerliche Gesichter können somit per se bedrohlichen Charakter haben, z.B. weil sie eine negative Bewertung der eigenen Person bedeuten könnten (Öhmann, 1986).

Bei den hier untersuchten Migränepatientinnen war ein Aufmerksamkeitsbias für ärgerliche Gesichter zu erwarten, da negative soziale Situationen als wichtiger Triggerfaktor gelten und damit mit Migräneschmerz assoziiert sind. Auch wiesen die Patientinnen höhere Angstwerte auf als die KG, was einen ausgeprägteren Aufmerksamkeitsbias begünstigen würde.

Dieser erwartete Aufmerksamkeitsbias trat nicht auf. Im Gegensatz zu den KG waren die Patientinnen mindestens so schnell in ihren Antworten auf ärgerliche Gesichter wie auf neutrale oder freundliche Gesichter. Dieses Ergebnis kann als Hinweis auf Vermeidungsverhalten bzw. kognitive Vermeidung interpretiert werden. Durch das sehr schnelle Abwenden des Blickes von einem ärgerlichen Gesicht (nicht von neutralem oder freundlichen) wird eine kognitive Verarbeitung des negativen emotionalen Gehalts des Reizes verhindert. Dieses Verhalten wurde bereits bei Probanden mit hoher sozialer Ängstlichkeit berichtet (Mansell, Clark, Ehlers & Chen, 1999). In der vorliegenden Studie wurde nicht explizit nach sozialer Ängstlichkeit, aber nach allgemeiner Trait-Ängstlichkeit gefragt. Da keine Korrelationen zwischen Trait-Ängstlichkeit und den ESI auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass die ESI nicht durch den Gruppenunterschied in Trait-Ängstlichkeit bedingt wurden.

Doch wie lässt sich das gefundene Verhalten der Migränepatientinnen dann erklären? Migränepatienten sind seit Beginn ihrer Erkrankung darauf „trainiert“, potentielle Triggersituationen zu vermeiden (Martin & MacLeod, 2009). Die schnelle Abwendung von einem ärgerlichen Gesicht ist damit möglicherweise Ergebnis dieses über Jahre

hinweg gelernten Vermeidungsverhaltens gegenüber unangenehmen sozialen Situationen bzw. dem Trigger „Negativer Affekt“ (Kelman, 2007). Zudem korrelierten die ESI nicht nur signifikant mit der Kopfschmerzhäufigkeit sondern auch mit Krankheitsdauer. Probanden, die schon längere Zeit an Migräne litten, zeigten niedrigere ESI und damit stärkeres Vermeidungsverhalten, als Probanden, die seit kürzerer Zeit unter Migräne litten.

Auch die Angaben der Probanden im Stressverarbeitungsfragebogen (Jahnke et al., 1985) weisen auf einen Zusammenhang zwischen der Vermeidung unangenehmer emotionaler Situationen und Kopfschmerzhäufigkeit hin: HM hatten deutlich höhere Werte bei den dysfunktionalen, einer Auseinandersetzung mit der Situation abgewandten Strategien wie *Vermeidungstendenz*, *Fluchttendenz*, *Ablenkung von Situationen* oder *Aggression* als die EM oder Kontrollpersonen. Dieses Ergebnis wird durch die Befunde einer kürzlich veröffentlichten Studie zu Coping-Strategien bei Patienten mit chronischer Migräne gestützt (Radat, Lantéri-Minet, Nachit-Ouinekh, Massiou, Lucas et al., 2009). In dieser Studie berichteten Patienten mit chronischer Migräne signifikant mehr vermeidende Coping-Strategien als Patienten mit episodischer Migräne oder gesunde Kontrollpersonen.

Untersuchungen, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Triggervermeidung und Kopfschmerzhäufigkeit prüften, konnten aufzeigen, dass eine verringerte Exposition mit bestimmten Kopfschmerztriggern zu einem häufigeren Auftreten von Kopfschmerzen beiträgt (Martin & Seneviratne, 1997; Martin, Todd & Reece, 2005; Martin, Lae & Reece, 2007). Dabei wurden nicht-emotionale Trigger wie Lärm oder visuelle Beeinträchtigung, bzw. Stress im Sinne einer kognitiven Aufgabe verwendet. Die Wirkung emotionaler Trigger wurde bisher nicht untersucht. Die hier berichteten Ergebnisse stellen damit eine experimentelle Annäherung an die Annahme Martins (2010) dar, dass die Vermeidung emotionaler Trigger im Zusammenhang mit häufigeren Migräneattacken und Kopfschmerzen steht, und damit womöglich eine dysfunktionale Strategie darstellt, die zur Kopfschmerzchronifizierung beitragen kann (siehe auch Martin & MacLeod, 2009).

Zusätzliche Untersuchungen, die z.B. das Dot Probe Paradigma verwenden, welches beide Richtungen der Aufmerksamkeitsausrichtung erfassen kann, sollten diesen Befund erhärten und replizieren. Zusätzlich könnten andere triggerrelevante Reize untersucht werden. Auch wäre es aufschlussreich, die Komponente „Furcht vor Schmerzen“ mit in die Untersuchung aufzunehmen, um zu erfassen, inwieweit die triggerrelevanten Reize tatsächlich von den Patienten mit Schmerzen assoziiert werden. Dazu könnte bspw. die

„Pain Anxiety Symptom Scale“ (Coons, Hadjistavropoulos, & Asmundson, 2004) verwendet werden.

Automatisierte Vermeidungsverhalten könnte einhergehen mit dysfunktionalem Verhalten in sozialen Situationen, welches für Patienten die Beeinträchtigung bzw. den alltäglichen Stress verschlimmern könnte und damit weiter zur Erhöhung ihrer Attackenanzahl bzw. zur Chronifizierung beitragen könnte. Auch bei Angststörungen wird Vermeidungsverhalten als wesentlich in der Aufrechterhaltung der Symptomatik betrachtet und in Psychotherapien erfolgreich behandelt. Zwar steht Patienten mit chronischer Migräne psychotherapeutische Hilfe zur Verfügung, im Rahmen dieser sollte zukünftig aber auch mögliches dysfunktionales Vermeidungsverhalten Migränetriggern gegenüber behandelt werden.

4.2.2 Endokrine und periphere Reaktion auf psychosozialen Stress

Um die Reaktion der Probanden auf psychosozialen Stress zu prüfen, wurde das Paradigma der Öffentlichen Rede als Stressaufgabe durchgeführt. Dabei wurden zu vier Zeitpunkten vor und nach der Stressaufgabe Speichelproben genommen, um die Kortisolkonzentration zu bestimmen. Zudem wurden vor und nach der Stressaufgabe die peripheren Druckschmerzschwellen bestimmt.

Die Analyse des Verlaufs der Kortisolreaktion über den Testzeitraum hinweg erbrachte bei keiner der drei Gruppen den erwarteten Kortisolanstieg im Anschluss an die Stressaufgabe. Eine Ursache dafür kann sein, dass die Stressaufgabe nicht ausreichend Stress in den Probanden verursachte und damit eine Reaktion der HNN-Achse ausblieb. Dagegen spricht zum Einen das subjektive Stressgefühl der Probanden, die nach der Aufgabe angaben, gestresster zu sein als zu Beginn bzw. am Ende der Untersuchung, zum Anderen ein signifikanter Effekt der Stressaufgabe auf die Druckschmerzempfindlichkeit der gesunden Kontrollprobanden.

Zudem kann das Ausbleiben einer Kortisolreaktion an der Zusammensetzung der Stichprobe liegen. In neueren Publikationen werden Geschlechtsunterschiede für die Kortisolreaktion diskutiert. Es wird empfohlen, bei experimentellen Stressstudien vorrangig rein männliche Stichproben einzusetzen, da eine Stressinduktion bei Frauen nicht zuverlässig zu einer Kortisolreaktion führt, wofür hormonelle Schwankungen des weiblichen Zyklus verantwortlich gemacht werden (Kajantie & Phillips, 2006; Prather, Carroll, Fury, McDade, Ross & Marsland, 2008). Die hier untersuchte Stichprobe bestand

zu 98% aus Frauen, deren Alter von 18 bis 61 Jahren variierte. Es wurde zwar darauf geachtet, dass alle Probandinnen in der zweiten Zyklushälfte untersucht wurden, hormonelle Konzentrationen wurden allerdings nicht bestimmt. Wahrscheinlich ist die Bestimmung von Speichelkortisol als Maß der Stressreaktivität der HNN-Achse bei solch inhomogenen, vorrangig weiblichen Patientengruppen eine weniger geeignete Methode.

Die Untersuchung der Gesamtkortisolsekretion über den Untersuchungszeitraum hinweg erbrachte unerwartete Ergebnisse. Die Literatur zur Funktion der HNN-Achse bei Migränepatienten ließ erhöhte Gesamtkortisolwerte bei Patientinnen erwarten (Peres et al., 2001; Patacchioli et al., 2006). Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Im Gegenteil, Patientinnen mit häufiger Migräne wiesen signifikant geringere Gesamtkortisolwerte auf als die gesunde Kontrollgruppe, und etwas geringere Werte als die Patientinnen mit episodischer Migräne, was aber statistisch nicht signifikant wurde.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sollte die geringe Stichprobengröße beachtet werden, die zu einer mittleren Effektstärke mit nur 54% Varianzaufklärung führt. Die hier berichtete Untersuchung unterscheidet sich zudem hinsichtlich des Zeitpunktes der Probengewinnung von bisher publizierten Studien: in der Literatur wird in der Regel von Messungen berichtet, die entweder nachts oder einmalig morgens stattfanden, hier wurden die Speichelproben nachmittags genommen (Peres et al., 2001; Patacchioli et al., 2006).

Eine verminderte Aktivität der HNN-Achse, auch bezeichnet als Hypokortisolismus, wurde bereits bei stress-bedingten Krankheiten wie Fibromyalgie oder dem Chronischen Erschöpfungssyndrom beobachtet, die beide häufig komorbid zu Chronischer Migräne auftreten (Heim, Ehlert & Hellhammer; 2000; Peres, Zukerman, Young & Silberstein, 2002; Tsigos & Chrousos, 2002; Boardmann, Thomas, Millson & Croft, 2005). Hypokortisolismus wird außerdem mit Schlafstörungen in Verbindung gebracht, welche ebenfalls oft von Migränepatienten berichtet werden (Rains, 2008). Bereits 1991 wurden verringerte Kortisolspiegel in der ZSF bei Kopfschmerzpatienten (Spannungskopfschmerzen, Migräne) berichtet (Elwan, Abdella, el Bayad & Hamdy, 1991).

Mehrere Mechanismen der HNN-Achse können einem Hypokortisolismus zugrunde liegen: a) eine verringerte Biosynthese der entsprechenden Hormone an einzelnen Stellen der HNN-Achse; b) die übermäßige Ausschüttung eines der relevanten Hormone mit nachfolgender Herunterregulierung der relevanten Zielrezeptoren; c) eine erhöhte Sensibilität für die negative Rückkopplungswirkung der Glukokortikoide; d) die

verminderte Verfügbarkeit freien Kortisols; oder e) die verminderte Effektivität des Kortisols an den Zielgeweben, eine relative Kortisol-Resistenz nahelegend (Heim et al., 2000; Tanriverdi, Karaca, Unluhizarci & Kelestimur, 2007). Welche Rolle diese Veränderungen bei der Pathophysiologie stressbedingter Krankheiten oder der Migräne spielen, ist bisher nicht geklärt. Zudem ist nicht klar, ob sie Ursache oder Krankheitsfolge sind. Hellhammer und Wade (1993) schlugen als Erklärung vor, dass eine HNN-Achsen-Unteraktivität die Folge einer längeren Stressphase mit HNN-Achsen-Überaktivierung und exzessiver Glukokortikoid-Freisetzung, sein kann. Allerdings ist die Datenlage zu dieser Annahme spärlich und widersprüchlich (Tanriverdi et al., 2007). Bei der Migränechronifizierung könnte dieser Mechanismus insofern eine Rolle spielen, dass es durch wiederholte Migräneattacken, welche durch ihre Schmerzhaftigkeit und die Nebeneffekte wie Übelkeit und Schwindel als sehr belastend für die Betroffenen angesehen werden, zu solch einer wiederkehrenden Überaktivierung kommen könnte. Für einen Zusammenhang zwischen HNN-Achse und Migränechronifizierung spricht auch die hier gefundene hoch signifikante negative Korrelation der Gesamtkortisolwerte mit der Kopfschmerzhäufigkeit.

In weiteren Publikationen wurde eine veränderte zirkadiane Rhythmik der HNN-Achsen-Aktivität bei Chronischer Migräne mit nächtlicher und morgendlicher Überaktivität diskutiert (Elwan et al., 1991, Peres et al., 2001). Die hier gefundenen verringerten Werte am Nachmittag könnten ein weitere Hinweis auf eine veränderte zirkadiane Kortisolsekretion sein.

Zusätzlich zur endokrinen Stressantwort wurden Veränderungen der Druckschmerzschwellen erwartet. Zum Einen wurde erwartet, dass die Migränepatientinnen niedrigere basale Druckschmerzschwellen aufweisen, zum Anderen, dass sich diese Schwellen bei ihnen stärker verändern würden als bei gesunden Kontrollpersonen. Diese Erwartungen konnten nicht bestätigt werden. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer basalen Druckschmerzschwellen. Die erwartete Verringerung der Schwellen durch die Stressaufgabe fand nur bei der KG statt, bei den beiden Migränegruppen veränderten sich die Schwellen nicht. Dieses Ergebnis ist ein weiterer Hinweis auf die unzureichende Stressantwort bei Migränepatienten. Des Weiteren konnte die bei Patienten oft berichtete stärkere Schmerzsensibilität als Hinweis auf eine zentrale Sensibilisierung hier nicht gefunden werden (de Tommaso et al., 2003; Leistad et al., 2006).

