

# Entwicklung visuell evozierte Potentiale (VEPs) bei Migräne während Kindheit und Jugend - Erste Ergebnisse einer Längsschnittstudie

Rieke Oelkers-Ax<sup>1</sup>, Franz Resch<sup>1</sup>, Katharina Schmidt<sup>1</sup>, Ellen Knauss<sup>2</sup>, Inci Bosnak<sup>1</sup>, Matthias Weisbrod<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,

<sup>2</sup> Psychiatrische Klinik des Zentrums für Psychosoziale Medizin (ZPM), Universität Heidelberg

## HINTERGRUND

Migräne wird u. a. als Informationsverarbeitungsstörung verstanden, die visuelle Verarbeitung scheint dabei besonders betroffen zu sein. Querschnittsuntersuchungen im Kindes- und Jugendalter ergaben kürzlich Hinweise auf eine veränderte Reifung bestimmter Informationsverarbeitungsprozesse. So ist z.B. die Reifung der zweiten negativen Komponente (N145) im VEP über verschiedene Mustergrößen hinweg bei Migränepatienten verändert (1-5). Die erste negative Komponente (N80) und die zweite negative Komponente bei kleinen Mustern (N145) bilden v.a. das musterverarbeitende parvozelluläre System ab. Dieses reift im Gegensatz zum lichtverarbeitenden magnozellulären System, das nach etwas dem 1. LJ eine reife Antwort generiert, bis etwa zum 13. LJ aus (6).

## FRAGESTELLUNG

In einer Längsschnittuntersuchung soll geklärt werden, ob die altersabhängige Entwicklung visuell evozierter Potentiale (VEPs) über verschiedene Mustergrößen hinweg bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne gegenüber Gesunden verändert ist.

## METHODIK

Musterumkehr-VEPs bei vier verschiedenen Ortsfrequenzen (60, 30, 15, 7,5 BM) und Kopfschmerzdiagnose (IHS) wurden bei Kindern und Jugendlichen mit primären Kopfschmerzen und altersgematchten Kontrollen zu zwei Zeitpunkten untersucht: T1 1999-2001 (6-18 J.) und T2 2003-2004 (9-22 J.). Zu T1 wurden 81 Kontrollen untersucht, 66 (81,5%) konnten zu T2 nachuntersucht werden. Entsprechend wurden zu T1 123 Kinder und Jugendliche mit primären Kopfschmerzen untersucht, 77 nahmen auch an T2 teil (62,6%). 66 der nachuntersuchten Probanden mit primären Kopfschmerzen erfüllten entweder zu T1 oder/und zu T2 die Kriterien einer Migräne ohne (MO) oder mit Aura (MA) und bilden die **Migränegruppe**. Auf die 11 Patienten, die weder zu T1 noch zu T2 Migränekriterien erfüllten (nur Spannungskopfschmerz, TH), wird im Folgenden nicht eingegangen. Die Altersentwicklung von Latenzen der VEP-Hauptkomponenten wurde mittels Varianzanalysen für Messwiederholungen zwischen den Gruppen verglichen. Innersubjektive Faktoren waren *Follow-up-Zeit von T1 zu T2* und *Mustergröße*, Zwischensubjektive Faktoren *Diagnosegruppe* (Migräne vs. Kontrolle), *Altersgruppe* (pubertär vs. (post)pubertär) und *Geschlecht*.

		Migräne (MO o./u. MA)	Kontrollen
<b>Anzahl</b>		66	66
<b>Alter zu T1 (mean +/- sd, range)</b>		11,9 +/- 3,4 (6-18)	11,4 +/- 3,2 (6-18)
<b>Alter zu T2 (mean +/- sd, range)</b>		15,3 +/- 3,3 (9-22)	15,5 +/- 3,4 (9-22)
<b>Geschlecht (m : f)</b>		38 : 28	32 : 34
<b>T1 - Diagnose</b>	MO	45	
	MA	16	
	TH	5	
<b>T2 - Diagnose</b>	MO	24	
	MA	12	
	TH	25	
	kein KS	5	

