

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prävalenz des embryonalen Versorgungstyps des Circulus arteriosus
Willisi bei Migräne-Patienten mit und ohne visuelle Aura

Prevalence of embryonal type of the Circulus arteriosus Willisi in
migraine patients with and without visual aura

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Izabela Anna Brachaczek
aus Bielitz - Biala, Polen

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

1 Tabellenverzeichnis	4
2 Abbildungsverzeichnis	6
3 Abkürzungsverzeichnis	9
4 Abstract (Englisch).....	11
5 Abstract (Deutsch)	13
6 Einleitung	15
6.1 Migräne eine Volkskrankheit – Epidemiologie.....	15
6.2 Klinische Charakteristika und Pathophysiologie der Migräne	16
6.2.1 Genetik der Migräne.....	17
6.2.2 Pathophysiologie der Migräne.....	17
6.2.3 Migräneaura- Cortical spreading depression (CSD)	19
6.3 Der Circulus arteriosus Willisii (CAW) und seine anatomischen Varianten	20
6.4 Mögliche Zusammenhänge zwischen Migräne mit Aura (MMA) und anatomischen Variationen des CAW.	23
6.5 Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCS) in der Darstellung des CAW.....	25
6.6 Fragestellung und Hypothesen	29
7 Methodik.....	30
7.1 Patientenkollektiv	30
7.2 Untersuchungsablauf	30
7.2.1 Screening mittels Fragebogen	30
7.2.2 Transkranielle farbkodierte Duplexsonografie (TCCS).....	32
7.3 Validierung der Ultraschallkriterien des Embryonalen Versorgungstyps (EVT)	35
7.4 Statistische Auswertung	40
8 Ergebnisse	41
8.1 Validierung der Ultraschallkriterien des EVT	41
8.2 Charakterisierung des Migräne-Studienkollektivs	42
8.3 Häufigkeitsverteilung des partiellen und kompletten EVT (pEVT und kEVT) bei Patienten mit MMA, Migräne ohne Aura (MOA) und Kontrollen.....	43
8.4 Vergleich der Prävalenz des EVT zwischen MMA- und MOA- Patienten und Kontrollen	44
8.5 Vergleich der Prävalenz des kEVT und pEVT zwischen Migränepatienten und Kontrollprobanden	45

9 Diskussion	48
9.1 Validierung der Ultraschallkriterien des EVT	48
9.2 Vergleich der Prävalenz des EVT zwischen Migränepatienten und Kontrollprobanden	50
9.3 Zusammenhang zwischen MMA und EVT des CAW	56
9.4 TCCS- Methodische Limitationen.....	58
9.5 Zusammenfassung.....	60
10 Literaturverzeichnis	61
11 Anhang	71
11.1 Patientenfragebogen	71
12 Eidesstattliche Versicherung	77
13 Lebenslauf.....	79
14 Danksagung	81
15 Bescheinigung Statistik.....	82

1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Diagnosekriterien der Migräne ohne Aura (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-3), 2018)(14).	31
Tabelle 2:	Diagnosekriterien der Migräne mit Aura (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-3), 2018)(14).	32
Tabelle 3:	CTA- Diagnosekriterien für das Vorliegen eines partiellen oder kompletten Versorgungstyp der PCA. CAW- Circulus arteriosus Willisii, EVT- Embryonaler Versorgungstyp, PCA- Arteria cerebri posterior, PCoA- Arteria communicans posterior.....	36
Tabelle 4:	TCCS-Diagnosekriterien für das Vorliegen eines partiellen oder kompletten embryonalen Versorgungstyps. EVT- Embryonaler Versorgungstyp, PCA- Arteria Cerebri posterior, ICA- Arteria carotis interna, VA- Arteria vertebralis, Vsys- systolische Flussgeschwindigkeit, TCCS- Transkranielle farbkodierte Duplexsonografie	37
Tabelle 5:	Validierung der TCCS-Kriterien für den pEVT und kEVT mit (Kontrastmittel-gestützte CT-Angiographie als Goldstandard). pEVT- partieller embryonaler Versorgungstyp, kEVT- kompletter embryonaler Versorgungstyp, CAW- Circulus arteriosus Willisii, CI- Konfidenzintervall.....	42
Tabelle 6:	Häufigkeitsverteilung des pEVT und kEVT in der MMA-, MOA- und Kontrollgruppe. MMA- Migräne mit Aura, MOA- Migräne ohne Aura, pEVT- partieller embryonaler Versorgungstyp, kEVT- kompletter embryonaler Versorgungstyp	44
Tabelle 7:	Prävalenz des EVT des CAW in der MMA-, MOA- und Kontrollgruppe im Vergleich zur publizierten Literatur. MMA- Migräne mit Aura, MOA- Migräne ohne Aura, PCA- Arteria cerebri posterior, PCoA- Arteria	

	communicans posterior, pEVT- partieller embryonaler Versorgungstyp, kEVT- kompletter embryonaler Versorgungstyp... 51
Tabelle 8:	Prävalenz des EVT des CAW bei gesunden Probanden EVT-embryonaler Versorgungstyp, pEVT- partieller embryonaler Versorgungstyp, kEVT- kompletter embryonaler Versorgungstyp, CAW- Circulus arteriosus Willisi, CTA- computertomographische Angiographie, TOF-MRA- Time-of-flight-Magnetresonanzangiographie..... 52
Tabelle 9:	Altersverteilung von Migränepatienten mit (MMA) und ohne (MOA) Aura sowie Kontrollen in verschiedenen Studien zur Prävalenz des EVT. 56