Um eine mögliche veränderte Funktion der HNN-Achse bei Migränepatienten weitergehend überprüfen zu können, ist die Erstellung eines Kortisolprofils im Tagesverlauf notwendig, was bisher in diesem Umfang noch nicht durchgeführt bzw. veröffentlicht wurde. Zusätzlich könnten verschiedene biochemische Stimulationstests, wie bei Tanriverdi und Kollegen (2007) beschrieben, eingesetzt werden, um besser differenzieren zu können, an welcher Stelle der HNN-Achse eine Fehlregulierung vorliegt. Zudem ist es unerlässlich, zum Einen Migränepatienten mit unterschiedlicher Kopfschmerzhäufigkeit, zum Anderen aber auch Patienten unterschiedlichen Alters zu untersuchen, um Informationen über mögliche kausale Zusammenhänge zwischen veränderter HNN-Achsen-Funktion und Migränechronifizierung bzw. über den Verlauf der Veränderung zu erhalten.

4.3 PRO- UND ANTIINFLAMMATORISCHE ZYTOKINE

Zur Erstellung eines Zytokinprofils wurden sowohl die mRNA-Konzentrationen sowie die Proteinkonzentrationen ausgewählter pro- und antiinflammatorischer Zytokine im Blut der Probandinnen bestimmt. Die Hypothese erhöhter proinflammatorischer Zytokine und verringerter antiinflammatorischer Zytokine bei Patientinnen mit häufiger Migräne wird anhand der Datenlage abgelehnt.

Aus dem Serum der Probanden konnten nicht genug Proteindaten gewonnen werden, um eine statistische Analyse zu ermöglichen. Ein Grund dafür könnte die mehrfach berichtete schnelle Abbauphase der Zytokine in Serum sein, die teilweise nur Minuten beträgt (Abbas & Lichtman, 2003). Zudem könnte die Sensitivität der verwendeten Multiplex-Assays zu niedrig gewesen sein. Bereits Skogstrand, Ekelund, Thorsen, Vogel, Jacobsson und Kollegen (2008) berichteten von Schwierigkeiten, mit dieser Methode zuverlässig Zytokinkonzentrationen im humanen Serum zu ermitteln. Daher werden nachfolgend nur die Ergebnisse der Analysen der mRNA-Daten diskutiert.

Bei den mRNA-Daten wiesen beide Migränegruppen im migränefreien Intervall deutlich niedrigere Werte als die KG bei fast allen Zytokinen auf. Eine Ausnahme bildet hier IL-4, welches bei HM höher exprimiert war. Damit kann ein entzündliches Zytokinprofil bei Patientinnen im Intervall nicht bestätigt werden.

Ähnliche Ergebnisse wurden bereits in einigen früheren Untersuchungen berichtet. Allerdings wurden nur in einer Studie ein umfassendes Zytokinprofil erstellt (Perini et al., 2005). So wurden interiktal im Vergleich zu Kontrollen niedrigere TNF- α Werte

gemessen (Fidan et al., 2006; Perini et al., 2005). Allerdings berichteten einige Studien auch erhöhte bzw. nicht veränderte Werte (Covelli et al., 1991; van Hilten, 1991; Galai et al., 1993; Empl et al., 2003). Für das hier bei Patientinnen deutlich verringerte IL-1 β wurden bisher keine Veränderungen berichtet (van Hilten et al., 1991; Gallai et al., 1993; Müller et al., 2001; Fidan et al., 2006; Perini et al., 2005). Für IL-2 berichteten zwei von drei Studien im Intervall niedrigere Werte als bei Kontrollpersonen (Shimomura et al., 1991; Perini et al., 2005), wohingegen eine Studie keine Veränderungen fand (Fidan et al., 2006). Für IL-6 berichteten Koçer und Kollegen (2009) bei Patienten mit Chronischer Migräne höhere Werte als bei gesunden Kontrollpersonen. Eine weitere Studie berichtete ebenfalls erhöhte IL-6-Werte bei Patienten als bei Kontrollen im migränefreien Intervall (Fidan et al., 2006). Andere Autoren dagegen konnten keine signifikanten interiktalen Unterschiede finden (Müller et al., 2001; Empl et al., 2003; Perini et al., 2005). Für IL-10 wurden bisher ebenfalls keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen gemessen (Fidan et al., 2006; Perini et al., 2005), allerdings berichteten Munno und Kollegen (2001) eine Verringerung der IL-10-Konzentrationen sowie einen Anstieg von IL-4 nach Sumatriptangabe. Erhöhte IL-4-Werte im Intervall wurden von Munno und Kollegen in einer früheren Studie berichtet (1998). Auch in der hier vorliegenden Studie konnten niedrigere IL-10-Werte und signifikant erhöhte IL-4-Werte bei Patientinnen nachgewiesen werden.

IL-4 wurde hier als einziges antiinflammatorisches Zytokin bei den HM vermehrt exprimiert und ist damit über seine hemmende Wirkung proinflammatorischer Zytokine wahrscheinlich an der Schmerzfreiheit der Patientinnen beteiligt (Cunha et al., 1999). Da sich alle Personen in einem vergleichbaren, schmerzfreien Zustand befanden, konnte man nach Ablehnung der Hypothese erwarten, keine Gruppenunterschiede zu finden. Trotzdem sind die proinflammatorischen Zytokinlevel der Patientinnen deutlich niedriger, und IL-4 deutlich höher ausgeprägt als bei den Kontrollpersonen. Dieses Bild legt nahe, dass bei Migränepatienten eine stärkere Regulierung des Zytokinhaushaltes stattfinden muss als bei Gesunden, um den Zustand der Schmerzfreiheit zu erhalten. Wahrscheinlich hat die jahrelange Migräneerkrankung mit wiederholten Attacken zu Veränderungen in den Schmerzregulationsmechanismen geführt. Andererseits kann den wiederholten Migräneattacken auch eine veränderte Zytokinregulierung zugrunde liegen.

In den letzten Jahren wurde vermehrt untersucht, inwiefern verschiedene für die Zytokinproduktion verantwortliche Gene an der Migräneerkrankung beteiligt sind. Bisher

wurden Polymorphismen an Genen, die an der Bildung von TNF- α , IL-1 α und IL-1 β beteiligt sind, mit Migräne ohne Aura sowie mit einem zeitigeren erstmaligen Auftreten der Migräne assoziiert (Rainero, Pinessi, Salani, Valfrè & Rivoiro, 2002; Rainero, Grimaldi, Salani, Valfrè, Rivoiro et al., 2004; Mazaheri, Hajilooi & Rafiei, 2006; Yilmaz, Özge, Erdal, Edgünlü, Çakmak & Yalin, 2010).

Die berichteten Studien sowie die eigenen gefunden Ergebnisse verstärken die Hinweise auf eine veränderte Regulierung des Zytokinhaushaltes bei Patientinnen mit Migräne. Inwieweit diese an der Migränechronifizierung beteiligt ist, kann aus den vorliegenden Daten nicht interpretiert werden. In der hier untersuchten Stichprobe unterschieden sich Patienten mit episodischer nicht von Patienten mit häufigerer Migräne, von denen einige die IHS-Kriterien für Chronische Migräne erfüllten. Wahrscheinlich sind die Veränderungen Teil der Migräneerkrankung an sich und nicht spezifisch für die Migränechronifizierung.

4.4 ZUSAMMENFASSENDER DISKUSSION UND AUSBLICK

Durch die hier berichtete multimodale Studie konnten einige neue Erkenntnisse zu den Reaktionen von Migränepatientinnen auf Bestandteile des Triggerfaktors „Negativer Affekt“ sowie dessen mögliche Rolle bei der Chronifizierung von Migräne gewonnen werden.

Die Untersuchung des Aufmerksamkeitsverhaltens ergab Hinweise auf möglicherweise dysfunktionales Vermeidungsverhalten sozialen Triggern gegenüber. Diese Hinweise wurden gestützt durch den Befund, dass Patientinnen mit häufiger Migräne in stressigen Situationen weniger auseinandersetzen als vermeidende Coping-Strategien einsetzen. Bereits Martin (2010) betonte die Rolle, die gelerntes Vermeidungsverhalten bei der Kopfschmerzchronifizierung spielen könnte. Der hier berichtete Befund kann als eine erste experimentelle Annäherung an die Existenz eines automatisierten Vermeidungsverhaltens emotionalen Triggerfaktoren gegenüber betrachtet werden. Da dieses Verhalten hier nur bei Patientinnen mit mehr als 12 Kopfschmerztagen auftrat, kann davon ausgegangen werden, dass es eine Rolle bei der Migränechronifizierung spielt. Weitere Untersuchungen mit a) anderen Paradigmen und b) anderen triggerrelevanten Reizen sollten hier ansetzen, um das Ausmaß und die Funktionalität/ Dysfunktionalität dieses Vermeidungsverhaltens zu prüfen.

Die Untersuchung des Faktors „psychosozialer Stress“ ergab verschiedene teilweise unerwartete Ergebnisse. Es konnte kein Hinweis auf eine zentrale Sensibilisierung bei Migränepatientinnen gefunden werden, die sich in niedrigeren Druckschmerzschwellen gezeigt hätte. Die ausbleibenden Veränderungen der Druckschmerzschwellen bei den Migränegruppen im Gegensatz zur Kontrollgruppe in Reaktion auf die Stressaufgabe liefern einen Hinweis auf eine veränderte Stressreaktion im Zusammenhang mit Migräne. Die erwartete Kortisolreaktion auf die Stressaufgabe konnte allerdings nicht gefunden werden, was wahrscheinlich methodische Gründe hat und mit anderen Paradigmen näher untersucht werden sollte. Jedoch wiesen die Patientinnen mit häufiger Migräne deutlich niedrigere Gesamtkortisolwerte auf als die Patientinnen mit episodischer Migräne bzw. die Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis wird als Hinweis auf eine veränderte Funktionsweise der HNN-Achse betrachtet, wahrscheinlich im Sinne eines Hypokortisolismus bzw. einer verminderten Reaktionsfähigkeit der HNN-Achse auf Stress. Eine solche würde eine adäquate Stressreaktion verhindern und womöglich zu einer Vulnerabilität für stressinduzierte Migräneattacken beitragen. Eine veränderte Funktion der HNN-Achse hätte zudem Auswirkungen auf die Regulierung des Immunsystems und damit des Zytokinhaushaltes.

Hinweise auf diese Veränderungen wurden bei der Untersuchung pro- und antiinflammatorischer Zytokine gefunden. Hier fanden sich deutliche Unterschiede zwischen Migränepatientinnen und Kontrollpersonen, aber nicht zwischen den beiden Migränegruppen. Die mRNA proinflammatorischer Zytokine war bei Patientinnen im schmerzfreien Intervall deutlich niedriger exprimiert, wahrscheinlich mit einer Überexpression von IL-4 zusammenhängend. Die Unterschiede zwischen Migränegruppen und Kontrollpersonen weisen auf eine Überregulierung des Zytokinhaushaltes der Patienten im Migränefreien Intervall hin.

Weitere Untersuchungen sollten den Zusammenhang zwischen HNN-Achsen-Aktivität und Zytokin-Regulation bei Migränepatienten näher betrachten. Dafür müssten auch die stressbedingten Veränderungen im Zytokinhaushalt der Patienten weiter untersucht werden. Auch wäre die vergleichende Untersuchung jüngerer und älterer Migränepatienten von Vorteil, um Alterseffekte zu ermitteln und festzustellen, welche Veränderungen der Migräneerkrankung zugrunde liegen und welche Veränderungen sich erst mit wiederholten Migräneattacken ergeben.

Die hier gefundenen Ergebnisse spiegeln einmal mehr die Komplexität der Migräneerkrankung wieder. Es wurde auch hier wieder deutlich, dass ganz verschiedene Komponenten sowohl biologischer als auch psychologischer Natur eine Rolle bei der Migränechronifizierung aber auch beim Umgang der Patienten mit der Erkrankung spielen. Daher sollte auch in der Therapie von Migräne und Chronischer Migräne sowie in der präventiven Behandlung auf die Komplexität der Erkrankung eingegangen werden.

5 LITERATURVERZEICHNIS

Abbas, A.K. & Lichtman, A.H. (2003). Cytokines. In: Malley, J. (Hrsg.), *Cellular and molecular immunology*. Elsevier Science: Philadelphia.

Al`Absi, M., Bongard, S., Buchanan, T., Pincomb, G., Licinio, J. & Lovallo, W.R. (1997). Cardiovascular and neuroendocrine adjustment to Public speaking and mental arithmetics. *Psychophysiology*, 34, 266-275.

Andersson, G. & Haldrup, D. (2003). Personalized pain words and Stroop interference in chronic pain patients. *European Journal of Pain*, 7, 431-438.

Annovazzi, P., Colombo, B., Bernasconi, L., Schiatti, E., Comi, G. & Leocani, L. (2004). Cortical function abnormalities in migraine: neurophysiological and neuropsychological evidence from reaction times and event-related potentials to the Stroop test. *Neurological Sciences*, 25, 285-287.

Arena, J.G., Blanchard, E.B. & Andrasik, F. (1984). The role of affect in the etiology of chronic headache. *Journal of Psychosomatic Research*, 28(1), 79-86.

Arranz, L., Guayerbas, N. & De la Fuente, M. (2007). Impairment of several immune functions in anxious women. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 1-8.

Arulmani, U., Gupta, S., Van den Brink, A.M., Centurión, D., Villalón, C.M. & Saxena, P.R. (2005). Experimental migraine models and their relevance in migraine therapy. *Cephalalgia*, 26, 642-659.