Tabelle 1: Stichprobenbeschreibung

## ERGEBNISSE

Die N80-Latenz steigt mit zunehmender Ortsfrequenz an (Einfluss *Mustergröße*  $p < 0.001$ ) und nimmt von T1 zu T2 in der Gesamtgruppe signifikant ab (Einfluss *T1T2*  $p = 0.025$ ). Bei Betrachtung der unterschiedlichen Diagnosegruppen fällt auf, dass diese Abnahme in der Gesamtgruppe fast nur durch die Migränepatienten verursacht wird: Diese zeigen über den Follow-up-Zeitraum eine Latenzreduktion, während die Kontrollen stabile Latenzen aufweisen (Interaktion *T1T2* x *Diagnose*  $p = 0.009$ ).

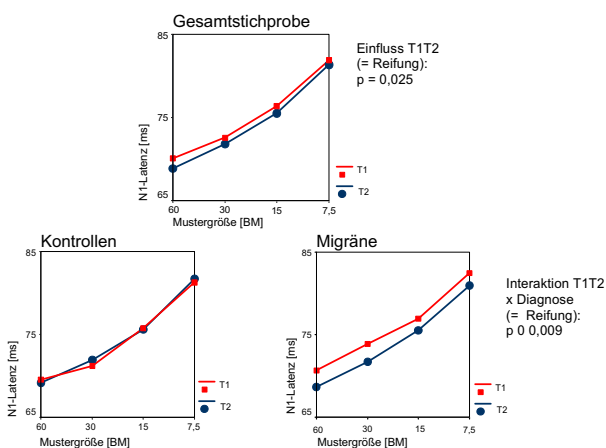


Abb. 1: Entwicklung der N80-Latenz bei Migränikern und Kontrollen im Längsschnitt

Die Studie wird gefördert durch die DFG (OE 265/1-1 und OE 265/1-2)

Die N145-Latenz zeigt eine U-förmige Beziehung zur Mustergröße mit einem Minimum bei 15 BM, einer das musterverarbeitende P-System besonders gut stimulierenden Mustergröße (Einfluss *Mustergröße*  $p < 0.001$ ). Auch hier findet eine signifikante Latenzreduktion während des Follow-up-Zeitraums statt (Einfluss *T1T2*  $p < 0.001$ ). Präpubertäre Kinder weisen längere Latenzen auf als (post)pubertäre (Einfluss *Altersgruppe*  $p < 0.001$ ). Die Latenzabnahme in den beiden Altersgruppen über die 4 Mustergrößen unterscheidet sich zwischen Migränikern und Kontrollen (Interaktion *T1T2* x *Altersgruppe* x *Mustergröße* x *Diagnose*  $p = 0.004$ ).

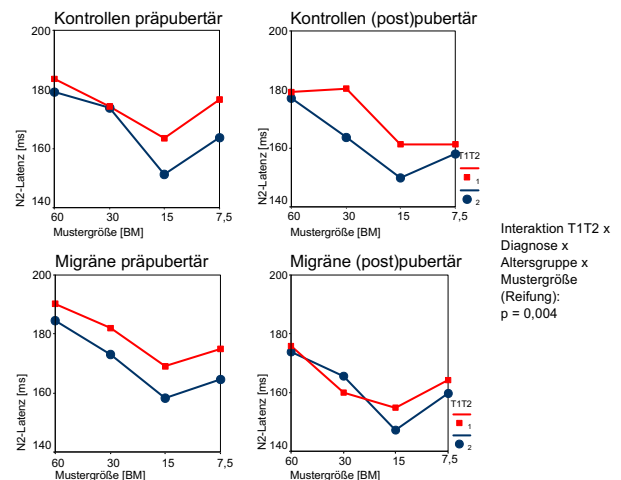


Abb. 2: Entwicklung der N145-Latenz bei prä- und (post)pubertären Migränikern und Kontrollen im Längsschnitt