2 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Normalkonfiguration des Circulus arteriosus Willisi. VA- Arteria vertebralis, BA- Arteria Basilaris, PCA- Arteria cerebri posterior (PCA P1+P2), PCoA- Arteria communicans posterior, ICA- Arteria carotis interna, MCA- Arteria cerebri media, ACA- Arteria cerebri anterior (ACA A1+A2), ACoA- Arteria communicans anterior. 21
- Abbildung 2:** Schematische Darstellung eines beidseitigen partiellen (B), bzw. kompletten (C) embryonalen Versorgungstyps im Vergleich zur Normalkonfiguration des Circulus arteriosus Willisi (A). BA- Arteria Basillaris, PCA- Arteria cerebri posterior (PCA P1+P2), PCoA- Arteria communicans posterior, ICA- Arteria carotis interna, MCA- Arteria cerebri media, ACA- Arteria cerebri anterior (ACA A1+A2) ACoA- Arteria communicans anterior. Blauer Pfeil stellt die Blutflussrichtung dar. 22
- Abbildung 3:** Transkranielle Sonographie (Transtemporaler Zugang, axiale Ebene in Höhe des Mesenzephalon), B-Bild: Darstellung des Hirnparenchyms. Die gestrichelte Linie umfährt das hypoechogene Mittelhirn umgeben von den hyperechogenen basalen Zisternen ... 26
- Abbildung 4:** Transkranielle, farbkodierte Duplexsonographie des Circulus arteriosus Willisi. Transtemporaler Zugang, axiale Ebene, linke Seite. A: Color-Mode der PCA-P1 links im Bereich der Cisterna interpeduncularis. B: Color-Mode der PCA-P2 links im Bereich der Cisterna ambiens. C: Color mode der Arteria cerebri media- M1 links. D: Color mode der ACA- A1 links. E: Color mode der ACA-A1 rechts. ACA- Arteria cerebri anterior, PCA- Arteria cerebri posterior..... 27
- Abbildung 5:** Transkranielle, farbkodierte Duplexsonographie, transtemporaler Zugang, mesenzephale axiale Ebene, rechte Seite. Oben: Color mode mit Darstellung des Circulus Willisi, das sample volume liegt im M1-Segment der A. cerebri media. Unten: Normales Dopplerfrequenzspektrum der rechten A. cerebri media. 28
- Abbildung 6:** Transkranielle, farbkodierte Duplexsonographie, transtemporales Schallfenster, mesenzephale axiale Ebene. Beispiel eines kompletten

embryonalen Versorgungstyps des Circulus arteriosus Willisi. A: Color-Mode und Dopplerspektrumanalyse der PCoA im Bereich der Cisterna interpeduncularis. B: Fehlendes PCA-P1-Segment ohne abgrenzbares Flusssignal in der Dopplerspektrumanalyse. C: Color-Mode und Dopplerspektrumanalyse des P2-Segmentes der PCA. Im Farbbild ist der Ursprung des Segmentes aus der PCoA erkennbar. PCoA- Arteria communicans posterior, PCA- Arteria cerebri posterior. 33

Abbildung 7: Transkranielle, farbkodierte Duplexsonographie, transtemporales Schallfenster, mesenzephaler axiale Ebene. A: Color-Mode und Dopplerspektrumanalyse der PCA-P1 im Bereich der Cisterna interpeduncularis. B: Color-Mode und Dopplerspektrumanalyse der PCA-P2 im Bereich der Cisterna ambiens. PCA- Arteria cerebri posterior. 34

Abbildung 8: Oszillation der ipsilateralen ICA submandibulär (2A) sowie der rechten und linken VA suboccipital im Bereich des Atlasbogens (1A) mit dem jeweiligen Oszillationseffekt in der P2-PCA (1B, 2B). In beiden Fällen ist ein positiver Oszillationseffekt gut erkennbar, der bei Oszillation der VA etwas stärker ausfällt. Ein solcher Befund wird als Normvariante der PCA gewertet. ICA- A. carotis interna, VA- A. vertebralis, P2-PCA- P2 Segment der A. cerebri posterior. 35

Abbildung 9: Transkranielle, farbkodierte Duplexsonographie, transtemporales Schallfenster, mesenzephaler axiale Ebene. Beispiel eines Normalversorgungstyps der PCA: A: Das sample volume zur Analyse des Dopplerspektrums liegt im P1-Segment der PCA. B: Das sample volume zur Analyse des Dopplerspektrums liegt im P2-Segment der PCA. C: Dopplerfrequenzspektren des P1- und des P2-Segmentes der PCA. Die Flussgeschwindigkeit im P1- und P2-Segment ist etwas gleich hoch. Beachte den stärkeren Oszillationseffekt im P2-Segment bei Oszillation der rechten und linken VA (PCA P2 li O VA li/re) im Vergleich zur Oszillation der ipsilateralen ICA (PCA P2 li O ICA li). PCA- Arteria cerebri posterior, VA- Arteria vertebralis, ICA- Arteria carotis interna, O- Oszillation, li- links, re- rechts 38