Asmundson, G.J.G, Carleton, R.N. & Ekong, J. (2005a). Dot-probe evaluation of selective attentional processing of pain cues in patients with chronic headaches. *Pain*, 114(1-2), 250-256.

Asmundson, G.J.G. & Hadjistavropoulos, H.D. (2007). Is high fear of pain associated with attentional biases for pain-related or general threat? A categorical reanalysis. *Journal of Pain*, 8, 11-8.

Asmundson, G.J.G., Wright, K.D. & Hadjistavropoulos, H.G. (2005b). Hypervigilance and attentional ficedness in Chronic Musculoskeletal pain: Consistency of findings across modified Stroop and dot-probe Tasks. *The Journal of Pain*, 6 (8), 497-506.

Aurora, S.K. & Wilkinson, F. (2007). The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia*, 27, 1442-1453.

Beck, A.T., Steer, R.A. & Brown, G.K. (1996). *Beck Depression Inventory*, 2nd edn. Manual. San Antonio: The Psychological Corporation.

Beall, P.M. & Herbert, A.M. (2008). The face wins: Stronger automatic processing of affect in facial expressions than words in a modified Stroop task. *Cognition and Emotion*, 22, 1613-1642.

Berger, M., Speckmann, E.J., Pape, H.C. & Gorji, A. (2008). Spreading depression enhances human neocortical excitability in vitro. *Cephalalgia*, 28, 558-562.

Bernardy, K., Lehmann, K., Einsle, F., Goßrau, G., Michel, S. & Köllner, V. (2007). Prädiktoren der Anfallshäufigkeit bei Patienten mit Migräne. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 57, 281-288.

Bigal, M.E. & Lipton, R.B. (2008). Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*, 48, 7-15.

Bigal, M.E., Rapoport, A.M., Sheftell, F.D., Tepper, S.J. & Lipton, R.B. (2005). Chronic migraine is an earlier stage of transformed migraine in adults. *Neurology*, 65, 1556-1561.

Bigal, M.E., Serrano, D., Buse, D., Scher, A., Stewart, W.F. & Lipton, R.B. (2008). Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache*, 48, 1157-1168.

Bø, S.H., Davidsen, E.M., Gulbrandsen, P., Dietrichs, E., Bovim, G. & Stovner, L.J. (2008). Cerebrospinal fluid cytokine levels in migraine, tension-type headache and cervicogenic headache. *Cephalalgia*, 29, 365-372.

Boardmann, H.F., Thomas, E., Millson, D.S. & Croft, P.R. (2005). Psychological, Sleep, Lifestyle, and Comorbid Associations with headache. *Headache*, 45, 657-669.

Bodnar, R.J. & Klein, G.E. (2006). Endogenous opiates and behavior: 2005. *Peptides*, 27, 3391-3478.

Bolay, H., Reuter, U., Dunn, A.K., Huang, Z., Boas, D.A. & Moskowitz, M.A. (2002). Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine*, 8(2), 136-142.

Boucein, W. & Wendt-Suhl, G. (1980). An experimental investigation of elements involved in the anticipation of Public speaking. *Archiv für Psychologie*, 133, 149-156.

Bruno, P.P., Carpino, F., Carpino, G. & Zicari, A. (2007). An overview on immune system and migraine. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 11, 245-248.

Burstein, R. & Jakubowski, M. (2005). Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *The Journal of Comparative Neurology*, 493, 9-14.

Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B.J. & Bajwa, Z.H. (2000). An association between migraine and cutaneous allodynia. *Annals of Neurology*, 47(5), 614-624.

Busch, V., Frese, A. & Bartsch, T. (2004). Der trigeminozervikale Komplex: Integration peripherer und zentraler Mechanismen in primären Kopfschmerzsyndromen. *Schmerz*, 18(5), 404-410.

Bustin, S.A. (2000). Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays. *Journal of Molecular Endocrinology*, 25, 169-193.

Butler, R.K. & Finn, D.P. (2009). Stress-induced analgesia. *Progress in Neurobiology*, 88, 184-202.

Caceres, C. & Burns, J.W. (1997). Cardiovascular reactivity to psychological stress may enhance subsequent pain sensitivity. *Pain*, 69, 237-244.

Cady, R., Farmer, K., Dexter, J. & Schreiber, C. (2005). Cosensitization of pain and psychiatric comorbidity in chronic daily headache. *Current Pain and Headache Reports*, 9, 47-52.

Cathcart, S; Petkov, J; Pritchard, D. Effects of induced stress on experimental pain sensitivity in chronic tension-type headache sufferers. *European Journal of Neurology*. 15, 552-558.

Chabriat, H., Danchot, J., Michel, P., Joire, J.E. & Henry, P. (1997). Precipitating factors in migraineurs: a reappraisal in a national control- matched survey. *Cephalalgia*, 17, 318-319.

Chen, T.C. & Leviton, A. (1990). Asthma and eczema in children born to women with migraine. *Archives of Neurology*, 47, 1227-1230.

Colson, N.J., Fernandez, F., Lea, R.A. & Griffiths, L.R. (2007). The search for migraine genes: an overview of current knowledge. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64, 331-334.

Constantine, R., McNally, R.J. & Hornig, C.D. (2001). Snake fear and the pictorial emotional Stroop paradigm. *Cognitive Therapy and Research*, 25, 757-764.

Coons, M.J., Hadjistavropoulos, H.D. & Asmundson, G.J. (2004). Factor structure and psychometric properties of the Pain Anxiety Symptoms Scale-20 in a community physiotherapy clinic sample. *European Journal of Pain*, 8, 511-516.

Coppola, G., Pierelli, F. & Schoenen, J. (2007). Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia*, 27, 1429-1439.

Covelli, V., Maffione, A.B., Munno, I. & Jirillo, E. (1990). Alterations of non-specific immunity in patients with common migraine. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 4, 9-15.

Covelli, V., Massari, F., Conrotto, L., D'Andrea, L., Maffione, A.B., Jirillo, E. & Buscaino, G.A. (1993). Demonstration of an elevated frequency of infectious events in patients with migraine without aura: a correlation with their altered immune status. *Journal of Immunology and Immunopharmacology*, 13, 173-175.

Covelli, V., Munno, I., Pellegrino, N.M., Altamura, M., Decandia, P., Marcuccio, C., Di-Venere, A. & Jirillo E. (1991). Are TNF-alpha and IL-1beta relevant in the pathogenesis of migraine without aura? *Acta Neurologica di Napoli*, 13, 205-211.

Crombez, G., Hermans, D. & Adriaensen, H. (2000). The emotional stroop task and chronic pain: what is threatening for chronic pain sufferers? *European Journal of Pain*, 4, 37-44.

Cunha, F.Q., Poole, S., Lorenzetti, B.B., Veiga, F.H. & Ferreira, S.H. (1999). Cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia limited by interleukin-4. *British Journal of Pharmacology*, 126, 45-50.

de Tommaso, M., Valeriani, M., Guido, M., Libro, G., Specchio, L.M., Tonali, P. & Puca, F. (2003). Abnormal brain processing of cutaneous pain in patients with chronic migraine. *Pain*, 101, 25-32.

de Vries, B., Frants, R.R., Ferrari, M.D. & van den Maagdenberg, A.M.J.M. (2009). Molecular genetics of migraine. *Human Genetics*, 126, 115-132.

de Vries, B., Haan, J., Frants, R.R., van den Maagdenberg, A.M.J.M. & Ferrari, M.D. (2006). Genetic biomarkers for migraine. *Headache*, 46, 1059-1068.

Dehghani, M., Sharpe, L. & Nicholas, M.K. (2003). Selective attention to pain-related information in chronic musculoskeletal pain patients. *Pain*, 105, 37-46.

Dickerson, S.S. & Kemeny, M.E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130, 355-391.

Diener, H.-C., Katsarava, Z. & Limmroth, V. (2008). Aktuelle Diagnostik und Therapie der Migräne. *Schmerz*, 22, 51-60.

Elwan, O., Abdella, M., el Bayad, A.B. & Hamdy, S. (1991). Hormonal changes in headache patients. *Journal of Neurological Sciences*, 106, 75-81.

Empl, M., Förderreuther, S., Schwarz, M., Müller, N. & Straube, A. (2003). Soluble interleukin-2 receptors increase during the active periods in cluster headache. *Headache*, 43, 63-68.

Empl, M. & Straube, A. (2001). Immunsystem und primäre Kopfschmerzsyndrome. *Anaesthesist*, 50, 783-791.

Empl, M., Sostak, P., Breckner, M., Riedel, M., Müller, N., Gruber, R., Förderreuther, S. & Straube, A. (1999). T-cell subsets and expression of integrins in peripheral blood of patients with migraine. *Cephalalgia*, 19, 713-717.

Empl, M., Sostak, P., Riedel, M., Schwarz, M., Müller, N., Förderreuther, S. & Straube, A. (2003). Decreased sTNF-RI in migraine patients? *Cephalalgia*, 23, 55-58.

Erdmann, G. & Voigt, K.-H. (1995). Vegetative und endokrine Reaktionen im Paradigma "Öffentliches Sprechen": Was indizieren sie? In G. Debus, G. Erdmann & K.W. Kallus, *Biopsychologie von Stress und emotionalen Reaktionen* (S. 113-128). Göttingen: Hogrefe, Verlag für Psychologie.

Erdmann, G., Jahnke, W. & Bisping, R. (1984). Wirkungen und Vergleich der Wirkungen von vier experimentellen Belastungssituationen. *Zeitschrift für experimentelle und angewandte Psychologie*, 31, 521-543.

Evers, S., May, A., Fritsche, G., Kropp, P., Lampl, C., Limmroth, V., Malzacher, V., Sandor, P., Straube, A. & Diener, H.-C. (2008). Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenheilkunde*, 10, 933-949.

Fanciullacci, M. & de Cesaris, F. (2005). Preventing chronicity of migraine. *Journal of Headache and Pain*, 6, 331-333.

Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39, 175-191.

Ferrari, A., Leone, S., Vergoni, A.V., Bertolini, A., Sances, G., Coccia, C.P.R., Ottani, A., Pinetti, D. & Sternieri, E. (2007). Similarities and differences between chronic migraine and episodic migraine. *Headache*, 47, 65-72.

Ferrari, M.D., Roon, K.I., Lipton, R.B. & Goadsby, P.J. (2001). Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*, 358, 1668–1675.

Fidan, I., Yüksel, S., Ýmir, T., Irkeç, C. & Aksakal, F.N. (2006). The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. *Journal of Neuroimmunology*, 171, 184-188.

Fleige, S., Walf, V., Huch, S., Prgomet, C., Sehm, J. & Pfaffl, M.W. (2006). Comparison of relative mRNA quantification models and the impact of RNA integrity in quantitative real-time RT-PCR. *Biotechnology Letter*, 28, 1601-1613.

Fox, E., Lester, V., Russo, R., Bowles, R.J., Pichler, A. & Dutton, K. (2000). Facial expressions of emotion: Are angry faces detected more efficiently? *Cognition and Emotion*, 14, 61-92.

Franke, G.H. (1995). SCL-90-R. *Die Symptom-Checkliste von Derogatis – Deutsche Version*. Göttingen: Beltz Test.

Fukuoka, H., Kawatani, M., Hisamitsu, T. & Takeshige, C. (1994). Cutaneous hyperalgesia induced by peripheral injection of interleukin-1 beta in the rat. *Brain Research*, 657, 133-140.

Gallai, V., Sarchielli, P., Trequattrini, A. & Paciaroni, M. (1993). Monocyte chemotactic and phagocytic responses in migraine and tension-type headache patients. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 14 (2), 153-164.

Gerritsen, W., Heijnen, C.J., Wiegant, V.M., Bermond, B. & Frijda, N.H. (1996). Experimental social fear: immunological, hormonal and autonomic concomitants. *Psychosomatic Medicine*, 58, 273-286.

Gunel, M.K. & Akkaya, F.Y. (2008). Are migraineur women really more vulnerable to stress and less able to cope? *BMC Health Services Research*, 8, 211.

Gruol, D.L. & Nelson, T.E. (1997). Physiological and pathological roles of interleukin-6 in the central nervous system. *Molecular Neurobiology*, 15, 307-339.

Hamelsky, S.W. & Lipton, R.B. (2006). Psychiatric comorbidity of migraine. *Headache*, 46, 1327-1333.

Hamilton, V. (1975). Socialization anxiety and information processing: A capacity model of anxiety-induced performance deficits. In: I.G. Sarason & C.D. Spielberger (Hrsg.), *Stress and anxiety*, Washington, DC: Hemisphere.

Hargreaves, R. (2007). New migraine and pain research. *Headache*, 47, S26-S43.

Harpole, L., Samsa, G., Matchar, D.B., Silberstein, S.D., Blumenfeld, A. & Jurgelski, A. (2005). Burden of illness and satisfaction with care among patients with headache seen in a primary care setting. *Headache*, *45*, 1048-1055.

Harris, C.R. & Pashler, H. (2004). Attention and the processing of emotional words and names: Not so special after all. *Psychological Science*, *15*, 171-178.

Hassinger, H.J., Semenchuk, E.M. & O'Brien, W.H. (1999). Appraisal and coping responses to pain and stress in migraine headache sufferers. *Journal of Behavioral Medicine*, *22*, 327-340.

Hauge, A., Kirchmann, M. & Olesen, J. (2009). Trigger factors in migraine with aura. *Cephalalgia* [doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01930.x].

Hautzinger, M., Keller, F. & Kühner, C. (2006). *Das Beck-Depressionsinventar II. Deutsche Bearbeitung und Handbuch zum BDI-II*. Frankfurt a. M.: Harcourt Test Services.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (2004). The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. *Cephalalgia*, *24*, 9-160.

