

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Neurologie**

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein -

**Der Einfluss selektiver und unselektiver  
Serotonin<sub>1B/1D</sub>-Agonisten  
auf die kognitive Reizverarbeitung**

**Eine experimentelle Untersuchung mittels ereigniskorrelierter Potentiale**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Jutta Frönd, geb. Rüschemschmidt

aus Ascheberg

2004

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. S. Evers

2. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. I. Galow

Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2004

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Neurologie**

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein -

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. S. Evers

Koreferentin: Priv.-Doz. Dr. med. I. Gralow

**Zusammenfassung**

**Der Einfluss selektiver und unselektiver Serotonin<sub>1B/1D</sub>-Agonisten auf die  
kognitive Reizverarbeitung**

**Eine experimentelle Untersuchung mittels ereigniskorrelierter Potentiale**

Jutta Frönd, geb. Rüschemschmidt

Der Einfluss von selektiven (Triptanen) und unselektiven (Ergotaminen) Serotonin<sub>1B/1D</sub>-Agonisten (Medikamente zur Behandlung akuter Migräneattacken) auf die kognitive Reizverarbeitung wurde in einer einfachblinden, placebokontrollierten Studie an 16 Probanden (12 Gesunden, 4 Migränepatienten) mit Hilfe von visuell evozierten ereigniskorrelierten Potentialen (EKP) in Kombination mit dem d2-Test untersucht.

Getestet wurden zwei Triptane, Zolmitriptan (2,5 mg) und Sumatriptan (100 mg), sowie Ergotamintartrat (2 mg) im Vergleich zu Placebo. Vor und nach Einnahme des Medikaments erfolgte eine Ableitung der EKP. Unmittelbar vor jeder Ableitung wurde der d2-Test durchgeführt.

Im Mittelpunkt der EKP-Ableitung standen Veränderungen der P3-Komponente. Hierbei zeigten sich nach Zolmitriptan eine signifikante Zunahme der P3-Latenz ( $p < 0,043$ ) und P3-Amplitude ( $p < 0,031$ ) sowie ein Trend zur P3-Latenzverzögerung nach Ergotamin ( $p < 0,1$ ). Im d2-Test kam es nach allen vier Medikamenten zu einer signifikanten Zunahme der KL-Werte (Konzentrationsleistung), wobei die Zunahme nach Ergotamin am geringsten ausgeprägt war. Die GZ-Werte (Bearbeitungstempo) stiegen nach Placebo ( $p < 0,001$ ) und Sumatriptan ( $p < 0,002$ ) signifikant an, aber weder nach Zolmitriptan ( $p < 0,104$ ) noch nach Ergotamin ( $p < 0,173$ ) wurde eine signifikante Zunahme beobachtet. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich nach Zolmitriptan eine signifikant geringere Zunahme ( $p < 0,027$ ) der GZ-Werte.

Die Veränderungen nach Zolmitriptan, insbesondere die P3-Latenzverzögerung, sprechen für eine Beeinträchtigung der kognitiven Reizverarbeitung. Diese Beeinflussung ist jedoch nur sehr geringfügig ausgeprägt und liegt nicht im wahrnehmbaren Bereich. Die Beobachtungen nach Ergotamin können als Hinweis für eine Tendenz zur kognitiven Beeinträchtigung interpretiert werden. Die Ergebnisse zeigen, dass die hier untersuchten Substanzen zu keiner klinisch relevanten Einschränkung der kognitiven Reizverarbeitung führen.

Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2004

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Grundlagen</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Serotonin-Agonisten</b>	<b>3</b>
2.1.1 Triptane	3
2.1.1.1 Einführung in die Pharmakologie und Substanznamen	3
2.1.1.2 Pharmakologische Wirkungen der Triptane	6
2.1.1.3 Klinische Nebenwirkungen der Triptane	10
2.1.1.4 Bisherige Untersuchungen zur Beeinflussung der Kognition durch Triptane	13
2.1.2 Ergotaminderivate (Ergotamintartrat und Dihydroergotamin)	15
2.1.2.1 Einführung in die Pharmakologie und Substanznamen	15
2.1.2.2 Pharmakologische Wirkungen der Ergotaminderivate	17
2.1.2.3 Klinische Nebenwirkungen der Ergotaminderivate	19
2.1.2.4 Bisherige Untersuchungen zur Beeinflussung der Kognition durch Ergotaminderivate	21
<b>2.2 Ereigniskorrelierte Potentiale</b>	<b>23</b>
2.2.1 Definition und physiologische Grundlagen	23
2.2.2 Methodik der EKP-Ableitung	26
2.2.3 Psychophysiologische Bedeutung der EKP am Beispiel der P3	28
2.2.4 Klinische Anwendung der P3	30
<b>2.3 Neuropsychologische Testverfahren</b>	<b>32</b>
2.3.1 Überblick	32
2.3.2 d2-Test	32
<b>3. Methodik</b>	<b>34</b>
<b>3.1 Probandenrekrutierung</b>	<b>34</b>
<b>3.2 Untersuchungsablauf</b>	<b>36</b>
<b>3.3 Ableitung und Auswertung der ereigniskorrelierten Potentiale (EKP)</b>	<b>37</b>
3.3.1 Stimulation	37
3.3.2 Registrierung des Elektroenzephalogramms	37
3.3.3 Aufzeichnung der EKP	38
3.3.4 Auswertung der Aufzeichnungen	39
<b>3.4 Durchführung des d2-Tests</b>	<b>41</b>
<b>3.5 Statistische Verfahren</b>	<b>43</b>

---

<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>44</b>
4.1	Darstellung der Grunddaten der EKP und statistischer Vergleich	44
4.2	Darstellung der Grunddaten des d2-Tests und statistischer Vergleich	47
4.3	Analytische Beschreibung der EKP-Daten	49
4.4	Analytische Beschreibung der d2-Testwerte	52
4.5	Korrelation zwischen EKP und d2-Test	56
4.6	Darstellung der Nebenwirkungen nach der Medikation	57
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>58</b>
5.1	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	58
5.2	Diskussion der Methodik	60
5.3	Einordnung in die wissenschaftliche Literatur	61
5.3.1	Veränderungen der EKP-Komponenten	61
5.3.2	Veränderungen der d2-Testwerte	66
5.3.3	Unterschiede zwischen Migränepatienten und gesunden Probanden	70
5.3.4	Geschlechtsspezifische Unterschiede	70
5.3.5	Nebenwirkungen nach der Medikation	71
5.4	Forschungsimplicationen	72
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>73</b>
<b>7.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>75</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>77</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>94</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>95</b>

## 1. Einleitung

Selektive (Triptane) und unselektive (Ergotamin) Serotonin<sub>1B/1D</sub>-Agonisten sind Medikamente, die sich zur Behandlung von akuten Migräneattacken etabliert haben. Während Ergotamin Ende des 19. Jahrhunderts als Migränetherapeutikum erstmals in der Literatur erschien, aber schon Jahre vorher zum Einsatz kam, wurden die Triptane Ende der 80er-Jahre des 20. Jahrhunderts eingeführt und stellten den Beginn einer neuen Behandlungsära dar.

Das zentrale serotonerge System wurde bereits in den 60er Jahren als wahrscheinlich entscheidendes Transmittersystem für die Pathophysiologie der Migräne identifiziert. Eine wichtige Beobachtung war, dass zu Beginn der Migräneattacke eine überschießende Freisetzung von Serotonin aus Neuronen stattfindet, während in der Zeit der eigentlichen Attacke konsekutiv eine verminderte serotonerge Transmission beobachtet wurde (Evers 2000). Die weitere Erforschung dieses Systems im Zusammenhang mit der Migräne führte schließlich zur Entwicklung moderner serotonerger Substanzen, der sogenannten Triptane, die sich als sehr effektive Medikamente zur Kupierung akuter Migräneanfälle erwiesen haben.

Den „Goldstandard“ dieser Medikamentengruppe bildet das Sumatriptan, welches in vielen Studien zum Vergleich mit Triptanen der neueren Generation herangezogen wurde. Anreize zur Entwicklung neuerer Triptane waren beispielsweise, das Auftreten von Nebenwirkungen zu reduzieren, Medikamente mit längerer Halbwertszeit zu entwickeln, um den „Wiederkehrkopfschmerz“ (pain-recurrence), d. h. das erneute Auftreten der Migränesymptome nach initial erfolgreicher medikamentöser Kupierung des Anfalls, zu mindern oder auch eine kürzere Zeitspanne bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels ( $T_{max}$ ) und dadurch einen schnelleren Wirkungseintritt des Medikamentes zu bewirken.

Ein wesentlicher Vorteil der Triptane gegenüber Ergotamin ist die Rezeptorselektivität. Die Anzahl der unerwünschten Wirkungen, wie z. B. der zentralen Nebenwirkungen, lässt sich durch selektives Rezeptorverhalten reduzieren.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Beeinflussung der kognitiven Reizverarbeitung und Konzentrationsfähigkeit durch Antimigränemedikamente zu untersuchen. Hierzu

wurden die beiden Triptane Sumatriptan, das als „Standardtriptan“ gilt, und Zolmitriptan, ein neueres Pharmakon aus dieser Gruppe mit höherer Lipophilie, als selektive Serotonin<sub>1B/1D</sub>-Agonisten und Ergotamin als unselektiver Serotonin<sub>1B/1D</sub>-Agonist anhand von ereigniskorrelierten Potentialen (eine objektive neurophysiologische Methode) und des d2-Tests (ein neuropsychologisches Testverfahren) untersucht. Da die Migräne zu den häufig auftretenden idiopathischen Kopfschmerzformen zählt und somit die Einnahme von Antimigränemitteln oft notwendig wird, ist die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung für die Patienten von besonderem Interesse. Die Teilnahmefähigkeit am Straßenverkehr, aber auch andere Situationen des alltäglichen Lebens könnten durch diese Substanzen beeinträchtigt werden.

Die ereigniskorrelierten Potentiale (EKP) gelten als hirnelektrisches Korrelat für kognitive Prozesse. Insbesondere die P3-Komponente der EKP gilt als objektive Darstellungsform für die kognitive Informationsverarbeitungsfähigkeit eines Individuums nach Präsentation eines relevanten Reizes (Sutton et al. 1965, Olbrich 1989).

Der d2-Test ist ein Aufmerksamkeits-Belastungs-Test zur Messung von Konzentrationsfähigkeit, Bearbeitungsgeschwindigkeit und Sorgfalt (Brickenkamp 1994).

Beide Verfahren fanden in vielen Studien mit verschiedenen Fragestellungen Anwendung, wie z. B. Veränderungen durch Alter, Geschlecht, Krankheiten und nicht zuletzt durch Applikation bestimmter Medikamente. Insbesondere die EKP sind wegen ihrer einfachen und objektiven Darstellbarkeit eine zuverlässige Untersuchungsmethode. Eine Latenzverzögerung der P3 deutet hierbei auf eine Beeinträchtigung der kognitiven Reizverarbeitung hin.

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels einer einfachblinden, placebokontrollierten Studie der Einfluss von Sumatriptan, Zolmitriptan und Ergotamintartrat auf die Latenz und Amplitude von visuell evozierten EKP sowie auf die Konzentrationsleistung, Bearbeitungsgeschwindigkeit und Fehlerprozentwerte bei Durchführung des d2-Tests untersucht.

---

## 2. Grundlagen

### 2.1 Serotonin-Agonisten

Die Erforschung des serotonergen Systems konnte in den vergangenen zwanzig Jahren erhebliche Fortschritte verzeichnen. Wesentlicher Inhalt war die verbesserte Aufklärung der ausgeprägten Rezeptorheterogenität von Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT). Es werden sieben Hauptgruppen 5-HT<sub>1</sub> bis 5-HT<sub>7</sub> unterschieden (Hoyer et al. 1994, Hartig et al. 1996), die sich wiederum in Rezeptor-Subtypen (z. B. 5-HT<sub>1B,1D</sub>) unterteilen lassen (Göthert 1994). Das Vorkommen von Serotonin in zahlreichen Organsystemen (z. B. im peripheren und zentralen Nervensystem, Thrombozyten, kardiovaskulären System, Gastrointestinaltrakt) und die Wirkungsvermittlung über spezifische 5-HT-Rezeptoren erklären die vielfältigen Funktionen dieses Transmitters. Die Erweiterung dieser Kenntnisse erleichterte die Entwicklung von Pharmaka mit spezifischer Rezeptorselektivität. Ein wichtiger Vorteil dieser selektiven 5-HT-Agonisten und 5-HT-Antagonisten gegenüber den unselektiven ist die gezielte Beeinflussung bestimmter Funktionen unter gleichzeitiger Reduzierung von unerwünschten Wirkungen. Welchen Einfluss die selektiven (Triptane) und die unselektiven (Ergotaminderivate) 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten, die klinisch Medikamente zur Kupierung von akuten Migräneattacken sind, auf die kognitive Reizverarbeitung ausüben, ist Inhalt dieser Untersuchung. In den folgenden Abschnitten 2.1.1 und 2.1.2 werden diese Medikamente vorgestellt.

#### 2.1.1 Triptane

##### 2.1.1.1 Einführung in die Pharmakologie und Substanznamen

Die zentrale Bedeutung von Serotonin in der Pathophysiologie der Migräne ist seit vielen Jahren bekannt (Lance 1991, Connor et al. 1992, Lohse und Ensink 1994, Evers 2000). Ein wichtiger Hinweis für den Zusammenhang von Migräne und Serotonin war die Beobachtung einer überschießenden Freisetzung von Serotonin aus Neuronen zu Beginn einer Migräneattacke und konsekutiv eine verminderte serotonerge Transmission während der Attacke (Evers et al. 1999c, Evers 2000). Weiterhin zeigte sich, dass die intravenöse Injektion von Serotonin sowohl spontane als auch durch Reserpin in-

duzierte Migränekopfschmerzen lindern kann (Kimball et al. 1960, Anthony et al. 1967, Lance et al. 1967). Aufgrund der starken Nebenwirkungen, wie z. B. Ohnmacht, Flush, Atemnot und Parästhesien (Kimball et al. 1960), kann Serotonin jedoch nicht therapeutisch eingesetzt werden. Diese Beobachtungen unterstützten die Entwicklung einer neuen Medikamentengruppe, der Triptane. Die Einführung des ersten Triptans, des Sumatriptans, Ende der 80er-Jahre stellte den Beginn einer neuen Behandlungsära der akuten Migräneattacken dar.

Die Triptane sind selektive 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten, die sich als effektive Medikamente in der Behandlung von akuten Migräneattacken etabliert haben. Diese sehr häufige, idiopathische Kopfschmerzform betrifft 6-8% aller Männer und 12-14% aller Frauen (Stewart et al. 1992, Rasmussen 1995). Die Migräne ist charakterisiert durch wiederholtes Auftreten meist halbseitiger, pulsierend-pochender Kopfschmerzattacken von mittlerer bis starker Intensität, die durch körperliche Anstrengung verstärkt wird. Typische Begleitsymptome sind Übelkeit, Erbrechen, Licht-, Lärm- und Geruchsempfindlichkeit. Nach der Klassifikation der International Headache Society (IHS) werden zwei Hauptformen der Migräne unterschieden: die Migräne ohne Aura (früher: einfache, gewöhnliche Migräne) und die seltenere Migräne mit Aura (früher: klassische, komplizierte Migräne), wobei letztere zusätzlich mit neurologischen Symptomen (z. B. Sensibilitätsstörungen, Aphasien, Paresen, Fortifikationen) vor der eigentlichen Migräneattacke einhergehen (Headache Classification Committee of the International Headache Society 1988). Trotz intensiver Untersuchungen ist die genaue Pathogenese der Migräne bis heute nicht geklärt. Offensichtlich sind sowohl vaskuläre als auch neuronale und biochemische Veränderungen von Bedeutung (Diener 1999), die nach aktuellen Vorstellungen eine Aktivierung des sogenannten trigemino-vaskulären Systems bewirken. Hierbei kommt es ausgehend von einer erblichen Disposition zur Änderung der inneren Reaktionsbereitschaft, so dass bestimmte Triggerfaktoren wie Hormonschwankungen (Menstruation, Ovulation), Veränderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Stress, Wettereinflüsse oder alimentäre Substanzen (Alkohol, besonders Rotwein, seltener Käse) eine Migräneattacke auslösen können (Diener 1994b, Diener 1999). Perivaskuläre Endungen des Nervus trigeminus (C-Fasern) im Durabereich werden antidrom aktiviert und Neuropeptide, insbesondere calcitonin gene related peptide (CGRP), Substanz P und Neurokinin A, aber auch Prostaglandine und Stick-

stoffmonoxid (NO) freigesetzt. Die daraus resultierende Vasodilatation und Permeabilitätssteigerung mit Plasmaextravasation führt letztendlich zu einer neurogen vermittelten, aseptischen, perivaskulären Entzündungsreaktion im Bereich der Duraarterien, die zum eigentlichen Migränekopfschmerz führt (Saxena und Ferrari 1989, Göbel 1992, Moskowitz 1992, Diener 1994b, Diener 1999).

Ausgehend von diesen Vorstellungen zur Pathophysiologie der Migräne lässt sich die Wirksamkeit der Triptane (siehe 2.1.1.2) in der akuten Migräneattacke anhand ihrer drei Hauptwirkungsmechanismen (Humphrey und Feniuk 1991) erklären:

1. Konstriktion der im Migräneanfall dilatierten Gefäße
2. Rückbildung der neurogenen Entzündung
3. Hemmung der Neuropeptidfreisetzung

*Sumatriptan (Imigran<sup>®</sup>)* war der erste therapeutisch zu Verfügung stehende selektive 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonist und dient als „Goldstandard“, mit dem andere Triptane verglichen werden. Neben der oralen und der rektalen Darreichungsform kann dieses Medikament auch subkutan oder nasal verabreicht werden. Mit dem Ziel, einige pharmakologische Eigenschaften (geringe orale Verfügbarkeit, kurze Halbwertszeit, relativ geringe Lipophilie) von Sumatriptan zu verbessern, wurden weitere 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten entwickelt.

*Zolmitriptan (Asco Top<sup>®</sup>)* zeigt eine höhere Lipophilie als Sumatriptan und wirkt auch auf 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoren.

*Naratriptan (Naramig<sup>®</sup>)* als unmittelbares Nachfolgepräparat von Sumatriptan, *Rizatriptan (Maxalt<sup>®</sup>)*, *Eletriptan (Relpax<sup>®</sup>)*, der lipophilste Wirkstoff aus der Gruppe der Triptane, *Almotriptan (Almogran<sup>®</sup>)* mit einer sehr hohen oralen Bioverfügbarkeit (Dahlöf et al. 2002) und *Frovatriptan (Allegro<sup>®</sup>)*, welches mit 26 Stunden die längste HWZ besitzt (Rapoport und Tepper 2001), sind weitere Triptane, die hinsichtlich ihrer pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften gewisse Unterschiede aufweisen.

### 2.1.1.2 Pharmakologische Wirkungen der Triptane

Triptane sind selektive 5HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten, die peripher und bei höherer Lipophilie auch zentral wirken.

Sumatriptan entfaltet seine periphere Wirkung über präsynaptische Rezeptoren. Die Stimulation dieser Rezeptoren führt einerseits zu einer Vasokonstriktion zerebraler und meningealer Gefäße, in erster Linie vermittelt über die 5HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren, und andererseits zu einer Hemmung der perivaskulären neurogenen Entzündung, vorwiegend über 5HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren gesteuert. Hierbei werden Axonreflexe unterdrückt, die nozizeptive Afferenzen im Nervus trigeminus auf die Zerebral- und Meningealgefäße zurückleiten. Die trigeminoneuronalen Rezeptoren werden gehemmt (Saxena und Ferrari 1989, Buzzi und Moskowitz 1990, Moskowitz 1992). Der Nucleus caudalis im trigeminozervikalen Komplex und die von ihm ausgehenden Projektionsbahnen zu höheren zerebralen Zentren sind zentrale Wirkorte der 5HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten (Diener 1999). Der trigeminozervikale Komplex kann nur nach Passieren der Blut-Hirn-Schranke erreicht werden. Dies setzt voraus, dass die Substanz über eine ausreichende Lipophilie verfügt. Das nur mäßig lipophile Sumatriptan ist unter physiologischen Bedingungen kaum in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Jedoch gibt es Hinweise, dass die Blut-Hirn-Schranke während der Migräneattacke durchlässig wird, so dass auch Sumatriptan zentral wirken kann (Diener 1999, Evers 2000).

Sumatriptan hat außerdem eine geringe Affinität zu dem 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptor. Diese Rezeptoren wurden im Hippocampus, in einer Region, die wesentlich zur Steuerung des emotionalen Verhaltens beiträgt, und im Hirnstammbereich in den serotoninhaltigen Raphekernen identifiziert.

Zu sonstigen serotonergen, adrenergen, dopaminergen oder muskarinergen Rezeptoren sowie zu GABA-Rezeptoren besteht keine relevante Affinität (Göthert 1994, Lohse und Ensink 1994, Diener 1999).

Die Pharmakokinetik von Sumatriptan variiert je nach Applikationsform. Die subkutane Injektion führt nach 10 Minuten, das Nasenspray nach 60 Minuten und die rektale oder orale Darreichungsform erst nach 90 Minuten zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden.

Die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Injektion liegt bei 96%, nach Anwendung des Nasensprays bei 20%, nach Suppositoriengabe bei 19% und nach oraler Applikation nur noch bei 14% Prozent. Die Plasmaproteinbindung ist mit 14% - 23% sehr niedrig. In der Leber wird Sumatriptan über Monoaminoxidase A abgebaut. Der Hauptmetabolit ist Indolessigsäure. Dieser zeigt keine biologische Aktivität und wird renal ausgeschieden (Fachinformation Imigran® 1998, Diener 1999).

Zolmitriptan hat neben einer starken Affinität zu 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren (Martin et al. 1997) auch eine geringe Affinität zu 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und bindet zusätzlich an 5HT<sub>1F</sub>-Rezeptoren (Diener 1999). Zolmitriptan hat nachgewiesene zentrale Effekte, wobei gezeigt wurde, dass die Reaktion an trigeminalen Neuronen den klinischen Effekt als Antimigränesubstanz erklärt (Goadsby und Hoskin 1996, Goadsby und Knight 1997).

Im Gegensatz zu Sumatriptan wird Zolmitriptan rascher resorbiert, erreicht nach oraler Applikation in der Regel schon nach einer Stunde (Seaber et al. 1997) den maximalen Plasmaspiegel und hat eine Plasmahalbwertszeit von 2,5 - 3 Stunden. Auch die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe ist mit 40% höher als bei Sumatriptan. Im Plasma wird Zolmitriptan zu ca. 25% an Eiweiß gebunden.

Die Substanz wird größtenteils in der Leber über die Monoaminoxidase A und das P450-System metabolisiert. Hierbei entstehen drei Hauptmetaboliten: erstens die Indolessigsäure, die den Hauptanteil im Plasma und Urin bildet, zweitens das N-Oxid und drittens der N-demethy-Metabolit. Einzig der N-demethy-Metabolit ist biologisch aktiv.

Die Elimination von Zolmitriptan erfolgt zu über 60% renal, vorwiegend als Indolessigsäure, und ca. 30% werden größtenteils unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden (Diener 1999, Fachinformation AscoTop® 2000).

Auch die übrigen Triptane unterscheiden sich in ihrem pharmakokinetischem Profil. Eine Übersicht gibt Tabelle 1.

Triptan	T <sub>max</sub> (h)	Orale Bioverfügbarkeit (%)	T <sub>1/2</sub> (h)	Aktive Metaboliten
Sumatriptan	2-3	14	2	nein
Zolmitriptan	1,5-2	41-48	3	ja
Naratriptan	2-3	74(F), 63(M)	6	nein
Rizatriptan	1-1,5	40-45	2	ja
Almotriptan	1,5-2	70	3	nein
Eletriptan	1-1,5	50	4	ja
Frovatriptan	2-3	24-30	26	nein

*Tabl. 1: Pharmakokinetisches Profil der Triptane.*

*T<sub>max</sub> (h) = Zeit bis zur maximalen Serumkonzentration in Stunden; T<sub>1/2</sub>(h) = Halbwertszeit in Stunden; F = Frauen; M = Männer (modifiziert nach Dahlöf et al. 2002).*

Da die meisten Untersuchungen über Triptane ein ähnliches Design aufweisen (Pilgrim 1991), veröffentlichten Ferrari et al. 2001 eine Meta-Analyse mit Daten von 24089 Patienten aus 53 Studien zum Vergleich von Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Eletriptan und Almotriptan. Jede Dosierung der einzelnen Triptane wurde jeweils mit 100 mg Sumatriptan verglichen. Hierbei zeigte sich, dass die Schmerzlinderung nach 2 Stunden unter 10 mg Rizatriptan und 80 mg Eletriptan im Vergleich zu 100 mg Sumatriptan signifikant effektiver war, während 2,5 mg Naratriptan, 20 mg Eletriptan und 2,5 mg Frovatriptan eine geringere Schmerzlinderung bewirkten. Die anhaltende Schmerzfreiheit (Schmerzfreiheit nach 2 Stunden ohne weitere Medikation und keine Kopfschmerzrückkehr über 24 Stunden) war mit 10 mg Rizatriptan, 80 mg Eletriptan und 12,5 mg Almotriptan höher als mit 100 mg Sumatriptan und niedriger mit 20 mg Eletriptan. Bezüglich der Nebenwirkungen zeigten sich unter 2,5 mg Naratriptan und 12,5 mg Almotriptan die besten Resultate.

Tabelle 2 stellt die pharmakologischen und klinischen Charakteristika der Triptane im Vergleich mit 100 mg Sumatriptan dar.

	Pharmakokinetisches Profil	Schmerzlinderung nach 2 Stunden	Anhaltende Schmerzfreiheit	Beständigkeit des Effekts	Verträglichkeit
<b>Sumatriptan</b>					
50 mg	=	=	=	= oder -	=
25 mg	=	-	= oder -	-	+
<b>Zolmitriptan</b>					
2,5 mg	+	=	=	=	=
5 mg	+	=	=	=	=
<b>Naratriptan</b>					
2,5 mg	+	-	-	-	++
<b>Rizatriptan</b>					
5 mg	+	=	=	=	=
10 mg	+	+	+	++	=
<b>Eletriptan</b>					
20 mg	+	-	-	-	=
40 mg	+	= oder +	= oder +	=	=
80 mg	+	+(+)	+	=	-
<b>Almotriptan</b>					
12,5 mg	+	=	+	+	++

*Tabelle 2: Pharmakologische und klinische Charakteristika der Triptane im Vergleich mit 100 mg Sumatriptan.*

*Das Gleichzeichen bedeutet einen ähnlichen Wert wie unter 100 mg Sumatriptan, das Pluszeichen einen höheren bzw. das Minuszeichen einen niedrigeren Wert. Das pharmakokinetische Profil beinhaltet die Bioverfügbarkeit und die Zeit bis zur maximalen Serumkonzentration (aus Goadsby et al. 2002, Ferrari et al. 2001).*

### 2.1.1.3 Klinische Nebenwirkungen der Triptane

Die Triptane sind im Allgemeinen gut verträglich und haben aufgrund ihrer ausgeprägten Rezeptorselektivität, z. B. im Vergleich zu Ergotaminpräparaten, nur geringe Nebenwirkungen (Brown et al. 1991, Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparativ Study Group 1991, Diener 1999).