- Abbildung 10:** Transkranielle, farbkodierte Duplexsonographie, transtemporales Schallfenster, mesenzephalaxiale Ebene. Beispiel eines partiellen embryonalen Versorgungstyps der PCA: A: Das sample volume zur Analyse des Dopplerspektrums liegt im P1-Segment der PCA. B: Das sample volume zur Analyse des Dopplerspektrums liegt im P2-Segment der PCA. C: Dopplerfrequenzspektren des P1- und P2-Segments der PCA. Die Flussgeschwindigkeit im P2-Segment ist deutlich höher im Vergleich zum P1-Segment. Beachte den stärkeren Oszillationseffekt im P2-Segment bei Oszillation der ipsilateralen ICA im Vergleich zur Oszillation der rechten und linken VA. PCA- Arteria cerebri posterior, VA- Arteria vertebralis, ICA- Arteria carotis interna, O- Oszillation, li- links, re- rechts 39
- Abbildung 11:** Transkranielle, farbkodierte Duplexsonographie, transtemporales Schallfenster, mesenzephalaxiale Ebene. Beispiel eines kompletten embryonalen Versorgungstyps der PCA: A: Das typische Farbsignal des P1-Segments fehlt, zur Darstellung kommt das venöse Flussignal einer anatomisch benachbarten Vene. B: Das sample volume zur Analyse des Dopplerspektrums liegt im P2-Segment der PCA. C: Dopplerfrequenzspektren der PCA. Es ist kein Flussignal des P1-Segments zu detektieren. Beachte den starken Oszillationseffekt im P2-Segment bei Oszillation der ipsilateralen ICA und den fehlenden Oszillationseffekt bei Oszillation der rechten und linken VA. PCA- Arteria cerebri posterior, VA- Arteria vertebralis, ICA- Arteria carotis interna, O- Oszillation, li- links, re- rechts 39
- Abbildung 12:** Rekrutierungsprozess 43
- Abbildung 13:** Häufigkeitsverteilung des EVT (pEVT und/oder kEVT) in der Migräne mit Aura-, Migräne ohne Aura- und Kontrollgruppe. EVT: embryonaler Versorgungstyp. EVT- Embryonaler Versorgungstyp 45
- Abbildung 14:** Häufigkeitsverteilung des kEVT bei Probanden mit Migräne mit Aura, Migräne ohne Aura und gesunden Kontrollen. kEVT- kompletter Embryonaler Versorgungstyp 46
- Abbildung 15:** Häufigkeitsverteilung des pEVT bei Probanden mit Migräne mit Aura, Migräne ohne Aura und gesunden Kontrollen. pEVT- partieller embryonaler Versorgungstyp 47

3 Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACoA	Arteria communicans anterior
BA	Arteria basilaris
BFG	Blutflussgeschwindigkeit
CAW	Circulus arteriosus Willisi
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CI	Konfidenzintervall
CSD	Cortical spreading depression
CTA	Computertomographische Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
EVT	Embryonaler Versorgungstyp
fMRI	Funktionelle Magnetresonanztomographie
ICA	Arteria carotis interna
IHS	International Headache Society
KEVT	kompletter embryonaler Versorgungstyp
li	links
MCA	Arteria cerebri media
MMA	Migräne mit Aura
MOA	Migräne ohne Aura
MRA	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
PCA	Arteria cerebri posterior
pCASL	pseudocontinuous arterial spin labeling
PCoA	Arteria communicans posterior
pEVT	partieller embryonaler Versorgungstyp
PI	Pulsatilitätsindex
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss

re	rechts
SCA	Arteria cerebelli superior
TCCS	Transkranielle farbkodierte Duplexsonografie
TCC	Trigeminozervikaler Komplex
TOF	Time-of-Flight
US	Ultraschall
VA	Arteria vertebralis
V _{dia}	Enddiastolische Flussgeschwindigkeit
V _{sys}	Systemische Flussgeschwindigkeit
V _{mean}	Mittlere Flussgeschwindigkeit
ZNS	Zentralnervensystem

4 Abstract (English)

Background: Anatomical variations of the Circulus arteriosus Willisii (CAW) could contribute to the development of migraine with aura by triggering cortical spreading depolarization (CSD) through alteration of the regional cerebral blood flow. Previous magnetic resonance angiographic (MRA) studies suggest that anatomical variations in the posterior portion of CAW are more common in migraine patients. However, there is insufficient research to suggest that embryonal-type CAW (ET), in which the posterior cerebral artery (PCA) arises from the internal carotid artery (ICA), as a specific anatomical variant, occurs more often in migraine patients. The aim of this study was to investigate ET using transcranial color duplex sonography (TCCS) in migraine patients using the oscillation test, which was simultaneously validated as a new measurement method.