Heim, C., Ehlert, U. & Hellhammer, D.H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, *25*, 1-35.

Hellhammer, D.H. & Wade, S. (1993). Endocrine correlates of stress vulnerability. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *60*, 8-17.

Holroyd, K.A., Stensland, M., Lipchik, G.L., Hill, K.R., O'Donnell, F. & Cordingly, G. (2000). Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. *Headache*, *40*, 3-16.

Houle, T. & Nash, J.M. (2008). Stress and headache chronification. *Headache*, *48*, 40-44.

Humphrey, P.P.A., Feniuk, W., Perren, M., Oxfor, A.W. & Brittain, A.T. (1989). Sumatriptan succinate. *Drugs of the Future*, *14*, 35-39

International Headache Society (2004). The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*, *24*, 1-160.

Jahnke, W., Erdmann, G. & Kallus, W. (1985). *Stressverarbeitungsfragebogen (SVF)*. Göttingen: Hogrefe.

Jahnke, E.A., Holroyd, K.A. & Romanek, K. (2004). Depression increases onset of tension-type headache following laboratory stress. *Pain*, *111*, 230-238.

Junger, H. & Sorkin, L.S. (2000). Nociceptive and inflammatory effects of subcutaneous TNF-alpha. *Pain*, 85, 145-151.

Kajantie, E. & Phillips, D.I.W. (2006). The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 151-178.

Katsarava, Z., Schneeweiss, S., Kurth, T., Kroener, U., Fritsche, G., Eikermann, A., Diener, H.-C. & Limmroth, V. (2004). Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*, 62, 788-790.

Kavuk, I., Weimar, C., Kim, B.T., Gueneyli, G., Araz, M., Klieser, E., Limmroth, V., Diener, H.C., Katsarava, Z. (2006). One-year prevalence and socio-cultural aspects of chronic headache in Turkish immigrants and German natives. *Cephalalgia*, 26, 1177-1181.

Kawasaki, Y., Zhang, L., Cheng, J.-K. & Ji, R.-R. (2008). Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1b, Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor-a in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *The Journal of Neuroscience*, 14, 5189-5194.

Kelman, L. (2007). The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*, 27, 394-402.

Kemper, R.H.A., Meijler, W.J., Korf, J. & Ter Horst, G.J. (2001). Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. *Cephalalgia*, 21, 549-557.

Khatibi, A., Dehghani, M., Sharpe, L., Asmundson, G.J. & Pouretmad, H. (2009). Selective attention towards painful faces among chronic pain patients: evidence from a modified version of the dot-probe. *Pain*, 142, 42-47.

Kindt, M. & Brosschot, J.F. (1997). Phobia-related cognitive bias for pictorial and linguistic stimuli. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 644-648.

Kirschbaum, C., Pirke, K.M., Hellhammer, D.H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'-a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28, 76-81.

Knight, Y.E. & Goadsby, P.J. (2001). The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neuroscience*, 106, 793-800.

Koçer, A., Memişoğulları, R., Domaç, F.M., İlhan, A., Koçer, E., Okuyucu, Ş., Özdemir, B. & Yüksel, H. (2009). IL-6 levels in migraine patients receiving topiramate. *Pain Practice*, 9, 375-379.

Köhler, T. & Haimerl, C. (1990). Daily stress as a trigger of migraine attacks: results of thirteen single-subject studies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58, 870-872.

Kraus, J., Börner, C., Giannini, E., Hickfang, K., Braun, H., Mayer, P., Hoehe, M.R., Ambrosch, A., König, W. & Holtt, V. (2001). Regulation of μ -opioid receptor gene transcription by interleukin-4 and influence of an allelic variation within a STAT6 transcription factor binding site. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 43901-43908.

Kröner-Herwig, B., Fritsche, G. & Brauer, H. (1993). The physiological stress response and the role of cognitive coping in migraine patients and non-headache controls. *Journal of Psychosomatic Research*, 37, 467-480.

Krohne, H.W., Egloff, B., Kohlmann, C.-W. & Tausch, A. (1996). Untersuchungen mit einer deutschen Form der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS). *Diagnostica*, 42, 139-156.

Kudielka, B.M., Hellhammer, D.H. & Kirschbaum, C. (2007). Ten years of research with the Trier Social Stress Test – Revisited. In: E. Harmon-Jones & P. Winkielman (Eds.), *Social Neuroscience: Integrating biological and psychological explanations of social behaviour* (chapter 4, pp. 56-83). New York: Guilford Press.

Kudielka, B.M., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H. & Kirschbaum, C. (2004). Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 983-992.

Kühner, C., Bürger, C., Keller, F. & Hautzinger, M. (2007). Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Nervenarzt*, 78, 651-656.

Lambert, G.A. & Zagami, A.S. (2008). The mode of action of migraine triggers: a hypothesis. *Headache*, 49, 253-275.

Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C.D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung*. Weinheim: Beltz Test GmbH.

Lavy, E., van Oppen, P. & van den Hout, M. (1994). Selective processing of emotional information in obsessive compulsive disorder. *Behavior Research and Therapy*, 32, 243-246.

Leistad, R.B., Sand, T., Westgaard, R.H., Nilsen, K.B. & Stovner, L.J. (2006). Stress-induced pain and muscle activity in patients with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*, 26, 64-73.

Leistad, R.B., Stovner, L.J., White, L.R., Nilsen, K.B., Westgaard, R.H. & Sand, T. (2007). Noradrenaline and cortisol changes in response to low-grade cognitive stress differ in migraine and tension-type headache. *Journal of Headache and Pain*, 8, 157-166.

Leviton, A. (1984). To what extent does food sensitivity contribute to headache recurrence? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 26, 542-545.

Lioffi, C., Schoth, D.E., Bradley, B.P. & Mogg, K. (2009). Time-course of attentional bias for pain-related cues in chronic daily headache sufferers. *European Journal of Pain*, 13, 963-969.

Lipton, R.B. & Bigal, M.E. (2005). Migraine: Epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache*, 45, S3-S13.

Livak, K.J. & Schmittgen, T.D. (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) method. *Methods*, 25, 402-408.

Logan, H., Lutgendorf, S., Rainville, P., Sheffield, D., Iverson, K. & Lubaroff, D., (2001). Effects of Stress and Relaxation on Capsaicin-Induced Pain. *The Journal of Pain*, 2, 160-170.

Lundqvist, D., Flykt, A. & Öhman, A. (1998). *The Karolinska Directed Emotional Faces - KDEF*, CD ROM from Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institutet, ISBN 91-630-7164-9.

MacLeod, C.M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin*, 109, 163-203.

Mansell, W., Clark, D.M., Ehlers, A. & Chen, Y.P. (1999). Social anxiety and attention away from emotional faces. *Cognition and Emotion*, 13, 673-690.

Marchand, F., Perretti, M. & McMahon, S.B. (2005). Role of the immune system in chronic pain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6, 521-532.

Martin, P.R. (2010). Managing headache triggers: think 'coping' not 'avoidance'. *Cephalalgia*, [doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01989.x].

Martin, P.R., Lae, L. & Reece, J. (2007). Stress as a trigger for headaches: Relationship between exposure and sensitivity. *Anxiety, Stress and Coping*, 20, 393-407.

Martin, P.R. & MacLeod, C. (2009). Behavioral management of headache triggers: Avoidance of triggers is an inadequate strategy. *Clinical Psychology Review*, 29, 483-495.

Martin, P.R., Milech, D. & Nathan, P.R. (1993). Towards a functional model of chronic headaches. *Headache*, 33, 461-470.

Martin, P.R., Nathan, P.R., Milech, D. & Van Keppel, M. (1988). The relationship between headaches and mood. *Behaviour Research and Therapy*, 26, 353-356.

Martin, P.R. & Seneviratne, H.M. (1997). Effects of food deprivation and a stressor on head pain. *Health Psychology*, 16, 310-318.

Martin, P.R., Todd, J. & Reece, J. (2005). Effects of noise and a stressor on head pain. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 45, 1353-1364.

Mathews, A. & MacLeod, C. (1985). Selective processing of threat cues in anxiety states. *Behavioral Research and Therapy*, 23, 563-569.

Mazaheri, S., Hajilooi, M. & Rafiei, A. (2006). The G-308A promoter variant of the tumor necrosis factor-alpha gene is associated with migraine without aura. *Journal of Neurology*, 253, 1589-1593.

McNally, R.J., Riemann, B.C., Louro, C.E., Lukach, B.M. & Kim, E. (1992). Cognitive processing of emotional information in panic disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 30, 143-149.

Meyer, T.J., Miller, M.L., Metzger, R.L. & Borkovec, T.D. (1990). Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behaviour Research and Therapy*, 28, 487-495.

Michelotti, A., Farella, M., Tedesco, A., Cimino, R. & Martina, R. (2000). Changes in pressure-pain thresholds of the jaw muscles during a natural stressful condition in a group of symptom-free subjects. *Journal of Orofacial Pain*, 14, 279-285.

Mogg, K., Mathews, A. & Weinman, J. (1989). Selective processing of threat cues in anxiety states: a replication. *Behaviour Research and Therapy*, 27, 317-23.

Morley, S. (2008). Psychology of pain. *British Journal of Anaesthesia*, 101, 25-31.

Mortimer, M.J., Kay, J., Gawkrödger, D.J., Jaron, A. & Barker, D.C. (1993). The prevalence of headache and migraine in atopic children: an epidemiological study in general practice. *Headache*, 33, 427-431.

Moskowitz, M.A. (1984). The neurobiology of vascular head pain. *Annals of Neurology*, 16, 157-168.

Moskowitz, M.A. & Macfarlane, R. (1993). Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*, 5, 159-177.

Mueller, L., Gupta, A.K. & Stein, T.P. (2001). Deficiency of Tumor Necrosis Factor α in a subclass of menstrual migraineurs. *Headache*, 41, 129-137.

Mulder, E.J.C.M., Linssen, W.H.J.P. & de Geus, E.J.C. (2002). Reduced sensory anticipation in migraine. *Psychophysiology*, 39, 166-174.

Mulder, E.J., Van Baal, C., Gaist, D., Kallela, M., Kaprio, J., Svensson, D.A., Nyholt, D.R., Martin, N.G., MacGregor, A.J., Cherkas, L.F., Boomsma, D.I. & Palotie, A. (2003). Genetic and environmental influences on migraine: A twin study across six countries. *Twin Research*, 6, 422-431.

Munno, I., Centonze, V., Marinaro, M., Bassi, A., Lacedra, G., Causarano, V., Nardelli, P., Cassiano, M.A., & Albano, O. (1998). Cytokines and migraine: Increase of IL-5 and IL-4 plasma levels. *Headache*, 38, 465-467.

Munno I, Marinaro M, Bassi A, Cassiano MA, Causarano V, Centonze V. (2001). Immunological aspects in migraine: increase of IL-10 plasma levels during attacks. *Headache*, 41, 764-767.

Natoli, J., Manack, A., Dean, B., Butler, Q., Turkel, C., Stovner, L. & Lipton, R. (2009). Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*, [doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01941].

Neubauer, G. & Ujlaky, R. (2002). Migräne – Eine Krankheit und ihre Kosten. *Pharmazie Unserer Zeit*, 31, 494-497.

Nicholson, R.A., Houle, T.T., Rhudy, J.L. & Norton, P.J. (2007). Psychological risk factors in headache. *Headache*, 47, 413-426.

Obreja, O., Rathee, P.K., Lips, K.S., Distler, C. & Kress, M. (2002). IL-1 β potentiates heat-activated currents in rat sensory neurons: involvement of IL-1RI, tyrosine kinase, and protein kinase C. *FASEB Journal*, 16, 1497-1503.

Öhman, A. (1986). Face the beast and fear the face: Animal and social fears as prototypes for evolutionary analyses of emotion. *Psychophysiology*, 23, 123–145.

Oka, T., Oka, K., Hosoi, M. & Hori, T. (1995). Intracerebroventricular injection of interleukin-6 induces thermal hyperalgesia. *Brain Research*, 692, 123-128.

Patachioli, F.R., Monnazzi, P., Simeoni, S., de Filippis, S., Salvatori, E., Coloprisko, G. & Martelletti, P. (2006). Salivary Cortisol, dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEA-S) and testosterone in women with chronic migraine. *Journal of Headache and Pain*, 7, 90-94.

Peres, M.F.P., Sanchez del Rio, M., Seabra, M.L.V., Tufik, S., Abucham, J., Cipolla-Neto, J., Silberstein, S.D. & Zukerman, E. (2001). Hypothalamic involvement in chronic migraine. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *71*, 747-751.

Peres, M.F., Zukerman, E., Young, W.B. & Silberstein, S.D. (2002). Fatigue in chronic migraine patients. *Cephalalgia*, *22*, 720-724.

Perini, F., D'Andrea, G., Galloni, Elisabetta, Pignatelli, F., Billo, G., Alba, S., Bussone, G. & Toso, V. (2005). Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache*, *45*, 926-931.

Peroutka, S.J. (1997). Dopamine and migraine. *Neurology*, *49*, 650-656.

Pincus, T. & Morley, S. (2001). Cognitive-processing bias in chronic pain: a review and integration. *Psychological Bulletin*, *127*, 599-617.

Prather, A.A., Carroll, J.E., Fury, J.M., McDade, K.K., Ross, D. & Marsland, A.L. (2009). Gender differences in stimulated cytokine production following acute psychological stress. *Brain, Behavior and Immunity*, *23*, 622-628.

Pruessner, J.C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G. & Hellhammer, D.H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, *28*, 916-931.

Radat, F., Lantéri-Minet, M., Nachit-Ouinekh, F., Massiou, H., Lucas, C., Pradalier, A., Mercier, F. & El Hasnaoui, A. (2009). The GRIM2005 study of migraine consultation in France. III: Psychological features of subjects with migraine. *Cephalalgia*, *29*, 338-350.