Die typischen Nebenwirkungen werden am Beispiel von Sumatriptan hier vorgestellt: Als häufige Nebenwirkungen nach Kurzzeitanwendung werden Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Benommenheit, Abgeschlagenheit und Müdigkeit angegeben. Da diese auch als Begleitsymptome der akuten Migräneattacke auftreten können, sind sie nicht immer sicher als „echte“ Nebenwirkungen zu differenzieren.

Weiterhin wurden Schwere- und Schwächegefühl, Kribbelparästhesien, Nackensteifigkeit, Globusgefühl, Hitzegefühl, Flush, Druck bzw. Schmerzen im Thorax, Konzentrationsstörungen, Stimmungsänderungen sowie Zunahme der Kopfschmerzen beschrieben.

Die subkutane Verabreichung von Sumatriptan führte außerdem zu Reaktionen an der Injektionsstelle. Bei der intranasalen Applikation standen Geschmacksstörungen im Vordergrund, seltener kam es zu lokalen Beschwerden der Nasenschleimhäute und des Rachens.

Diese unerwünschten Wirkungen treten mit einer Häufigkeit zwischen 3% und 15% auf, sind in der Regel leicht bis mittelschwer und bilden sich spontan innerhalb von 60 Minuten, oft schon in den ersten 20 Minuten zurück, ohne dass eine zusätzliche Behandlung erforderlich ist (Brown et al. 1991, Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparativ Study Group 1991, Oral Sumatriptan International Multiple-Dose Study Group 1991, Luman und Gray 1993, Tansey et al. 1993, Lloyd 1994, Simmons und Blakeborough 1994, Ryan et al. 1997, Diener 1999).

Die aufgeführten Nebenwirkungen treten nach Langzeitanwendung von Sumatriptan seltener auf als nach einmaliger Gabe. Dies erklärt sich einerseits dadurch, dass sich die Patienten an die Nebenwirkungen gewöhnen, andererseits die Behandlung bei ausgeprägten Nebenwirkungen nicht fortgeführt wird (Diener 1999).

Insgesamt ist das Auftreten von Nebenwirkungen der meisten Triptane mit denen von 100 mg Sumatriptan vergleichbar.

Die geringste Anzahl an Nebenwirkungen zeigte sich unter 2,5 mg Naratriptan und 12,5 mg Almotriptan (Ferrari et al. 2001, Goadsby et al. 2002).

Thorakale Druck- bzw. Engegefühle oder sogar Schmerzen sind für die Patienten irritierend und subjektiv bedrohlich. Mögliche Myokardischämien nach Einnahme von Triptanen wurden häufig diskutiert und waren Inhalt verschiedener Untersuchungen. In Einzelfällen wurden im Zusammenhang mit Verabreichung von Sumatriptan kardiovaskuläre Reaktionen von unterschiedlichen Schweregraden bis zum tödlichen Infarkt beschrieben (Curtin et al. 1992, Stricker 1992, Willett et al. 1992, Ottervanger et al. 1993). In den beschriebenen Fällen lag jedoch zusätzlich eine koronare Herzkrankheit (KHK) vor, eine absolute Kontraindikation für die Gabe von Triptanen, so dass die Verabreichung dieses Medikamentes prinzipiell nicht zulässig war.

In zahlreichen Untersuchungen konnte kein relevanter Einfluss von Sumatriptan auf die Herzleistung nachgewiesen werden (Brown et al. 1991, Ashford et al. 1993, Dahlöf und Mathew 1998, Wöber et al. 1998). Auch Langzeituntersuchungen waren unauffällig und ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes kardiogenes Risiko (Visser et al. 1996).

Dennoch gibt es eindeutige Hinweise, dass Sumatriptan die Koronarperfusion in gewissem Umfang beeinflussen kann (Ensink 1994b). MacIntyre et al. (1993) beobachteten bei Patienten mit KHK während einer Koronarangiographie eine 15 - 20%ige Konstriktion der Herzkranzarterien ohne Abnahme des Blutflusses in diesem Gebiet. Eine plausible Erklärung für diese Beobachtungen sehen Chester et al. (1993) in einer unterschiedlichen Reaktionsbereitschaft der Koronargefäße von Gesunden und Koronarpatienten. Dies wurde bereits von Kalsner (1985) gezeigt.

Als mögliche Ursachen für das Engegefühl im Brustbereich, zum Teil ausstrahlend in den Rücken, den linken Arm oder in den Schlundbereich, werden vaskuläre Phänomene in der Interkostalmuskulatur, Bronchospasmen, Änderungen des pulmonalen Gefäßtonus und besonders Ösophagusspasmen diskutiert (Houghton et al. 1994).

Der chronische Schmerzmittelabusus von Migränepatienten ist ein seit langer Zeit bekanntes Problem. Besonders die unkontrollierte Einnahme von Ergotaminpräparaten, aber auch anderer Analgetika wie Anilinderivate, Acetylsalicylsäure, Barbiturate, Py-

razolonderivate etc. führt neben Organschäden (z. B. Niere, Leber) zu einem medikamentös induzierten Dauerkopfschmerz (Isler 1982, Scholz et al. 1987, Headache Classification Committee 1988, Diener et al. 1989, Baumgartner et al. 1989, Lipton 1997). Langjährige Beobachtungsstudien zeigten, dass auch die unkontrollierte Einnahme von Triptanen einen medikamenteninduzierten Kopfschmerz zur Folge haben kann (Kaube et al. 1994, Evers et al. 1999b und 1999d). Der typischerweise nach Absetzen der Schmerzmittel auftretende Entzugskopfschmerz ist nach Missbrauch von Triptanen jedoch milder ausgeprägt und von kürzerer Dauer als bei Entzug von Ergotaminpräparaten oder der oben aufgeführten Analgetika (Katsarava et al. 2001, Evers et al. 1999d).

Kontraindikationen für Triptane sind Herzinfarkt in der Anamnese, koronare Herzkrankheit, koronare Vasospasmen, periphere arterielle Verschlusskrankheit, vorausgegangener manifester oder flüchtiger Insult, unzureichend eingestellte leichte Hypertonie sowie mittelschwere und schwere Hypertonie, schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen.

Da sich die vasokonstriktorisches Eigenschaften von Ergotaminpräparaten und Triptanen addieren können, dürfen diese beiden Medikamente nicht in engem zeitlichen Abstand gegeben werden (frühestens nach 12 - 24 Stunden). Die gleichzeitige Einnahme mit MAO-Hemmern sollte wegen möglicher Wechselwirkungen vermieden werden. Bei Patienten über 65 Jahren sollte Sumatriptan nur nach Ausschluss vaskulärer Erkrankungen verabreicht werden.

Da Sumatriptan plazentagängig ist und auch in die Muttermilch übergehen kann, ist es bei Schwangeren und stillenden Müttern kontraindiziert (Diener 1999).

Bei Patienten unter 18 Jahren ist die Anwendung von Triptanen nicht ausreichend untersucht, so dass eine unbedenkliche Verabreichung nicht empfohlen werden kann. Außerdem zeigen bisherige Studien, dass Sumatriptan bei Kindern nicht wirksam ist. Dies beruht wahrscheinlich darauf, dass Migräneattacken bei Kindern in der Regel sehr kurz sind (Hämäläinen et al. 1997).

#### **2.1.1.4 Bisherige Untersuchungen zur Beeinflussung der Kognition durch Triptane**

Obwohl die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften der Triptane in vielen Studien untersucht worden sind, ist die Wirkung auf kognitive Hirnfunktionen nur wenig erforscht.

Evers et al. (1995) untersuchten anhand von visuell evozierten ereigniskorrelierten Potentialen am Beispiel der P300, einer objektiven Darstellungsform für die kognitive Informationsverarbeitungsfähigkeit eines Individuums (siehe 2.2), die Beeinflussung der Kognition nach subkutaner Applikation von 6 mg Sumatriptan. Hierbei zeigten sich nach 30 Minuten eine signifikante Verkürzung der Latenz und eine signifikante Erhöhung der Amplitude der P300 bei Migränepatienten, wobei die Kontrollgruppe mit gesunden Probanden keine signifikanten Veränderungen der P300 aufwies. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtungen ist eine direkte oder indirekte Beeinflussung der P300-generierenden Hirnstrukturen durch serotonerge Substanzen (Evers et al. 1995). Diese Erklärung würde auch mit einer Verlängerung der P300-Latenz (Meador et al. 1993, Dixon 1999) und einer Reduktion der P300-Amplitude (Proietti-Cecchini et al. 1997, Dixon 1999) durch die antiserotonerge Substanz Fenfluramin übereinstimmen. Eine veränderte Funktion der Blut-Hirn-Schranke im Migräneintervall, so dass Sumatriptan diese passieren kann, oder eine Störung des Serotoninstoffwechsels bei Migränepatienten, die durch Verabreichung eines Triptans beeinflusst wird, würde erklären, weshalb diese Beobachtungen nicht bei gesunden Kontrollprobanden auftraten (Evers 2000).

In einer späteren Studie fand sich nach Gabe von Sumatriptan neben der Verkürzung der P300-Latenz außerdem eine Aufhebung des Habituationsverlustes (Evers et al. 1997). Physiologischerweise kommt es im Verlauf einer Untersuchung bei Gesunden zur Verlängerung der P300-Latenz (Habituation), diese verkürzt sich signifikant bei Migränepatienten im Intervall (Habituationsverlust). Der Habituationsverlust wird typischerweise nur im Migräneintervall, nicht aber in der akuten Attacke bei Migränepatienten beobachtet (Kropp und Gerber 1995, Evers et al. 1999c). Während die physiologische Habituation zur Protektion des Gehirns vor einer sensorischen Überstimulation dient (Maertens de Noordhout et al. 1995), ist der Habituationsverlust bei Migränepatienten Ausdruck einer generellen Dysfunktion der Reiz- und Informationsver-

arbeitung (Maertens de Noordhout et al. 1995, Gerber und Schoenen 1998). Neben Sumatriptan führen auch Ergotaminpräparate zu einer Aufhebung des Habitationsverlustes (Evers et al. 1997).

Eine weitere Studie überprüfte die Wirkung von Sumatriptan Nasenspray auf kognitive Funktionen während der akuten Migräneattacke. Hierfür wurde ein computerisiertes, neuropsychologisches Testverfahren (Headache Care Center – Automated Neuropsychological Assessment Metrics, HCC - ANAM) zur präzisen Messung der kognitiven Leistungsfähigkeit, des Gedächtnisses, der Lernfähigkeit und Psychomotorik eingesetzt. Unter Gabe von Sumatriptan Nasenspray kam es zu einer signifikanten Rückbildung der kognitiven Beeinträchtigungen, die zuvor während der unbehandelten Migräneattacke zu beobachten waren (Farmer et al. 2001). Diese Studie bestätigte die Ergebnisse früherer Untersuchungen mit 6 mg Sumatriptan subkutan injiziert (Farmer et al. 2000).

Zolmitriptan ist aufgrund seiner stärkeren Lipophilie im Vergleich zu Sumatriptan in der Lage, auch die intakte Blut-Hirn-Schranke zu überschreiten, und verfügt dadurch neben peripheren auch über zentrale Effekte. Daher ist es bemerkenswert, dass bezüglich zentraler Nebenwirkungen zwischen Zolmitriptan und Sumatriptan keine auffälligen Unterschiede beschrieben werden (Edmeads und Millson 1997, Diener 1999).

Die Wirkung auf das zentrale Nervensystem zeigte sich nach der Gabe von 10 mg Zolmitriptan durch Erhöhung der Amplitude von intensitätsabhängigen akustisch evozierten Potentialen (AEP), während im Vergleich sowohl unter Sumatriptan als auch unter dem Benzodiazepin Lorazepam keine signifikanten Effekte auftraten und der Serotoninantagonist Dexfenfluramin eine signifikante Reduktion der Amplitude hervorrief. Zwischen Amplitudenveränderung und dem Plasmaspiegel von Zolmitriptan bestand eine signifikante positive Korrelation (Proietti-Cecchini et al. 1997).

Dixon beobachtete bei der Ableitung von akustisch evozierten ereigniskorrelierten Potentialen zwei Stunden nach Einnahme von 5 mg Zolmitriptan eine geringfügige Reduktion (12%) der P300-Amplitude nach Präsentation der Zielreize und eine stärkere Amplitudenverminderung (27%) in der Nicht-Zielreizkurve. Signifikante Veränderungen der P300-Latenz oder quantitative EEG-Veränderungen zeigten sich nicht (Dixon 1999).

In einer früheren Studie untersuchten Dixon et al. (1998) die Wirkung von Zolmitriptan im Vergleich zum Benzodiazepin Diazepam mittels verschiedener psychomotorischer Tests (z. B. zur Erfassung von Reaktionszeit, Aufmerksamkeit etc.) und registrierten keine Beeinflussung der psychischen Leistungsfähigkeit. Auch eine Kombination beider Medikamente führte zu keiner stärkeren Beeinträchtigung als die alleinige Gabe von Diazepam. In beiden Studien (Dixon et al. 1998, Dixon 1999) handelte es sich um gesunde Probanden.

## **2.1.2 Ergotaminderivate (Ergotamintartrat und Dihydroergotamin)**

### **2.1.2.1 Einführung in die Pharmakologie und Substanzenamen**

In der Natur werden die Mutterkornalkaloide (Secale-Alkaloide) von dem parasitären Pilz *Claviceps purpurea* gebildet. Dieser Pilz wächst als schwarzer, harter, schmaler Zapfen insbesondere an den Ähren des Roggens, aber auch an anderen Kornarten.

Schon im Mittelalter erlangte die nach dem Verzehr des pilzbefallenen Getreides auftretende Vergiftungssymptomatik, „Ergotismus“ genannt, traurige Berühmtheit. Der durch massive Vasospasmen hervorgerufene, epidemieartig auftretende Ergotismus ist charakterisiert durch Gangrän der Akren mit einem brennenden Schmerzgefühl und wurde deshalb auch als „Ignis sacer“ (heiliges Feuer) oder St. Antonius-Feuer bezeichnet. Verstümmelungen an Armen und Beinen waren oftmals die Folge.

Neben den toxischen waren damals aber auch heilsame Wirkungen der Secale-Alkaloide bekannt: Der Einsatz aus gynäkologischer Indikation (Stillung von starken Nachgeburtsblutungen) wurde 1582 von dem Frankfurter Stadtarzt Adam Lonitzer (Lonicerus 1582) in einem Kräuterbuch veröffentlicht. Als Migränetherapeutikum erschienen die Mutterkornalkaloide Ende des 19. Jahrhunderts erstmals in der Literatur, wobei nicht genau bekannt ist, seit wann sie eingesetzt werden (Ensink 1994a).

Die Mutterkornalkaloide verfügen über ein sehr komplexes Wirkspektrum, was auf die Beeinflussung verschiedener Rezeptoren zurückzuführen ist. Sie wirken als partielle Agonisten bzw. partielle Antagonisten an  $\alpha$ -adrenergen, dopaminergen und serotonergen Rezeptoren. Die chemische Grundstruktur bildet die Lysergsäure.

Das halbsynthetisch hergestellte Mutterkornalkaloid *Ergotamin* wurde erstmals 1918 von Arthur Stoll isoliert (Stoll 1950). 1921 kam es als leicht lösliches und haltbares *Ergotamintartrat Gynergen*<sup>®</sup> auf den Markt. Dieses Medikament traf zwar anfangs noch auf Ablehnung, erlangte später jedoch in der Geburtshilfe zur Stillung von starken Nachgeburtsblutungen einen bedeutenden Ruf und verdrängte die bis dahin eingesetzten Mutterkornextrakte zuerst aus der Gynäkologie und bald auch aus der Migränebehandlung. Neben Maier (1926) führten insbesondere Graham und Wolff dieses Medikament 1938 in die Migränetherapie ein (Maier 1926, Graham und Wolff 1938). Wesentliche Wirkungen waren eine Uteruskontraktion, Hemmung der Sympathikusaktivität und Gefäßkonstriktion.

Da Ergotamin teilweise in das pharmakologisch inaktive Ergotaminin umgewandelt wird, versuchte man durch chemische Modifikation das Molekül zu stabilisieren, um den unerwünschten Wirkungsverlust zu verhindern. So entstand das stabile *Dihydroergotamin*. Dieses Medikament präsentierte jedoch ein stark verändertes Wirkungsspektrum: Die uteruskontrahierende Wirkung war nahezu aufgehoben, während die sympathikushemmende Wirkung weiter gesteigert und die Gefäßkonstriktion zum Teil in eine Gefäßdilatation verändert wurde. 1946 gelangte *Dihydroergotamin* unter dem Handelsnamen *Dihydergot*<sup>®</sup> als Migränetherapeutikum auf den Markt (Fritz 1992).

Durch chemische Modifikationen entstanden weitere Pharmaka, so dass der pharmakologische Wirkungsbereich erheblich erweitert werden konnte:

*Dihydroergotoxin (Hydergin)*<sup>®</sup> ähnelt in seiner Wirkung dem Dihydroergotamin. Durch eine  $\alpha$ -Blockade wird aber eine stärkere Vasodilatation hervorgerufen. Der Einsatz als Antihypertonikum ist umstritten.

*Methylergometrin (Methergin)*<sup>®</sup> verursacht eine ausgeprägte Tonuserhöhung des Uterus und bewirkt somit ein Sistieren von postpartalen Blutungen. Eine direkte Gefäßwirkung besteht nicht. Zusätzlich kommt es leider auch zu einer deutlichen emetischen Wirkung.

*Methysergid (Deseril)*<sup>®</sup> ist neben *Lysergsäurediethylamid (LSD-25)* ein weiteres Amid der Lysergsäure, wirkt jedoch im Gegensatz zu LSD-25 nicht halluzinogen, aber hat als hochspezifischer Serotoninantagonist die vierfache Wirkstärke von LSD-25. In den sechziger Jahren galt Methysergid als das Medikament der Wahl zur Durchführung

einer Migräneprophylaxe. Da es aber nach längerer Dauereinnahme zum Auftreten von Bindegewebsveränderungen in Form einer irreversiblen Retroperitonealfibrose kommt (Graham 1965, Suby et al. 1965, Utz et al. 1965), werden heute andere Präparate bevorzugt. Die Einnahme von Methysergid sollte spätestens nach drei Monaten für drei bis vier Wochen unterbrochen werden.

*Bromocriptin (Pravidel®)* wirkt als Dopaminagonist an D<sub>2</sub>-Rezeptoren im Zentralnervensystem (ZNS), Gastrointestinaltrakt und Herz-Kreislauf-System. Da es zur Hemmung der Prolaktinwirkung führt, wird dieses Medikament zum Abstillen und bei Hypergalaktorrhoe eingesetzt. Andere Indikationen sind Morbus Parkinson und Akromegalie. Über Erregung der Area postrema kommt es oft zu Übelkeit und Erbrechen.

Ergotamintartrat und Dihydroergotamin (DHE) werden zur Behandlung der akuten schweren Migräneattacke eingesetzt. Zur Migräneprophylaxe ist Methysergid wegen der möglichen Entstehung einer Retroperitonealfibrose nach längerfristiger Einnahme nicht mehr Medikament der Wahl. Auch DHE wird aufgrund der Gefahr eines medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes und der unerwünschten Wirkungen (siehe 2.1.2.3) nach Möglichkeit nicht mehr für eine chronische Anwendung herangezogen.

#### **2.1.2.2 Pharmakologische Wirkungen der Ergotaminderivate**

Die Ergotaminderivate wirken auf unterschiedliche Rezeptorsysteme, wie z. B. auf serotonerge Rezeptoren der Subtypen 5-HT<sub>1A</sub>, 1<sub>B</sub>, 1<sub>D</sub>, 1<sub>F</sub> und 2<sub>A</sub>, 2<sub>C</sub>, auf  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -adrenerge (Dihydroergotamin weitaus schwächer als Ergotamintartrat) und auf die dopaminergen Rezeptoren, insbesondere auf die D<sub>2</sub>-Rezeptoren, die der Steuerung der Emesis dienen (Mylecharane und Ensink 1994).

Für die Behandlung der Migräne spielt die agonistische Wirkung an den Rezeptorsubtypen 5-HT<sub>1B</sub> (Kontraktion zerebraler und duraler Gefäße) und 1<sub>D</sub> (Hemmung der neurogenen Entzündung) eine zentrale Rolle. Insbesondere die Hemmung der neurogenen Entzündungsreaktion bewirkt eine effektive Kupierung der akuten Attacke (Silberstein 1997). Die Ergotaminderivate besitzen wie die Triptane eine hohe Affinität zu diesen Rezeptorsubtypen, zusätzlich interagieren erstere aber mit einer Reihe anderer Rezeptoren, die für die Migränetherapie keine wesentliche Bedeutung haben (Lohse und

Ensink 1994, Göbel et al. 1994). Dieses unselektive Rezeptorverhalten ist verantwortlich für das Auftreten unerwünschter Wirkungen, insbesondere für eine generalisierte Vasokonstriktion (siehe 2.1.2.3).

Die Pharmakokinetik der Ergotaminderivate ist nur teilweise bekannt und unterliegt starken individuellen Schwankungen (Wilkinson 1984, Perrin 1985).

Nach oraler und rektaler Applikation wird Ergotamin unvollständig, mit beträchtlichen interindividuellen Schwankungen zwischen 20% und 60% resorbiert (Diener 1999) und unterliegt außerdem einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus in der Leber. Die Bioverfügbarkeit ist mit ca. 1% (Tfelt-Hansen et al. 1980, Ibraheem et al. 1982) bis 5% (Perrin 1985) relativ niedrig. Nach Göbel et al. (1994) wird mittels Suppositorien ein durchschnittlich höheres Niveau als mit Tabletten erreicht. Durch intramuskuläre Gabe lässt sich die Bioverfügbarkeit auf 50% erhöhen und liegt nach intravenöser Applikation bei 100% (Halbwertszeit 3 Minuten).

Um den First-Pass-Metabolismus in der Leber zu umgehen, wurde eine neue Applikationsform, DHE als Nasenspray, entwickelt. Die Bioverfügbarkeit liegt hiermit bei 40% und die Plasma-Peak-Konzentration, ähnlich wie nach subkutaner Injektion, bei 45 Minuten.

Da die gastrointestinale Motilität während einer Migräneattacke reduziert ist und dies eine weitere Verschlechterung der Resorption bedeutet, sollte ca. 20 Minuten vor Verabreichung des Migränemedikamentes die Einnahme von 15 - 20 mg Metoclopramid oder Domperidon erfolgen. Auch die Kombination mit Koffein soll die Resorptionsquote verbessern, erhöht aber als psychotrope Substanz gleichzeitig das Abhängigkeitsrisiko (Göbel et al. 1994, Diener 1994a).

Die Angaben zur maximalen Plasmakonzentration nach oraler Applikation liegen im Bereich von ca. 0,5 - 3 Stunden (Perrin 1985, Göbel et al. 1994, Fachinformation Ergo-Kranit® mono 2001).

Angaben über die Plasmahalbwertszeit (HWZ) variieren je nach Literatur. Viele Autoren geben einen Zeitraum von ca. 2 Stunden an (Perrin 1985). Dieser Wert bezieht sich aber nur auf unverändertes Ergotamin, die HWZ der Metaboliten ist zum Teil beträchtlich länger (Fachinformation Ergo-Kranit® mono 2001). Göbel et al. (1994) beschreiben, dass Ergotamin in zwei unterschiedlichen Phasen metabolisiert wird, wobei die HWZ der ersten Phase 2 Stunden und die der zweiten 20 Stunden beträgt. Der vaso-

konstriktorische Effekt in der Peripherie hält jedoch viel länger an (Tfelt-Hansen et al. 1980, Tfelt-Hansen 1985). Dies kann einerseits als eine Sensibilisierungsfähigkeit (Tfelt-Hansen und Paalzow 1985) gedeutet werden oder andererseits einen Hinweis auf den kumulativen Effekt im Rahmen einer unkontrollierten Ergotamineinnahme darstellen. Die Elimination erfolgt fast vollständig (90%) über die Galle (Perrin 1985, Göbel et al. 1994, Diener 1999).

### **2.1.2.3 Klinische Nebenwirkungen der Ergotaminderivate**

Die Beeinflussung der unter 2.1.2.2 aufgeführten unterschiedlichen Rezeptorsysteme erklärt das Auftreten unerwünschter Wirkungen.

Typische Nebenwirkungen aller Mutterkornalkaloide sind Übelkeit und Erbrechen (Wilkinson 1984, Saxena und Den Boer 1991, Müller-Schweinitzer 1992). Dieser zentrale Effekt wird durch Stimulation dopaminerger D<sub>2</sub>-Rezeptoren in der Area postrema (Medulla oblongata) hervorgerufen, jedoch ist zu differenzieren zwischen diesem unerwünschten ergotamininduzierten Effekt und den klassischen, vegetativen Begleitsymptomen der Migräne in Form von Übelkeit und Erbrechen.

Darüber hinaus wurden periphere Mangel durchblutungen, Schwindelgefühle, Kopfschmerzen, stenokardische Beschwerden, Parästhesien, Vasospasmen und allergische Hautreaktionen beschrieben (Göbel und Soyka 1994, Göbel et al. 1994).

Die ausgeprägte  $\alpha$ -sympathikomimetische Wirkung führt zu einer Vasokonstriktion. Diese wirkt aufgrund der unselektiven Beeinflussung verschiedener Rezeptoren nicht nur in gewünschter Weise auf die zerebralen Gefäße, sondern kann (z. B. bei chronischer Überdosierung oder Intoxikation) zerebrale, periphere und kardiale Durchblutungsstörungen hervorrufen. Symptome sind Agitation und Verwirrtheit, periphere Durchblutungsstörungen mit Parästhesien, Kälte- und Taubheitsgefühlen bis zur Gangrän. Kardiale Symptome reichen von Angina pectoris bis zum Herzinfarkt. Die akute Vergiftung ist außerdem durch Erbrechen, starke Bauchkrämpfe, Durstgefühl und weite Pupillen charakterisiert. Der Tod tritt durch Herz- oder Atemstillstand ein.

Bei der chronischen Vergiftung (Ergotismus) kann es zu Krämpfen, zentralnervösen Störungen und Persönlichkeitsveränderungen kommen (Wilkinson 1984, Meyler 1996, Diener 1999).

Durch mikrovaskuläre Veränderungen nach chronischem Ergotaminabusus kommt es zu einer Schädigung des peripheren und zentralen Nervensystems. Die Folgen sind ischämische Polyneuropathien (Husstedt et al. 1989, Hömberg et al. 1992) und Beeinträchtigungen der langen, aufsteigenden sensiblen Spinalbahnen (Ludolph et al. 1988). Die häufige Anwendung von Ergotaminsuppositorien über einen längeren Zeitraum führt zu anorektalen Ulzera und Rektumstenosen (Meyler 1996).