Methods: In order to validate the TCCS oscillation test, a control cohort of 48 stroke patients was examined prospectively regarding the presence of complete (cET) or partial ET (pET). Diagnostic quality criteria (sensitivity and specificity, positive and negative predictive value) were calculated in comparison with the gold standard of computed tomographic angiography (CTA). In the second part of the study, migraine patients with (MWA) and without visual aura (MWOA; diagnostic criteria according to International Headache Society IHS), as well as healthy control subjects, were recruited prospectively. Using the validated TCCS criteria, the presence of a pET, or cET, was examined. Statistical analysis included the comparison of the occurrence of ET between the individual groups using chi-square testing, as well as logistic regression analysis in order to investigate the association between migraine disease and the presence of an ET.

Results: The TCCS oscillatory test showed high specificity and moderate sensitivity for the identification of cET (99%, 95% CI = 93% - 100%; and 78%, 95% CI = 40% - 96%, respectively) and pET (93%, 95% CI = 84% - 97%; 77%, 95% CI = 46% - 94%, respectively) compared to CTA. 191 test subjects (90 MWA, 52 MWOA and 49 controls) were included in the prospective study. An ET (pET and cET) was found in 44.4% of the patients in the MWA group (n = 40; 95% CI = 34.1% - 54.7%), in 42.3% of the patients in the MWOA group (n = 22; 95% CI = 28.9% - 55.7%) and in 49% of control subjects (n = 24, 95% CI = 35% - 63%). Logistic regression analysis revealed no relationship between the presence of a migraine disease and the prevalence of ET adjusted for age and gender.

Conclusion / discussion: The TCCS oscillation test can be used as a non-invasive method to identify an ET with high specificity and moderate sensitivity. An increased occurrence of pET or cET was not observed in migraine patients with aura. Our findings suggest that ET variants do not contribute to the formation of migraine aura.

5 Abstract (Deutsch)

Hintergrund: Anatomische Variationen des Circulus arteriosus Willisii (CAW) könnten die Entstehung von Migräne mit visuellen Auren begünstigen, indem über eine Störung der Modulation des regionalen, zerebralen Blutflusses, kortikale Streudepolarisationen (CSD) ausgelöst werden. Magnetresonanzangiographische Studien deuten auf eine Häufung anatomischer Variationen des hinteren CAW-Anteils bei Migräne-Patienten hin. Ob der embryonale Versorgungstyp (EVT), bei dem die Arteria cerebri posterior (PCA) aus der Arteria carotis interna (ICA) entspringt, als spezifische anatomische Variante bei Migräne-Patienten gehäuft vorkommt, ist bislang nur unzureichend untersucht. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Prävalenz des EVT bei Migränepatienten mittels transkranieller Farbduplexsonographie (TCCS). Hierfür wurde u. A. ein Oszillationstest herangezogen, der gleichzeitig als neues Messverfahren validiert wurde.

Methoden: Die Validierung des TCCS-Oszillationstests erfolgte prospektiv anhand einer Referenzkohorte von 48 Schlaganfallpatienten hinsichtlich der Präsenz eines kompletten (kEVT) oder partiellen EVT (pEVT). Die diagnostischen Gütekriterien (Sensitivität/Spezifität/Positiver und Negativer Prädiktiver Wert) wurden im Vergleich zum Goldstandard der computertomographischen Angiographie (CTA) berechnet. Im zweiten Teil der Studie wurden prospektiv Migränepatienten mit (MMA) und ohne (MOA) visuelle Auren (Diagnosekriterien nach International Headache Society, IHS), sowie gesunde Kontrollprobanden rekrutiert. Anhand der validierten TCCS-Kriterien wurde die Prävalenz sowohl des pEVT als auch kEVT untersucht. Im Rahmen der statistischen Analyse erfolgte der Vergleich der EVT-Häufigkeiten zwischen den Einzelgruppen mittels Chi-Quadrat-Test, sowie eine logistische Regressionsanalyse zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Migräneerkrankung und Ausprägung eines EVT.

Ergebnisse: Der TCCS-Oszillationstest zeigte im Vergleich zur CTA eine hohe Spezifität und moderate Sensitivität für die Identifikation des kEVT (99%, 95% CI = 93% - 100%; bzw. 78%, 95% CI = 40% - 96%) und pEVT (93%, 95% CI = 84% - 97%; 77%, 95% CI = 46% - 94%). 191 Probanden (90 MMA, 52 MOA und 49 Kontrollen) wurden in die prospektive Untersuchung eingeschlossen. Ein EVT (pEVT und kEVT) fand sich bei 44,4% der Patienten in der MMA-Gruppe (n = 40; 95% CI = 34,1% – 54,7%), bei 42,3% der Patienten in der MOA-Gruppe (n = 22; 95% CI = 28,9% - 55,7%) und bei 49% der Kontrollprobanden (n = 24, 95% CI = 35% - 63%). Im Rahmen der logistischen

Regressionsanalyse zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Migräne-Erkrankung und der Prävalenz des EVT adjustiert für Alter und Geschlecht.

Fazit/Diskussion: Der TCCS Oszillationstest kann als nichtinvasives Verfahren zur Identifizierung des EVT mit hoher Spezifität und moderater Sensitivität angewendet werden. Es konnte keine Häufung des pEVT, bzw. kEVT bei Patienten mit MMA gefunden werden.