Rainero, I., Grimaldi, L.M., Salani, G., Valfrè, W., Rivoiro, C., Savi, L. & Pinessi, L. (2004). Association between the tumor necrosis factor-alpha-308 G/A gene polymorphism and migraine. *Neurology*, *62*, 141-143.

Rainero, I., Pinessi, L., Salani, G., Valfrè, W., Rivoiro, C., Savi, L., Gentile, S., LoGiudice, R. & Grimaldi, L.M.E. (2002). A polymorphism in the Interleukin-1 α gene influences the clinical features of migraine. *Headache*, *42*, 337-340.

Rainero, I., Ferrero, M., Rubino, E., Valfrè, W., Pellegrino, M., Arvat, E., Giordano, R., Ghigo, E., Limone, P. & Pinessi, L. (2006). Endocrine function is altered in chronic migraine patients with medication-overuse. *Headache*, *46*, 597-603.

Rains, J. (2008). Chronic headache and potentially modifiable risk factors: Screening and behavioral management of sleep disorders. *Headache*, *48*, 32-39.

Radtke, A. & Neuhauser, H. (2009). Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache*, *49*, 79-89.

Rensing, L., Koch, M., Rippe, B. & Rippe, V. (2005). *Mensch im Stress: Psych e, Körper, Moleküle*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

Rhudy, J.L. & Meagher, M.W. (2001). Noise stress and human pain thresholds: divergent effects in men and women. *The Journal of Pain*, 2, 57-64.

Riemann, B.C., & McNally, R.J. (1995). Cognitive processing of personally relevant information. *Cognition and Emotion*, 9, 325–340.

Rocca, M.A., Ceccarelli, A., Falini, A., Colombo, B., Tortorella, P., Bernasconi, L., Comi, G., Scotti, G. & Filippi, M. (2006). Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke*, 37, 1765-1770.

Roelofs, J., Peters, M.L., Fassaert, T. & Vlaeyen, J.W. (2005). The role of fear of movement and injury in selective attentional processing in patients with chronic low back pain: a dot-probe evaluation. *Journal of Pain*, 6, 294-300.

Roelofs, J., Peters, M.L., Zeegers, M.P.A. & Vlaeyen, J.W.S. (2002). The modified Stroop paradigm as a measure of selective attention towards pain-related stimuli among chronic pain patients: a meta-analysis. *European Journal of Pain*, 6, 273-281.

Rozen, T. & Swidan, S.Z. (2007). Elevation of CSF Tumor Necrosis Factor α Levels in New Daily Persistent Headache and Treatment Refractory Chronic Migraine. *Headache*, 47, 1050-1055.

Russel, M.B. & Olesen, J. (1995). Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*, 311, 541-544.

Salzer, S., Stiller, C., Tacke-Pook, A., Jacobi, C. & Leibing, E. (2009). Screening for Generalized Anxiety Disorder in inpatient psychosomatic rehabilitation: pathological worry and the impact of depressive symptoms. *GMS Psychosocial Medicine*, [doi: 10.3205/psm000058].

Sánchez-del-Río, M. & Reuter, U. (2004). Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Current Opinion in Neurology*, 17, 289-293.

Sandor, P.S. (2007). Migraine excitability. *Cephalalgia*, 27, 1440-1441.

Sarchielli, P., Alberti, A., Baldi, A., Coppola, F., Rossi, C., Pierguidi, L., Floridi, A. & Calabresi, P. (2006). Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. *Headache*, 46, 200-207.

Schäfers, M. & Sorkin, L. (2008). Effect of cytokines on neuronal excitability. *Neuroscience Letters*, 437, 188-193.

Scher, A.I., Lipton, R.B. & Stewart, W. (2002). Risk factors for chronic daily headache. *Current Pain and Headache Reports*, 6, 486-491.

Scher, A.I., Lipton, R.B. & Stewart, W.F. (2003a). Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology*, 60, 1366-1368.

Scher, A.I., Midgette, L.A. & Lipton, R.B. (2008). Risk factors for headache chronification. *Headache*, 48, 16-25.

Scher, A.I., Stewart, W.F., Ricci, J.A. & Lipton, R.B. (2003b). Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*, 106, 81-89.

Schimmack, U. & Derryberry, D. (2005). Attentional interference effects of emotional pictures: threat, negativity, or arousal? *Emotion*, 5, 55-66.

Schoonman, G.G., Evers, D.J., Ballieux, B.E., de Geus, E.J., de Kloet, E.R., Terwindt, G.M., van Dijk, J.G. & Ferrari, M.D. (2007). Is stress a trigger factor for migraine? *Psychoneuroendocrinology*, 32, 532-538.

Schürks, M. & Diener, H.C. (2008). Pathophysiologie der Migräne im klinischen Kontext. *Schmerz*, 22, 523-530.

Schwarzer, R. (1993). *Stress, Angst und Handlungsregulation*, Berlin: Kohlhammer Verlag.

Scopp, A. L. (1992). Headache triggers. Part I. *Headache Quarterly*, 3, 32-38.

Selye, H. (1956). What is stress? *Metabolism*, 5, 525-530.

Selye, H. (1975). Implications of stress concept. *New York State Journal of Medicine*, 75, 2139-2145.

Shimomura, T., Araga, S., Esumi, E. & Takahashi, K. (1991). Decreased serum interleukin-2 level in patients with chronic headache. *Headache*, 31, 310-313.

Silberstein, S., Diener, H.-C., Lipton, R., Goadsby, P., Dodick, D., Bussone, G., Freitag, F., Schwalen, S., Ascher, S., Morein, J., Greenberg, S., Biondi, D. & Hulihan, J. (2008). Epidemiology, risk factors, and treatment of chronic migraine: A focus on topiramate. *Headache*, 48, 1087-1095.

Skogstrand, K., Ekelund, C.K., Thorsen, P., Vogel, I., Jacobsson, B., Nørgaard-Pedersen, B. & Hougaard, D.M. (2008). Effects of blood sample handling procedures on measurable inflammatory markers in plasma, serum and dried blood spot samples. *Journal of Immunological Methods*, 336, 78-84.

- Smith, R.S. (1992). The Cytokine theory of headache. *Medical Hypotheses*, 39, 168-174.
- Smith, J.M., Bradley, D.P., James, F.M. & Huang, C.L.-H. (2006). Physiological studies of cortical spreading depression. *Biological Reviews*, 81, 457-481.
- Smith, T.R. & Stoneman, J. (2004). Medication overuse headache from antimigraine therapy. *Drugs*, 64, 2503-2514.
- Snider, B.S., Asmundson, G.J. & Wiese, K.C. (2000). Automatic and strategic processing of threat cues in patients with chronic pain: a modified stroop evaluation. *Clinical Journal of Pain*, 16, 144-154.
- Sommer, C. & Kress, M. (2004). Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neuroscience Letters*, 361, 184-187.
- Stankewitz, A. & May, A. (2008). Kortikale Dysbalance des Migränikerhirns – Hyperexzitabilität als Folge einer Sensitisierung? *Schmerz*, 22, 17-21.
- Stewart, W.F., Lipton, R.B., Whyte, J., Dowson, A., Kolodner, K., Liberman, J.N. & Sawyer, J. (1999). An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology*, 53, 988-994.
- Stewart, W.F., Scher, A.I. & Lipton, R.B. (2001). The Frequent Headache Epidemiology study (FrHE): stressful life events and risk of chronic daily headache. *Neurology*, 56, A138-A139.
- Stöber, J. (1995). Besorgnis: Ein Vergleich dreier Inventare zur Erfassung allgemeiner Sorgen. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 16, 50-63.
- Tanriverdi, F., Karaca, Z., Unluhizarci, K. & Kelestimur, F. (2007). The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress*, 10, 13-25.
- Törnhaage, C.J. (2009). Salivary cortisol for assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Neuroimmunomodulation*, 16, 284-289.
- Tsigos, C. & Chrousos, G.P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 865-871.
- Üçeyler, N., Rogausch, J., Toyka, K.V. & Sommer, C. (2007). Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology*, 69, 42-49.

Van Hilten, J.J., Ferrari, M.D., Van der Meer, J.W., Gijsman, H.J. & Looij, B.J. (1991). Plasma interleukin-1, tumour necrosis factor and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses during migraine attacks. *Cephalalgia*, *11*, 65-67.

Vasa, R.A., Pine, D.S., Masten, C.L., Vythilingam, M., Collin, C., Charney, D.S., Neumeister, A., Mogg, K., Bradley, B.P., Bruck, M. & Monk, C.S. (2009). Effects of yohimbine and hydrocortisone on panic symptoms, autonomic responses, and attention to threat in healthy adults. *Psychopharmacology*, *204*, 445-455.

Vo, M.L.-H., Jacobs, A.M. & Conrad, M. (2006). Cross-validating the Berlin Affective Word List. *Behavior Research Methods*, *38*, 606-609.

Watson, D., Clark, L.A. & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *54*, 1063-1070.

WHO (2001). The world health report. Mental Gealth: New Understanding, New Hope. <http://www.who.int/whr2001/>.

Wiendels, N.J., Neven, A.K., Rosendaal, F.R., Spinhoven, P., Zitman, F.G., Assendelft, W.J.J. & Ferrari, M.D. (2006). Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia*, *26*, 1434-1442.

Williams, J.M., Mathews, A. & MacLeod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychological Bulletin*, *120*, 3-24.

Williams, J.M.G., Watts, F.N., MacLeod, C. & Mathews, A. (1997). *Cognitive psychology and emotional disorders* (2nd Edn.). Wiley: New York.

Winer, J., Jung, C.K., Shackel, I. & Williams, P.M. (1999). Development and validation of real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction for monitoring gene expression in cardiac myocytes in vitro. *Analytical Biochemistry*, *270*, 41-49.

Wöber, C., Brannath, W., Schmidt, K., Kapitan, M., Rudel, E., Wessely, P. & Wöber-Bingöl, C. (2007). Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. *Cephalalgia*, *27*, 304-314.

Yilmaz, I.A., Özge, A., Erdal, M.E., Edgünlü, T.G., Cakmak, S.E. & Yalin, O.O. (2010). Cytokine polymorphism in patients with migraine: Some suggestive clues of migraine and inflammation. *Pain Medicine*, [doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00791].

Zelman, D.C., Howland, E.W., Nichols, S.N. & Cleeland, C.S. (1991). The effects of induced mood on laboratory pain. *Pain*, *46*, 105-111.

6 ANHANG

Inhaltsverzeichnis des Anhangs

A1: Studieninformation Patientinnen

A2: Studieninformation Kontrollprobanden

A3: Einwilligungserklärung Patientinnen

A4: Einwilligungserklärung Kontrollprobanden

A5: Fragebogen Positive und Negative Affekt Skala – PANAS

A6: Fragebogen Migraine Disability Assessment Scale – MIDAS

A7: Fragebogen Revidiertes Beck Depressions Inventar – BDI-II

A8: Fragebogen Penn State Worry Questionnaire – PSWQ

A9: Fragebogen State Trait Angst Inventar – STAI-T

A10: Fragebogen Symptom-Checkliste – SCL-90-R

A11: Stressverarbeitungsfragebogen – SVF

Affidavit – Eidesstattliche Erklärung

Danksagung

Lebenslauf

A1: Studieninformation Patientinnen

Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Neurologische Klinik und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. K. Toyka

Dipl.-Psych. Anne-Katrin Puschmann

Neurologische Klinik und Poliklinik · Josef-Schneider-Str. 11 · 97080 Würzburg



Information für Patienten

Studie: Chronische Migräne, Stress und Emotionen: Neurobiologische, neuroimmunologische und psychologische Faktoren

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie leiden an einer Erkrankung, die mit starken Kopfschmerzen und anderen Symptomen einhergeht. Möglicherweise werden diese Symptome durch eine Störung der Verarbeitung verschiedener Reize aus der Umwelt, vor allem von Schmerzreizen und Stress, beeinflusst.

Ziel dieser Untersuchung ist es, herauszufinden, auf welche Art und Weise verschiedene an der Schmerzverarbeitung beteiligte Entzündungsstoffe (Zytokine) und Botenstoffe (Endorphine, Serotonin) sowie psychologische Faktoren (z.B. Stress, Ärger und Angst) die Entstehung und Verschlimmerung von Migräne beeinflussen. Die genannten Stoffe sind Botenstoffe des Immunsystems bzw. des Körpers, und ein Zusammenhang mit Schmerz ist bekannt. Mit Ihren Proben werden wir die Fähigkeit Ihres Blutes untersuchen, Zytokine und andere Stoffe zu bilden, die die Schmerzempfindung beeinflussen könnten. Außerdem möchten wir die Blutprobe auf das Vorhandensein und die Zusammensetzung bestimmter Gene untersuchen, die für die Bildung dieser Stoffe verantwortlich sind.

Es wird eine ausführliche Anamnese Ihrer Krankengeschichte sowie Ihrer Medikamenteneinnahme stattfinden. Zur Untersuchung der Botenstoffe und Entzündungsstoffe werden Ihnen eine Blutprobe aus einer Armvene sowie vier Speichelproben abgenommen. Des Weiteren werden psychologische Experimente durchgeführt. Dabei handelt es sich um zwei Reaktionszeitexperimente, um eine kurze Rede und eine mathematische Aufgabe, bei der schnelles Kopfrechnen gefordert ist. Die Rede und das Kopfrechnen werden mit einer Kamera aufgezeichnet. Weiterhin werden zwei kurze, ungefährliche Testungen Ihrer Druckschmerzschwelle stattfinden. Zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten werden Sie gebeten, verschiedene Fragebögen zur Verarbeitung von Stress und Schmerzen sowie zu Ängsten und depressiven Verstimmungen auszufüllen.