## SCHLUSSFOLGERUNG

Die Latenzabnahme von T1 nach T2 kann als Korrelat von Reifung aufgefasst werden. Bei den Migränepatienten findet während des Follow-up-Zeitraums eine N80-Reifung statt, bei den Kontrollen nicht. Der fehlende Einfluss des Faktors *Altersgruppe* ist dahingehend zu interpretieren, dass auch bei den (post)pubertären Migränepatienten (12-18 Jahre bei T1, 15-22 Jahre bei T2) noch ein Reifung stattfindet. Bei den Kontrollen scheint im Gegensatz dazu schon bei den pubertären Kindern (6-12 J. bei T1) die Reifung abgeschlossen. Die N80-Komponente bildet wahrscheinlich v.a. die parvozellulären Afferenzen zur primären Sehrinde ab, die Myelinisierung dieser Fasern ist physiologischerweise bis zum 7. LJ weitgehend abgeschlossen (7).

Bei der N145-Latenz sind die Zusammenhänge komplexer: Hier findet sich bei beiden Diagnosegruppen zwischen T1 und T2 eine Latenzabnahme, d.h. Reifung. Bei den präpubertären Kontrollen reift v.a. die Latenzzeit bei kleinen Mustern, bei den postpubertären v.a. die der mittelgroßen Muster. Bei den präpubertären Migränepatienten finden wir eine Latenzverminderung harmonisch über alle Mustergrößen, während die postpubertären v.a. ein Latenzverminderung bei den kleinen Mustern aufweisen, was der Reifungscharakteristik der präpubertären Kontrollen entspricht. Die N145-Latenz ist eine Mischkomponente aus magno- und parvozellulären Anteilen, wobei die parvozellulären Anteile v.a. bei kleinen Mustern dominieren (8).

Beide Ergebnisse passen zu einer verzögerten Ausreifung des parvozellulären visuellen Systems bei Kindern und Jugendliche mit Migräne.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Altersentwicklung beider negativer Hauptkomponenten (N80 und N145) über verschiedene Mustergrößen unterscheidet sich signifikant zwischen Kindern, die zu mindestens an einem der beiden Zeitpunkte unter Migräne litten (n=66) und gesunden Kontrollen (n=66): Für die physiologischerweise früh ausgereifte N80-Latenz zeigen nur die Migräniker, nicht aber die Kontrollen noch eine Verkürzung mit zunehmendem Alter. Für die später ausreifende N145-Latenz zeigen die zu T1 postpubertären Migräniker eine Altersentwicklung, die der zu T1 präpubertären Kontrollen ähnelt. Bei Migräne scheint die Reifung des parvozellulären Systems verzögert zu sein.

## Literatur

- Oelkers-Ax R, Bender S, Just U, Pfüller U, Parzer P, Resch F, et al. Pattern-reversal visual-evoked potentials in children with migraine and other primary headache: evidence for maturation disorder? *Pain* 2004;109:267-75.
- Oelkers-Ax R, Parzer P, Resch F, Weisbrod M. Maturation of early visual processing investigated by a pattern-reversal habituation paradigm is altered in migraine. *Cephalalgia* 2005;25:280-9.
- Bender S, Weisbrod M, Just U, Pfüller U, Parzer P, Resch F, et al. Lack of age-dependent development of the contingent negative variation (CNV) in migraine children? *Cephalalgia* 2002;22:132-6.
- Kropp P, Siniatchkin M, Stephani U, Gerber WD. Migraine—evidence for a disturbance of cerebral maturation in man? *Neurosci Lett* 1999;276:181-4.
- Siniatchkin M, Kropp P, Stephani U, Gerber WD. Maturation of sensory information processing: Evidence from the intensity dependence of AEP. *J psychophysiol* 2000;14:59.
- Madría M, Crognale MA. Long-term maturation of visual pathways. *Vis Neurosci* 2000;17:831-7.
- Ossenblop P, De Munck JC, Wieringa HJ, Reits D, Spekrijse H. Hemispheric asymmetry in the maturation of the extrastriate checkerboard onset evoked potential. *Vision Res* 1994;34:581-90.
- Ossenblop P, Spekrijse H. The extrastriate generators of the EP to checkerboard onset. A source localization approach. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;80:181-93.