6 Einleitung

6.1 Migräne eine Volkskrankheit – Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von bis zu 16,6 Prozent bei Frauen und 7,5 Prozent bei Männern in Europa gehört die Migräne direkt nach dem Kopfschmerz vom Spannungstyp zu den häufigsten Kopfschmerzformen überhaupt(1). Allein in Deutschland leiden über 8 Millionen Menschen an einer Migräne(2). Transiente neurologische Symptome, die den Kopfschmerzen vorausgehen, sog. Migräneauraen, kommen bei ca. 15% der Patienten mit Migräne vor (Migräne mit Aura, MMA)(3). Visuelle Auraen (z. B. Flimmern vor den Augen, Zick-Zack-Linien, Lichtblitze, blinder Fleck, Verschwommensehen, Doppelbilder) sind dabei mit Abstand die häufigste Form (99% der Aura-Patienten)(4). Sensible Auraen (Taubheitsgefühle, Kribbelparästhesien) und durch Sprachstörung gekennzeichnete, aphasische Auraen kommen seltener vor (54% bzw. 32% d. Patienten mit Auraen)(4).

Während die Migräne in den meisten Fällen eine gut behandelbare Erkrankung darstellt, kommt es bei bis zu 5% der Patienten zur regelmäßigen Exazerbation mit über 15 Kopfschmerztagen pro Monat(5). Etwa 3% der Patienten leiden an wiederkehrenden Kopfschmerzepisoden, die länger als 3 Tage anhalten und nur schlecht auf Analgetika ansprechen (Status migraenosus)(6). Von diesen sog. Status migraenosus sind insbesondere langjährige Migränepatienten, die auf eine Einnahme hoher Analgetika Dosen angewiesen sind, betroffen(6).

Darüber hinaus bestehen Assoziationen zwischen der Migräne und psychiatrischen Erkrankungen wie Angststörungen und Depression(7). Auch Volkskrankheiten der Industrienationen wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Fettstoffwechselstörungen sind mit der Migräne korreliert(8, 9). Das relative Schlaganfallrisiko ist bei Migränikern nachweislich leicht erhöht, aufgrund der sehr niedrigen Inzidenzen ist die absolute Risikoerhöhung jedoch marginal (Odd Ratio (OR) = 2,3; 95% Konfidenzintervall (CI): 1,91 - 2,76)(10). Weitere Risikofaktoren, wie Rauchen, Einnahme hormoneller Präparate (z.B. Kontrazeptiva), Bluthochdruck oder positive Familienanamnese verschärfen das vorbestehende Risiko zusätzlich(10).

Die gesundheitsökonomische Bedeutung der Migräne ist aufgrund ihrer hohen Prävalenz und Chronizität enorm(11). In Europa waren im Jahr 2010 insgesamt etwa 50 Millionen Menschen an einer Migräne erkrankt(12). Die durch die Erkrankung anfallenden Kosten

wurden im Jahr 2010 auf etwa 370 Euro pro Jahr und Patient geschätzt – dies entspräche einer Gesamtsumme von 18,5 Milliarden Euro unter Berücksichtigung aller Migränepatienten(12). Die genannten Schätzungen beinhalten dabei nicht nur direkte medizinische Kosten (37% der Kosten pro Patient pro Jahr), sondern ebenfalls indirekte Kosten (63% der Kosten pro Patient pro Jahr), wie zeitlich begrenzte Arbeitsunfähigkeit und Leistungsminderung während der Arbeit(12)

Dennoch ist die Therapie der Migräne selbst in Europa weiterhin unzureichend: So begeben sich lediglich etwa 20% der Migränepatienten überhaupt in ärztliche Behandlung und weniger als 10% bekommen eine suffiziente analgetische Akuttherapie(13).

6.2 Klinische Charakteristika und Pathophysiologie der Migräne

Die Diagnose der Migräne wird anhand klinischer Kriterien der *International Headache Society* (IHS) gestellt (vergleiche *Tabelle 1*)(14). Verschiedene individuelle Triggerfaktoren können bei Patienten eine Migräneattacke auslösen. Zu Diesen gehören z. B. Unregelmäßigkeiten der zirkadianen Rhythmik, des Hormonhaushalts, bzw. der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, aber auch Umweltfaktoren (z. B. Wetter), sowie psychosoziale Belastung(15, 16). Die typische Migräneattacke lässt sich in eine Prodromal-, Aura-, Schmerz- und Remissionsphase unterteilen.

Die Prodromalphase dauert etwa 2 – 48h an und ist durch unspezifische Symptome, wie Konzentrationsstörungen, Abgeschlagenheit und Müdigkeit, jedoch auch Reizbarkeit, Heißhunger, oder gastrointestinale Beschwerden gekennzeichnet(17, 18).

An die Prodromalphase kann sich die sog. Aura-Phase anschließen. Der Begriff Aura beschreibt transiente neurologische Reiz-Symptome, die regelmäßig oder sporadisch dem Kopfschmerz vorausgehen, bzw. ihn begleiten und im Regelfall für 5 bis 60 Minuten bestehen(4).

Visuelle Auren sind gekennzeichnet durch Flimmerskotome(19). Betroffene beschreiben flackernde, Zick-Zack-artig verlaufende Linien, die sich über Minuten vom zentralen zum peripheren Gesichtsfeld ausbreiten(19). Dabei entstehen in den assoziierten Gesichtsfeldbereichen transiente Defektareale (Skotome), welche sich in der Endphase der Aura, wieder zurückbilden(20).