Die Untersucher verpflichten sich, aus dem gewonnenen Material keine weiteren als die genannten Untersuchungen durchzuführen. Die Patientendaten werden nur in anonymisierter Form weiterverarbeitet, alle geltenden Datenschutzbestimmungen werden berücksichtigt und die Schweigepflicht der Untersucher wird eingehalten. Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit ohne die Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen.

Für Ihre Mitarbeit danken wir Ihnen recht herzlich.

Neurologische Klinik
und Poliklinik
Josef-Schneider-Str. 11 · Haus B1
97080 Würzburg

Tel.: (09 31) 2 01 – 2 46 21 (Pforte)
Fax: (09 31) 2 01 – 2 36 97
www.klinik.uni-wuerzburg.de/neurologie



Die Klinik ist mit Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Grombühl), Haltestelle Robert-Koch-Str. (Uniklinikum B und C), zu erreichen.

A2: Studieninformation Kontrollprobanden

Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Neurologische Klinik und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. K. Toyka

Prof. Dr. Claudia Sommer, Ltd. Oberärztin

Neurologische Klinik und Poliklinik · Josef-Schneider-Str. 11 · 97080 Würzburg



Information für Probanden

Studie: Chronische Migräne, Stress und Emotionen: Neurobiologische, neuroimmunologische und psychologische Faktoren

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

Sie nehmen als ProbandIn in der Kontrollgruppe an der oben genannten Studie teil.

Mit dieser Studie wollen wir mehr darüber erfahren, wie es zu einer Chronifizierung der Kopfschmerzkrankung Migräne kommen kann. Dabei soll der Einfluss verschiedener Stoffe im Blut, wie Entzündungsstoffe (Zytokine), und andere Botenstoffe (Endorphine, Serotonin) sowie psychologischer Faktoren (z.B. Umgang mit Stress oder Ärger) untersucht werden, die möglicherweise an der Chronifizierung von Migräne beteiligt sind. Außerdem sollen die für die Bildung der oben genannten Stoffe verantwortlichen Gene auf mögliche Veränderungen hin untersucht werden.

Zur Untersuchung der Botenstoffe und Entzündungsstoffe werden Ihnen eine Blutprobe aus einer Armvene sowie vier Speichelproben abgenommen. Des Weiteren werden psychologische Experimente durchgeführt. Dabei handelt es sich um zwei Reaktionszeitexperimente am PC, eine kurze Rede und eine mathematische Aufgabe, bei der schnelles Kopfrechnen gefordert ist. Die Rede und das Kopfrechnen werden mit einer Kamera aufgezeichnet. Weiterhin werden zwei kurze, ungefährliche Testungen Ihrer Druckschmerzschwelle stattfinden. Zwischen den einzelnen Untersuchungsabschnitten werden Sie gebeten, verschiedene Fragebögen zur Verarbeitung von Stress und Schmerzen sowie zu Ängsten und depressiven Verstimmungen auszufüllen.

Die Untersucher verpflichten sich, aus dem gewonnenen Material keine weiteren als die genannten Untersuchungen durchzuführen. Die Probandendaten werden nur in anonymisierter Form weiterverarbeitet, alle geltenden Datenschutzbestimmungen werden berücksichtigt und die Schweigepflicht der Untersucher wird eingehalten. Ihre Zustimmung zur Teilnahme ist freiwillig und kann jederzeit ohne Nachteile und ohne die Angabe von Gründen widerrufen werden.

Für Ihre Mitarbeit danken wir Ihnen recht herzlich.

Neurologische Klinik
und Poliklinik
Josef-Schneider-Str. 11 · Haus B1
97080 Würzburg

Tel.: (09 31) 2 01 – 2 46 21 (Pforte)
Fax: (09 31) 2 01 – 2 36 97

www.klinik.uni-wuerzburg.de/neurologie



Die Klinik ist mit Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Grombühl), Haltestelle Robert-Koch-Str. (Uniklinikum B und C), zu erreichen.

A3: Einwilligungserklärung Patientinnen

Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Neurologische Klinik und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. K. Toyka

Prof. Dr. Claudia Sommer, Ltd. Oberärztin



Neurologische Klinik und Poliklinik · Josef-Schneider-Str. 11 · 97080 Würzburg

Einwilligungserklärung für Patienten

Name: _____

zur Teilnahme am Forschungsprojekt:

Migräne, Stress und Emotionen: Neurobiologische, neuroimmunologische und psychologische Faktoren

Ich bin durch Frau über Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite der o. g. Untersuchung ausführlich und verständlich aufgeklärt worden.

Eine schriftliche Patienteninformation habe ich erhalten, gelesen und verstanden.

Meine Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Ich kann diese Einwilligung jederzeit widerrufen, ohne Angabe von Gründen.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten im Zusammenhang mit dieser Untersuchung gespeichert, verarbeitet und in anonymisierter Form weitergegeben werden. Dabei werden die Bestimmungen des geltenden Datenschutzes und Schweigepflicht der Untersucher eingehalten.

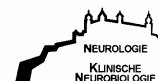
Ich erkläre mich bereit, an der Untersuchung teilzunehmen.

(Datum, Name, Unterschrift Patientin)

(Datum, Name, Unterschrift Untersucherin)

Neurologische Klinik
und Poliklinik
Josef-Schneider-Str. 11 · Haus B1
97080 Würzburg

Tel.: (09 31) 2 01 – 2 46 21 (Pforte)
Fax: (09 31) 2 01 – 2 36 97
www.klinik.uni-wuerzburg.de/neurologie



Die Klinik ist mit Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Grombühl), Haltestelle Robert-Koch-Str. (Uniklinikum B und C), zu erreichen.

A4: Einwilligungserklärung Kontrollprobanden

Universitätsklinikum Würzburg	
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität	
Neurologische Klinik und Poliklinik	
Direktor: Prof. Dr. K. Toyka	
Prof. Dr. Claudia Sommer, Ltd. Oberärztin	
<small>Neurologische Klinik und Poliklinik · Josef-Schneider-Str. 11 · 97080 Würzburg</small>	
Einwilligungserklärung für Probanden	
Name: _____	
zur Teilnahme am Forschungsprojekt:	
Migräne, Stress und Emotionen: Neurobiologische, neuroimmunologische und psychologische Faktoren	
Ich bin durch Frau über Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite der o. g. Untersuchung ausführlich und verständlich aufgeklärt worden.	
Eine schriftliche Probandeninformation habe ich erhalten, gelesen und verstanden.	
Meine Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Ich kann diese Einwilligung jederzeit widerrufen, ohne Angabe von Gründen.	
Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten im Zusammenhang mit dieser Untersuchung gespeichert, verarbeitet und in anonymisierter Form weitergegeben werden. Dabei werden die Bestimmungen des geltenden Datenschutzes und Schweigepflicht der Untersucher eingehalten.	
Ich erkläre mich bereit, an der Untersuchung teilzunehmen.	
_____ (Datum, Name, Unterschrift ProbandIn)	
_____ (Datum, Name, Unterschrift Untersucherin)	
Neurologische Klinik und Poliklinik Josef-Schneider-Str. 11 · Haus B1 97080 Würzburg	Tel.: (09 31) 2 01 – 2 46 21 (Pforte) Fax: (09 31) 2 01 – 2 36 97 www.klinik.uni-wuerzburg.de/neurologie
Die Klinik ist mit Straßenbahn, Linie 1 und 5 (Grombühl), Haltestelle Robert-Koch-Str. (Uniklinikum B und C), zu erreichen.	

A6: Fragebogen Migraine Disability Assessment Scale – MIDAS

MIDAS	Code: _____	
<p>Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen über ALLE Kopfschmerzattacken, die Sie in den letzten drei Monaten hatten. Füllen Sie das Kästchen neben jeder Frage mit der entsprechenden Zahl aus. Schreiben Sie 0, wenn die Antwort negativ ist.</p>		
An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten sind Sie wegen Kopfschmerzen nicht zur Arbeit gegangen?	Tage	
An wie vielen Tagen war in den letzten drei Monaten Ihre Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz oder in der Schule um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 1 angaben, NICHT dazu)	Tage	
An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten konnten Sie wegen Ihrer Kopfschmerzen keine Hausarbeit verrichten?	Tage	
An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten war Ihre Leistungsfähigkeit im Haushalt um die Hälfte oder mehr eingeschränkt? (Zählen Sie die Tage, die Sie bei Frage 3 angaben, NICHT dazu)	Tage	
An wie vielen Tagen in den letzten drei Monaten haben Sie an familiären, sozialen oder Freizeitaktivitäten wegen Ihrer Kopfschmerzen nicht teilnehmen können?	Tage	
	Ergebnis: Tage	
A An wie vielen Tagen hatten Sie in den letzten drei Monaten Kopfschmerzen? (Wenn die Kopfschmerzen länger als einen Tag angehalten haben, zählen Sie jeden Tag)	Tage	
B Wie stark waren diese Kopfschmerzen? Bitte geben Sie die Schmerzintensität auf einer Skala von 0 – 10 an. (0 = keine Schmerzen, 10 = unerträgliche Schmerzen)		
Bitte zählen Sie die Tage der Fragen 1 – 5 zusammen, sobald Sie den Fragebogen vollständig ausgefüllt haben. (Die Fragen A und B bitte NICHT dazuzählen)		
Auswertung des MIDAS Fragebogens:		
Grad	Definition	Punkte
I	Wenig oder keine Beeinträchtigung	0 – 5
II	Geringe Beeinträchtigung	6 – 10
III	Mäßige Beeinträchtigung	11 – 20
IV	Schwere Beeinträchtigung	21+

A7: Fragebogen Revidiertes Beck Depressions Inventar – BDI-II

BDI II	Code _____
<p>Anleitung: Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe eine Aussage heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben (0, 1, 2 oder 3). Falls in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderung der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).</p>	
<p>1. Traurigkeit</p> <p>0 Ich bin nicht traurig. 1 Ich bin oft traurig. 2 Ich bin ständig traurig. 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte.</p> <hr/> <p>2. Pessimismus</p> <p>0 Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft. 1 Ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst. 2 Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird. 3 Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird.</p> <hr/> <p>3. Versagensgefühle</p> <p>0 Ich fühle mich nicht als Versager. 1 Ich habe häufiger Versagensgefühle. 2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge. 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.</p> <hr/> <p>4. Verlust von Freude</p> <p>0 Ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher. 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher. 2 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen. 3 Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen.</p> <hr/> <p>5. Schuldgefühle</p> <p>0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle. 1 Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen. 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle. 3 Ich habe ständig Schuldgefühle.</p>	<p>6. Bestrafungsgefühle</p> <p>0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein. 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden. 2 Ich erwarte, bestraft zu werden. 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.</p> <hr/> <p>7. Selbstablehnung</p> <p>0 Ich halte von mir genauso viel wie immer. 1 Ich habe Vertrauen in mich verloren. 2 Ich bin von mir enttäuscht. 3 Ich lehne mich völlig ab.</p> <hr/> <p>8. Selbstvorwürfe</p> <p>0 Ich kritisiere oder tadle mich nicht mehr als sonst. 1 Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst. 2 Ich kritisiere mich für alle meine Mängel. 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.</p> <hr/> <p>9. Selbstmordgedanken</p> <p>0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun. 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun. 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen. 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte.</p> <hr/> <p>10. Weinen</p> <p>0 Ich weine nicht öfter als früher. 1 Ich weine jetzt mehr als früher. 2 Ich weine beim geringsten Anlass. 3 Ich möchte gern weinen, aber ich kann nicht.</p>

<p>11. Unruhe</p> <p>0 Ich bin nicht unruhiger als sonst.</p> <p>1 Ich bin unruhiger als sonst.</p> <p>2 Ich bin so unruhig, dass es mir schwer fällt, stillzusitzen.</p> <p>3 Ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen oder etwas tun muss.</p> <hr/> <p>12. Interessenverlust</p> <p>0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren.</p> <p>1 Ich habe weniger Interesse an anderen Menschen oder an Dinge als sonst.</p> <p>2 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Dingen zum größten Teil verloren.</p> <p>3 Es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgendetwas zu interessieren.</p> <hr/> <p>13. Entschlussunfähigkeit</p> <p>0 Ich bin so entschlussfreudig wie immer.</p> <p>1 Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.</p> <p>2 Es fällt mir viel schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.</p> <p>3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.</p> <hr/> <p>14. Wertlosigkeit</p> <p>0 Ich fühle mich nicht wertlos.</p> <p>1 Ich halte mich für weniger wertvoll und nützlich als sonst.</p> <p>2 Verglichen mit anderen Menschen fühle ich mich viel weniger wert.</p> <p>3 Ich fühle mich völlig wertlos.</p> <hr/> <p>15. Energieverlust</p> <p>0 Ich habe so viel Energie wie immer.</p> <p>1 Ich habe weniger Energie als sonst.</p> <p>2 Ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe.</p> <p>3 Ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun.</p> <hr/> <p>16. Veränderungen der Schlafgewohnheiten</p> <p>0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert.</p> <p>1a Ich schlafe etwas mehr als sonst.</p> <p>1b Ich schlafe etwas weniger als sonst.</p> <p>2a Ich schlafe viel mehr als sonst.</p> <p>2b Ich schlafe viel weniger als sonst.</p> <p>3a Ich schlafe fast den ganzen Tag.</p> <p>3b Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und kann nicht mehr einschlafen.</p>	<p>17. Reizbarkeit</p> <p>0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.</p> <p>1 Ich bin reizbarer als sonst.</p> <p>2 Ich bin viel reizbarer als sonst.</p> <p>3 Ich fühle mich dauernd gereizt.</p> <hr/> <p>18. Veränderungen des Appetits</p> <p>0 Mein Appetit hat sich nicht verändert.</p> <p>1a Mein Appetit ist etwas schlechter als sonst.</p> <p>1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst.</p> <p>2a Mein Appetit ist viel schlechter als sonst.</p> <p>2b Mein Appetit ist viel größer als sonst.</p> <p>3a Ich habe überhaupt keinen Appetit.</p> <p>3b Ich habe ständig Heißhunger.</p> <hr/> <p>19. Konzentrationsschwierigkeiten</p> <p>0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.</p> <p>1 Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie sonst.</p> <p>2 Es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf irgendetwas zu konzentrieren.</p> <p>3 Ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren.</p> <hr/> <p>20. Ermüdung oder Erschöpfung</p> <p>0 Ich fühle mich nicht müde oder erschöpfter als sonst.</p> <p>1 Ich werde schneller müde oder erschöpft als sonst.</p> <p>2 Für viele Dinge, die ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder erschöpft.</p> <p>3 Ich bin so müde oder erschöpft, dass ich fast nichts mehr tun kann.</p> <hr/> <p>21. Verlust an sexuellem Interesse</p> <p>0 Mein Interesse an Sexualität hat sich in letzter Zeit nicht verändert.</p> <p>1 Ich interessiere mich weniger für Sexualität als früher.</p> <p>2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität.</p> <p>3 Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren.</p>
--	---