Die  $\alpha$ -sympathikomimetische Aktivität von Dihydroergotamin ist schwächer als von Ergotamintartrat, wodurch das Nebenwirkungsspektrum günstiger ausfällt, aber auch die Antimigräneeffektivität geringer ist. Die Vasokonstriktion des DHE betrifft vorwiegend den Venenbereich, daher wird es auch therapeutisch bei orthostatischer Dysregulation eingesetzt. Als Intervalltherapeutikum der Migräne wurde Dihydroergotamin früher besonders oft jüngeren Patienten, die neben der Migräne zusätzlich unter Hypotonie litten, verabreicht. Heute wird es nur noch sehr zurückhaltend angewandt, da Ergotaminpräparate, Ergotamintartrat (Headache Classification Committee 1988, Lipton 1997) häufiger als Dihydroergotamin (Isler 1982, Scholz et al. 1987, Diener et al. 1989), einen medikamenteninduzierten (oder ergotamininduzierten) Dauerkopfschmerz hervorrufen können. Dieser ist in der Regel von dumpf-drückendem Charakter mit einem Punctum maximum frontal, temporal und/oder okzipital. Typisch ist ein Beginn der Schmerzen in der zweiten Nachthälfte, so dass die Patienten spätestens am folgenden Morgen eine weitere Dosis Ergotamin zur Schmerzkupierung einnehmen. Darüber hinaus wird der Ergotaminentzugskopfschmerz, der nach längerem Ergotaminabusus auftreten kann, als unerträglich beschrieben, so dass auch aus diesem Grund weiterhin Ergotamine eingenommen werden (Meyler 1996). Aus diesem Circulus vitiosus entsteht leicht ein jahrelanger Missbrauch. Kombinationspräparate, z. B. Ergotamin plus Barbiturate, erhöhen das Risiko des medikamenteninduzierten Kopfschmerzes. Daher sind Monosubstanzen zu bevorzugen (Meyler 1996). Interessanterweise neigen vorwiegend Patienten mit Migräne oder mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp, überwiegend Frauen (79%) zwischen 45 und 50 Jahren (Meyler 1996), zu diesem Dauerkopfschmerz, während Patienten mit vergleichbarem Schmerzmittelkonsum, aber anderer Schmerzätiologie (z. B. Rückenschmerzen) nur selten betroffen sind (Göbel et al. 1994, Diener 1994a).

Die oben aufgeführten Nebenwirkungen und Wirkmechanismen erklären das Vorliegen folgender Kontraindikationen: schwere Koronarinsuffizienz, Gefäßerkrankungen, Hypertonie, Niereninsuffizienz, schwere Leberfunktionsstörungen, Überempfindlichkeit gegen Mutterkornalkaloide, Schwangerschaft und Stillzeit. Die intraarterielle Injektion ist wegen schwerer Vasospasmen absolut kontraindiziert. Die gleichzeitige Gabe von Triptanen ist wegen der verstärkten gefäßverengenden Wirkung unbedingt zu vermeiden, d. h. die Einnahme eines Triptans nach einem Mutterkornalkaloid (bzw. umgekehrt) sollte frühestens 12 - 24 Stunden später erfolgen (Diener 1999). Ein verstärkter vasokonstriktorischer Effekt ist auch bei gleichzeitiger Gabe von Beta-blockern, Makroliden und Tetrazyklinen zu erwarten (Göbel und Soyka 1994, Göbel et al. 1994). Um die Entstehung eines ergotamininduzierten Dauerkopfschmerzes zu verhindern, sollte die wöchentliche Ergotamindosis 6 mg nicht überschreiten (Göbel et al. 1994).

#### **2.1.2.4 Bisherige Untersuchungen zur Beeinflussung der Kognition durch Ergotaminderivate**

Der Einfluss von Ergotamin auf kognitive Funktionen ist bislang erst in wenigen Studien untersucht worden (Grottemeyer et al. 1994a, Schnider et al. 1995, Evers et al. 1999a, Roon et al. 2000).

Schnider et al. untersuchten Kopfschmerzpatienten mit chronischem Ergotaminabusus und ohne. Während die Patienten mit chronischem Ergotaminabusus im Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) keine Auffälligkeiten zeigten, ergaben sich bei dem Aufmerksamkeitstest Critical Flicker Frequency (CFF) signifikant schlechtere Werte als in der Kontrollgruppe (Schnider et al. 1995).

Eine quantitative Differenzierung zwischen psychologischen Faktoren (z. B. Depression, Angst, Schlafproblemen) und kognitiven Leistungen (Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis, kognitiver Flexibilität) bei Migränepatienten mit und ohne Ergotaminabusus war Inhalt einer Studie von Roon et al. (2000). Die Ergebnisse wiesen für die Gruppe mit Ergotaminabusus auf eine Beeinträchtigung der psychologischen Qualitäten hin, z. B. im Sinne von depressiver Stimmung und Angst. Auch im Bereich der kognitiven Funktionen präsentierte sich anfangs eine sig-

nifikant langsamere Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und eine signifikant niedrigere kognitive Flexibilität. Aufgrund der Beeinflussung kognitiver Leistungen durch psychologische Stressfaktoren (Dufouil et al. 1996) mussten diese Werte jedoch korrigiert werden. Anschließend fanden sich keine signifikanten Unterschiede für den kognitiven Funktionsbereich. Eine Entzugstherapie war assoziiert mit der Verbesserung der psychologischen Faktoren und der kognitiven Leistungen (Roon et al. 2000).

Evers et al. untersuchten Migränepatienten, die durch einen Ergotaminabusus von mindestens 1 mg pro Tag zusätzlich unter einem medikamentös induzierten Dauerkopfschmerz litten. Diese Patienten hatten eine signifikante Verlängerung der P3-Latenz (Evers et al. 1999a) gegenüber Migränepatienten ohne Ergotaminabusus und gesunden Personen. Trotz der milderer Nebenwirkungen von DHE (Silberstein 1997) ergaben sich keine unterschiedlichen Beobachtungen zwischen Ergotamintartrat und Dihydroergotamin, wie dies auch schon in früheren Studien beschrieben wurde (Henry et al. 1984, Husstedt et al. 1988, Ludoph et al. 1988). Nach erfolgreichem Ergotaminentzug kam es zu einer Verkürzung der Latenz, ohne jedoch ein Niveau zu erreichen, welches Migränepatienten ohne Ergotaminabusus aufwiesen. Dies bedeutet, dass der Informationsverarbeitungsprozess, gemessen anhand der P3, sich nach erfolgreichem Ergotaminentzug zwar verbessert, aber nicht normalisiert. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Ergotamin neben seinen peripheren Effekten auch zentrale Wirkungen ausübt, z. B. in Form einer Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung durch chronischen Ergotaminabusus (Evers et al. 1999a).

## 2.2 Ereigniskorrelierte Potentiale

### 2.2.1 Definition und physiologische Grundlagen

Als eine besondere Form der evozierten Potentiale stellen die ereigniskorrelierten Potentiale das hirnelektrische Korrelat der Informationsverarbeitung auf einen relevanten Reiz dar (Olbrich 1989).

Durch geeignete Stimulusdarbietung lässt sich beim Menschen von der Schädeloberfläche eine hirnelektrische Antwort ableiten, die sich aus einer exogenen und einer endogenen Komponente zusammensetzt (Olbrich 1989). Die früh auftretenden, exogenen Komponenten (z. B. P1, N1) stellen die evozierten Potentiale im engeren Sinne dar. Hinsichtlich ihrer Charakteristik (Amplitude, Latenz und Topographie) werden sie durch die physikalischen Eigenschaften des Stimulus bestimmt und auch reizkorrelierte Hirnpotentiale genannt. Die späteren, endogenen Komponenten (z. B. N2, P2, P3) werden als ereigniskorrelierte Potentiale (EKP, engl.: event-related potentials, ERP) bezeichnet und sind in erster Linie durch psychologische Faktoren wie Erwartung, Bewusstseinslage und Aufmerksamkeit beeinflussbar (Callaway et al. 1978, Rösler 1982). Schon die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Reiz auftritt, aber auch die Aufgabenrelevanz sind für die Generierung der endogenen Komponenten von Bedeutung (Squires et al. 1977, Johnson et al. 1985, Donchin und Coles 1988), während die exogenen Anteile hiervon nicht beeinflusst werden.

Besonders eindrucksvoll lässt sich der endogene Charakter anhand des „missing stimulus“-Paradigmas (Klinke et al. 1968, Picton und Hillyard 1974) darstellen: Bei regelmäßiger Darbietung eines Clicks wird gelegentlich ein Signal ausgelassen. Während ein realer Click eine N1- und P2-Welle (reizkorrelierte Potentiale) auslöst, wird das Ausbleiben eines erwarteten Clicks mit einer N2- und P3-Welle (ereigniskorrelierten Potentialen) beantwortet (Olbrich 1987).

Benannt werden die EKP in der Regel wie die herkömmlichen evozierten Potentiale nach ihrer Polarität (N für Negativ, P für positiv) und nach ihrer durchschnittlichen Latenz. Diese Latenzwerte beziehen sich allerdings nur auf leicht diskriminierbare akustische Reize. Wenn eine Erschwerung der Signalerkennung (McCarthy und Donchin 1983) und/oder eine visuelle Reizmodalität vorliegen, können sich die P3-Latenzen um mehrere 100 ms verlängern. Daher ist eine Komponentenbeschreibung

anstelle der Latenz zu bevorzugen. Die P3 (statt P300) steht somit für die dritte positive Welle nach einer geeigneten Stimulusdarbietung. Häufig wird dies jedoch nicht näher differenziert, sondern synonym benutzt.

In den meisten Studien werden die EKP akustisch oder visuell evoziert. In einigen Untersuchungen wurden die EKP somatosensibel hervorgerufen (Snyder et al. 1980, Desmedt et al. 1983, Picton et al. 1984). Somatosensible EKP lassen sich durch elektrische oder mechanische Reizung der Haut ableiten.

In der Regel besitzen die EKP eine geringere Amplitude als die Spontanaktivität. Die EKP-Amplituden liegen im Bereich von 0,5 bis 50  $\mu\text{V}$  und werden somit im EEG normalerweise vom „Rauschen“ der Spontanaktivität überlagert. Von der Überlegung ausgehend, dass die EKP immer zu einem bestimmten Zeitpunkt auftreten, nutzt man hier eine Mittelungstechnik (siehe 2.2.2), die erstmals von Dawson (1954) eingesetzt worden ist.

Neben dem P3-Komplex sind die Verarbeitungsnegativität, die N2-Gruppe und die sprachrelevante Komponente (N400) typische Beispiele für ereigniskorrelierte Potentiale.

Die P3 (neben P300 auch P3b oder late positive component genannt), das am längsten bekannte und am meisten erforschte EKP, wurde erstmalig 1965 von Sutton beschrieben (Sutton et al. 1965). Wegen ihrer einfachen und zuverlässigen Darstellbarkeit findet sie im klinischen Alltag oftmals Anwendung.

Die P3-Latenz reflektiert die Verarbeitungszeit (processing time), die benötigt wird, um einen Reiz zu analysieren (Kutas et al. 1977, McCarthy und Donchin 1983). Sowohl ein höherer Schwierigkeitsgrad der Aufgabe als auch eine Verschlechterung der Sinnesqualität gehen mit einer Verlängerung der Latenz einher (McCarthy und Donchin 1981, Ford et al. 1982, Magliero et al. 1984, Fagan et al. 1986).

Die P3-Amplitude wird als Korrelat der Menge an Verarbeitungskapazität (processing resources) interpretiert (Norman und Bobrow 1975), welche für die kontrollierte Verarbeitung eines Reizes benötigt wird (Israel et al. 1980, Pritchard 1981). Die Amplitude wird wesentlich durch die Wahrscheinlichkeitsstruktur der Reizserie beeinflusst.

---

Duncan-Johnson und Donchin stellten einen reziproken Zusammenhang zwischen Amplitudengröße und Reizwahrscheinlichkeit in einer Studie mit hohen (1500 Hz) und tiefen (1000 Hz) Tönen dar. In neun verschiedenen Serien wurde die Auftretenswahrscheinlichkeit beider Töne stufenweise von 10% über 20% bis 90% variiert. Je geringer die Auftretenswahrscheinlichkeit des Stimulus war, desto größer wurde die Amplitude. Daher sollte die Stimuluswahrscheinlichkeit zwischen 10% bis 30% liegen und der Reiz als unvorhersehbar und wichtig empfunden werden (Duncan-Johnson und Donchin 1977).

Ein bedeutender Einflussfaktor für die P3 ist das Alter. Während es bis zum 20. Lebensjahr zu einer Verkürzung der P3-Latenz kommt, verlängert sich diese anschließend um ca. 1 bis 2 ms pro Jahr (Goodin et al. 1978a, Grotemeyer et al. 1994b, Evers 2000). Die Verkürzung in den ersten zwei Lebensjahrzehnten ist größtenteils auf eine Optimierung des intrakortikalen Verarbeitungsnetzes zurückzuführen. Mit zunehmendem Lebensalter kommt es nach Salthouse und Somberg zu einer generellen Verlangsamung der Informationsverarbeitung (Salthouse und Somberg 1982). Dies erklärt die Latenzverzögerung im Alter, da sich der Zeitbedarf für die Reizevaluation erhöht. Auch die Amplitude unterliegt altersbedingten Veränderungen. Nach Zunahme in der Kindheit und im frühen Erwachsenenalter kommt es in den späteren Jahren zu einer langsamen Amplitudenreduktion (Kügler et al. 1993).

Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Latenz konnten nicht nachgewiesen werden (Mullis et al. 1985, Polich et al. 1985), jedoch ist aufgrund der Schädelgröße und -dicke die Amplitude bei Frauen höher als bei Männern (Picton et al. 1984).

Der Ort der P3-Entstehung (Generator) gibt Anlass für z. T. kontroverse Diskussionen. Verschiedene Hirnareale werden in Erwägung gezogen. Nach Halgren et al. ist die neuronale Aktivität im Bereich der Hippocampusformation und des Corpus amygdaloideum ein wesentlicher Faktor für die Generierung der P3 (Halgren et al. 1980). In vielen Veröffentlichungen wurden multiple Generierungsorte (z. B. frontal, parietookzipital oder temporal) erörtert. Auch Neshige und Luders gehen von einem multifaktoriellen Geschehen aus, wobei sie besonders den mesotemporalen und unteren Temporallappenbereich mit einbeziehen (Neshige und Luders 1992). Eine weitere wichtige

Hirnstruktur als möglicher Generator stellt der Thalamus dar (Yingling und Hosobuchi 1984, Trinka et al. 2000).

Die auf die P3 einflussnehmenden Neurotransmittersysteme sind wesentlicher Gegenstand der EKP-Forschung. Eine wichtige Funktion wird dem serotonergen Transmittersystem zugesprochen (Evers et al. 1999c), während der Einfluss des dopaminergen Systems eher unbedeutender eingeschätzt wird (Ito et al. 1990). Auch adrenerge (Pineda et al. 1987) und cholinerge (Hammond et al. 1987) Transmitter sind untersucht worden, wobei Hammond et al. die P3-Generierung durch das cholinerge System als Hauptmechanismus ansehen.

Die Modulation durch Medikamente wird in den Abschnitten 2.1.1.4 und 2.1.2.4 beschrieben.

### **2.2.2 Methodik der EKP-Ableitung**

Eine wichtige Voraussetzung für die Ableitung der EKP ist ein ruhiger Raum, in dem der Proband von Umweltgeräuschen und sonstigen Störfaktoren abgeschirmt ist. In der vorliegenden Untersuchungsreihe erfolgte die Präsentation der visuellen Reize sitzend. Häufig, besonders bei akustischer Reizung, bietet sich eine liegende Position an. Eine möglichst entspannte Lage vermindert das Auftreten von Artefakten.

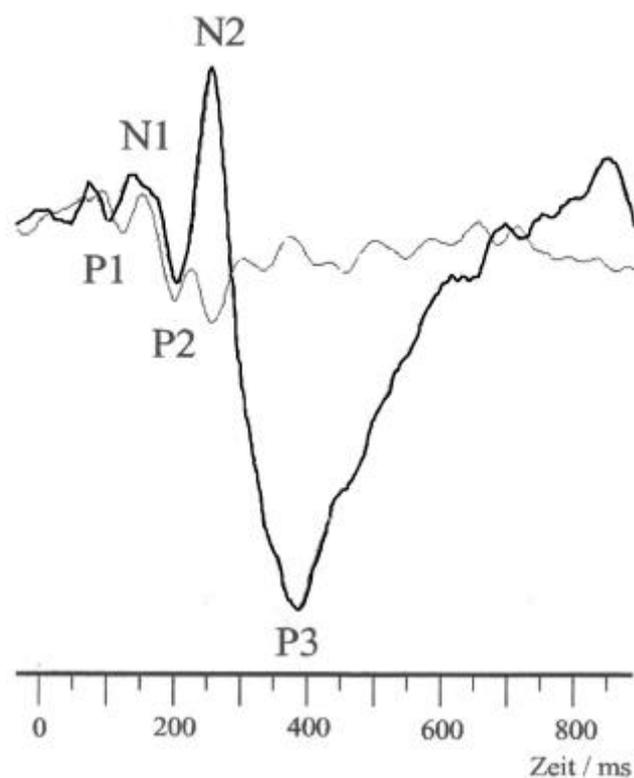
Ereigniskorrelierte Potentiale werden durch besondere Formen der Reizdarbietung generiert. Mögliche Untersuchungsmuster sind das Zwei-Stimulus-Diskriminations-Paradigma und das Novel-Paradigma (Courchesne et al. 1975), bei dem neben häufigen Reizen zwei seltene Reiztypen präsentiert werden, von denen der eine Typ Neuheiten (Novelreize) anbietet. Hierdurch wird ein Überraschungseffekt bewirkt und eine sogenannte Novel-P3 generiert.

Die einfachste, in der Diagnostik am häufigsten benutzte und auch in dieser Untersuchungsreihe eingesetzte Anwendungsform der Reizdarbietung ist das Zwei-Stimulus-Diskriminations-Paradigma, auch als Oddball-Paradigma bezeichnet. Präsen-

tiert man einen seltenen, aber relevanten Reiz (Zielreiz) in Kombination mit einer Instruktion, die eine motorische Reaktion (z. B. Drücken eines Knopfes) oder eine diskriminante Entscheidung (z. B. stilles Zählen dieser Reize) erfordert, zwischen häufigeren, irrelevanten Reizen (Nicht-Zielreiz, Standardreiz), kommt es zu einer positiven Potentialschwankung, zur P3. Diese erscheint für akustische Reize im Bereich von 300 ms und für visuelle Stimulation nach ca. 400 ms (Evers 2000). Das Amplitudenmaximum dieser P3-Welle befindet sich parietozentral.

Neben der klassischen P3 wird bei akustischen und visuellen Oddball-Paradigmen häufig eine P3a beobachtet. Diese ist nach akustischer Reizung besser abgrenzbar als nach visueller. Wie die Novel-P3 reflektiert auch die P3a eine Orientierungsreaktion nach einem bestimmten Stimulus (Olbrich 1989).

*Abbildung 1: Ereigniskorrelierte Potentiale EKP, visuell evoziert. Zu den frühen, exogenen Komponenten (reizkorrelierten Potentialen) zählen P1 und N1, welche sowohl als Antwort auf den Zielreiz (schwarze Kurve) als auch nach Stimulation mit dem Nicht-Zielreiz (graue Kurve) auftreten. Die eigentlichen ereigniskorrelierten Potentiale werden durch die späten, endogenen Komponenten P2, N2 und P3 vertreten, welche nur nach Stimulation mit dem Zielreiz zur Darstellung kommen.*



Die hirnelektrischen Antworten werden für jeden einzelnen Reiz, getrennt nach Reizklasse (relevant oder irrelevant), registriert und gemittelt (Averagingtechnik). Auf diese Weise erhält man je eine Reizantwort für die Zielreize (target-Kurve) und für die Nicht-Zielreize/Standardreize (non-target-Kurve). Mit Hilfe des Mittelungsverfahrens wird die reizbezogene Hirnstromaktivität durch repetitive Stimulation addiert, während die reizunabhängige Ruheaktivität (biologisches Hintergrundrauschen) nach Summation eliminiert werden kann. Somit ist es möglich, Potentialschwankungen, die in einer zeitlich konstanten Beziehung zu einem Reiz auftreten, effektiv darzustellen. Ohne Averagingtechnik würden diese Potentiale von der Ruheaktivität überlagert werden.

Mittels Tangentenverfahren gemäß den internationalen Empfehlungen wird die Latenz der P3 bestimmt (Goodin et al. 1994). Die Amplitude ergibt sich aus der Potentialdifferenz zwischen dem Gipfel der P3 und dem Potentialniveau vor Reizeintritt. Die Latenzen, Amplituden und Reaktionszeiten werden unter Berücksichtigung der laboreigenen Normwerte, die durch ein repräsentatives Normkollektiv erstellt worden sind, beurteilt. Wie oben bereits erwähnt, ist besonders der Faktor Alter zu berücksichtigen (Goodin et al. 1978, Hegerl et al. 1985).

Die Test-Retest-Reliabilität ist gut. Signifikante Latenz- und Amplitudendifferenzen sind bei Messwiederholungen nicht zu erwarten (Maurer 1993).

### **2.2.3 Psychophysiologische Bedeutung der EKP am Beispiel der P3**

Durch zahlreiche Modelle versuchte man, die Bedeutung und Funktion der P3 zu erklären. Im Folgenden wird ein kurzer Einblick gegeben.

Die Kontextaktualisierung nach Donchin und Coles sieht die P3 als hirnelektrische Manifestation für einen spezifischen Informationsprozess, der immer dann auftritt, wenn ein vorbestehendes Umweltmodell, welches ein zu erwartendes Ereignis beinhaltet, durch ein unerwartetes Ereignis aktualisiert werden muss. Die P3 ist in diesem Zusammenhang ein Nebenprodukt der neuronalen Prozesse, die diese Aktualisierung leisten (Donchin und Coles 1988).

Rösler setzte sich 1982 kritisch mit der Kontextaktualisierung und mit anderen Theorien auseinander: Die Generierung des P3-Komplexes durch ein unerwartetes Ereignis

wird demnach nicht deshalb ausgelöst, weil das „Modell über die Ereignisstruktur der Welt“ revidiert werden muss, sondern weil in diesem Fall antizipatorisch nicht aktivierte Wahrnehmungs- und/oder Handlungssequenzen gefordert werden. Dieser Prozess setzt einen kontrollierten und nicht einen automatischen Vorgang voraus. Nach Rösler handelt es sich hierbei um eine kontrollierte Informationsverarbeitung (Rösler 1982).

Johnson kritisierte 1986 Röslers Darstellungen: Die Amplitude der P3 werde durch die drei Faktoren subjektiv eingeschätzte Auftretenswahrscheinlichkeit, Reizbedeutung und Transmission der Information variiert. Hiernach wird die Reizbedeutung kontrolliert und die Auftretenswahrscheinlichkeit automatisch verarbeitet (Johnson 1986).

Squires et al. postulierten, die P3-Amplitude nach einem Ereignis verhalte sich umgekehrt proportional zur subjektiven Erwartung („expectancy“), die zum Zeitpunkt der Reizdarbietung für dieses Ereignis bestand (Squires et al. 1976). Dies bedeutet: Ist die subjektive Erwartung eines Reizes gering, dann ist die Amplitude der durch dieses Ereignis ausgelösten P3 hoch und ist die Erwartung groß, wird die Amplitude gering bis nicht vorhanden sein.

Desmedt et al. bezeichneten die P3 als elektrophysiologisches Korrelat für das nach einer Entscheidung auftretende Ereignis, getriggert vom Abschluss eines Informationsverarbeitungsprozesses (Desmedt et al. 1979).

Zahlreiche andere Autoren haben sich zu diesen oder ähnlichen Theorien geäußert, z. B. Mustervergleich von Ford (1978), Gedächtnissuchoperation von Mulder (1986), oftmals dadurch animiert, dass Variationen im Untersuchungsdesign Veränderungen der P3-Latenzen und -Amplituden zur Folge hatten. Dies gab häufig Anlass, bisherige Theorien in Frage zu stellen, andererseits wurden somit Ansatzpunkte für neue Überlegungen geschaffen.

### 2.2.4 Klinische Anwendung der P3

Besonders in der Neurologie und in der Psychiatrie erlangte die P3 eine wichtige Stellung. Zur Untersuchung kognitiver Vorgänge bei Migränepatienten auf neurophysiologischer Ebene sind in den letzten Jahren viele Untersuchungen durchgeführt worden. Wichtige Ergebnisse hierbei waren der Habituationsverlust von Migränepatienten im Intervall. Dies zeigte sich darin, dass die Latenz der P3 in einem zweiten Untersuchungsblock signifikant kürzer gegenüber dem ersten war. Gesunde Probanden und Patienten mit anderen idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen (z. B. episodischem Kopfschmerz vom Spannungstyp, Clusterkopfschmerz im Intervall und während der Episode) zeigten eine Verlängerung der Latenz im zweiten Untersuchungsdurchlauf (Evers et al. 1997). Auch bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne ließen sich diese Beobachtungen nachweisen, wobei zusätzlich eine Altersabhängigkeit beobachtet wurde (Evers et al. 1998b). In diesen Studien konnte dargestellt werden, dass es sich bei der Migräne um eine Erkrankung mit kognitiver Reizverarbeitungsstörung handelt, belegt anhand des Habitationsverlustes und nachgewiesen durch die P3-Latenzverkürzung.

Viele weitere Erkrankungen sind mittels der P3 erforscht worden. Aufgrund der großen Anzahl dieser Studien sind hier nur wenige Autoren als Beispiele angeführt.

In zahlreichen Studien sind Patienten mit verschiedenen Demenzformen (Syndulko et al. 1982), Morbus Huntington (Rosenberg et al. 1985), HIV-Enzephalopathie (Evers et al. 1998a), Multipler Sklerose (Newton et al. 1989), Morbus Parkinson (Hansch et al. 1982), Schädel-Hirn-Verletzungen (Papanicolaou et al. 1984), hepatischer Enzephalopathie (Davies et al. 1989), Hirntumoren (Olbrich et al. 1986) und Epilepsie (Fukai et al. 1990) untersucht worden. Wesentlicher Inhalt dieser Studien war eine P3-Latenzverzögerung als Ausdruck kognitiver Hirnleistungsstörungen. Unter chronischem Alkoholismus wurde zwar auch eine Verlängerung der Latenz beobachtet, aber die P3-Alteration zeigte sich ausgeprägter in Form einer Amplitudenreduktion (Oscar-Berman 1987). Auch bei schizophrenen Patienten fand sich eine Minderung der Amplitude bei normaler P3-Latenz, dies wurde in mehreren Untersuchungen bestätigt (Roth und Cannon 1972, Barrett et al. 1986).