Der typische Migränekopfschmerz ist ein 4 bis 72 Stunden anhaltender, meist einseitiger, pulsierender Kopfschmerz von mittlerer bis hoher Schmerzintensität(14). Typische vegetative Begleitsymptome während der Kopfschmerzepisoden sind Übelkeit und Erbrechen, Photo- und/oder Phonophobie(14). Körperliche Belastung führt üblicherweise zu einer Verstärkung der Kopfschmerzen, daher neigen Patienten im Rahmen eines Migräneanfalls zu einem Rückzug aus dem sozialen Leben(14). Während die Migräne prinzipiell Menschen eines jeden Alters betrifft(21), manifestiert sich am häufigsten zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr(22). Während der Remissionsphase sind Müdigkeit, Schwäche, Konzentrationsstörungen, Appetitlosigkeit oder gesteigerte Reizbarkeit häufige Symptome.

6.2.1 Genetik der Migräne

Die Migräne ist eine polygene Erkrankung, die familiär gehäuft, mit einer Heritabilität von etwa 34 bis 57%, auftritt(23). In einer Meta-Analyse mit 375.000 Patienten konnten 38 Genloci identifiziert werden, die eine gesteigerte Suszeptibilität für Migräne bedingen(24). Verwandte ersten Grades eines Patienten mit Migräne ohne Aura (MOA) weisen ein 1,9-faches Risiko für eine MOA und ein 1,4-faches Risiko für eine MMA auf(25). Bei der MMA haben Verwandte ersten Grades ein fast 4-faches Risiko selbst zu erkranken(25). Die Familiäre Hemiplegische Migräne stellt einen seltenen Sonderfall dar(26). Bei dieser monogenen, autosomal-dominant vererbten Erkrankung kommt es zu rezidivierenden, transienten Halbseitenlähmungen. Mehrere Mutationen in Ionenkanal-assoziierten Genen (*CACNA1A*, *ATP1A2* und *SCN1A*) konnten als kausal identifiziert werden(26). Neben genetischen Faktoren tragen Umwelteinflüsse, wie z. B. psychosoziale Belastung, Wohnumfeld oder Alkoholkonsum zur Entstehung der Erkrankung bei(23, 25, 27). Ehepartner von Patienten mit MOA zeigen ein 1,4-fach höheres Risiko selbst an einer MOA zu erkranken(25).

6.2.2 Pathophysiologie der Migräne

Der genaue Entstehungsmechanismus der Migräne ist bis heute nicht geklärt. Es existieren derzeit mehrere, sich in Teilen ergänzende, aber auch widersprechende Krankheitsmodelle. Grundsätzlich sind verschiedene neuroanatomische Strukturen an der Entstehung, Leitung und Verarbeitung von Schmerzreizen im Gehirn beteiligt. Sie spielen in der Pathophysiologie der Migräne eine zentrale Rolle. Schmerz sensible Anteile des Zentralen Nervensystems (ZNS) umfassen die großen Hirnbasisarterien und deren

kleinere piale Äste, die meningealen Arterien (z. B. Arteria meningea media) und venöse Strukturen des ZNS wie Sinus und Hirnvenen(28). Die somatosensible Innervation dieser Strukturen erfolgt hauptsächlich über C- und A δ - Fasern des 5. Hirnnerven (N. trigeminus) aus dem Ganglion trigeminale.

Auf Ebene des oberen Zervikalmarks, bzw. des Hirnstammes kommt es zur anatomischen Verflechtung von Afferenzen des N. trigeminus und zervikaler Nerven, dem sog. Trigemino-zervikalen Komplex (TCC)(28, 29). Möglicherweise lassen sich interindividuelle Unterschiede in der Schmerzlokalisierung und das Auftreten von Nackenschmerzen in Rahmen der Migräneattacke über diese nervalen Anastomosen, bzw. über die anatomische Variabilität der oberen zervikalen Nervenwurzeln erklären(30). Der TCC projiziert zum Hypothalamus, dem eine große Bedeutung in der Entstehung von Symptomen der Prodromalphase (Schlafstörung, Stimmungsschwankungen, Heißhunger, Polyurie) zugesprochen wird.

Auf Basis von fMRI-Studien (fMRI - funktionelle Magnetresonanztomographie) argumentieren einige Autoren, dass die bereits präiktal erfolgende Aktivierung des Hypothalamus im Rahmen einer Migräneattacke für eine „primäre Generatorfunktion“ spricht(31). Der Thalamus, das „Herzstück der zentralen Verarbeitung und Integration nozizeptiver Information“(11), steht mit dem TCC über trigeminothalamische Bahnen in Verbindung. Über Projektionen zum primären und sekundären somatosensorischen Kortex, dem präfrontalen Kortex und Gyrus cinguli bildet er ein höheres Netzwerk der Schmerzverarbeitung und -wahrnehmung(11). Zahlreiche Studien deuten auf eine abweichende Verarbeitung nozizeptiver und sensorischer Informationen innerhalb thalamokortikaler Netzwerke von Migränepatienten hin(32, 33). Möglicherweise spielt auch eine veränderte Konnektivität kortikaler Netzwerke bei der Migräne eine Rolle(34). Während der Migräne kommt es zur Dilatation meningealer Arterien. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Dilatation für die Schmerzentstehung wird seit geraumer Zeit diskutiert(35-37). Eine durch Vasodilatation verursachte mechanische Reizung nozizeptiver Afferenzen in den arteriellen Gefäßwänden könnte für die Entstehung der Kopfschmerzen verantwortlich sein(38). Diese Hypothese wird von anderen Autoren bezweifelt, die die arterielle Vasodilatation als unspezifisches Begleitphänomen im Rahmen der Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie Substanz P, Neurokinin A, PACAP und Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) ansehen, welche in den axonalen Endknöpfchen der nozizeptiven Neurone des N. trigeminus liegen(28). Die