A8: Fragebogen Penn State Worry Questionnaire – PSWQ

PSWQ		C ode: _____				
Die folgenden Fragen beziehen sich darauf, ob und wie oft Sie sich über alltägliche Dinge Sorgen machen. Bitte lesen Sie jeden Satz durch und kreuzen Sie dann an, wie typisch diese Aussage für Sie ist.						
		überhaupt nicht typisch für mich	nur wenig typisch für mich	ziemlich typisch für mich	sehr typisch für mich	äußerst typisch für mich
1	Wenn ich nicht genug Zeit habe, alles zu erledigen, mache ich mir darüber keine Sorgen.	1	2	3	4	5
2	Meine Sorgen wachsen mir über den Kopf.	1	2	3	4	5
3	Ich neige nicht dazu, mir über Dinge Sorgen zu machen.	1	2	3	4	5
4	Viele Situationen machen mir Sorgen.	1	2	3	4	5
5	Ich weiß, ich sollte mir keine Sorgen machen, aber ich kann nichts dagegen tun.	1	2	3	4	5
6	Wenn ich unter Druck stehe, mache ich mir viel Sorgen.	1	2	3	4	5
7	Über irgendetwas mache ich mir immer Sorgen.	1	2	3	4	5
8	Mir fällt es leicht, sorgenvolle Gedanken zu vertreiben.	1	2	3	4	5
9	Sobald ich eine Aufgabe beendet habe, fange ich an, mir über all das Sorgen zu machen, was ich sonst noch tun muss.	1	2	3	4	5
10	Ich mache mir nie über etwas Sorgen.	1	2	3	4	5
11	Wenn ich in einer Angelegenheit nichts mehr tun kann, mache ich mir auch keine Sorgen mehr darüber.	1	2	3	4	5
12	Ich war schon immer jemand, der sich viel Sorgen macht.	1	2	3	4	5
13	Mir fällt auf, dass ich mir über einiges Sorgen gemacht habe.	1	2	3	4	5
14	Wenn ich erst einmal anfangen, mir Sorgen zu machen, kann ich nicht mehr damit aufhören.	1	2	3	4	5
15	Ich mache mir die ganze Zeit über Sorgen.	1	2	3	4	5
16	Ich mache mir über Vorhaben so lange Sorgen, bis sie komplett erledigt sind.	1	2	3	4	5

A9: Fragebogen State Trait Angst Inventar – STAI-T

STAI-T		Code _____			
<p>Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich im allgemeinen fühlen. Kreuzen sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich im allgemeinen fühlen.</p>		FAST NIE	MANCHMAL	OFT	FAST IMMER
		1. Ich bin vergnügt	1	2	3
2. Ich werde schnell müde	1	2	3	4	
3. Mir ist zum Weinen zumute	1	2	3	4	
4. Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten	1	2	3	4	
5. Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann	1	2	3	4	
6. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4	
7. Ich bin ruhig und gelassen	1	2	3	4	
8. Ich glaube, das mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen	1	2	3	4	
9. Ich mache mir zuviel Gedanken über unwichtige Dinge	1	2	3	4	
10. Ich bin glücklich	1	2	3	4	
11. Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen	1	2	3	4	
12. Mir fehlt es an Selbstvertrauen	1	2	3	4	
13. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4	
14. Ich mache mir Sorgen über mögliches Mißgeschick	1	2	3	4	
15. Ich fühle mich niedergeschlagen	1	2	3	4	
16. Ich bin zufrieden	1	2	3	4	
17. Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich	1	2	3	4	
18. Enttäuschungen nehme ich so schwer, dass ich sie nicht vergessen kann	1	2	3	4	
19. Ich bin ausgeglichen	1	2	3	4	
20. Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke	1	2	3	4	

A10: Fragebogen Symptom-Checkliste – SCL-90-R

<p>Code:</p> <p>Geschlecht: <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich</p> <p>Bildungsstand: <input type="checkbox"/> Haupt-/ Realschule <input type="checkbox"/> Abitur <input type="checkbox"/> derzeit Student/in</p> <p style="padding-left: 40px;">a <input type="checkbox"/> bgeschl. Studium <input type="checkbox"/> anderes</p>	<p>SCL- 90- R</p>																
<p>Sie finden auf den folgenden Seiten eine Liste von Problemen und Beschwerden, die man manchmal hat. Bitte lesen Sie jede Frage sorgfältig durch und entscheiden Sie, wie stark Sie während der vergangenen sieben Tage bis heute durch diese Beschwerden gestört oder bedrängt worden sind.</p> <p>Überlegen Sie bitte nicht erst, welche Antwort „den besten Eindruck“ machen könnte, sondern antworten Sie so, wie es für Sie persönlich zutrifft.</p> <p>Machen Sie bitte hinter jeder Frage nur ein Kreuz in das Kästchen mit der für Sie am besten zutreffenden Antwort. Streichen sie versehentliche Antworten deutlich durch und kreuzen Sie danach das richtige Kästchen an.</p> <p>Bitte beantworten Sie jede Frage!</p> <p>Beispiel:</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">überhaupt nicht</td> <td style="padding: 5px;">ein wenig</td> <td style="padding: 5px;">ziemlich</td> <td style="padding: 5px;">stark</td> <td style="padding: 5px;">sehr stark</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">0</td> <td style="padding: 5px;">1</td> <td style="padding: 5px;">2 3</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;">4</td> </tr> </table> <p>Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter ...</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 70%; padding: 5px;">Rückenschmerzen</td> <td style="width: 5%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 5%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 5%; text-align: center;">2</td> <td style="width: 5%; text-align: center;">3</td> <td style="width: 5%; text-align: center;">4</td> </tr> </table>		überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark	0	1	2 3		4	Rückenschmerzen	0	1	2	3	4
überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark													
0	1	2 3		4													
Rückenschmerzen	0	1	2	3	4												

		überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
		0	1	2	3	4
Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter ...						
1	Kopfschmerzen	0	1	2	3	4
2	Nervosität oder innerem Zittern	0	1	2	3	4
3	immer wieder auftauchenden unangenehmen Gedanken, Worten oder Ideen, die Ihnen nicht mehr aus dem Kopf gehen	0	1	2	3	4
4	Ohnmachts- oder Schwindelgefühlen	0	1	2	3	4
5	Verminderung Ihres Interesses oder Ihrer Freude an Sexualität	0	1	2	3	4
6	allzu kritischer Einstellung gegenüber anderen	0	1	2	3	4
7	der Idee, dass irgend jemand Macht über Ihre Gedanken hat	0	1	2	3	4
8	dem Gefühl, dass andere an den meisten Ihrer Schwierigkeiten schuld sind	0	1	2	3	4
9	Gedächtnisschwierigkeiten	0	1	2	3	4
10	Beunruhigung wegen Achtlosigkeit und Nachlässigkeit	0	1	2	3	4
11	dem Gefühl, leicht reizbar oder verärgert zu sein	0	1	2	3	4
12	Herz- und Brustschmerzen	0	1	2	3	4
13	Furcht vor offenen Plätzen oder auf der Straße	0	1	2	3	4
14	Energielosigkeit oder Verlangsamung in den Bewegungen oder im Denken	0	1	2	3	4
15	Gedanken, sich das Leben zu nehmen	0	1	2	3	4
16	Hören von Stimmen, die sonst keiner hört	0	1	2	3	4
17	Zittern	0	1	2	3	4
18	dem Gefühl, dass man den meisten Menschen nicht trauen kann	0	1	2	3	4
19	schlechtem Appetit	0	1	2	3	4
20	Neigung zum Weinen	0	1	2	3	4
21	Schüchternheit oder Unbeholfenheit im Umgang mit dem anderen Geschlecht	0	1	2	3	4
22	der Befürchtung, ertappt oder erwischt zu werden	0	1	2	3	4
23	plötzlichem Erschrecken ohne Grund	0	1	2	3	4
24	Gefühlsausbrüchen, gegenüber denen Sie machtlos waren	0	1	2	3	4
25	Befürchtungen, wenn Sie alleine aus dem Haus gehen	0	1	2	3	4
26	Selbstvorwürfen über bestimmte Dinge	0	1	2	3	4
27	Kreuzschmerzen	0	1	2	3	4
28	dem Gefühl, dass es Ihnen schwerfällt, etwas anzufangen	0	1	2	3	4
29	Einsamkeitsgefühlen	0	1	2	3	4
30	Schwermut	0	1	2	3	4

		überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
		0	1	2	3	4
Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter ...						
31	dem Gefühl, sich zu viele Sorgen machen zu müssen	0	1	2	3	4
32	dem Gefühl, sich für nichts zu interessieren	0	1	2	3	4
33	Furchtsamkeit	0	1	2	3	4
34	Verletzlichkeit in Gefühlsdingen	0	1	2	3	4
35	der Idee, dass andere Leute von Ihren geheimsten Gedanken wissen	0	1	2	3	4
36	dem Gefühl, dass andere Sie nicht verstehen oder teilnahmslos sind	0	1	2	3	4
37	dem Gefühl, dass die Leute unfreundlich sind oder Sie nicht leiden können	0	1	2	3	4
38	der Notwendigkeit, alles sehr langsam zu tun, um sicher zu sein, dass alles richtig ist	0	1	2	3	4
39	Herzklopfen oder Herzjagen	0	1	2	3	4
40	Übelkeit oder Magenverstimmung	0	1	2	3	4
41	Minderwertigkeitsgefühlen gegenüber anderen	0	1	2	3	4
42	Muskelschmerzen (Muskelkater, Gliederreißen)	0	1	2	3	4
43	dem Gefühl, dass andere Sie beobachten oder über Sie reden	0	1	2	3	4
44	Einschlafschwierigkeiten	0	1	2	3	4
45	dem Zwang, wieder und wieder nachzukontrollieren, was Sie tun	0	1	2	3	4
46	Schwierigkeiten, sich zu entscheiden	0	1	2	3	4
47	Furcht vor Fahrten in Bus, Straßenbahn, U-Bahn oder Zug	0	1	2	3	4
48	Schwierigkeiten beim Atmen	0	1	2	3	4
49	Hitzewallungen oder Kälteschauern	0	1	2	3	4
50	der Notwendigkeit, bestimmte Dinge, Orte oder Tätigkeiten zu meiden, weil Sie durch diese erschreckt werden	0	1	2	3	4
51	Leere im Kopf	0	1	2	3	4
52	Taubheit oder Kribbeln in einzelnen Körperteilen	0	1	2	3	4
53	dem Gefühl, einen Klumpen (Kloß) im Hals zu haben	0	1	2	3	4
54	einem Gefühl der Hoffnungslosigkeit angesichts der Zukunft	0	1	2	3	4
55	Konzentrationsschwierigkeiten	0	1	2	3	4
56	Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen	0	1	2	3	4
57	dem Gefühl, gespannt oder aufgeregt zu sein	0	1	2	3	4
58	Schweregefühl in den Armen oder den Beinen	0	1	2	3	4
59	Gedanken an den Tod und ans Sterben	0	1	2	3	4
60	dem Drang, sich zu überessen	0	1	2	3	4

		überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
		0	1	2	3	4
Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter ...						
61	einem unbehaglichen Gefühl, wenn Leute Sie beobachten oder über Sie reden	0	1	2	3	4
62	dem Auftauchen von Gedanken, die nicht Ihre eigenen sind	0	1	2	3	4
63	dem Drang, jemanden zu schlagen, zu verletzen oder ihm Schmerzen zuzufügen	0	1	2	3	4
64	frühem Erwachen am Morgen	0	1	2	3	4
65	zwanghafter Wiederholung derselben Tätigkeit wie Berühren, Zählen, Waschen	0	1	2	3	4
66	unruhigem oder gestörtem Schlaf	0	1	2	3	4
67	dem Drang, Dinge zu zerbrechen oder zu zerschmettern	0	1	2	3	4
68	Ideen oder Anschauungen, die andere nicht mit Ihnen teilen	0	1	2	3	4
69	starker Befangenheit im Umgang mit anderen	0	1	2	3	4
70	Abneigung gegen Menschenmengen, z. B. beim Einkaufen oder im Kino	0	1	2	3	4
71	einem Gefühl, dass alles sehr anstrengend ist	0	1	2	3	4
72	Schreck- und Panikanfällen	0	1	2	3	4
73	Unbehagen beim Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit	0	1	2	3	4
74	der Neigung, immer wieder in Erörterungen oder Auseinandersetzungen zu geraten	0	1	2	3	4
75	Nervosität, wenn Sie alleine gelassen werden	0	1	2	3	4
76	mangelnder Anerkennung Ihrer Leistungen durch andere	0	1	2	3	4
77	Einsamkeitsgefühlen, selbst wenn Sie in Gesellschaft sind	0	1	2	3	4
78	so starker Ruhelosigkeit, dass Sie nicht stillsitzen können	0	1	2	3	4
79	dem Gefühl, wertlos zu sein	0	1	2	3	4
80	dem Gefühl, dass Ihnen etwas Schlimmes passieren wird	0	1	2	3	4
81	dem Bedürfnis, laut zu schreien oder mit Gegenständen zu werfen	0	1	2	3	4
82	der Furcht, in der Öffentlichkeit in Ohnmacht zu fallen	0	1	2	3	4
83	dem Gefühl, dass die Leute Sie ausnutzten, wenn Sie es zulassen würden	0	1	2	3	4
84	sexuellen Vorstellungen, die ziemlich unangenehm für Sie sind	0	1	2	3	4
85	dem Gedanken, dass Sie für Ihre Sünden bestraft werden sollten	0	1	2	3	4
86	schreckenerregenden Gedanken und Vorstellungen	0	1	2	3	4
87	dem Gedanken, dass etwas ernstlich mit Ihrem Körper nicht in Ordnung ist	0	1	2	3	4
88	dem Eindruck, sich einer anderen Person nie so richtig nahe fühlen zu können	0	1	2	3	4
89	Schuldgefühlen	0	1	2	3	4
90	dem Gedanken, dass irgend etwas mit Ihrem Verstand nicht in Ordnung ist	0	1	2	3	4

A11: Stressverarbeitungsfragebogen – SVF

Name: _____ Vorname: _____ Geschlecht: _____

Alter: _____ Datum: _____ Uhrzeit: _____

SVF

W. Janke, G. Erdmann und W. Boucsein

Im folgenden finden Sie eine Reihe von möglichen Reaktionen, die man zeigen kann, wenn man durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt, innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden ist.