Zusammenfassend ist die P3 eine objektive Darstellungsform für die kognitive Informationsverarbeitungsfähigkeit eines Individuums. Besonders in der Diagnostik nehmen die EKP mittlerweile eine wichtige Stellung ein, wobei sie vorwiegend zusätzlich (z. B. bei Gutachterfragen, differentialdiagnostischen Abgrenzungen) oder ergänzend (z. B. zu testpsychologischen Verfahren wie Mini-Mental-State-Test [MMST], d2-Test) eingesetzt werden, da die Sensitivität und Spezifität der klinischen Diagnose in der Regel unterlegen ist (Evers et al. 1997, Olbrich 1989).

Der Verlauf (z. B. von Demenz, HIV-Enzephalopathie) und die Prognose (z. B. nach Schädel-Hirn-Traumata) bestimmter Krankheiten kann anhand der EKP besser beurteilt werden. Auch das Verständnis für die Pathophysiologie einiger Erkrankungen, wie z. B. für die der Migräne (Evers 2000), wurde erweitert.

Ein weiteres, wichtiges Gebiet und wesentlicher Bestandteil der hier vorliegenden Untersuchung ist die Auswirkung einer medikamentösen Therapie auf die kognitive Hirnleistung, gemessen an der P3-Alteration.

Wichtige Fragen, wie z. B. der Ort der P3-Entstehung oder der Einfluss von Neurotransmittersystemen, werden kontrovers diskutiert und bleiben z. T. unbeantwortet. Dies sollte Anlass für eine weitere intensive EKP-Forschung geben.

## 2.3 Neuropsychologische Testverfahren

### 2.3.1 Überblick

Neuropsychologische Untersuchungen dienen in der Klinik und Forschung als Standardverfahren, mit deren Hilfe bestimmte Persönlichkeitsmerkmale oder Leistungsbe-  
reiche geprüft und nach Möglichkeit quantitativ erfasst werden. Ziel ist es, die Beurtei-  
lung zu objektivieren.

Die Schwerpunkte dieser Testverfahren sind sehr unterschiedlich gesetzt und prüfen z.  
B. Konzentration, Aufmerksamkeit, Intelligenz, Persönlichkeit, Kurz- und Langzeitge-  
dächtnis, Orientierung, Sprache, Motorik, abstraktes Denken, räumlich-konstruktives  
Vorstellungsvermögen und Stimmung.

Die standardisierte Untersuchungssituation und die quantitative Erfassung von Merk-  
malen ermöglichen eine Vergleichbarkeit auf verschiedenen Ebenen (z. B. mehrerer  
Studien miteinander). Als Grundvoraussetzung erfordern diese Tests eine gute  
Compliance, um eine effektive Durchführung zu gewährleisten.

### 2.3.2 d2-Test

Der d2-Test ist ein Aufmerksamkeits-Belastungs-Test zur Messung der Konzentrati-  
onsfähigkeit, Bearbeitungsgeschwindigkeit und Sorgfalt (Brickenkamp 1994). Die  
Aufgabe des Tests besteht darin, einen Testbogen möglichst schnell, aber auch ohne  
Fehler zu bearbeiten. Die genaue Durchführung des Tests wird in 3.4 geschildert.

Folgende Messwerte können ausgewertet werden:

1. *GZ*: Dieser Wert gibt die *Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen* an. Er ist ein hoch  
reliables Kriterium des Bearbeitungstempos und normalverteilt.
2. *F*: Die Summe aller Fehler bildet den *Fehlerrohwert*. Dieser setzt sich zusammen  
aus den Auslassungsfehlern *F1* (übersehene, relevante Zeichen) und den Verwech-  
selungsfehlern *F2* (versehentlich durchgestrichene, irrelevante Zeichen).
3. *F-Vert.*: Mittels der *Fehlerverteilung* lässt sich ein Verlauf des Testverhaltens dar-  
stellen, z. B. ob die Testperson auffällig viele Fehler am Anfang oder am Ende ver-  
übt.

4. *F%*: Je geringer der *Fehlerprozentwert* ausfällt, desto höher sind Leistungsgüte, Genauigkeit und Sorgfalt der Testbearbeitung. Dieser Wert ist nicht normalverteilt.
5. *SB*: Die *Schwankungsbreite* ist ebenfalls nicht normalverteilt. Hiermit wird die Differenz zwischen minimaler und maximaler Teilzeitleistung bestimmt. Auch dieser Wert dient der Beurteilung des Arbeitsverlaufs, ist jedoch wenig reliabel.
6. *GZ-F*: Die *Gesamtmenge* gibt die einfach korrigierte Leistungsmenge an. *GZ-F* ist normalverteilt und hoch reliabel. Da dieser Wert aber nicht verfälschungsresistent ist, sind Fehleinschätzungen der Konzentrationsleistung durchaus möglich.
7. *KL*: Die *Konzentrationsleistung* korreliert stark mit *GZ-F*, ist normalverteilt und hoch reliabel. *KL* ist im Gegensatz zu *GZ-F* verfälschungsresistent. Das bedeutet, durch instruktionswidriges Handeln, wie z. B. oberflächliches, unkonzentriertes Überspringen von Testzeilen oder wahlloses Durchstreichen aller Testzeichen, kann dieser Wert nicht erhöht werden. Fehleinschätzungen der Konzentrationsleistung werden so verhindert. *KL* ergibt sich aus der Anzahl der richtig durchgestrichenen relevanten Zeichen abzüglich der Verwechslungsfehler.

Zahlreiche Untersuchungsreihen belegen die Validität des d2-Tests. Geschlechtsspezifische Unterschiede ließen sich für Kinder und Jugendliche, nicht aber für Erwachsene nachweisen. Das Alter ist ein wichtiger Einflussfaktor. Während es im Verlauf der ersten zwanzig Lebensjahren zu einer Steigerung der Testleistung kommt, nimmt diese in den folgenden Lebensabschnitten wieder ab (Brickenkamp 1994).

Der Einfluss verschiedener Medikamente auf die Konzentrationsleistung war häufig Gegenstand von Testreihen (Pieschl et al. 1983, Kleindienst-Vanderbeke 1984, Meyer et al. 1984, Ruser 1990) und wird auch in dieser Untersuchung anhand des d2-Tests überprüft.

### 3. Methodik

#### 3.1 Probandenrekrutierung

Für die Ergebnisse dieser Studie wurden 12 Normalpersonen (4 männlich, 8 weiblich) und 4 Migränepatienten (3 männlich, 1 weiblich) im Alter von 24 bis 51 Jahren untersucht.

Das Probandenkollektiv setzte sich zusammen aus Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster, Studierenden verschiedener Fakultäten sowie Personen aus dem Bekanntenkreis der Verfasserin.

	n	Alter	Spanne	m	w
ohne Migräne	12	33 +/- 7	24 - 45	4	8
mit Migräne	4	39 +/- 12	29 - 51	3	1
gesamt	16	34 +/- 8	24 - 51	7	9

*Tabelle 3: Darstellung des Probandenkollektivs*

*n = Probandenanzahl; Alter in Jahren, arithmetischer Mittelwert mit einfacher Standardabweichung; Spanne = Altersspanne in Jahren; m = Anzahl der männlichen Probanden, w = Anzahl der weiblichen Probanden*

Die Normalpatienten waren frei von neurologischen, psychiatrischen und internistischen Erkrankungen.

Die Diagnose der Migränepatienten wurde anhand der diagnostischen Kriterien der International Headache Society (IHS) gestellt, wobei kein Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der Diagnosestellung und Studienuntersuchung bestand.

Eine prophylaktische Migränetherapie wurde bei diesen Patienten nicht durchgeführt. Andere Erkrankungen lagen auch in dieser Gruppe nicht vor.

Es wurde festgelegt, dass binnen drei Tagen nach Abklingen einer Migräneattacke keine Untersuchung durchgeführt werden durfte. Tatsächlich lag die letzte Attacke der Migränepatienten mindestens vier Wochen zurück.

Auch akute Infektionen, z. B. der oberen Atemwege oder des Gastrointestinaltraktes, innerhalb von drei Tagen vor einer geplanten Ableitung der EKP führten zu einer Verlegung der Untersuchung auf einen späteren Termin.

Unzureichende Nachtruhe vor dem Untersuchungstag, z. B. durch einen Nachtdienst, stellte ebenfalls ein Ausschlusskriterium dar.

Beschwerdefreiheit und Wohlbefinden der Probanden am geplanten Untersuchungstag war Voraussetzung für die Durchführung.

Mit Ausnahme für hormonelle Kontrazeption waren eine Medikamenteneinnahme am Untersuchungstag sowie Koffein- und Nikotingenuss vier Stunden vor Untersuchungsbeginn bis zum Abschluss der zweiten Ableitung der EKP, die nach einem bestimmten Zeitintervall im Anschluss an die Verabreichung des Medikamentes erfolgte, nicht erlaubt.

Vor Beginn der Untersuchung wurden die Probanden sowohl über den Sinn und Zweck der Studie als auch über mögliche unerwünschte Wirkungen der Medikamente aufgeklärt.

### 3.2 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung fand in einem fensterlosen, klimatisierten Raum statt.

Unmittelbar vor Beginn der Untersuchung wurde das Vorliegen etwaiger Ausschlusskriterien, wie z. B. eines akuten grippalen Infektes, des Genusses von Koffein oder Nikotin, nochmals überprüft.

Nachdem die Probanden über den weiteren Ablauf aufgeklärt worden waren, wurde zunächst der d2-Test unter optimaler Raumbeleuchtung durchgeführt. Im Anschluss daran erfolgte die Ableitung der EKP, wozu der Raum vorher abgedunkelt wurde. Unmittelbar nach Beendigung der Ableitung wurde dem Probanden eines der vier Medikamente im Blindversuch verabreicht. Abhängig von dem Zeitraum zwischen Medikamenteneinnahme und Erreichen des maximalen Plasmaspiegels erfolgte eine zweite Ableitung der EKP für Ergotamintartrat (2 mg) nach Ablauf von vier Stunden, für die Triptane Zolmitriptan (2,5 mg) und Sumatriptan (100 mg) nach zwei Stunden. Auch für Placebo wurde ein Intervall von zwei Stunden festgelegt, um mögliche Rückschlüsse des Probanden von dem Zeitraum zwischen den beiden Ableitungen auf das verabreichte Medikament zu verhindern.

Vor der zweiten Ableitung erfolgte zunächst wieder der d2-Test.

Nach diesem Untersuchungsablauf wurden die vier Medikamente an vier verschiedenen Tagen in randomisierter Reihenfolge getestet. Um sicherzustellen, dass das zuletzt verabreichte Präparat zu Beginn der nächsten Untersuchung vollständig aus dem Körper eliminiert worden war, erfolgte eine Untersuchung nach Ergotamintartrat frühestens am vierten darauf folgenden Tag, nach Verabreichung der Triptane Zolmitriptan und Sumatriptan nicht vor dem dritten darauf folgenden Tag.

Im Anschluss an die Untersuchung wurden die Verträglichkeit und das Auftreten von unerwünschten Wirkungen dokumentiert.

### **3.3 Ableitung und Auswertung der ereigniskorrelierten Potentiale (EKP)**

#### **3.3.1 Stimulation**

Die Probanden saßen möglichst entspannt in einem bequemen Lehnstuhl. Im Abstand von 150 cm befand sich auf Augenhöhe ein 36 x 24 cm großer Bildschirm, über welchen eine visuelle Stimulation nach dem Prinzip des Oddball-Paradigmas in Form von verschiedenfarbigen Lichtblitzen erfolgte. Um stärkere Augenbewegungen zu vermeiden, mussten die Probanden einen weiß abgesetzten Kreis von 5 cm Durchmesser, der sich in der Mitte des Bildschirms befand, fixieren.

In randomisierter Reihenfolge wurde dem Probanden ein roter Lichtblitz mit einer Lichtstärke von 6 Candela oder ein weißer Lichtblitz von 17 Candela dargeboten. Die Dauer eines Lichtreizes betrug 100 ms. Das Intervall zwischen zwei Lichtreizen, in dem der Bildschirm dunkel war, umfasste 1.800 ms.

Die Lichtblitze wurden in zwei Blöcken zu je 200 Reizen präsentiert, wobei der Anteil der roten 15% und der der weißen 85% betrug. Ein Block dauerte sechs Minuten. Zwischen den beiden Blöcken lag eine Pause von drei Minuten.

Der seltener erscheinende, rote Reiz stellte den relevanten Zielreiz (target) dar. Bei seinem Erscheinen musste der Proband mit der dominanten Hand möglichst schnell einen roten Knopf drücken. Der häufigere, weiße Lichtblitz wurde als Nicht-Zielreiz (non-target) definiert und sollte ignoriert werden.

Die Stimulation erfolgte von einem 80-486 PC über ein Programm mit maximal 8 Reizausgängen. Auf zwei Kanälen wurden die visuellen Reize mittels des Signalkonverters JB-Electronics gesteuert. Die Software zur Ableitung und Analyse der EKP wurde zu Beginn der 90er Jahre entwickelt.

#### **3.3.2 Registrierung des Elektroenzephalogramms**

Entsprechend der Nomenklatur des internationalen 10-20-Systems dienten bei der unipolaren Ableitung die differentiellen Elektroden Fz, Cz und Pz als Standardableitorte. Die indifferente Elektrode A2 wurde am rechten Ohrläppchen angebracht. Da an Pz phy-

siologischerweise die größte Amplitude der P3 auftritt, erfolgte an dieser Stelle die Evaluation des EEG's.

Zur Erkennung und Eliminierung von durch Augenbewegungen hervorgerufenen Artefakten wurde simultan ein Elektrookulogramm (EOG) abgeleitet. Die bipolare Verschaltung der Elektrode lateral des linken Auges gegen die Elektrode lateral des rechten Auges registrierte die horizontalen Augenbewegungen, während die vertikalen durch die Ableitung der Elektrode zwischen den Augenbrauen gegen die lateral des rechten Auges erfasst wurden.

Außerdem wurde die Reaktionszeit mit Betätigung des roten Knopfes registriert und aufgezeichnet.

Die Ableitung des EEG's erfolgte mit Ag/AgCl-Oberflächenelektroden von der Kopfhaut und einem EEG-Gerät der Firma Siemens (Siemens-Elema Minograf EEG 21). Die Empfindlichkeit des EEG-Gerätes war auf 20  $\mu$ V und die Zeitkonstante auf 1,2 ms eingestellt. Der Hochfrequenzfilter lag bei 70 Hz, der Niederfrequenzfilter bei 0,1 Hz. Mittels eines externen Verstärkers wurden die registrierten Potentiale verstärkt und durch die A/D-Karte DT2812A der Firma Data Translation Inc. mit einer Abtastrate von 4 ms digitalisiert. Für jeden Lichtreiz getrennt erfolgte die Speicherung auf dem 80486-PC, von dem auch die visuelle Reizung des Probanden gesteuert wurde.

### **3.3.3 Aufzeichnung der EKP**

Mit Hilfe des EKP-Programmes wurden das EEG, das EOG und die Reaktionszeit über einen Zeitraum von 1500 ms registriert. Die Aufzeichnung begann 300 ms vor dem Lichtreizsignal (prästimulus) und endete 1200 ms nach der Reizung (poststimulus). Die Abtastrate lag bei 4 ms.

Nachdem vor der eigentlichen Untersuchungsaufzeichnung vier bis sechs Eichkurven erstellt waren, wurde pro Lichtreiz eine Potentialkurve erfasst.

### 3.3.4 Auswertung der Aufzeichnungen

Zu Beginn der Auswertung erfolgte eine manuelle Selektion der einzelnen Potentialkurven. Artefaktbelastete Einzelreizkurven, z. B. bedingt durch Muskelartefakte, wurden in der späteren Auswertung nicht berücksichtigt. Da parallel zu jeder Potentialkurve eine EOG-Kurve abgeleitet wurde, konnten durch Augenbewegungen hervorgerufene Artefakte leicht erkannt und eliminiert werden.

Untersuchungsdurchläufe, die 50% oder mehr artefaktüberlagerte Kurven umfassten, wurden nicht ausgewertet.

Nachdem die artefaktgestörten EEG-Abschnitte eliminiert worden waren, erfolgte mit Hilfe des EKP-Programmes eine automatische Mittelung (Averagingtechnik) der verbliebenen Reizkurven und der Reaktionszeiten. Nach dem Averaging entstand durch dieses Verfahren pro Block eine Zielreiz-Kurve (target-Kurve) und eine Nicht-Zielreiz-Kurve (non-target-Kurve). Die vier Potentialkurven wurden unter Berücksichtigung der Prästimulus-Grundlinie übereinandergelegt. Im unteren Bereich der Darstellung wurden die beiden EOG-Kurven sowie die Reaktionszeit abgebildet. Eine vertikal gestrichelte Linie zeigte den Beginn des Lichtreizes an.

Im weiteren Verlauf wurden aus den Zielreizkurven (target-Kurven) die Latenzen der P2, N2 und P3 ermittelt. Die P1 und N1 waren nicht immer differenzierbar.

Die Ausmessung der Latenzbereiche erfolgte halbautomatisch. An die auf- und absteigenden Schenkel der einzelnen EKP-Komponenten wurden Tangenten gelegt. Mit Hilfe des Schnittpunktes dieser zwei Tangenten konnte der Latenzbereich durch das EKP-Programm berechnet werden. Die Latenz wurde mit Beginn des Lichtreizes gemessen.

Zusätzlich wurde die Amplitude der P3 bestimmt. Hierzu diente die Prästimulus-Grundlinie als Ausgangspunkt. Die Latenzen wurden in ms und die Amplituden in  $\mu\text{V}$  angegeben.

Zur Erfassung der Reaktionszeit waren die Probanden angewiesen worden, bei dem Erscheinen des Zielreizes (roter Lichtblitz) den roten Knopf zu drücken. Mit Betätigung des Knopfes erfolgte ein Ausschlag nach unten. Solange der Proband den roten Knopf gedrückt hielt, verlief die Reaktionszeitlinie als Nulllinie auf abgesenktem Niveau. Das Loslassen des Knopfes wurde als Ausschlag nach oben registriert. Wurde der Knopf nicht betätigt, erschien eine durchgezogene Linie. Auf diese Weise wurde

zu jeder target-Kurve eine Reaktionszeitkurve erfasst. Auch diese Kurven wurden selektiert, um Artefakte auszuschließen. Im Anschluss erfolgte die Mittelung nach der Averagingtechnik.

Die eigentliche Reaktionszeit, die mittlere motorische Wahlreaktionszeit (mean choice reaction time), wurde durch den Mittelwert der einzelnen Anfänge des Knopfdrückens ermittelt. Neben der Berechnung der gemeinsamen, mittleren Reaktionszeit für beide Untersuchungsdurchgänge, wurden auch die einzelnen Zeiten pro Block bestimmt. Die Reaktionszeiten wurde nach Lichtreizbeginn in ms angegeben.

### 3.4 Durchführung des d2-Tests

Vor jeder Ableitung der EKP bearbeitete der Proband einen d2-Tests. Wie bereits in 2.3.2 erwähnt dient dieser neuropsychologische Test der Messung von Aufmerksamkeit und Bearbeitungsgeschwindigkeit (Brickenkamp 1994).

Die Erweiterung der Untersuchung durch dieses Testverfahren basiert auf der Frage, ob die selektiven und unselektiven Serotonin<sub>1B/1D</sub>-Agonisten neben der kognitiven Reizverarbeitung auch auf die Konzentration und das Bearbeitungstempo Einfluss nehmen. Es wurde erwartet, dass sich eine Korrelation zwischen der Veränderung der P3 und dem Auswertungsergebnis des d2-Tests nach Medikamenteneinnahme abzeichnete.

Allgemeine Voraussetzungen für die Durchführung des Tests waren ein heller, blendungsfreier Arbeitsplatz sowie eine ruhige Umgebung. Störungen des Versuchsablaufs, beispielsweise durch Telefonanrufe, wurden vermieden.

Jeder Proband erhielt ein Testformular, in Form eines DinA4-Blattes im Querformat, und zwei nicht zu harte Bleistifte, wovon einer als Reservebleistift diente, für den Fall, dass die Spitze des ersten während des Versuchs abbrach.

Die Vorderseite des Testbogens wurde vom Probanden mit Angaben zur Person wie Name, Alter und Beruf sowie mit dem Testdatum ausgefüllt.

Die Rückseite des Blattes bestand aus 14 Testzeilen mit jeweils 47 Zeichen. Die Zeichen setzten sich zusammen aus den Buchstaben „p“ oder „d“, die mit einem, zwei, drei oder vier senkrechten Strichen versehen waren.

Die Aufgabe des Probanden bestand darin, jedes „d“ mit zwei Strichen, unabhängig von ihrer Position, zu markieren. Für die Bearbeitung jeder Zeile waren 20 Sekunden vorgesehen. Nach Ablauf dieser Zeit wechselte der Proband zur nächsten Zeile, ungeachtet dessen, ob die Zeile beendet werden konnte. Der Untersucher saß mit einer Stoppuhr neben dem Probanden und gab nach 20 Sekunden das Signal zum Zeilenwechsel.

Vor Beginn der ersten Durchführung des d2-Tests wurde auf der Vorderseite des Blattes eine Übungszeile bearbeitet, um zu kontrollieren, ob alle Instruktionen richtig verstanden worden waren.

Der Untersucher wies den Probanden darauf hin, so schnell wie möglich, aber natürlich auch fehlerfrei zu arbeiten. Anschließend erfolgte die Bearbeitung des Tests.

Mit Hilfe von Korrekturschablonen wurde der d2-Test zu einem späteren Zeitpunkt ausgewertet.

Ein Auswertungsbeispiel des d2-Tests zeigt Abbildung 2.

The image shows a handwritten d2 test. It consists of 14 rows of characters, each row containing a sequence of 'd' and 'p' characters. Some characters are marked with a small square box. To the right of the rows is a table with three columns: 'GZ', 'F1', and 'F2'. The 'GZ' column contains the number of processed characters, 'F1' contains the number of omission errors, and 'F2' contains the number of substitution errors. The 'KL' column shows the concentration performance, calculated as GZ minus F2. A large arrow on the left points to the first row.

	GZ	F1	F2	KL
1.	34	/	/	15
2.	30	/	/	11
3.	37	/	/	15
4.	33	/	/	12
5.	30	/	/	12
6.	28	/	/	12
7.	33	/	/	13
8.	33	/	/	11
9.	28	/	/	12
10.	33	/	/	14
11.	30	/	/	12
12.	39	/	/	16
13.	40	/	/	16
14.	33	/	/	13
	461	3	2	184

Abbildung 2: Auswertungsbeispiel d2-Test.

GZ = Anzahl der bearbeiteten Gesamtzeichen, F1 = Auslassungsfehler, F2 = Verwechslungsfehler, KL = Konzentrationsleistung (korrekt markierte Zeichen abzüglich F2).

### 3.5 Statistische Verfahren

Die erhobenen Daten wurden mit dem statistischen Softwareprogramm SPSS (Version 9.0 für Windows 95) erfasst und analysiert. Angegeben ist jeweils der arithmetische Mittelwert mit einfacher Standardabweichung. Da bei den erhobenen Daten der EKP-Komponenten nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurden für die statistische Analysen nicht-parametrische Testverfahren angewandt.

Der Paarvergleich der einzelnen EKP-Komponenten (Latenzen, Amplituden und Reaktionszeiten) und der d2-Testwerte (KL, GZ und F%) vor und nach Medikamentengabe wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt. Voraussetzung für dieses Testverfahren ist die Stetigkeit der Merkmale, jedoch keine Normalverteilung.

Der Friedman-Test wurde für gepaarte Gruppenvergleiche, d. h. für den Vergleich zwischen allen vier Medikamentengruppen in Bezug auf die einzelnen EKP-Komponenten und d2-Testwerte, eingesetzt. Auch dieser nicht-parametrische Test erfordert wie der Wilcoxon-Test nur die Stetigkeit der Merkmale, aber keine Normalverteilung.

Zur Korrelationsanalyse wurde der Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient berechnet.

Zur Erfassung geschlechtsspezifischer Unterschiede sowie unterschiedlicher Ergebnisse zwischen gesunden Probanden und Migränepatienten fand der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben Anwendung. Es gelten die gleichen Voraussetzungen wie für die oben erwähnten Tests.

Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Darstellung der Grunddaten der EKP und statistischer Vergleich

In diesem Kapitel werden die EKP-Daten und der statistische Vergleich demonstriert. Die Tabellen 4 bis 7 zeigen die Messergebnisse der EKP-Ableitungen vor und nach Gabe von Placebo, Zolmitriptan, Sumatriptan und Ergotamin. Dargestellt sind die Latenzen der einzelnen EKP-Komponenten (P2, N2 und P3), die Amplitude der P3 und die mittlere Reaktionszeit. Angegeben ist jeweils der arithmetische Mittelwert mit der einfachen Standardabweichung sowie die Signifikanz. Der statistische Vergleich erfolgte mit Hilfe des Wilcoxon-Tests.

Von den 16 Probanden erhielten 14 (10 Gesunde, 4 Migränepatienten) alle vier Medikamente und zwei nur Placebo und Zolmitriptan.