Freisetzung von Substanz P bewirkt eine Plasmaextravasation und lokale Mastzelldegranulation(39). Die aus den Mastzellen freigesetzten Zytokine und Histamine führen zu einer lokalen Entzündungsreaktion mit Aktivierung und Sensibilisierung meningealer Nozizeptoren(40, 41).

Das CGRP wird bei Stimulation des Ganglion trigeminale freigesetzt(42) und ist in erhöhten Konzentrationen im Blut und Liquor von Migränepatienten während und zwischen den Kopfschmerzepisoden nachweisbar(43, 44). Darüber hinaus induziert intravenös verabreichtes CGRP Kopfschmerzen in Migränepatienten(45).

Möglicherweise trägt die Freisetzung von CGRP über eine Sensibilisierung trigeminovaskulärer Neurone zur Entstehung der Migränekopfschmerzen bei, indem die Signalstärke trigeminaler Afferenzen zum ZNS amplifiziert wird(46). Kürzlich konnte in zwei klinischen Phase 3-Studien die Wirksamkeit des monoklonalen Anti-CGRP-Rezeptor-Antikörpers Erenumab in der Behandlung der Migräne belegt werden(47, 48). Erenumab ist seit Juli 2018 zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat durch die Europäische Arzneimittelagentur EMA zugelassen(49). Eine gute präventive Wirksamkeit konnte auch von zwei weiteren Substanzen gezeigt werden, die das Neuropeptid CGRP direkt neutralisieren(50). Dazu gehören Galcanezumab und Fremanezumab, die seit November 2018, bzw. März 2019 zugelassen sind(51, 52).

6.2.3 Migräneaura- Cortical spreading depression (CSD)

Die Migräneaura stellt möglicherweise das klinische Korrelat einer CSD dar(53). Die CSD beschreibt eine sich über den Neocortex langsam ausbreitende Depolarisationswelle, die durch einen Zusammenbruch der Ionengradienten zwischen intra- und extrazellulären Raum gekennzeichnet ist(54). Ausgelöst wird die CSD u. A. durch einen Anstieg der extrazellulären Kaliumkonzentration in Folge einer Überaktivität neuronaler Netzwerke(55). Die CSD führt zu einer massiven Freisetzung verschiedener Neurotransmitter wie Glutamat, die wiederum verstärkend auf die CSD selbst wirken(56). Die CSD zeigt Ausbreitungsgeschwindigkeiten von 3-5mm/min(57).

Durch die Depolarisationswelle kommt es zu einer lokalen Steigerung des Metabolismus mit einem 1 – 2 - minütigem regionalen Anstieg des Blutflusses ("spreading hyperaemia"), gefolgt von einer mäßigen, bis zu 2 Stunden anhaltenden Hypoperfusion(58, 59). Im gesunden Hirngewebe bei der Migräne bewirken diese transienten hämodynamischen

Veränderungen keine Schäden, während es durch eine CSD z.B. im Rahmen eines ischämischen Hirninfarkts zu einer „spreading ischemia“ mit ausgedehnten Vasokonstriktionen bis hin zu Gewebnekrosen kommen kann(60). Durch die CSD werden trigeminale Afferenzen und zentrale trigeminale Neurone aktiviert und die Freisetzung inflammatorischer Neuropeptide (wie CGRP, Neurokinin A und Substanz P) gefördert(61, 62). Astrozyten nehmen Kalium-Ionen und Glutamat intrazellulär auf und wirken der CSD entgegen(63). Interessanterweise weist der Okzipitallappen (Area 17 nach Brodmann) eine besonders niedrige Astrozytendichte auf(59, 63). Dies könnte das gehäufte Auftreten der CSD im okzipitalen Kortex und das Überwiegen visueller Symptome bei der Migräneaura erklären(59, 63).

6.3 Der Circulus arteriosus Willisii (CAW) und seine anatomischen Varianten

Der arterielle Anastomosenring der Hirnbasis wurde im Jahr 1664 von Thomas Willis erstmals beschrieben(64). Der CAW ermöglicht die Aufrechterhaltung der Blutversorgung des Groß-, Zwischen- und Kleinhirns, sowie des Hirnstammes im Falle eines Verschlusses extrakranieller hirnversorgender Arterien (A. carotis interna (ICA), A. vertebralis(VA)) durch die Bildung eines Kollateralkreislaufes(65).

Die vollständige anatomische Anlage aller am CAW beteiligten Segmente ist nur in ca. 40-50% aller gesunden Individuen vorhanden(66-68). Häufiger bestehen Hypoplasien oder sogar Aplasien einzelner Gefäßabschnitte(69).