Bitte lesen Sie diese nacheinander durch und entscheiden Sie jeweils, ob die angegebenen Reaktionen *Ihrer* Art zu reagieren entsprechen.

Dabei stehen Ihnen fünf Antwortmöglichkeiten zur Verfügung:

0	1	2	3	4
gar nicht	kaum	möglicher- weise	wahrschein- lich	sehr wahr- scheinlich

Bitte kreuzen Sie jeweils die Ihrer Reaktion entsprechende Zahl an.

Zum Beispiel:

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt, innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin . . .

. . . besuche ich nette Freunde oder Bekannte

0	1	2	3	4
gar nicht	kaum	möglicher- weise	wahrschein- lich <input checked="" type="checkbox"/>	sehr wahr- scheinlich

In diesem Fall ist die 3 („wahrscheinlich“) angekreuzt. Das würde bedeuten, daß „nette Freunde oder Bekannte besuchen“ wahrscheinlich Ihrer Art zu reagieren in den oben genannten Situationen entspricht.

Bitte lassen Sie keine Reaktion aus und wählen Sie im Zweifelsfall die Antwortmöglichkeit, die Ihnen am ehesten für Sie zutrifft.

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt,
innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin . . .

- | | | | | | |
|-----------|---|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 1) . . . | versuche ich, meine Gedanken auf etwas anderes zu konzentrieren | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 2) . . . | sage ich mir, laß dich nicht gehen | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 3) . . . | sehe ich zu, daß jemand anderes mich bei der Lösung unterstützt | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 4) . . . | möchte ich am liebsten nicht an die Zukunft denken | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 5) . . . | sage ich mir, ich habe mir nichts vorzuwerfen | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 6) . . . | gehe ich dem Kontakt mit anderen aus dem Weg | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 7) . . . | neige ich dazu, viel mehr zu rauchen oder mit dem Rauchen wieder anzufangen | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 8) . . . | vermeide ich von nun an solche Situationen | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 9) . . . | frage ich mich, was ich schon wieder falsch gemacht habe | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 10) . . . | sage ich mir, alles ist halb so schlimm | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 11) . . . | überlege ich mein weiteres Verhalten ganz genau | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt,
innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin ...

- 12) ... tue ich mir selber ein bißchen leid
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 13) ... neige ich dazu, die Flucht zu ergreifen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 14) ... sage ich mir, daß ich das durchstehen werde
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 15) ... kann ich lange Zeit an nichts anderes mehr denken
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 16) ... werde ich schneller damit fertig als andere
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 17) ... versuche ich, mir alle Einzelheiten der Situation klar zu machen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 18) ... nehme ich Beruhigungsmittel
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 19) ... gehe ich irgendeiner anderen Beschäftigung nach
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 20) ... frage ich jemanden um Rat, wie ich mich verhalten soll
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 21) ... esse ich etwas Gutes
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 22) ... denke ich hinterher immer wieder darüber nach
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt,
innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin . . .

- 23) . . . denke ich, „möglichst von hier weg“
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 24) . . . habe ich ein schlechtes Gewissen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 25) . . . sage ich mir, du mußt dich zusammenreißen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 26) . . . meide ich die Menschen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 27) . . . entziehe ich mich in Zukunft schon bei den ersten Anzeichen solchen Situation
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 28) . . . sage ich mir, Gewissensbisse brauche ich mir nicht zu machen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 29) . . . sage ich mir, das wird sich mit der Zeit schon wieder einrenken
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 30) . . . neige ich dazu, schnell aufzugeben
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 31) . . . neige ich dazu, mit anderen Leuten aneinanderzugeraten
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 32) . . . denke ich bewußt an Gelegenheiten, bei denen ich besonders erfolgreich war
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 33) . . . bin ich mit mir selbst unzufrieden
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt,
innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin . . .

- 34) ... sehe ich mir etwas Nettes im Fernsehen an
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 35) ... denke ich, „nur nicht unterkriegen lassen“
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 36) ... bin ich froh, daß ich nicht so empfindlich bin wie andere
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 37) ... ergreife ich Maßnahmen zur Beseitigung der Ursache
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 38) ... überlege ich, wie ich am schnellsten aus der Situation herauskomme
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 39) ... beneide ich andere, denen so was nicht passiert
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 40) ... muß ich mich einfach mit jemandem aussprechen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 41) ... sage ich mir, ich kann nichts dafür
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 42) ... möchte ich am liebsten irgendetwas an die Wand werfen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 43) ... tue ich etwas, was mich davon ablenkt
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 44) ... bin ich deprimiert
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt,
innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin . . .

- | | | | | | |
|---------|---|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 45) ... | bemühe ich mich um anderweitige Erfolge | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 46) ... | nehme ich mir vor, solchen Situationen in Zukunft aus dem Wege zu gehen | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 47) ... | schließe ich mich von meiner Umgebung ab | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 48) ... | sage ich mir, die Zeit hat schon manche Träne getrocknet | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 49) ... | fühle ich mich ein wenig vom Schicksal vernachlässigt | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 50) ... | sage ich mir, andere würden das nicht so leicht verdauen | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 51) ... | neige ich dazu, mich zu betrinken | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 52) ... | versuche ich, meine Erregung zu bekämpfen | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 53) ... | beschäftigt mich die Situation hinterher noch lange | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 54) ... | sage ich mir, du darfst auf keinen Fall aufgeben | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 55) ... | mache ich mir Vorwürfe | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt,
innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin ...

- 56) ... wende ich mich Dingen zu, bei denen mir der Erfolg gewiß ist
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 57) ... erscheint mir alles so hoffnungslos
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 58) ... greife ich irgendwelche Leute ungerechtfertigt an
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 59) ... habe ich nur den Wunsch, dieser Situation so schnell wie möglich zu entkomm
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 60) ... bitte ich jemanden, mir behilflich zu sein
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 61) ... tue ich mir selbst etwas Gutes
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 62) ... denke ich, ich habe die Situation nicht zu verantworten
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 63) ... mache ich einen Plan, wie ich die Schwierigkeiten aus dem Weg räumen kan
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 64) ... sage ich mir, es geht schon alles wieder in Ordnung
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 65) ... versuche ich, Haltung zu bewahren
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 66) ... denke ich, in Zukunft will ich nicht mehr in solche Situationen geraten
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt,
innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin . . .

- 67) ... trinke ich erst mal ein Glas Bier, Wein oder Schnaps
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 68) ... sage ich mir, nur nicht entmutigen lassen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 69) ... geht mir die Situation lange Zeit nicht aus dem Kopf
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 70) ... versuche ich, mich der Situation zu entziehen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 71) ... kaufe ich mir etwas, was ich schon lange haben wollte
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 72) ... sage ich mir, es war letzten Endes mein Fehler
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 73) ... will ich niemanden sehen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 74) ... habe ich mich viel besser unter Kontrolle als andere in derselben Situation
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 75) ... bringe ich meine guten Eigenschaften zur Geltung
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 76) ... kann ich gar nicht einsehen, warum ausgerechnet ich immer Pech haben m
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 77) ... suche ich nach etwas, das mir Freude machen könnte
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt,
innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin . . .

- 78) ... werde ich wütend
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 79) ... mache ich mir klar, daß ich Möglichkeiten habe, die Situation zu bewältigen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 80) ... habe ich das Bedürfnis, die Meinung von jemand anderem dazu zu hören
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 81) ... versuche ich, mein Verhalten unter Kontrolle zu halten
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 82) ... stürze ich mich in die Arbeit
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 83) ... suche ich bei mir selbst die Schuld
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 84) ... denke ich, morgen ist sicher alles vergessen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 85) ... neige ich dazu, alles sinnlos zu finden
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 86) ... nehme ich Schlafmittel ein
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 87) ... wende ich mich aktiv der Veränderung der Situation zu
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 88) ... möchte ich am liebsten ganz allein sein
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt,
innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin . . .

- 89) . . . reagiere ich gereizt
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 90) . . . denke ich, mir bleibt auch nichts erspart
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 91) . . . versuche ich, in anderen Bereichen Bestätigung zu finden
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 92) . . . sage ich mir, du kannst damit fertig werden
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 93) . . . finde ich meine Ruhe immer noch schneller wieder als andere
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 94) . . . passe ich auf, daß es in Zukunft gar nicht erst zu solchen Situationen kommt
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 95) . . . spiele ich die Situation nachher in Gedanken immer wieder durch
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 96) . . . versuche ich, meine Aufmerksamkeit davon abzuwenden
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 97) . . . versuche ich, mit irgendjemandem über das Problem zu sprechen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 98) . . . erfülle ich mir einen langersehnten Wunsch
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 99) . . . denke ich, mich trifft keine Schuld
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt,
innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin . . .

- 100) ... neige ich dazu, zu resignieren
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|-------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wah-
scheinlich |
- 101) ... versuche ich mir einzureden, daß es nicht so wichtig ist
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|-------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wah-
scheinlich |
- 102) ... sind mir andere lästig
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|-------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wah-
scheinlich |
- 103) ... neige ich dazu, irgendwelche Medikamente zu nehmen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wa-
scheinlich |
- 104) ... sage ich mir, du darfst die Fassung nicht verlieren
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wa-
scheinlich |
- 105) ... werde ich hinterher die Gedanken an die Situation einfach nicht mehr lo
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wi-
scheinlich |
- 106) ... lenke ich mich irgendwie ab
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr w-
scheinlich |
- 107) ... werde ich ungehalten
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr w-
scheinlich |
- 108) ... nehme ich das leichter als andere in der gleichen Situation
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr v-
scheinlich |
- 109) ... verschaffe ich mir Anerkennung auf anderen Gebieten
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|---------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr
schei |
- 110) ... versuche ich, die Gründe, die zur Situation geführt haben, genau zu kl
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr
sche |

AFFIDAVIT**(Eidesstattliche Erklärung)**

I hereby declare, that my thesis entitled „*Migraine, stress and emotions – psychophysiological and neuroimmunological correlates*“ is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I verify that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „*Migräne, Stress und Emotionen – psychophysiologicalische und neuroimmunologische Faktoren*“ selbständig angefertigt und dabei keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ich erkläre außerdem, dass die vorliegende Dissertation weder in gleicher, noch in ähnlicher

Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Würzburg, 10. April 2010

Mein allerherzlichster Dank geht an ...

- **Prof. Dr. Claudia Sommer** für die Betreuung dieser Arbeit, ihre Unterstützung und ihr Vertrauen.
- **Dr. Nurçan Üceyler** für viele Antworten auf viele Fragen.
- **Dr. Peter Weyers**, für die Unterstützung und Ideen für die Folgestudie.
- **Prof. Dr. Paul Pauli**, **Roswitha Gerhard** und **Dr. Stefan Schulz** dafür, dass sie das Graduiertenkolleg mit Leben gefüllt haben.
- alle „**GK-ler**“, für kritische Anmerkungen, aufbauende Worte und weinselige Spring- und Summerschool-Abende.
- **Saskia Hahnenkamp**, du weißt schon.
- **Marta Andreatta**, für Unterstützung beim Programmieren, kreative Ideen und erholsame Tanzabende.
- **Melanie Hübner**, **Suse Winkel** und **Robert Kordts-Freudinger** für inspirierende Diskussionen und kritisches Lesen.
- **Sonja Mildner**, **Barbara Gado**, **Barbara Broll**, **Barbara Dekant**, **Hiltrud Klüpfel** und **die Hiwis Felix Mattern** und **Jan Pelz** für die tatkräftige Unterstützung bei der Laborarbeit.
- alle **Teilnehmerinnen** an der Studie für geduldiges Mitmachen.

- meine Großeltern **Gerda** und **Heinz Dietmann**, für die immer wieder aufbauenden Worte und Ratschläge.

und natürlich:

- **meine Eltern**, für alles.