Wie der Tabelle 4 zu entnehmen ist, zeigten die EKP-Komponenten vor und nach Placeboeinnahme keine signifikanten Unterschiede. Bei der P3-Amplitude fiel ein Trend zur Zunahme auf, dies ist mit einem Ausreißer in der zweiten Ableitung (nach Placebogabe) zu erklären.

	vor Placebo	nach Placebo	Signifikanz
P2-Latenz (ms)	254 +/- 34	255 +/- 30	ns
N2-Latenz (ms)	309 +/- 40	306 +/- 19	ns
P3-Latenz (ms)	420 +/- 34	423 +/- 34	ns
P3-Amplitude ( $\mu$ V)	40 +/- 22	48 +/- 25	ns (p<0,059)
Reaktionszeit (ms)	437 +/- 40	442 +/- 48	ns

*Tabelle 4: EKP-Daten vor und nach Placebo im statistischen Vergleich (Wilcoxon-Test).*

*n = Anzahl der Probanden, ns = nicht signifikant.*

Die Tabelle 5 zeigt die Messergebnisse vor und nach Zolmitriptanapplikation. Auffällig waren eine signifikant verzögerte P3-Latenz ( $p < 0,043$ ) und eine signifikante Zunahme der P3-Amplitude ( $p < 0,031$ ). Die P2- und N2-Latenzen waren wie auch die mittlere Reaktionszeit unauffällig.

	vor Zolmitriptan	nach Zolmitriptan	Signifikanz
P2-Latenz (ms)	251 +/- 38	269 +/- 54	ns
N2-Latenz (ms)	301 +/- 33	309 +/- 49	ns
P3-Latenz (ms)	422 +/- 37	439 +/- 50	$p < 0,043$
P3-Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	46 +/- 20	50 +/- 18	$p < 0,031$
Reaktionszeit (ms)	454 +/- 46	448 +/- 45	ns

*Tabelle 5: EKP-Daten vor und nach Zolmitriptan im statistischen Vergleich (Wilcoxon-Test).*

*n = Anzahl der Probanden, ns = nicht signifikant.*

Die in Tabelle 6 dargestellten EKP-Daten vor und nach Sumatriptangabe weisen keine signifikanten Ergebnisse auf.

	vor Sumatriptan	nach Sumatriptan	Signifikanz
P2-Latenz (ms)	247 +/- 34	250 +/- 30	ns
N2-Latenz (ms)	305 +/- 45	311 +/- 47	ns
P3-Latenz (ms)	446 +/- 43	445 +/- 52	ns
P3-Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	46 +/- 19	52 +/- 15	ns
Reaktionszeit (ms)	456 +/- 55	451 +/- 52	ns

*Tabelle 6: EKP-Daten vor und nach Sumatriptan im statistischen Vergleich (Wilcoxon-Test).*

*n = Anzahl der Probanden, ns = nicht signifikant.*

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse vor und nach Ergotaminapplikation dargestellt. Nach Ergotamingabe war ein Trend zur P3-Latenzverzögerung ( $p < 0,1$ ) zu beobachten. Dieses Ergebnis erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . Die übrigen EKP-Komponenten und die Reaktionszeit waren unauffällig.

	vor Ergotamin	nach Ergotamin	Signifikanz
P2-Latenz (ms)	242 +/- 26	257 +/- 30	ns
N2-Latenz (ms)	293 +/- 16	311 +/- 25	ns
P3-Latenz (ms)	423 +/- 27	430 +/- 32	ns ( $p < 0,1$ )
P3-Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	48 +/- 27	50 +/- 24	ns
Reaktionszeit (ms)	430 +/- 58	432 +/- 44	ns

*Tabelle 7: EKP-Daten vor und nach Ergotamin im statistischen Vergleich (Wilcoxon-Test).*

*n = Anzahl der Probanden, ns = nicht signifikant.*

## 4.2 Darstellung der Grunddaten des d2-Tests und statistischer Vergleich

Die in diesem Kapitel abgebildeten Tabellen zeigen die Messwerte des d2-Tests vor und nach der Applikation von Placebo, Zolmitriptan, Sumatriptan und Ergotamin. Von den 16 Probanden erhielten 14 alle vier Medikamente und zwei nur Placebo und Zolmitriptan. Dargestellt sind die Werte der Konzentrationsleistung (KL-Wert), der Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen (GZ-Wert) und der Fehlerprozentwert (F%-Wert). Angegeben sind der arithmetische Mittelwert und die einfache Standardabweichung. Der statistische Vergleich wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Tests durchgeführt.

Die Tabelle 8 beinhaltet die Testwerte vor und nach Placebogabe. Die KL- und GZ-Werte wiesen eine hoch signifikante Zunahme der Werte bei der zweiten Bearbeitung des d2-Tests auf. Die F%-Werte veränderten sich nicht signifikant.

	vor Placebo	nach Placebo	Signifikanz
KL-Wert	227 +/- 55	240 +/- 49	P<0,002
GZ-Wert	563 +/- 79	592 +/- 55	P<0,001
F%-Wert	3,8 +/- 3,6	4,0 +/- 4,4	ns

*Tabelle 8: d2-Testwerte vor und nach Placebo und statistischer Vergleich (Wilcoxon-Test).*

*n = Anzahl der Probanden, ns = nicht signifikant.*

Tabelle 9 zeigt, dass es unter Zolmitriptan zu einer hoch signifikanten Zunahme der KL-Werte ( $p<0,002$ ) und zu einer signifikanten Abnahme der F%-Werte kam. Im Gegensatz zu Placebo veränderten sich aber die GZ-Werte nicht signifikant ( $p<0,104$ ).

	vor Zolmitriptan	nach Zolmitriptan	Signifikanz
KL-Wert	231 +/- 49	246 +/- 42	p<0,002
GZ-Wert	576 +/- 72	588 +/- 68	ns
F%-Wert	4,1 +/- 3,7	2,7 +/- 2,3	P<0,024

*Tabelle 9: d2-Testwerte vor und nach Zolmitriptan und statistischer Vergleich (Wilcoxon-Test).*

*n = Anzahl der Probanden, ns = nicht signifikant.*

Unter Sumatriptan (Tabelle 10) kam es wie schon nach Placebogabe zu einer hoch signifikanten Zunahme der KL- und GZ-Werte. Auch hier veränderte sich der F%-Wert nicht signifikant.

	vor Sumatriptan	nach Sumatriptan	Signifikanz
KL-Wert	241 +/- 52	249 +/- 46	p<0,004
GZ-Wert	578 +/- 74	594 +/- 57	p<0,002
F%-Wert	2,6 +/- 2,6	2,7 +/- 2,8	ns

*Tabelle 10: d2-Testwerte vor und nach Sumatriptan und statistischer Vergleich (Wilcoxon-Test).*

*n = Anzahl der Probanden, ns = nicht signifikant.*

Die Tabelle 11 zeigt, dass unter Ergotamin die KL-Werte signifikant ( $p < 0,029$ ) zunahmen, während (wie auch unter Zolmitriptan) die GZ-Werte keine signifikante Verbesserung aufwiesen, aber der F%-Wert signifikant abnahm ( $p < 0,029$ ).

	vor Ergotamin	nach Ergotamin	Signifikanz
KL-Wert	249 +/- 34	257 +/- 35	p<0,029
GZ-Wert	594 +/- 52	600 +/- 55	ns
F%-Wert	2,5 +/- 2,0	1,8 +/- 1,6	p<0,02

*Tabelle 11: d2-Testwerte vor und nach Ergotamin im statistischen Vergleich (Wilcoxon-Test).*

*n = Anzahl der Probanden, ns = nicht signifikant.*

### 4.3 Analytische Beschreibung der EKP-Daten

In Abbildung 3 ist die P3-Latenz vor und nach der Medikation dargestellt. Unter Placebo, Zolmitriptan und Ergotamin kam es zu einer Verlangsamung, während unter Sumatriptan eine geringfügige Abnahme auffiel. Nach Zolmitriptangabe war die P3-Latenz signifikant verzögert ( $p < 0,043$ ). Unter Ergotamin zeigte sich ein Trend zur Verzögerung ( $p < 0,1$ ). Nach Applikation von Placebo und Sumatriptan wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet.

#### P3-Latenz

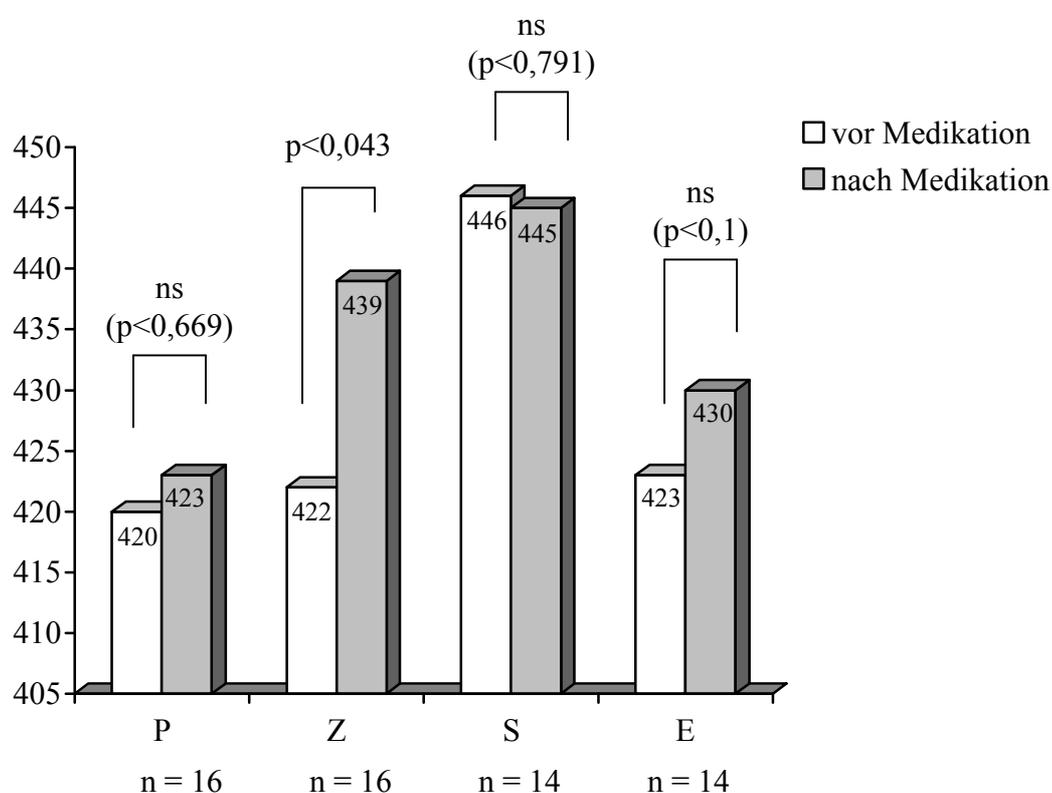


Abbildung 3: P3-Latenz vor und nach Medikation. Angegeben ist der arithmetische Mittelwert und die Signifikanz (Wilcoxon-Test).

P = Placebo, Z = Zolmitriptan, S = Sumatriptan, E = Ergotamin, n = Anzahl der Probanden, ns = nicht signifikant.

Die Abbildung 4 zeigt die P3-Amplitude vor und nach der Medikation. Unter Zolmitriptan kam es zu einer signifikanten Amplitudenzunahme der P3 ( $p < 0,031$ ). Die Ableitung nach Placeboeinnahme zeigte einen Trend zur P3-Amplitudenerhöhung ( $p < 0,059$ ). Die Gaben von Sumatriptan und Ergotamin führten zu keinen signifikanten P3-Amplitudenveränderungen.

### P3-Amplitude

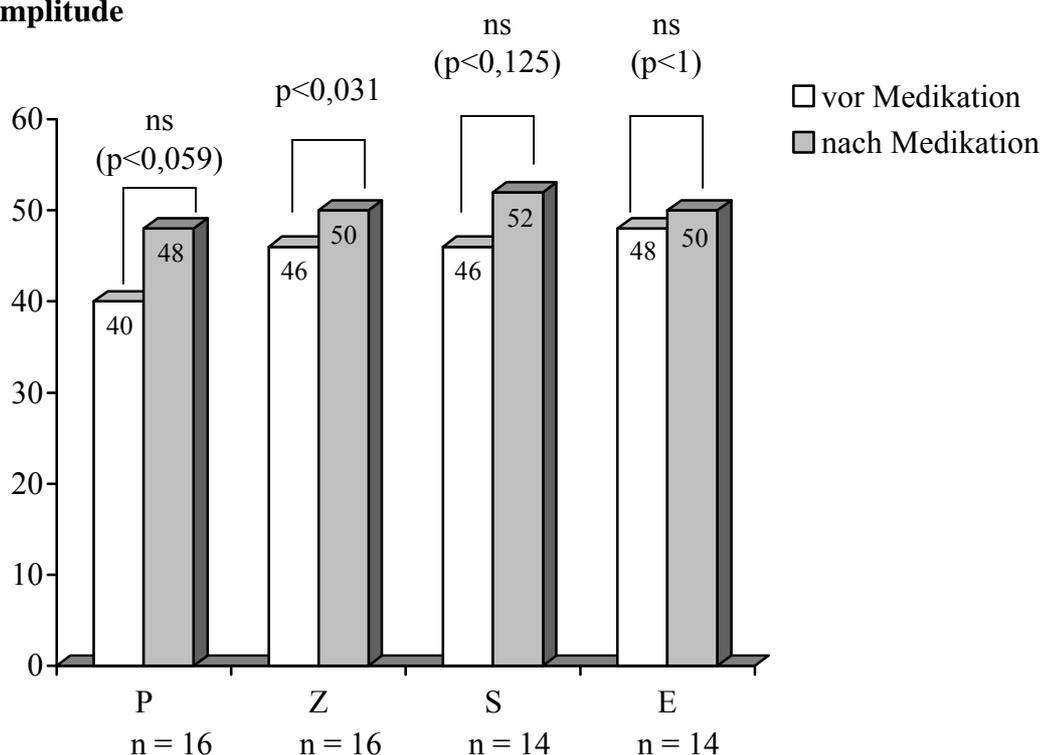


Abbildung 4: Darstellung der P3-Amplitude vor und nach Medikation. Angegeben ist der arithmetische Mittelwert und die Signifikanz (Wilcoxon-Test). P = Placebo, Z = Zolmitriptan, S = Sumatriptan, E = Ergotamin, n = Anzahl der Probanden, ns = nicht signifikant.

Die Abbildung 5 zeigt die mittleren Reaktionszeiten vor und nach der Medikation. Keines der vier Medikamente führte zu einer signifikanten Veränderung der mittleren Reaktionszeit.

### Mittlere Reaktionszeit

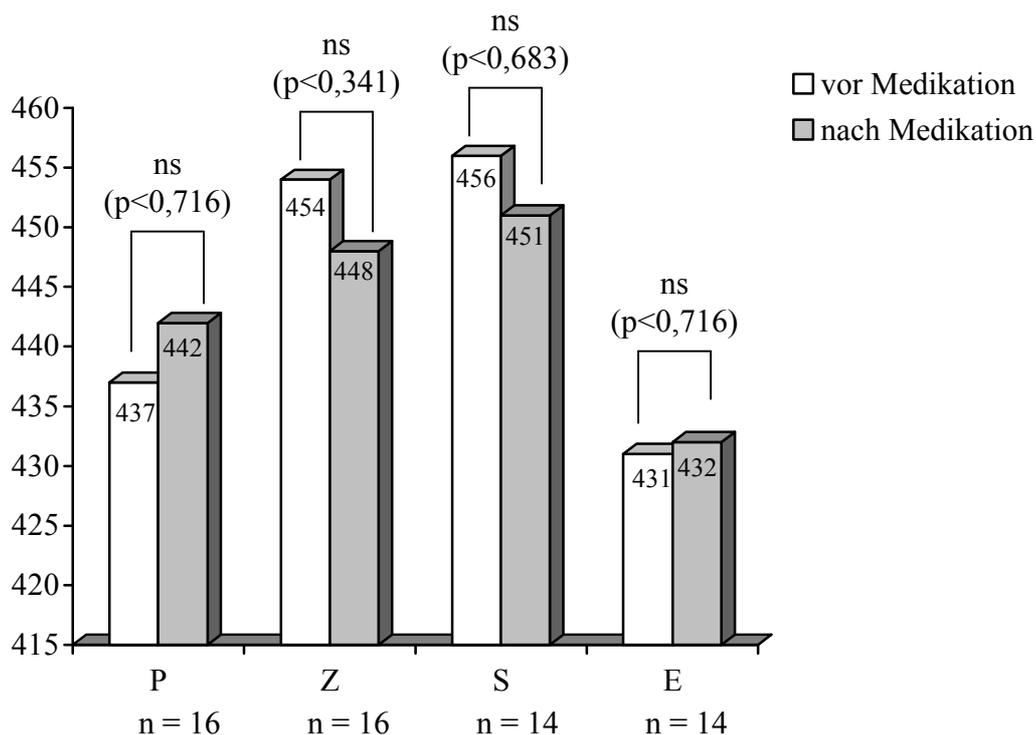


Abbildung 5: Darstellung der mittleren Reaktionszeit vor und nach Medikation. Angegeben ist der arithmetische Mittelwert und die Signifikanz (Wilcoxon-Test). P = Placebo, Z = Zolmitriptan, S = Sumatriptan, E = Ergotamin, n = Anzahl der Probanden, ns = nicht signifikant.

#### 4.4 Analytische Beschreibung der d2-Testwerte

Abbildung 6 stellt die KL-Werte vor und nach der Medikation dar. In der zweiten Testbearbeitung (nach Medikation) kam es in allen vier Gruppen zu einer Steigerung der KL-Werte. Unter Placebo, Zolmitriptan und Sumatriptan zeigte sich eine hoch signifikante Zunahme dieser Werte (Placebo:  $p < 0,002$ ; Zolmitriptan:  $p < 0,002$ ; Sumatriptan:  $p < 0,004$ ). Auch nach der Applikation von Ergotamin fiel eine Steigerung der KL-Werte auf, jedoch wurde hier „nur“ eine signifikante, aber keine hoch signifikante Steigerung beobachtet ( $p < 0,029$ ).

#### KL-Werte

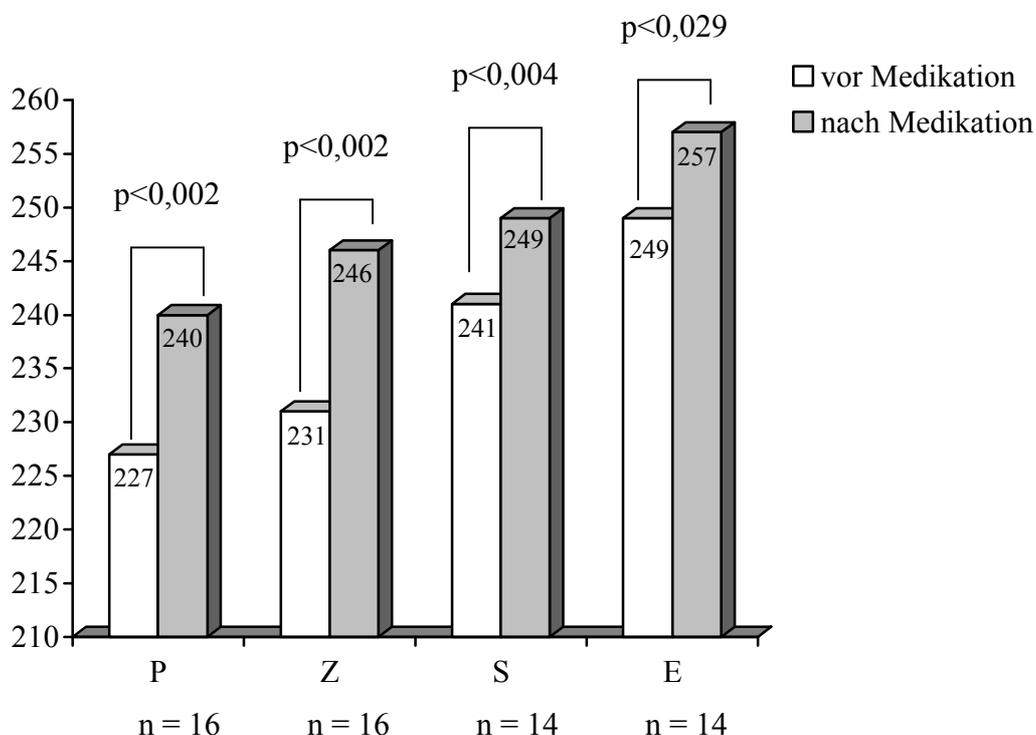


Abbildung 6: Darstellung der KL-Werte vor und nach Medikation. Angegeben ist der arithmetische Mittelwert und die Signifikanz (Wilcoxon-Test).

P = Placebo, Z = Zolmitriptan, S = Sumatriptan, E = Ergotamin, n = Anzahl der Probanden, ns = nicht signifikant.

In Abbildung 7 sind die GZ-Werte vor und nach der Medikation dargestellt. Nach der Gabe von Placebo zeigten die GZ-Werte einen hoch signifikanten Anstieg ( $p < 0,001$ ). Auch unter Sumatriptan kam es zu einer Steigerung dieser Werte ( $p < 0,002$ ). Nach der Applikation von Zolmitriptan war nur ein Trend zur Verbesserung der GZ-Werte zu verzeichnen ( $p < 0,104$ ), während Ergotamin keine signifikante Steigerung hervorrief ( $p < 0,173$ ).

### GZ-Werte

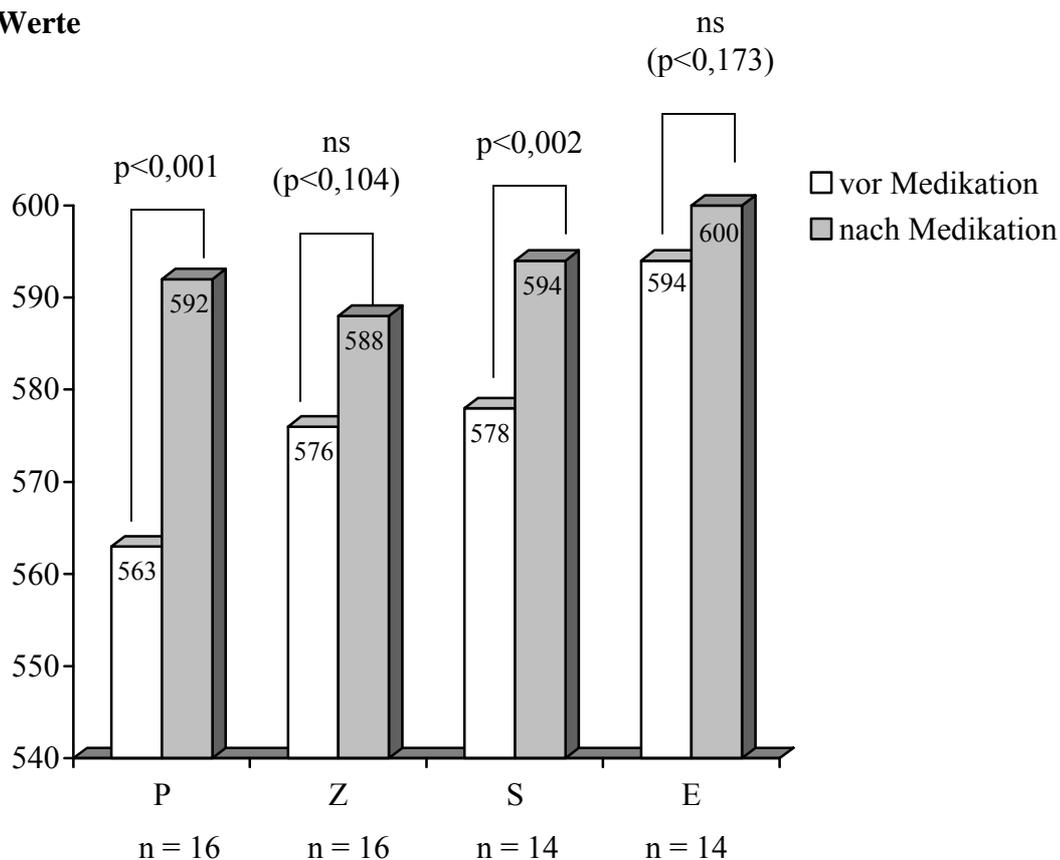


Abbildung 7: Darstellung der GZ-Werte vor und nach Medikation. Angegeben ist der arithmetische Mittelwert und die Signifikanz (Wilcoxon-Test). P = Placebo, Z = Zolmitriptan, S = Sumatriptan, E = Ergotamin, n = Anzahl der Probanden, ns = nicht signifikant.

Das folgende Säulendiagramm (Abbildung 8) zeigt die Differenz aus den GZ-Werten vor und nach der Medikation. Unter allen vier Medikamenten stiegen die GZ-Werte an. Zwar kam es auch unter Zolmitriptan zu einem Anstieg, jedoch zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine signifikant geringere Zunahme dieser Werte ( $p < 0,027$ ). Auch nach Ergotamin fiel eine relativ geringe Erhöhung auf, ohne dass jedoch ein signifikanter Unterschied zu Placebo beobachtet werden konnte. Dies erklärt sich durch eine niedrigere Fallzahl (14 Ergotamin-Probanden versus 16 Zolmitriptan-Probanden) und einen Ausreißer in der Ergotamingruppe.

### Differenz GZ-Werte

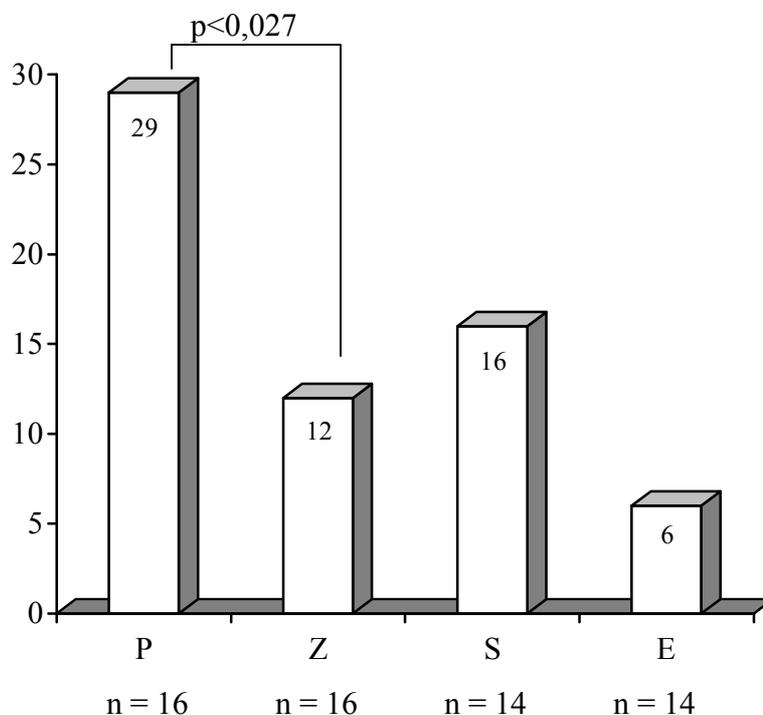


Abbildung 8: Darstellung der Differenz aus den GZ-Werten vor und nach Medikation. Angegeben ist der arithmetische Mittelwert und die Signifikanz (Friedman-Test).

P = Placebo, Z = Zolmitriptan, S = Sumatriptan, E = Ergotamin, n = Anzahl der Probanden, ns = nicht signifikant.

In der Abbildung 9 sind die F%-Werte vor und nach der Medikation dargestellt. Sowohl unter Zolmitriptan als auch unter Ergotamin zeigte sich eine signifikante Abnahme der F%-Werte (Zolmitriptan:  $p < 0,024$ ; Ergotamin:  $p < 0,02$ ). Nach Gabe von Placebo und Sumatriptan wurde eine geringfügige Zunahme der F%-Werte beobachtet, jedoch kein signifikanter Unterschied (Placebo:  $p < 0,940$ ; Sumatriptan:  $p < 0,765$ ).

### F%-Werte

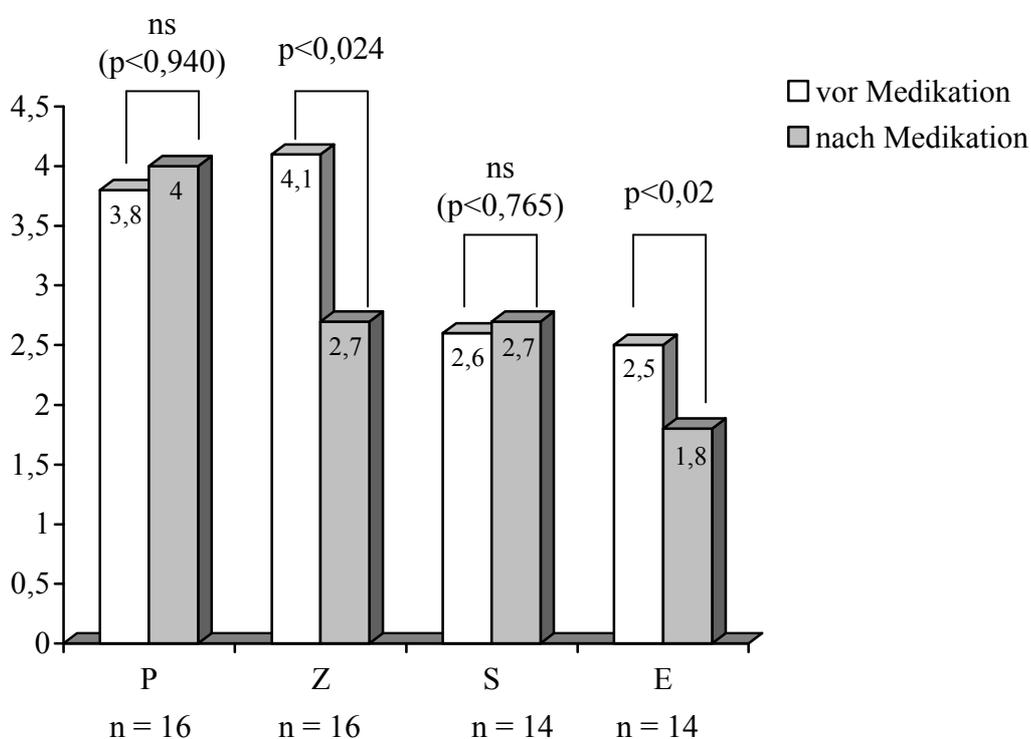


Abbildung 9: Darstellung der F%-Werte vor und nach Medikation. Angegeben ist der arithmetische Mittelwert und die Signifikanz (Wilcoxon-Test). P = Placebo, Z = Zolmitriptan, S = Sumatriptan, E = Ergotamin, n = Anzahl der Probanden, ns = nicht signifikant.

#### **4.5 Korrelation zwischen EKP und d2-Test**

Zu keinem Messzeitpunkt fand sich eine signifikante Korrelation zwischen den Latenzen der P3 und den Ergebnissen des d2-Tests. Beispielhaft seien hier die Werte für die Untersuchung vor Gabe von Placebo genannt; hier betragen die Korrelation zwischen Latenz der P3 und dem KL-Wert  $r = -0,118$  ( $p < 0,664$ ), zwischen Latenz der P3 und dem GZ-Wert  $r = -0,107$  ( $p < 0,692$ ) und zwischen Latenz der P3 und dem F%-Wert  $r = 0,235$  ( $p < 0,380$ ). Diese Zahlen belegen nochmals, dass die EKP und der d2-Test unterschiedliche Aspekte der kognitiven Reizverarbeitung erfassen, und unterstützen den methodologischen Ansatz, ein objektives und ein subjektives neurophysiologisches Testverfahren zu kombinieren.

#### 4.6 Darstellung der Nebenwirkungen nach der Medikation

In Tabelle 12 sind die Nebenwirkungen nach der Medikamenteneinnahme dargestellt. Insgesamt waren die Beschwerden milde ausgeprägt. Am häufigsten wurde über Kopfschmerzen, Übelkeit, retroorbitales Druckgefühl und Benommenheit geklagt. Unter Sumatriptan traten am häufigsten Nebenwirkungen auf, unter Placebo keine.

	Placebo n = 16	Zolmitriptan n = 16	Sumatriptan n = 14	Ergotamin n = 14
Kopfschmerzen	-	3	2	1
Übelkeit	-	2	3	1
Retroorbitales Druckgefühl	-	2	2	-
Benommenheit	-	1	1	2
Ziehen der Kaumuskulatur	-	1	1	1
Trockener Mund	-	1	1	-
Trockene Nasenschleimhäute	-	1	1	-
Engegefühl im Brustbereich	-	-	1	-
Engegefühl im Hals	-	1	-	-
Schwindel	-	1	-	-
Kribbelparästhesien	-	1	-	-
Schweregefühl	-	-	1	-
Anzahl der Probanden mit Nebenwirkungen	-	8	8	4

*Tabelle 12: Art und Anzahl der nach Medikation aufgetretenen Nebenwirkungen. Angegeben sind die absoluten Häufigkeiten.*

## 5. Diskussion

### 5.1 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

#### *Veränderungen der EKP-Komponenten*

- (1) Zwei Stunden nach der oralen Applikation von 2,5 mg Zolmitriptan zeigte sich eine signifikant verzögerte P3-Latenz im Vergleich zur EKP-Ableitung vor der Medikamentengabe ( $p < 0,043$ ). Die Amplitude der P3 nahm unter Zolmitriptan signifikant zu ( $p < 0,031$ ).
- (2) Die übrigen Substanzen zeigten keinen signifikanten Einfluß auf die EKP-Parameter.
- (3) Die mittleren Reaktionszeiten veränderten sich nicht signifikant nach der Medikation.

#### *Veränderungen der d2-Testwerte*

- (1) Unter Placebo, Zolmitriptan und Sumatriptan kam es bei der zweiten Testbearbeitung (nach Medikation) zu einer hoch signifikanten Steigerung der KL-Werte (Placebo:  $p < 0,002$ ; Zolmitriptan:  $p < 0,002$ ; Sumatriptan:  $p < 0,004$ ). Unter Ergotamin zeigte sich „nur“ eine signifikante Steigerung ( $p < 0,029$ ).
- (2) Auch die GZ-Werte nahmen in der zweiten Testbearbeitung in allen vier Medikamentengruppen zu. Eine hoch signifikante Zunahme erreichten aber nur Placebo ( $p < 0,001$ ) und Sumatriptan ( $p < 0,002$ ). Unter Zolmitriptan und Ergotamin zeichnete sich ein Trend zur Steigerung ab.
- (3) Im Vergleich zu Placebo zeigte sich unter Zolmitriptan eine signifikant geringere Zunahme der GZ-Werte ( $p < 0,027$ ). Nach Sumatriptan und Ergotamin wurden im Vergleich zu Placebo keine signifikanten Unterschiede beobachtet.
- (4) Nach Gabe von Zolmitriptan und Ergotamin verminderten sich die F%-Werte signifikant (Zolmitriptan:  $p < 0,024$ , Ergotamin:  $p < 0,02$ ), während unter Placebo

und Sumatriptan eine geringfügige, nicht signifikante Zunahme dieser Werte auffiel.

#### *Korrelation zwischen EKP und d2-Test*

Eine signifikante Korrelation zwischen den einzelnen EKP-Komponenten und den d2-Testwerten bestand nicht. Auch die Differenzen aus den EKP-Daten vor und nach der Medikation und den d2-Testwerten korrelierten nicht signifikant miteinander.

#### *Unterschiede zwischen Migränepatienten und gesunden Probanden*

Zwischen Migränepatienten und gesunden Probanden wurden keine signifikanten Unterschiede in den EKP-Parametern beobachtet. Die Daten sind hier nicht dargestellt.

#### *Geschlechtsspezifische Unterschiede*

Auch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der EKP-Komponenten zwischen weiblichen und männlichen Probanden. Die Daten sind hier nicht demonstriert.

#### *Nebenwirkungen nach der Medikation*

Die häufigsten Nebenwirkungen traten unter Sumatriptan auf. Insgesamt waren alle Beschwerden milde ausgeprägt und bestanden nur vorübergehend.

## 5.2 Diskussion der Methodik

Die EKP sind aufgrund ihrer objektiven Darstellungsform eine geeignete Methode, den Einfluss von Medikamenten auf die kognitive Reizverarbeitung zu untersuchen. Hierbei hat sich die visuelle Stimulation zur Evozierung der EKP schon in früheren Studien bewährt (Evers et al. 1995 und 1999a, Austermann et al. 1998), da dieses Stimulusdesign einfach zu verstehen ist und keine hohen Sinnesansprüche erfordert.

Die Untersuchungen wurden einfachblind durchgeführt. Für den Probanden bestand Verblindung, während die Untersucherin die Medikamente in randomisierter Reihenfolge zuteilte. Die Auswertung der EKP erfolgte wiederum unter Verblindung für die Reihenfolge der Medikamente.

Um medikamentöse Effekte vorangegangener Untersuchungen auf die folgende zu vermeiden, wurde abhängig von der Pharmakokinetik der jeweiligen Medikamente keine Untersuchung nach Ergotamin vor dem vierten und nach Zolmitriptan oder Sumatriptan vor dem dritten darauf folgenden Tag durchgeführt.

Aus organisatorischen Gründen erhielten zwei der 16 Probanden nur Placebo und Zolmitriptan, jedoch kein Sumatriptan und Ergotamin. Die kleinere Stichprobe für die beiden letztgenannten Medikamente ist bei den Ergebnissen zu beachten.

Da die Ergebnisse für Migränepatienten und gesunde Probanden zusammen und nicht getrennt dargestellt und analysiert worden sind, wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests ausgeschlossen, dass zwischen den beiden Gruppen signifikante Unterschiede bestanden.

Der d2-Test wurde von jedem Probanden insgesamt acht Mal bearbeitet. Dieses führte dazu, dass sie in der Regel aufgrund eines Trainingseffektes von Test zu Test insgesamt bessere Ergebnisse erlangten. Für die Studie war nun von Bedeutung, ob dieser Effekt unter allen vier Medikamenten gleich stark ausgeprägt war oder ob je nach Medikament Abweichungen im Vergleich zu Placebo auftraten.

## 5.3 Einordnung in die wissenschaftliche Literatur

### 5.3.1 Veränderungen der EKP-Komponenten

Die Zusammenhänge von EKP und Informationsverarbeitung sind seit vielen Jahren Gegenstand intensiver Forschungsaktivität im Bereich der Neuropsychologie (Olbrich 1987, Karrer et al. 1984). Besonders die P3-Komponente, das am längsten bekannte (Sutton et al. 1965) und am häufigsten erforschte EKP, wurde zur Aufklärung elementarer Prozesse der Informationsverarbeitung oftmals untersucht. Von besonderem Interesse sind hierbei Veränderungen der P3-Latenz. In zahlreichen Studien wurden die Beeinflussungen der P3 durch das Alter, durch unterschiedliche Erkrankungen, aber auch durch verschiedene Medikamente, wie z. B. durch Triptane (Evers et al. 1995 und 1997a, Dixon 1999), Ergotaminpräparate (Grottemeyer et al. 1994, Evers et al. 1999a) oder durch Acetylsalicylsäure (Austermann et al. 1998) untersucht. Ziel der vorliegenden Studie war es, kognitive Beeinflussungen durch die selektiven (Triptane) und unselektiven (Ergotamin) Serotonin<sub>1B/1D</sub>-Agonisten mittels Erfassung der P3 zu objektivieren und zu quantifizieren.

Da die P2- und N2-Komponenten bei vielen Probanden nicht zu differenzieren waren, konnten diesbezüglich keine genaueren Aussagen getroffen werden.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich zwei Stunden nach der oralen Applikation von 2,5 mg Zolmitriptan eine signifikante Verzögerung der P3-Latenz ( $p < 0,043$ ) und eine signifikante Zunahme der P3-Amplitude ( $p < 0,031$ ), während nach Placebo eine weitaus geringere Verlangsamung der Latenz ( $p < 0,669$ ) und ein Trend zur Amplitudenzunahme ( $p < 0,059$ ), der sich durch einen Ausreißer in der zweiten Messung erklärt, beobachtet wurde. Unter Sumatriptan kam es nur zu einer geringen, nicht signifikanten Abnahme der P3-Latenz ( $p < 0,751$ ) und Amplitudenzunahme ( $p < 0,125$ ).

Eine mögliche Ursache für das unterschiedliche Verhalten zweier Substanzen aus der gleichen Pharmakogruppe ist, dass Zolmitriptan im Vergleich zu Sumatriptan über eine höhere Lipophilie verfügt, so dass ersteres die Blut-Hirn-Schranke leichter überschreiten kann. Zolmitriptan besitzt daher nicht nur periphere, sondern auch zentrale Wirkungen und ist als selektiver Serotonin<sub>1B/1D</sub>-Agonist in der Lage, die zentrale serotonerge Transmission zu beeinflussen, die ihrerseits bei der Generierung der P3 eine zentrale Rolle spielt. Sumatriptan kann aufgrund seiner geringeren Lipophilie norma-

licherweise die Blut-Hirn-Schranke kaum passieren. Es gibt jedoch Hinweise, dass bei Migränepatienten eine vermehrte Durchlässigkeit dieser physiologischen Barriere besteht, so dass auch Sumatriptan unter bestimmten Voraussetzungen zentral wirken kann (Evers et al. 1995, Diener 1999, Evers 2000).

Die P3-Latenz stellt das Korrelat für die benötigte Verarbeitungszeit (processing time) zur Analyse eines Reizes dar (Kutas et al. 1977, McCarthy und Donchin 1983). Kognitive Beeinträchtigungen gehen mit einer Latenzverzögerung einher. Die Verzögerung der P3-Latenz unter Zolmitriptan lässt auf eine geringfügige Beeinträchtigung der kognitiven Hirnleistung schließen. Da die Differenz aus den arithmetischen Mittelwerten der P3-Latenz vor und nach der Medikation jedoch nur 17 ms beträgt, ist die Latenzverzögerung sehr gering ausgeprägt, so dass eine wahrnehmbare Beeinflussung nicht zu erwarten ist.

Auch in Untersuchungen mit intensitätsabhängigen akustisch evozierten Potentialen (intensitätsabhängigen AEP; engl.: intensity dependence of the cortical auditory evoked potentials = IDAP) konnte dargestellt werden, dass Zolmitriptan zentrale Funktionen beeinflusst. Die intensitätsabhängigen AEP werden wie auch die P3 durch die zentrale serotonerge Transmission moduliert und sind daher eine geeignete Methode, zentrale Effekte von Serotonin<sub>1B/1D</sub>-Agonisten zu untersuchen (Hegerl und Juckel 1993, Wang et al. 1996). Proietti-Cecchini et al. (1997) beobachteten bei gesunden Probanden und bei Migränepatienten eine signifikante Amplitudenzunahme der intensitätsabhängigen AEP zwei Stunden nach oraler Applikation von 10 mg und schwächer ausgeprägt nach 5 mg Zolmitriptan. Zwischen dem Plasmaspiegel von Zolmitriptan und den Amplitudenveränderungen bestand eine signifikante positive Korrelation. Sumatriptan in einer Dosierung von 100 mg bewirkte wie auch in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Veränderungen. In einer späteren Studie konnten die Resultate von Proietti-Cecchini et al. (1997) jedoch nicht bestätigt werden: Roon et al. (1999) beobachteten keinen signifikanten Amplitudenanstieg unter 5 mg Zolmitriptan, während sich unter Naratriptan, einem Triptan mit höherer Lipophilie als Zolmitriptan, lediglich eine Tendenz zum Anstieg präsentierte. Im Gegensatz zu Proietti-Cecchini et al. (1997) untersuchten Roon et al. (1999) nur gesunde Probanden. Auch in ihrem Stichprobenumfang unterschieden sich die Studien. Dies könnten mögliche Ursachen für die ungleichen Ergebnisse sein.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung stimmen nicht überein mit den Beobachtungen von Hughes et al. (1999), die in einer Studie mit 24 gesunden Probanden die Veränderungen akustisch evozierter EKP nach oraler Gabe von 5 mg Zolmitriptan im Vergleich zu 15 mg Dexfenfluramin, einem Serotoninantagonisten, und Placebo untersuchten. Hierbei zeigten sich zwei Stunden nach Gabe von Zolmitriptan weder signifikante Veränderungen der P3-Latenz noch andere signifikante Effekte auf das quantitative EEG. Verkürzt hatte sich aber die Latenz der maximalen hirnelektrischen Aktivität, die nach Stimulation durch einen Nicht-Zielreiz hervorgerufen wurde. Im Gegensatz dazu kam es nach oraler Verabreichung von Dexfenfluramin zu einer Latenzverzögerung der P3 und zu einer signifikanten Verminderung der Thetaaktivität im quantitativen EEG im Vergleich zu Placebo. Diese Ergebnisse stimmten mit einer früheren Studie überein, in der die Wirkung von 2,5 und 5 mg Zolmitriptan auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit mit Hilfe verschiedener Tests untersucht worden ist. Eine Beeinträchtigung durch Zolmitriptan konnte auch hier nicht beobachtet werden (Dixon et al. 1998).

Auch wenn Sumatriptan in der vorliegenden Studie keine signifikanten Veränderungen hervorrief, ist dennoch zu beachten, dass der Gabe von Sumatriptan eine geringfügige P3-Latenzverkürzung ( $p < 0,751$ ) und keine Verlängerung folgte, wie dies unter Placebo ( $p < 0,669$ ), Zolmitriptan ( $p < 0,043$ ) und Ergotamin ( $p < 0,1$ ) der Fall war. Auch Evers et al. (1995) beobachteten eine Latenzverkürzung unter Sumatriptan: In einer Untersuchung mit Migränepatienten im Intervall und einer gesunden Probandengruppe zeigten sich eine signifikante Latenzverkürzung und eine signifikante Amplitudenzunahme der P3 sowie eine signifikante Verlängerung der schnellsten Reaktionszeit 30 Minuten nach subkutaner Injektion von 6 mg Sumatriptan in der Migränegruppe, während in der gesunden Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen zu beobachten waren.

Kritisch betrachtet werden muss, dass in der vorliegenden Studie bedingt durch einen Ausreißer in der Sumatriptangruppe die P3-Latenz schon vor der Medikation gegenüber der Placebo- ( $p < 0,016$ ), Zolmitriptan- ( $p < 0,035$ ) und der Ergotamingruppe ( $p < 0,002$ ) signifikant verlangsamt war.

Neben Zolmitriptan zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung auch unter Ergotamin eine Verzögerung der P3-Latenz. Vier Stunden nach Verabreichung von 2,5 mg Ergotamintartrat fiel ein Trend zur P3-Latenzverzögerung auf, ohne das jedoch das Signifikanzniveau erreicht wurde ( $p < 0,1$ ). Die Amplitude nahm nur unwesentlich zu ( $p < 1$ ). Dieses Ergebnis könnte als Hinweis auf eine mögliche Beeinträchtigung kognitiver Funktionen durch Ergotamin verstanden werden, wie dies schon in früheren Studien gezeigt wurde (Grottemeyer et al. 1994, Schnider et al. 1995, Evers et al. 1997, Evers et al. 1999a). Im Gegensatz zu Zolmitriptan erreichte Ergotamin nicht das Signifikanzniveau. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass die Ergotamingruppe weniger Probanden umfasste als die Zolmitriptangruppe (Ergotamin  $n = 14$  versus Zolmitriptan  $n = 16$ ). Die Differenz aus den arithmetischen Mittelwerten vor und nach der Medikation betrug lediglich sieben ms, so dass (wie auch unter Zolmitriptan) keine wahrnehmbare kognitive Beeinträchtigung zu erwarten war. Interessant wäre eine Untersuchung der EKP unter Ergotamin in höherer Dosierung und mit größerer Stichprobe.

Über welche Mechanismen Ergotamin seine zentralen Wirkungen entfaltet, kann mit dieser Untersuchung nicht eindeutig beantwortet werden. Einerseits besteht auch hier die Möglichkeit, dass Ergotamin einen direkten Einfluss auf die Hirnstrukturen nimmt, die als Generator der EKP dienen. Andererseits werden verschiedene Transmittersysteme durch Ergotamin moduliert, die ihrerseits die EKP beeinflussen können. Dabei spielt die Beeinflussung des serotonergen Systems eine zentrale Rolle (Evers et al. 1999c). Aber auch adrenerge und dopaminerge Rezeptoren werden von Ergotamin besetzt. Eine Beteiligung dieser Systeme bei der Generierung der EKP wurde ebenfalls diskutiert (Pineda et al. 1987, Glover et al. 1988). Letztlich könnte auch eine milde ergotamininduzierte Vasokonstriktion zerebraler Gefäße ursächlich für die P3-Latenzverzögerung sein.

Der Trend zur Latenzverlängerung der P3 in der vorliegenden Untersuchung stimmt überein mit den Ergebnissen früherer Studien (Grottemeyer et al. 1994, Evers et al. 1997, Evers et al. 1999a). Evers et al. (1999a) beobachteten eine signifikante Verzögerung der P3-Latenz bei Patienten mit ergotamininduziertem Kopfschmerz. Die Amplitude tendierte zur Abnahme. Das Ausmaß der Latenzverzögerung war hierbei nicht abhängig von der Art des Ergotaminderivats (Ergotamintartrat oder Dihydroergotamin) trotz früherer Untersuchungsergebnisse (Mathew 1997, Silberstein 1997), die

über mildere Nebeneffekte von Dihydroergotamin im Vergleich zu Ergotamintartrat berichteten. Nach erfolgreichem Ergotamintzug zeigte sich eine signifikante Verkürzung der P3-Latenz und ein Trend zur P3-Amplitudenzunahme (Evers et al. 1999a). In einer anderen Studie (Grottemeyer et al. 1994) wurde die Verlängerung der P3-Latenz bei Migränepatienten mit regelmäßiger Ergotamineinnahme nicht als akuter Medikamenteneffekt interpretiert, da die letzte Einnahme von Ergotamin zum Zeitpunkt der EKP-Ableitung mehr als 72 Stunden zurücklag. So wurde diskutiert, ob Ergotamin einen Einfluss auf zentrale Transmittersysteme ausübt, der über die eigentliche Präsenz des Medikaments hinausgeht.

In der vorliegenden Studie zeigten die mittleren Reaktionszeiten nach der Medikation keine signifikanten Veränderungen. Während es unter Zolmitriptan ( $p < 0,341$ ) und Sumatriptan ( $p < 0,683$ ) zu geringen Verkürzungen kam, wurde nach Gabe von Placebo ( $p < 0,716$ ) und Ergotamin ( $p < 0,716$ ) eine leichte Verlängerung beobachtet. Zu erwähnen ist jedoch, dass die mittlere Reaktionszeit vor der Gabe von Ergotamin gegenüber Zolmitriptan ( $p < 0,03$ ) und auch im Vergleich zu Sumatriptan ( $p < 0,009$ ) durch einen Ausreißer schon vor Verabreichung der Medikation signifikant verkürzt war.

Auch Evers et al. (1995) beobachteten unter Sumatriptan eine nicht signifikante Verkürzung der mittleren, aber auch eine signifikante Verlängerung der kürzesten Reaktionszeit in der Migränegruppe, während in der gesunden Kontrollgruppe eine nicht signifikante Verlängerung der mittleren Reaktionszeit auffiel.

Grottemeyer et al. (1994) beobachteten eine verlängerte mittlere Reaktionszeit bei Migränepatienten mit Ergotaminabusus im Vergleich zu Migränepatienten ohne Ergotaminabusus, wobei sich bei der gesunden Kontrollgruppe allerdings die längste mittlere Reaktionszeit präsentierte.

### 5.3.2 Veränderungen der d2-Testwerte

Der d2-Test wurde schon in früheren Studien (Remschmidt et al. 1977, Meyer et al. 1984) eingesetzt, um zu überprüfen, ob und wie sich die Konzentrationsfähigkeit nach Verabreichung eines bestimmten Medikaments verändert. In der vorliegenden Studie unterschieden sich die vier Medikamentengruppen bei der Bearbeitung des d2-Tests in ihren Testleistungen.

Die KL-Werte spiegeln die Konzentrationsleistung und sind hoch reliabel. Da diese Testwerte verfälschungsresistent sind, kann der Proband die Werte durch instruktionswidriges Handeln (z. B. wahlloses Durchstreichen aller Testzeichen oder oberflächliches, unkonzentriertes Überspringen von Testzeilen) nicht erhöhen. Eine Fehleinschätzung der Konzentrationsleistung wird dadurch verhindert. Unter allen vier Medikamenten kam es zu einer signifikanten Zunahme der KL-Werte. Während sich die Steigerung dieser Werte nach Placebo ( $p < 0,002$ ), Zolmitriptan ( $p < 0,002$ ) und Sumatriptan ( $p < 0,004$ ) als hoch signifikant erwies, war die Zunahme unter Ergotamin ( $p < 0,029$ ) zwar auch signifikant, jedoch nicht hoch signifikant. Die Verbesserung dieser Testwerte ist am ehesten auf einen Trainingseffekt bei wiederholter Testbearbeitung zurückzuführen. Dieser Trainingseffekt zeigte sich zwar auch unter Ergotamin, ist im Vergleich zu Placebo, Zolmitriptan und Sumatriptan jedoch schwächer ausgeprägt. Dies könnte bedeuten, dass die Konzentrationsleistung unter Ergotamin minimal geringer ist als unter den übrigen Medikamenten. Das Ausmaß dieser verminderten Leistung ist aber derartig gering, dass dieser Unterschied nicht im wahrnehmbaren Bereich liegt. Zu berücksichtigen ist auch hierbei wieder, dass die Placebo- und Zolmitriptangruppe im Vergleich zur Sumatriptan- und Ergotamingruppe eine größere Probandenanzahl umfasste.

Auch die GZ-Werte, die Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen, zeigten eine Verbesserung der Testleistung in der zweiten Testbearbeitung (nach Medikation). Während unter Placebo ( $p < 0,001$ ) und Sumatriptan ( $p < 0,002$ ) eine hoch signifikante Zunahme und unter Zolmitriptan ( $p < 0,104$ ) ein Trend zur Zunahme beobachtet wurden, präsentierte sich nach Ergotamin ( $p < 0,173$ ) eine geringere Steigerung der GZ-Werte, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen. Für Zolmitriptan erwies sich diese Steigerung im Vergleich zu Placebo als signifikant geringer ( $p < 0,027$ ). Dies spricht für eine diskrete

Beeinträchtigung des Bearbeitungstempos unter Zolmitriptan im Vergleich zu Placebo. Auch nach Ergotamin fiel im Vergleich zu Placebo eine geringere Steigerung auf, signifikant war dieser Unterschied aber nicht. Diese Ergebnisse wurden zum Teil auch wieder durch eine niedrigere Fallzahl und zusätzlich durch einen Ausreißer in der Ergotamingruppe beeinflusst. Insgesamt erklärt sich die Erhöhung der GZ-Werte ebenfalls durch den Trainingseffekt, der jedoch besonders unter Zolmitriptan, aber auch nach Ergotamingabe geringer ausgeprägt war als unter Placebo und Sumatriptan.

Die F%-Werte (Fehlerprozentwerte) stiegen unter Placebo ( $p < 0,940$ ) und Sumatriptan ( $p < 0,765$ ) nur sehr geringfügig an. Im Gegensatz dazu nahmen sie unter Zolmitriptan ( $p < 0,024$ ) und Ergotamin ( $p < 0,02$ ) signifikant ab. Diese Werte sind niedrig bei hoher Leistungsgüte, Genauigkeit und Bearbeitungssorgfalt. Die signifikante Abnahme dieser Werte ist wieder auf einen Trainingseffekt zurückzuführen. Dieser Trainingseffekt wurde unter Placebo und Sumatriptan nicht beobachtet.

Bezüglich Zolmitriptan stehen die vorliegenden Ergebnisse nicht im Einklang mit früheren Studien. Dixon et al. (1998) untersuchten in einer placebokontrollierten Studie die Wirkung von 2,5 und 5 mg Zolmitriptan in Einzeldosierung und in Kombination mit 10 mg Diazepam auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit anhand verschiedener psychometrischer Testverfahren wie Bond-Lader Visual Analogue Scales (B-LVAS), Critical Flicker Frequency (CFF), Finger Tapping Test (FTT), Choice Reaction Time (CRT), Number Cancellation Test (NCT) und Digit Symbol Substitution Test (DSST). Diese Tests messen z. B. Aufmerksamkeit, Konzentration und motorische Reaktionsfähigkeit und haben sich schon in früheren Studien als sensitive Nachweisverfahren für zentrale Wirkungen von Benzodiazepinen (Kunsmann et al. 1992) bewährt. Weder 2,5 mg noch 5 mg Zolmitriptan hatten einen statistisch signifikanten Effekt auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit, während sich unter 10 mg Diazepam eine signifikante psychomotorische Beeinträchtigung präsentierte. Diese Ergebnisse stimmen überein mit einer weiteren Studie (Mercer et al. 1998), bei der teilweise andere psychometrische Testverfahren zum Einsatz kamen. Hierbei wurde Zolmitriptan in Dosierungen von 5, 10, 15 und 20 mg getestet. Erst bei der höchsten Dosierung von 20 mg, der achtfachen therapeutischen Dosis (Ferrari 1996), wurde ein subjektives

Gefühl von mentaler Sedierung beschrieben, welches weitaus schwächer ausgeprägt war als unter dem als positive Kontrolle dienenden Benzodiazepin Lorazepam (2 mg). Die niedrigeren Dosierungen von 5, 10, und 15 mg Zolmitriptan führten nicht zu statistisch signifikanten Effekten bei der Bearbeitung der verschiedenen psychometrischen Tests.

Ein Vorteil der erwähnten Untersuchungen von Dixon et al. (1998) und Mercer et al. (1998) ist der Einsatz der positiven Kontrolle in Form eines Benzodiazepins, einer Pharmakogruppe, der in verschiedenen vorangegangenen Untersuchungen eine Beeinträchtigung von kognitiven Funktionen nachgewiesen werden konnte (Borland et al. 1975, Hindmarch 1975, Kunsman et al. 1992).

Aufgrund der niedrigen Lipophilie von Sumatriptan und der dadurch bedingten herabgesetzten Fähigkeit, die intakte Blut-Hirn-Schranke zu passieren (Lohse und Ensink 1994), waren Beeinflussungen der kognitiven Funktionen durch Sumatriptan eher nicht zu erwarten. Dies zeigten auch die Ergebnisse des d2-Tests. Sowohl die KL-Werte als auch die GZ-Werte nahmen nach Sumatriptan wie schon unter Placebo bei der zweiten Testbearbeitung aufgrund des Trainingseffekts hoch signifikant zu. Diese Beobachtungen stimmen mit einer früheren Studie von Mannion et al. (1993) überein, in der keine Effekte von Sumatriptan auf psychomotorische Funktionen bei gesunden Probanden nachgewiesen werden konnten.

Bekannt ist aber, dass Sumatriptan unter bestimmten Voraussetzungen, z. B. bei Migränepatienten, trotz seiner nur schwach ausgeprägten Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke überschreiten kann. Dies zeigten neben Studien von Evers et al. (1995 und 1997a) auch Farmer et al. (2000 und 2001), letztere anhand einer neuropsychologischen Testserie: Headache Care Center – Automated Neuropsychological Assessment Metrics (HCC – ANAM). Diese Testserie untersuchte die vier Bereiche kognitive Leistungsfähigkeit, Gedächtnis, Lernen und psychomotorische Funktionen. Durch die Gabe von Sumatriptan konnten die bei einer unbehandelten Migräne auftretenden kognitiven Beeinträchtigungen wiederhergestellt werden.

Bei Betrachtung der KL-Werte unter Ergotamin fiel auf, dass die Zunahme der Konzentrationsleistung, die als Trainingseffekt interpretiert wurde, im Vergleich zu Placebo, Zolmitriptan und Sumatriptan geringer ausfiel. Auch das Bearbeitungstempo (GZ-Werte) wurde unter Ergotamin weniger gesteigert als unter Placebo und Sumatriptan.

---

Der Trainingseffekt war unter Ergotamin schwächer ausgeprägt. Insgesamt könnte dies als eine sehr geringfügige Beeinträchtigung kognitiver Funktionen, die aber nicht im wahrnehmbaren Bereich liegen, interpretiert werden. Diese Ergebnisse stimmen mit einer Studie von Schnider et al. (1995) überein, in der Effekte von chronischem Ergotaminabusus mittels Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), eines Persönlichkeitstests, und Critical Flicker Frequency (CFF), eines Aufmerksamkeitstests, erfasst wurden. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede im MMPI zwischen Migränapatienten mit chronischem Ergotaminabusus und der Kontrollgruppe, die aus Migränapatienten ohne Ergotaminabusus bestand. Bei der Durchführung des Aufmerksamkeitstests CFF erreichte die Gruppe mit chronischem Ergotaminabusus jedoch signifikant schlechtere Werte als die Kontrollgruppe. Wie in der Studie von Schnider et al. (1995) wurden in der wissenschaftlichen Literatur oftmals die Auswirkungen eines chronischen Ergotaminabusus untersucht. So beobachteten auch Roon et al. (2000) eine signifikante Beeinflussung kognitiver Funktionen im Sinne einer verlangsamten Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und einer niedrigen kognitiven Flexibilität bei Migränapatienten mit chronischem Ergotaminabusus im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse mussten jedoch aufgrund psychologischer Stressfaktoren (Dufouil et al. 1996) korrigiert werden, so dass sich anschließend keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Evers et al. (1999a), beobachteten auch Roon et al. (2000) nach erfolgreichem Ergotaminenzug eine Verbesserung der kognitiven Leistungen.

Die in der vorliegenden Studie im Vergleich zu Placebo, Zolmitriptan und Sumatriptan aufgetretenen, nicht im wahrnehmbaren Bereich liegenden, kognitiven Veränderungen können als Hinweis für die Fähigkeit von Ergotamin zur Beeinträchtigung kognitiver Funktionen interpretiert werden, die bei regelmäßiger Einnahme dieses Medikaments zu signifikanten Veränderungen führen können, wie dies bereits in früheren Studien gezeigt worden ist (Grottemeyer et al. 1994, Schnider et al. 1995, Evers et al. 1999a).

### **5.3.3 Unterschiede zwischen Migränepatienten und gesunden Probanden**

Für die P3-Differenz vor und nach Gabe der Substanzen ergab sich für keine der vier Medikamentengruppen ein signifikanter Unterschied zwischen Migränepatienten und gesunden Probanden. Zu beachten ist, dass die Anzahl der Migränepatienten in allen vier Gruppen geringer war als die der gesunden Probanden (Placebo und Zolmitriptan: Migränepatienten  $n = 4$  versus Gesunde  $n = 12$ ; Sumatriptan und Ergotamin: Migränepatienten  $n = 4$  versus Gesunde  $n = 10$ ). Ein Vergleich zwischen der Migränegruppe und den gesunden Probanden wurde dadurch erschwert.

Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung fielen in früheren Studien zum Teil signifikante Veränderungen von EKP-Parametern bei Migränepatienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf. Evers et al. (1995) beobachteten nach subkutaner Injektion von 6 mg Sumatriptan eine signifikante P3-Latenzverkürzung, Reaktionszeitverlängerung und P3-Amplitudenerhöhung, während bei der gesunden Kontrollgruppe eine nicht signifikante Latenzverlängerung, Reaktionszeitverlängerung und Amplitudenminderung auffiel. Auch in einer weiteren Studie von Evers et al. (1999) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Migränepatienten und Gesunden. Die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen erklären sich einerseits dadurch, dass die Migräne funktionell als Erkrankung mit einer Reizverarbeitungsstörung (Evers 2000) gesehen werden kann, welche mittels Ableitung der EKP objektiv dargestellt wird. Andererseits handelt es sich auf der Transmitterebene um eine Stoffwechselstörung, die in erster Linie das serotonerge System betrifft (Ferrari und Saxena 1993), das wiederum eine zentrale Rolle bei der Generierung der EKP spielt (Evers et al. 2000). Hinzu kommt, dass bei Migränepatienten eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke vermutet wird, so dass Medikamente wie Sumatriptan, die aufgrund ihrer geringen Lipophilie normalerweise diese Barriere kaum passieren können, bei diesen Patienten zentrale Effekte hervorrufen (Evers 2000).

### **5.3.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede**

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied für die P3-Latenz zwischen den vier Medikamentengruppen konnte nicht beobachtet werden. Dies entsprach den Erwartungen und

steht im Einklang mit früheren Untersuchungen (Mullis et al. 1985, Polich et al. 1985). Das Verhältnis zwischen den Geschlechtern war in der Sumatriptan- und Ergotamingruppe mit sieben Frauen zu sieben Männern (50% : 50%) ausgeglichen, während in der Placebo- und Zolmitriptangruppe mit neun zu sieben (56,25% : 43,75%) der Frauenanteil etwas höher lag.

### **5.3.5 Nebenwirkungen nach der Medikation**

Insgesamt zeigten sich nur milde Nebenwirkungen, am häufigsten in Form von Kopfschmerzen, Übelkeit, retroorbitalem Druckgefühl und Benommenheit.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren unter Sumatriptan zu beobachten, danach folgten Zolmitriptan und Ergotamin. Nach Placebogabe wurden keine Beschwerden geäußert.

Diese Ergebnisse stimmen nicht mit anderen Studien überein, in denen die Verträglichkeit von Ergotaminpräparaten aufgrund ihres unselektiven Rezeptorverhaltens im Vergleich zu Triptanen als schlechter beschrieben wurde (Brown et al. 1991, Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparativ Study Group 1991, Diener 1999).

Die Nebenwirkungsrate von Sumatriptan und Zolmitriptan wurde in der Meta-Analyse von Ferrari et al. 2001 als vergleichbar beschrieben.

Bei einer umfangreicheren Stichprobe der vorliegenden Studie würden sich die Ergebnisse vermutlich denen der hier genannten Untersuchungen angleichen.

## 5.4 Forschungsimplicationen

Die EKP sind eine geeignete Methode, Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen durch Medikamente objektiv zu quantifizieren. Die Modulation des serotonergen Systems spielt hierbei eine zentrale Rolle. Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen eine Veränderung der Kognition durch signifikante Verzögerung der P3 nach Gabe von Zolmitriptan. Jedoch ist diese Veränderung derartig gering ausgeprägt, dass die Beeinflussung nicht im wahrnehmbaren Bereich liegt. Interessant wäre eine Untersuchung mit einem Triptan stärkerer Lipophilie, wie z. B. mit Eletriptan.

Durch eine größere Stichprobe wäre es evtl. möglich, Hinweise auf eine Beeinflussung der Kognition in der vorliegenden Arbeit, wie z. B. den Trend zur Latenzverzögerung nach Ergotamineinnahme, zu konkretisieren und signifikante Ergebnisse zu erzielen.

Zudem sollten weitere Untersuchungen doppelblind durchgeführt werden, um etwaige Beeinflussungen der EKP-Parameter bezüglich der Medikamentenverabreichung zu verhindern.

Die Studie weist darauf hin, dass zwischen den beiden untersuchten Triptanen ein Unterschied bezüglich zentraler Wirkungen bestehen kann. Ob dies auf die unterschiedliche Lipophilie zurückzuführen ist, kann anhand dieser Studie nur spekuliert werden. Die Frage der Lipophilie ist aber von erheblicher Bedeutung in Bezug auf die Entwicklung neuer Substanzen. Bei gleichartiger klinischer Wirksamkeit gegen akute Migräneattacken sollte in der weiteren Entwicklung dann den weniger lipophilen Substanzen der Vorzug gegeben werden, da diese weniger zentrale Nebenwirkungen hervorrufen.

Abschließend sei aber nochmals betont, dass die hier gefundenen kognitiven Veränderungen durch Medikamente gegen akute Migräneattacken sehr gering ausgeprägt sind und im klinischen Alltag keine Bedeutung bei der Auswahl der geeigneten Substanz haben.

## 6. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von selektiven (Triptanen) und unselektiven (Ergotamin) Serotonin<sub>1B/1D</sub>-Agonisten auf die kognitive Reizverarbeitung in einer einfachblinden, placebokontrollierten Studie an 16 Probanden (12 Gesunden, 4 Migränpatienten) mit Hilfe von ereigniskorrelierten Potentialen (EKP) in Kombination mit dem d2-Test zu untersuchen.

Getestet wurden zwei Triptane, Zolmitriptan (2,5 mg) und Sumatriptan (100 mg), sowie Ergotamintartrat (2 mg) im Vergleich zu Placebo. Klinisch werden Triptane und Ergotaminderivate zur Behandlung von akuten Migräneattacken eingesetzt.

Die Probanden erhielten in randomisierter Reihenfolge jeweils eines der vier Pharmaka an vier verschiedenen Untersuchungstagen. Vor Einnahme des Medikaments erfolgte die erste Ableitung der EKP. Die EKP wurden visuell mittels des Zweistimulus-Diskriminations-Paradigmas (Oddball-Paradigma) evoziert. Hierbei mussten die Probanden zwischen einem seltener auftretenden, roten Lichtblitz, der als Zielreiz definiert wurde, und einem häufigeren, gelben Lichtblitz, der als Nicht-Zielreiz diente, unterscheiden. Das Auftreten des Zielreizes sollte vom Probanden mit einer motorischen Reaktion (Drücken eines Knopfes) beantwortet werden. Die zweite Ableitung erfolgte nach Erreichen des maximalen Plasmaspiegels des verabreichten Pharmakons. Unmittelbar vor jeder Ableitung wurde der d2-Test durchgeführt.

Im Mittelpunkt der EKP-Ableitung standen Veränderungen der P3-Komponente. Die P3 ist eine objektive Darstellungsform für die kognitive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit eines Individuums. Unter Zolmitriptan zeigten sich eine signifikante Zunahme der P3-Latenz ( $p < 0,043$ ) und P3-Amplitude ( $p < 0,031$ ). Nach Gabe von Ergotamin ( $p < 0,1$ ) fiel ein Trend zur P3-Latenzverzögerung auf.

Im d2-Test, einem Aufmerksamkeits-Belastungs-Test zur Messung von Konzentrationsfähigkeit, Bearbeitungsgeschwindigkeit und Sorgfalt, kam es unter allen vier Medikamenten zu einer signifikanten Zunahme der KL-Werte (Konzentrationsleistung). Dies wurde auf einen Trainingseffekt durch wiederholte Testbearbeitung zurückgeführt. Die Zunahme nach Gabe von Placebo ( $p < 0,002$ ), Zolmitriptan ( $p < 0,002$ ) und

Sumatriptan ( $p < 0,004$ ) erwies sich als hoch signifikant, die nach Ergotamin war „nur“ signifikant ( $p < 0,029$ ). Die GZ-Werte (Bearbeitungstempo) stiegen unter Placebo ( $p < 0,001$ ) und Sumatriptan ( $p < 0,002$ ) signifikant an, während unter Zolmitriptan ( $p < 0,104$ ) ein Trend zur Zunahme und unter Ergotamin ( $p < 0,173$ ) eine leichte Steigerung beobachtet wurde. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich unter Zolmitriptan eine signifikant geringere Zunahme ( $p < 0,027$ ) der GZ-Werte. Auch die Steigerung der GZ-Werte bei der zweiten Testbearbeitung (nach Medikation) läßt auf einen Trainingseffekt schließen.

Die signifikante Verzögerung der P3-Latenz unter Zolmitriptan spricht für eine Beeinträchtigung der kognitiven Reizverarbeitung, die mit 17 ms jedoch sehr gering ist und nicht im wahrnehmbaren Bereich liegt. Auch die signifikant geringere Zunahme der GZ-Werte im Vergleich zu Placebo deutet auf eine leichte Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen hin. Der Trainingseffekt bezüglich des Bearbeitungstempos ist unter Zolmitriptan also schwächer ausgeprägt als unter Placebo.

Dass sich die Veränderungen der EKP und der d2-Testwerte zwar unter Zolmitriptan, nicht aber unter Sumatriptan zeigten, ist wahrscheinlich auf die höhere Lipophilie von Zolmitriptan und damit leichtere Passierbarkeit der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen. Interessant wären weitere Studien nach diesem Design mit einem Triptan, welches über eine höhere Lipophilie als Zolmitriptan verfügt, z. B. Eletriptan.

Auch die Beobachtungen unter Ergotamin können als Hinweis für eine Tendenz zur Beeinträchtigung kognitiver Funktionen interpretiert werden. Untersuchungen mit höherer Dosierung und größerer Stichprobe könnten diesen Hinweis möglicherweise konkretisieren.

Insgesamt jedoch belegen die hier vorgestellten Ergebnisse, dass die akute Medikation mit Triptanen und Ergotamin keinen klinisch relevanten Einfluß auf grundlegende kognitive Mechanismen hat.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

AEP	akustisch evozierte Potentiale
ASS	Acetylsalicylsäure
B-L VAS	Bond-Lader Visual Analogue Scales
CFF	Critical Flicker Frequency
CGRP	calcitonine gene related peptide
CNV	contingent negative variation
CRT	choice reaction time
DHE	Dihydroergotamin
DSST	Digit Symbol Substitution Test
E	Ergotamin
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	ereigniskorrelierte Potentiale
EOG	Elektrookulogramm
ERP	event-related potentials
F1	Auslassungsfehler
F2	Verwechslungsfehler
F%	Fehlerprozentwert
FTT	Finger Tapping Test
GZ	Anzahl der bearbeiteten Gesamtzeichen
HCC - ANAM	Headache Care Center – Automated Neurophysiological Assessment Metrics
HIV	human immunodeficiency virus
5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
HWZ	Halbwertszeit
Hz	Hertz
IDAP	intensity dependence of the cortical auditory evoked potentials
IHS	International Headache Society
KL	Konzentrationsleistung
KHK	koronare Herzkrankheit
LSD	Lysergsäurediethylamid

NCT	Number Cancellation Test
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
MMST	Mini-Mental-State-Test
n	Anzahl der Probanden
ns	nicht signifikant
m	männlich
P	Placebo
S	Sumatriptan
SEP	somatosensorisch evozierte Potentiale
T <sub>1/2</sub>	Halbwertszeit
T <sub>max</sub>	Zeit bis zur maximalen Serumkonzentration
VEP	visuell evozierte Potentiale
w	weiblich
Z	Zolmitriptan

## 8. Literaturverzeichnis

1. Anthony M, Hinterberger H, Lance JW. Plasma serotonin in migraine and stress. *Arch Neurol*, 1967, 16: 544-552.
2. Ashford EA, Arnold WSG, Fowler PA. Intensive ECG surveillance after treatment with sumatriptan. *Can J Neurol Sci*, 1993, 204: 37.
3. Austermann M, Grotemeyer KH, Evers S, Rödding D, Husstedt IW. The influence of acetylsalicylic acid on cognitive processing: an event-related potentials study. *Psychopharmacology*, 1998, 138: 369-374.
4. Barrett K, McCallum WC, Pocock PV. Brain indicators of altered attention and information processing in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*, 1986, 148: 414-420.
5. Baumgartner C, Wessely P, Bingöl C, Maly J, Holzner F. Longterm prognosis of analgesic withdrawal in patients with drug-induced headaches. *Headache*, 1989, 29: 510-514.
6. Borland R, Nicholson AN. Comparison of the residual effects of two benzodiazepines (nitrazepam and flurazepam hydrochloride) and pentobarbitone on human performance. *Br J Clin Pharmacol*, 1975, 2: 9-17.
7. Brickenkamp R. Test d2, Aufmerksamkeits-Belastungstest, Handanweisung. Hogrefe, Verlag für Psychologie, Göttingen, 8. Auflage, 1994.
8. Brown EG, Endersby CA, Smith RN, Talbot JCC. The safety and tolerability of sumatriptan: an overview. *Eur Neurol*, 1991, 31: 339-344.
9. Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively block neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol*, 1990, 99: 202-206.
10. Callaway E, Tueting P, Koslow SH (Eds). *Event-related brain potentials in man*. Academic Press, New York, 1978.
11. Chester AH, O'Neil GS, Yacoub MH. Sumatriptan and ischemic heart disease – Letter to the editor. *Lancet*, 1993, 341: 1419-1420.
12. Connor HE, Feniuk W, Lloyd K, Humphrey PPA. Migraine, serotonin and sumatriptan. *Vascular Medicine Review*, 1992, 3: 115-128.

13. Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R. Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1975, 39: 131-143.
14. Curtin T, Brooks AP, Roberts JA. Cardiorespiratory distress after sumatriptan given by injection – Letter to the editor. *BMJ*, 1992, 305: 713-714.
15. Dahlöf C, Mathew N. Cardiovascular safety of 5HT<sub>1B/1D</sub>agonists – Is there a cause for concern? *Cephalalgia*, 1998, 18: 539-545.
16. Dahlhöf C, Dodick D, Dowson A, Pascual J. How does almotriptan compare with other triptans? A review of data from placebo-controlled clinical trials. *Headache*, 2002, 42: 99-113.
17. Davies MG, Rowan MJ, MacMathuna P, Keeling PW, Weir DG, Feely J. The auditory P300 event-related potential: An objective marker of the encephalopathy of chronic liver disease. *Hepatology*, 1990, 12: 688-694.
18. Dawson, GD. A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1954, 6: 65-84.
19. Desmedt JE, Debecker J, Robertson D. Serial perceptual processing and the neural basis of changes in event-related potential components and slow potential shifts. In: Desmedt JE (Ed). *Progress in Clinical Neurophysiology*. Karger S, Basel, 1979: 53-79.
20. Desmedt JE, Tran Huy N, Bourguet M, The cognitive P40, N60 and P100 components of somatosensory evoked potentials and the earliest electrical signs of sensory processing in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1983, 56: 272-282.
21. Diener HC, Dichgans J, Scholz E, Geiselhart S, Gerber WD, Bille A. Analgesic induced chronic headache: long term results of withdrawal therapy. *J Neurol*, 1989, 236: 9-14.
22. Diener HC. Medikamenteninduzierter Dauerkopfschmerz. In: Ensink FBM, Soyka D (Hrsg.). *Migräne – Aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens*. Springer-Verlag, Berlin, 1994a: 463-475.
23. Diener HC. Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik und Differentialdiagnose der Migräne. In: Ensink FBM, Soyka D (Hrsg.). *Migräne – Aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens*. Springer-Verlag, Berlin, 1994b: 89-103.

24. Diener HC. Akuttherapie der Migräneattacke. In: Schäfer-Korting M (Hrsg.). Optimierte Arzneimitteltherapie. Springer-Verlag, Berlin, 1999: 19-76.
25. Dixon R, Hughes AM, Nairn K, Sellers M, Kemp JV, Yates RA. Effects of the antimigraine compound zolmitriptan ("Zomig") on psychomotor performance alone and in combination with diazepam in healthy volunteers. *Cephalalgia*, 1998, 18: 468-475.
26. Dixon R. Measuring event-related potentials. *Cephalalgia*, 1999, 19, Suppl 24: 29-31.
27. Donchin E, Coles MGH. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci*, 1988, 11: 357-374.
28. Dufouil C, Fuhrer R, Dartigues J, Alperovitch A. Longitudinal analysis of the association between depressive symptomatology and cognitive deterioration. *Am J Epidemiol*, 1996, 144: 634-641.
29. Duncan-Johnson CC, Donchin E. On quantifying surprise: The variation of event-related potentials with subjective probability. *Psychophysiology*, 1977, 14: 456-467.
30. Edmeads JG, Millson DS. Tolerability profile of zolmitriptan (Zomig; 311C90), a novel dual central and peripherally acting 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonist. *Cephalalgia*, 1997, 17: 41-52.
31. Ensink FBM. Vom Mutterkorn zum selektiven Serotoninrezeptoragonisten – Historische Aspekte der Entwicklung eines spezifischen Migränetherapeutikums. In: Ensink FBM, Soyka D (Hrsg.). *Migräne – Aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens*. Springer-Verlag, Berlin, 1994a: 25-60.
32. Ensink FBM. Ergänzende Sicherheitsaspekte und Ergebnisse erster Langzeitstudien mit Sumatriptan. In: Ensink FBM, Soyka D (Hrsg.). *Migräne – Aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens*. Springer-Verlag, Berlin, 1994b: 445-462.
33. Evers S, Suhr B, Grottemeyer KH. Effects of sumatriptan on visually evoked potentials. In: Olesen J, Moskowitz M (Eds). *Experimental headache models*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995: 289-292.
34. Evers S, Bauer B, Suhr B, Hussedt IW, Grottemeyer KH. Cognitive processing in primary headache: a study on event-related potentials. *Neurology*, 1997, 48: 108-113.

35. Evers S, Grotemeyer KH, Reichelt D, Lüttmann S, Husstedt IW. Impact of antiretroviral treatment on AIDS dementia: A longitudinal prospective event-related potential study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1998a, 17: 143-148.
36. Evers S, Bauer B, Grotemeyer KH, Kurlmann G, Husstedt IW. Event-related potentials (P300) in primary headache in childhood and adolescence. *J Child Neurol* 1998b, 13: 322-326.
37. Evers S, Schmidt F, Bauer B, Voss H, Grotemeyer KH, Husstedt IW. The impact of ergotamine-induced headache and ergotamine withdrawal on information processing. *Psychopharmacology*, 1999a, 142: 61-67.
38. Evers S, Suhr B, Bauer B, Grotemeyer KH, Husstedt IW. A retrospective long-term analysis of the epidemiology and features of drug-induced headache. *J Neurol*, 1999b, 246: 802-809.
39. Evers S, Quibeldey F, Grotemeyer KH, Suhr B, Husstedt IW. Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval. *Cephalalgia*, 1999c, 19: 485-491.
40. Evers S, Gralow I, Bauer B, Suhr B, Buchheister A, Husstedt IW, Ringelstein EB. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinico-epidemiologic study. *Clin Neuropharmacol*, 1999d, 22: 201-206.
41. Evers S. Kognitive Reizverarbeitung von Patienten mit idiopathischen Kopfschmerzen – Neurophysiologische Untersuchungen anhand ereigniskorrelierter Potentiale zu Pathophysiologie und Pharmakologie. Medizinische Habilitationsschrift, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, 2000.
42. Fachinformation AscoTop<sup>®</sup> 2,5 mg/5 mg, AstraZeneca GmbH, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. Stand der Information Juli 2000.
43. Fachinformation Ergo-Kranit<sup>®</sup> mono 2 mg, Krewel Meuselbach GmbH, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. Stand der Information November 2001.
44. Fachinformation Imigran<sup>®</sup> Inject, 50mg/100 mg Filmtabletten, GlaxoWellcome GmbH & Co. und Cascan GmbH & Co. KG, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. Stand der Information November 1998.

45. Fagan JE jr, Westgate TM, Yolton RL. Effects of video display character size, clarity, and color on P300 latency. *Am J Optom Physiol Opt*, 1986, 63: 41-51.
46. Farmer K, Cady R, Bleiberg J, Reeves D. A pilot study to measure cognitive efficiency during migraine. *Headache*, 2000, 40: 657-661.
47. Farmer K, Cady R, Bleiberg J, Reeves D, Putnam G, O'Quinn S, Batenhorst A. Sumatriptan nasal spray and cognitive function during migraine: results of an open-label study. *Headache*, 2001, 41: 377-384.
48. Ferrari MD, Saxena PR. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia*, 1993, 13: 151-165.
49. Ferrari MD. The clinical effectiveness of 311C90 in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol*, 1996, 36, Suppl 2: 4-7.
50. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*, 2001, 358: 1668-1675.
51. Ford JM. Does P300 reflect template match/mismatch? In: Otto DA (Ed). *Multi-disciplinary perspectives in event-related brain potential research*. US Environmental Protection Agency, Washington DC, 1978: 181-183.
52. Ford JM, Pfefferbaum A, Tinklenberg JR, Kopell BS. Effects of perceptual and cognitive difficulty on P3 and RT in young and old adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1982, 54: 311-321.
53. Fritz H. Die Mutterkornforschung bei der Sandoz AG. *Geschichte der Pharmazie*, 1992, 44: 36-39.
54. Fukai M, Motomura N, Kobayashi S, Asaba H, Sakai T. Event-related potential (P300) in epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 1990, 82: 197-202.
55. Gerber WD, Schoenen J. Biobehavioral correlates in migraine: the role of hypersensitivity and information-processing dysfunction. *Cephalalgia*, 1998, 18, Suppl 21: 5-11.
56. Glover A, Ghilardi MF, Bodis-Wollner I, Onofrij M. Alterations in event-related potentials (ERP) of MPTP-treated monkeys. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1988, 71: 461-468.

57. Goadsby PJ, Hoskin KL. Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin 5HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist zolmitriptan (311C90): Are brain stem sites therapeutic target in migraine? *Pain*, 1996, 67: 355-359.
58. Goadsby PJ, Knight YE. Direct evidence for central sites of action of zolmitriptan (311C90): an autoradiographic study in cat. *Cephalalgia*, 1997, 17: 153-158.
59. Goadsby PJ, Lipton RP, Ferrari MD. Drug-therapy: Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med*, 2002, 346: 257-270.
60. Göbel H. Neurotransmitter und Neuropeptide in der Pathophysiologie der Migräne. *Nervenheilkunde*, 1992, 11: 222-232.
61. Göbel H, Ensink FBM, Soyka D. Aktueller Stand der medikamentösen Therapie akuter Migräneattacken. In: Ensink FBM, Soyka D (Hrsg.). *Migräne – Aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens*. Springer-Verlag, Berlin, 1994: 209-231.
62. Göbel H, Soyka D. Möglichkeiten der medikamentösen Migräneprophylaxe. In: Ensink FBM, Soyka D (Hrsg.). *Migräne – Aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens*. Springer-Verlag, Berlin, 1994: 181-207.
63. Göthert M. Anatomische, physiologische, pathophysiologische und pharmakologische Aspekte des serotonergen Systems. In: Ensink FBM, Soyka D (Hrsg.). *Migräne – Aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens*. Springer-Verlag, Berlin, 1994: 299-335.
64. Goodin DS, Squires KC, Henderson BH, Starr A. Age related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1978, 44: 447-458.
65. Goodin D, Desmedt J, Maurer K, Nuwer M. IFCN recommended standards for long-latency auditory event-related potentials. Report on an IFCN subcommittee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1994, 91: 18-20.
66. Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatr*, 1938, 39: 737-763.
67. Graham JR. Possible renal complications of Sansert (methysergide) therapy for headache. *Headache*, 1965, 5: 12-14.
68. Grotemeyer KH, Hussedt IW, Settelmayer J, Stuppe M. Optically elicited event-related potentials and reaction time in healthy persons, migraine patients without

- ergotamine and those under ergotamine therapy. In: Clifford Rose F (Ed). *New advances in headache research*, vol 3. Smith-Gordon, London, 1994a: 61-64.
69. Grottemeyer KH, Brückner H, Evers S, Rödding D. Optisch Ereigniskorrelierte Potentiale und Reaktionszeiten im Alter von drei bis zwanzig Jahren: Eine Untersuchung an 156 Kindern und Jugendlichen. *Z EEG EMG*, 1994b, 25: 43-44.
  70. Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: A randomized placebo-controlled study. Do children with migraine attacks respond to oral sumatriptan differently from adults? *Neurology*, 1997, 48: 1100-1103.
  71. Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Rohrbaugh JVV, Bobb TL, Crandall PH. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science*, 1980, 210: 803-805.
  72. Hammond EJ, Meador KJ, Aung-Din R, Wilder BJ. Cholinergic modulation of human P3 event-related potentials. *Neurology*, 1987, 37: 346-350.
  73. Hansch EC, Sydulko K, Cohen SN, Goldberg ZI, Potvin AR, Tourtellotte WW. Cognition in Parkinson disease: An event-related potential perspective. *Ann Neurol*, 1982, 11: 599-607.
  74. Hartig PR, Hoyer D, Humphrey PPA, Martin GR. Alignment of receptor nomenclature with the human genome: classification of 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci*, 1996, 17: 103-105.
  75. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*, 1988, 8, Suppl 7: 1-96.
  76. Hegerl U, Klotz S, Ulrich G. Späte akustisch evozierte Potentiale – Einfluss von Alter, Geschlecht und unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen. *Z EEG EMG*, 1985, 16: 171-178.
  77. Hegerl U, Juckel G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as a indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry*, 1993, 33: 173-187.
  78. Henry PY, Larre P, Aupy M, Lafforgue JL, Orgogozo JM. Reversible cerebral arteriopathy associated with the administration of ergot derivatives. *Cephalalgia*, 1984, 4: 171-178.

79. Hillyard S, Kutas M. Electrophysiology of cognitive processing. *Annu Rev Physiol*, 1983, 34: 33-61.
80. Hindmarch I. A 1,4-benzodiazepine, temazepam (IC3917), its effect on some psychological parameters of sleep and behaviour. *Arzneimittelforschung*, 1975, 25: 1836-1839.
81. Hömberg V, Reiners T, Toyka KV. Reversible conduction block in human ischemic neuropathy after ergotamine. *Muscle Nerve*, 1992, 15: 467-470.
82. Houghton L, Foster J, Whorwell P, Morris J, Fowler P. Is chest pain after sumatriptan oesophageal in origin. *Lancet*, 1994, 344: 985-986.
83. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev*, 1994; 46: 157-203.
84. Hughes AM, Dixon R, Dane A, Kemp J, Cummings L, Yates RA. Effects of zolmitriptan (Zomig) on central serotonergic neurotransmission as assessed by active oddball auditory event-related potentials in volunteers without migraine. *Cephalalgia*, 1999, 19: 100-106.
85. Humphrey PPA, Feniuk W. Mode of action of the anti-migraine drug sumatriptan. *Trends Pharmacol Sci*, 1991, 12: 444-446.
86. Husstedt IW, Grottemeyer KH, Schlake HP. Ergotaminderivative und peripheres Nervensystem. *Nervenarzt*, 1988, 59: 430-433.
87. Husstedt IW, Grottemeyer KH, Schlake HP. The effect of ergot derivatives on the peripheral nervous system: clinical and neurophysiological investigations. In: Clifford Rose F (Ed). *New advances in headache research*. Smith-Gordon, London, 1989: 69-72.
88. Ibraheem JJ, Paalzow L, Tfelt-Hansen P. Kinetics of ergotamine after intravenous and intramuscular administration to migraine sufferers. *Eur J Clin Pharmacol*, 1982, 23: 235-240.
89. Isler HR. Migraine treatment as a cause of chronic migraine. In: Clifford Rose F (Ed). *Advances in migraine research*. Raven Press, New York, 1982: 159-164.
90. Israel JB, Wickens CD, Chesney GL, Donchin E. The event-related brain potential as an index of display-monitoring workload. *Hum Factors*, 1980, 22: 211-224.

91. Ito J, Yamao S, Fukada H, Mimori Y, Nakamura S. The P300 event-related potentials in dementia of the Alzheimer type: Correlations between P300 and monoamine metabolites. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1990, 77: 174-178.
92. Johnson R, Pfefferbaum A, Kopell BS. P300 and long-term memory: latency predicts recognition performance. *Psychophysiology*, 1985, 22: 497-507.
93. Johnson R jr. A triarchic model of P300 amplitude. *Psychophysiology*, 1986, 23: 367-384.
94. Kalsner S. Coronary artery reactivity in human vessels: some questions and some answers. *Fed Proc*, 1985, 44: 321-325.
95. Karrer R, Cohen J, Tueting P (Eds). *Brain and information: Event-related potentials*. *Ann NY Acad Sci*, 1984, 425.
96. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology*, 2001, 57: 1694-1698.
97. Kaube H, May A, Diener HC, Pfaffenrath V. Sumatriptan. *BMJ*, 1994, 308: 1573.
98. Kimball RW, Friedman AP, Vallejo E. Effect of serotonin in migraine patients. *Neurology*, 1960, 10: 107-111.
99. Kleindienst-Vanderbeke G. Information processing and benzodiazepines. *Neuropsychobiology*, 1984, 12: 238-243.
100. Klinke R, Frühstorfer H, Finkenzeller P. Evoked responses as a function of external and stored information. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1968, 25: 119-122.
101. Kropp P, Gerber WD. Contingent negative variation during migraine attack and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. *Cephalalgia*, 1995, 15: 123-128.
102. Kügler CFA, Taghavy A, Platt D. The event-related P300 potential analysis of cognitive human brain aging. A review. *Gerontology*, 1993, 39: 280-303.
103. Kunsman GW, Manno JE, Manno BR, Kunsman CM, Przekop MA. The use of microcomputer-based psychomotor tests for the evaluation of benzodiazepine ef-

- fects on human performance; a review with emphasis on temazepam. *Br J Clin Pharmacol*, 1992, 34: 289-301.
104. Kutas M, McCarthy G, Donchin E. Augmenting mental chronometry: The P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 1977, 197: 792-795.
  105. Lance JW, Anthony M, Hinterberger H. The control of cranial arteries by humoral mechanisms and its relation to the migraine syndrome. *Headache*, 1967, 7: 93-102.
  106. Lance JW. 5-hydroxytryptamine and its role in migraine. *European Neurology*, 1991, 31: 279-281.
  107. Lipton RB. Ergotamine tartrate and dihydroergotamine mesylate: safety profiles. *Headache*, 1997, 37, Suppl 1: 33-41.
  108. Lloyd K. The clinical profile of sumatriptan: safety and tolerability. *Eur Neurol*, 1994, 34, Suppl 2: 40-43.
  109. Lohse MJ, Ensink FBM. Pharmakologie von Sumatriptan. In: Ensink FBM, Soyka D (Hrsg.). *Migräne – Aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens*. Springer-Verlag, Berlin, 1994: 391-415.
  110. Lonicerus A. *Kreuterbuch, künstliche Conterfeytunge der Bäume, Stauden, Hecken, Kreuter, Getreyde, Gewürtze – von neuwem ersehen, und durchaus an vielen Orten gebessert, auch weit uber vorige Edition gemehret*. Christian Egenolffs Erben, Franckfort, 1582.
  111. Ludolph AC, Husstedt IW, Schlake HP, Grottemeyer KH, Brune GG. Chronic ergotamine abuse. Evidence of functional impairment of long ascending spinal tracts. *Eur Neurol*, 1988, 28: 311-316.
  112. Luman W, Gray RS. Adverse reactions associated with sumatriptan. *Lancet*, 1993, 341: 1091-1092.
  113. MacIntyre PD, Bhargava B, Hogg KJ, Gemmill JD, Hillis WS. Effect of subcutaneous sumatriptan, a selective 5HT<sub>1</sub> agonist, on the systemic, pulmonary and coronary circulation. *Circulation*, 1993, 87: 401-405.
  114. Maertens de Noordhout A, Wang W, Schoenen J. Clinical neurophysiology and neurotransmitters. *Cephalalgia*, 1995, 15: 301-309.
  115. Magliero A, Bashore TR, Coles MGH, Donchin E. On the dependence of P300 latency on stimulus evaluation processes. *Psychophysiology*, 1984, 21: 171-186.

116. Maier HW. L'ergotamine inhibiteur du sympathique étudié en clinique, comme moyen d'exploration et comme agent thérapeutique. *Rev Neurol*, 1926, 33: 1104-1108.
117. Mannion MF, Fowler P, Hasson B, Keene O, King DJ. A study of the effect of sumatriptan (GR43175C) on psychomotor functions and saccadic eye movements in comparison to temazepam. *Kopfschmerz Forum*, 1993, 2: 21.
118. Martin GR, Robertson AD, MacLennan SJ, Prentice DJ, Barret VJ, Buckingham J, Honey AC, Giles H, Moncada S. Receptor specificity and trigeminovascular inhibitory actions of a novel 5HT<sub>1B/1D</sub> receptor partial agonist, 311C90 (zolmitriptan). *Br J Pharmacol*, 1997, 2: 157-164.
119. Mathew NT. Dosing and administration of ergotamine tartrate and dihydroergotamine. *Headache*, 1997, 37, Suppl 1: 26-32.
120. Maurer K. Akustisch evozierte Potentiale (AEP) und ereigniskorrelierte Potentiale (P300). In: Lowitzsch K, Maurer K, Hopf HC, Tackmann W, Claus D. *Evozierte Potentiale bei Erwachsenen und Kindern. VEP – ERG – AEP – P300 – SEP – MEP*. Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 1993: 142-212.
121. McCarthy G, Donchin E. A metric of thought: A comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, 1981, 211: 77-80.
122. McCarthy G, Donchin E. Chronometric analysis of human information processing. In: Gaillard A, Ritter W (Eds). *Tutorials in event-related potential research: Endogenous components*. North-Holland, Amsterdam, 1983: 251-268.
123. Meador KJ, Hendricks N, Nichols ME, Oberzan R, Moore EE, Loring DW. Combined cholinergic and serotonergic effect on the P3 cognitive potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1993, 87: 110.
124. Mercer AJ, Lamb RJ, Rolan PE, Gibbens M, Posner J. Lack of an effect of zolmitriptan (Zomig, 311C90) on psychometric task performance: result of a placebo-controlled study in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 1998, 140: 398-404.
125. Meyer FP, Walther H, Uchtlander M. Die Wirkung von Medikamenten auf die menschliche Diskriminationsfähigkeit. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)*, 1984, 36: 464-471.
126. Meyler WJ. Side effects of ergotamine. *Cephalalgia*, 1996, 16: 5-10.

127. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of action of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci*, 1992, 13: 307-311.
128. Mulder G. Endogenous ERP components and cognitive constructs. A review. 3. Memory search paradigmas and practice effects. In: McCallum WC, Zappoli R, Denoth F (Eds). *Cerebral psychophysiology: Studies in event-related potentials (EEG Suppl 38)*. Elsevier, Amsterdam, 1986: 57-63.
129. Müller-Schweinitzer E. Ergot alkaloids in migraine; Is the effect via 5-HT receptors? In: Olesen J, Saxena PR (Eds). *5-Hydroxytryptamine mechanisms in primary headaches*. Raven Press, New York, 1992: 297-304.
130. Mullis RJ, Holcomb PJ, Diner BC, Dykmann RA. The effects of aging on the P3 component of the visual event-related potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1985, 62: 141-149.
131. Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparativ Study Group. A randomized double-blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol*, 1991, 31: 314-322.
132. Mylecharane EJ, Ensink FBM. Überblick zur Rolle der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten in der Migränetherapie. In: Ensink FBM, Soyka D (Hrsg.). *Migräne – Aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens*. Springer-Verlag, Berlin, 1994: 353-377.
133. Newton MR, Barrett G, Callanan MM, Towell AD. Cognitive event-related potentials in multiple sclerosis. *Brain*, 1989, 112: 1637-1660.
134. Norman DA, Bobrow DG. On data-limited and resource-limited processes. *Cognitive Psychology*, 1975, 7: 44-64.
135. Neshige R, Luders H. Recording of event-related potentials (P300) from human cortex. *J Clin Neurophysiol*, 1992, 9: 294-298.
136. Olbrich HM, Lanczos L, Lodemann E, Zerbin D, Engelmeier MP, Nau HE, Schmit-Neuerburg KP. Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale und intellektuelle Beeinträchtigung. – Eine Untersuchung bei Patienten mit Hirntumor und Schädelhirntrauma. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1986, 54: 182-188.
137. Olbrich HM. Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale und Psychopathologie. *Der Nervenarzt*, 1987, 58: 471-480.

138. Olbrich HM. Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP). In: Stöhr M, Dichgans J, Diener HC, Buettner UW (Eds). *Evozierte Potentiale. SEP – VEP – AEP – EKP – MEP*. Springer-Verlag, Berlin, 2. Auflage, 1989: 512-587.
139. Oral Sumatriptan International Multiple-Dose Study Group. Evaluation of a multiple-dose regimen of oral sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol*, 1991, 31: 306-313.
140. Oscar-Berman M. Alcohol-related ERP changes in cognition. *Alcohol*, 1987, 4: 289-292.
141. Ottervanger JP, Paalman HJA, Boxma GL, Stricker BHC. Transmural myocardial infarction with sumatriptan. *Lancet*, 1993, 341: 861-862.
142. Papanicolaou AC, Levin HS, Eisenberg HM, Moore BD, Goethe KE, High WM jr. Evoked potential correlates of posttraumatic amnesia after closed head injury. *Neurosurgery*, 1984, 14: 676-678.
143. Perrin VL. Clinical pharmacokinetics of ergotamine in migraine and cluster headache. *Clinical Pharmacokinetics*, 1985, 10: 334-352.
144. Picton TW, Hillyard SA. Human auditory evoked potentials. II. Effects of attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1974, 36: 191-199.
145. Picton TW, Stuss DT, Champagne SC, Nelson RF. The effect of age on human event-related potentials. *Psychophysiology*, 1984, 21: 312-325.
146. Pieschl D, Angersbach P, Kolbe M, Toman M. Double-blind collaborative study of centrophenoxine versus placebo in patients with neurasthenic syndromes. *Nervenarzt*, 1983, 54: 48-53.
147. Pilgrim AJ. Methodology of clinical trials of sumatriptan in migraine and cluster headache. *Eur Neurol*, 1991, 31: 295-299.
148. Pineda JA, Foote SL, Neville HJ. The effects of locus coeruleus lesions on squirrel monkey late positive component: A preliminary study. In: Johnson R jr., Rohrbaugh JW, Parsuraman R (Eds). *Current trends in event-related potential research*. Elsevier, Amsterdam, 1987: 481-485.
149. Polich J, Howard L, Starr A. Stimulus frequency and masking as determinants of P300 latency in event-related potentials from auditory stimuli. *Biol Psychol* 1985, 21: 309-318.
150. Pritchard WS. Psychophysiology of P300. *Psychol Bull*, 1981, 89: 506-540.

151. Proietti-Cecchini A, Afra J, Schoenen J. Intensity dependence of the cortical auditory evoked potentials as a surrogate marker of central nervous system serotonin transmission in man: demonstration of a central effect for the 5HT<sub>1B/1D</sub>agonist zolmitriptan (311C90). *Cephalalgia*, 1997, 17: 849-854.
152. Rapoport AM, Tepper SJ. Triptans are all different. *Arch Neurol*, 2001, 58: 1479-1480.
153. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*, 1995, 15: 44-45.
154. Remschmidt H, Mewe F, Dauner I, Merschmann W. The influence of thioridazin (Melleril-Sandoz) on psychomotor functions, concentration power and reactivity in children with behavior disturbances. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol*, 1977, 10: 1-9.
155. Roon KI, Sandor PS, Schoonman GG, Lamers FP, Schoenen J, Ferrari MD, van Dijk JG. Auditory evoked potentials in the assessment of central nervous system effects of antimigraine drugs. *Cephalalgia*, 1999, 19: 880-885.
156. Roon KI, Bakker D, van Poelgeest MIE, van Buchem MA, Ferrari MD, Middelkoop HAM. The influence of ergotamine abuse on psychological and cognitive functioning. *Cephalalgia*, 2000, 20: 462-469.
157. Rosenberg C, Nudleman K, Starr A. Cognitive evoked potential (P300) in early Huntington's disease. *Arch Neurol*, 1985, 42: 984-987.
158. Roth WT, Cannon EH. Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 1972, 27: 466-471.
159. Rösler F. Hirnelektrische Korrelate kognitiver Prozesse. Springer-Verlag, Berlin, 1982: 26-31.
160. Ruser I. Clinical and experimental control of optimal therapy in epilepsy. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)*, 1990, 42: 551-558.
161. Ryan R, Elkind A, Baker CC, Mullican W, DeBussey S, Asgharnejad M. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. Results of two clinical studies. *Neurology*, 1997, 49: 1225-1230.
162. Salthouse TA, Somberg BL. Skilled performance: Effects of adult age and experience on elementary processes. *J Exp Psychol*, 1982, 111: 176-207.
163. Saxena PR, Ferrari MD. 5-HT<sub>1</sub>-like receptor agonists and the pathophysiology of migraine. *Trends Pharmacol Sci*, 1989, 10: 200-204.

164. Saxena PR, Den Boer MO. Pharmacology of antimigraine drugs. *J Neurol*, 1991, 238: 28-35.
165. Schnider P, Maly J, Mraz M, Brantner-Inthaler S, Zeiler K, Wessely P. MMPI and Critical Flicker Frequency (CFF) analysis in headache patients with and without drug abuse. *Headache*, 1995, 35: 17-20.
166. Scholz E, Gerber WD, Diener HC, Langohr HD, Reinecke M. Dihydroergotamine vs flunarizine vs nifedipine vs metoprolol vs propranolol in migraine prophylaxis. In: Clifford Rose F (Ed). *Advances in headache research*. Libbey, London, 1987: 139-146.
167. Seaber E, On N, Dixon RM, Gibbens M, Leavens WJ, Liptrot J, Chittick G, Posner J, Rolant PE, Peck RW. The absolute bioavailability and metabolic disposition of the novel antimigraine compound zolmitriptan (311C90). *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 43: 579-587.
168. Silberstein SD. The pharmacology of ergotamine and dihydroergotamine. *Headache*, 1997, 37, Suppl 1: 15-25.
169. Simmons VE, Blakeborough P. The safety profile of sumatriptan. *Rev Contemp Pharmacother*, 1994, 5: 319-328.
170. Snyder E, Hillyard SA, Galambos R. Similarities and differences among the P3 waves to detected signals in three modalities. *Psychophysiology*, 1980, 17: 112-122.
171. Squires KC, Wickens C, Squires NK, Donchin E. The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential. *Science*, 1976, 193: 1142-1146.
172. Squires KC, Donchin E, Herning RI, McCarthy G. On the influence of task relevance and probability on event-related-potential components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1977, 42: 1-14.
173. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States – relation to age, race, income, and other sociodemographic factors. *J Am Med Assoc*, 1992, 267: 64-69.
174. Stoll A. Recent investigation of ergot alkaloids. *Chem Rev*, 1950, 47: 197.
175. Stricker BHC. Coronary vasospasm and sumatriptan – Letter to the editor. *BMJ*, 1992, 305: 118.

176. Suby HI, Kerr WS, Graham JR, Fraley E. Retroperitoneal fibrosis: a missing link in the chain. *J Urol*, 1965, 93: 144-152.
177. Sutton S, Braren M, Zubin J, John RE. Evoked-potentials correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 1965, 150: 1187-1188.
178. Syndulko K, Hansch EC, Cohen SN, Pearce JW, Goldberg Z, Montan B, Tourtelotte WW, Potvin AR. Long-latency event-related potentials in normal aging and dementia. *Adv Neurol*, 1982, 32: 279-285.
179. Tansey MJB, Pilgrim AJ, Lloyd K. Sumatriptan in the acute treatment of migraine. *J Neurol Sci*, 1993, 114: 109-116.
180. Tfelt-Hansen P. Ergotamine headache. In: Pfaffenrath V, Lundberg PO, Sjaastad O (Eds). *Updating in headache*. Springer-Verlag, Berlin, 1985: 169-172.
181. Tfelt-Hansen P, Eickhoff JH, Olesen J. The effect of single dose ergotamine tartrate on peripheral arteries in migraine patients: methodological aspects and time effect curve. *Act Pharmacol Toxicol*, 1980, 47: 151-156.
182. Tfelt-Hansen P, Paalzow L. Intramuscular ergotamine: plasma levels and dynamic activity. *Clin Pharmacol Ther*, 1985, 37: 29-35.
183. Trinkaus E, Unterrainer J, Staffen W, Loscher NW, Ladurner G. Delayed visual P3 in unilateral thalamic stroke. *Eur J Neurol*, 2000, 7: 517-522.
184. Utz DC, Rooke ED, Spittell JA jr., Bartholomew LG. Retroperitoneal fibrosis in patients taking methysergide. *JAMA*, 1965, 191: 983-985.
185. Visser WH, Jaspers NM, de Vriend RH, Ferrari MD. Chest symptoms after sumatriptan: a two-year clinical practice review in 735 consecutive migraine patients. *Cephalalgia*, 1996, 16: 556-559.
186. Wang W, Timsit-Berthier M, Schoenen J. Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology*, 1996, 46: 1404-1409.
187. Wilkinson M. Behandlung der Migräne. In: Pfaffenrath V, Schrader A, Neu IS (Hrsg). *Primäre Kopfschmerzen – Pathogenese, Diagnostik und Therapie*. MMV Medizin Verlag, München, 1984: 86-95.
188. Willett F, Curzen N, Adams J, Armitage M. Coronary vasospasm induced by subcutaneous sumatriptan. *BMJ*, 1992, 304: 1415.

189. Wöber CH, Wessely P, Frey B, Marterer A, Zeiler K. Cardiac effects of sumatriptan: findings of Holter monitoring and review of the literature. *Wien Klin Wochenschr*, 1998, 110: 331-337.
190. Yingling CD, Hosobuchi Y. A subcortical correlate of P300 in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1984, 59: 72-76.

## **9. Lebenslauf**

(Von einer Darstellung des Lebenslaufs wurde im Rahmen der digitalen Veröffentlichung abgesehen.)

## **10. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Priv. Doz. Dr. med. S. Evers für die Überlassung des Themas, die Einarbeitung und Unterstützung, aber insbesondere für die zuverlässige und jederzeit engagierte Betreuung.

Den medizinisch-technischen Assistenten danke ich für die Unterweisung an den Geräten und für die Kooperation bei der Nutzung der Räumlichkeiten.

An dieser Stelle möchte ich besonders den freiwilligen Probanden danken, die sich bereitwillig und geduldig für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Meiner Familie und allen Freunden danke ich für die Unterstützung und den Zuspruch während der Dissertation.