Der CAW lässt sich in einen vorderen und hinteren Anteil gliedern: Zum vorderen Anteil zählen die rechte und linke ICA in ihrem intraduralen zisternalen Abschnitt (Pars cisternalis), die A1-Segmente beider ACA (pars präcommunicalis der A. cerebri anterior) und die A. communicans anterior (ACoA), welche beide A1-Segmente miteinander verbindet. Der hintere Anteil besteht aus den P1-Segmenten der Aa. cerebri posteriores (PCA, Pars precommunicalis) und der paarigen A. cerebri communicans posterior (PCoA), die mit ihrer Verbindung zwischen PCA und ICA beide Anteile des CAW miteinander verknüpft. Der komplette CAW ist schematisch in *Abbildung 1* dargestellt.

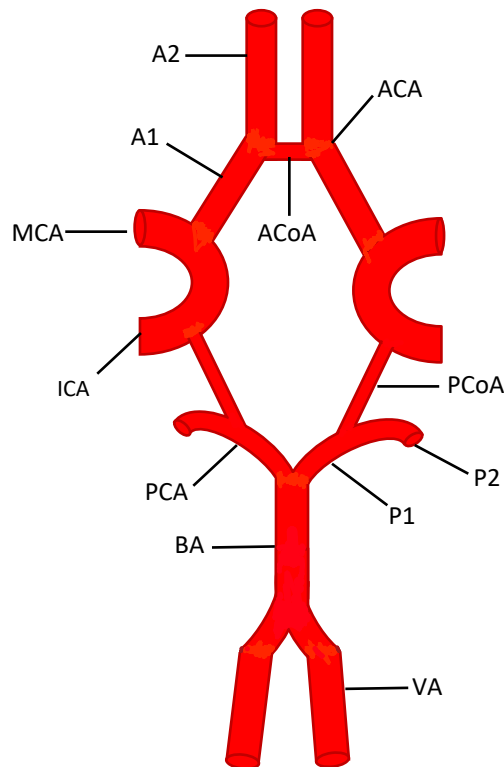


Abbildung 1: Normalconfiguration des Circulus arteriosus Willisii. VA- Arteria vertebralis, BA- Arteria Basilaris, PCA- Arteria cerebri posterior (PCA P1+P2), PCoA- Arteria communicans posterior, ICA- Arteria carotis interna, MCA- Arteria cerebri media, ACA- Arteria cerebri anterior (ACA A1+A2), ACoA- Arteria communicans anterior.

Hypoplasien eines oder mehrerer Segmente des CAW sind häufig, wobei eine einheitliche Definition, ab welchem Kaliber von einer Hypoplasie gesprochen werden kann, fehlt. Von Seiten der Hämodynamik aus betrachtet ist es sinnvoll, ein Gefäß als hypoplastisch zu bezeichnen, wenn es eine suffiziente Kollateralenfunktion nicht mehr übernehmen kann. Eine solche kompensatorische Funktion ist an ein Gefäßkaliber von mindestens 0,8 - 1mm gebunden(67, 68).

Das A1-Segment der ACA ist häufig asymmetrisch angelegt, eine unilaterale Hypoplasie kommt in ca. 10% vor, eine komplette einseitige Aplasie ist jedoch selten(70). Die ACoA ist in ca. 75% der Fälle ein singuläres arterielles Gefäß, in ca. 20% jedoch als gedoppeltes Gefäß und vereinzelt sogar als netzartige Struktur angelegt(71). Weitere anatomische Varianten sind eine Aplasie der ACoA, der Abgang nur einer A2-ACA aus beiden A1-ACA (Azygos Arterie) oder ein drittes A2-Segment, welches aus der ACoA entspringt.

Uni- und bilaterale Hypoplasien der PCoA wurden in 13,1% bzw. 3,6%, vollständige Aplasien der PCoA in 0,9% unilateral und 0,1% bilateral beschrieben(66). Das P1-Segment der PCA ist in etwa 5% der Normalbevölkerung hypoplastisch und sehr selten aplastisch(72, 73). In diesen Fällen wird die PCA überwiegend oder ausschließlich über die ICA versorgt (sog. Embryonaler Versorgungstyp (EVT) der PCA). Eine bilaterale Hypoplasie des P1-Segmentes kommt in etwa 2% der Fälle vor(72).

In der frühen Phase der embryonalen Gefäßentwicklung entspringt die PCA zunächst der ICA(74). Erst zur 8. Woche der Embryogenese entsteht eine Verbindung zwischen der PCA und A. Basilaris (BA)(74). Im weiteren Verlauf kommt es idealerweise zur vollständigen symmetrischen Ausbildung des CAW(74). Häufig bleibt die Gefäßentwicklung auf einem bestimmten Level stehen und es entstehen unterschiedliche Formen des CAW: adulter Typ, Übergangstyp und fetaler Typ (ursprüngliche embryonale Konfiguration)(75). Der Adulte Typ des CAW (Normalkonfiguration) ist durch ein vergleichbares Kaliber des P1- und P2-Segmentes gekennzeichnet, d.h. die PCA wird überwiegend aus der BA gespeist. Die PCA ist im P1- und P2-Segment kräftiger angelegt als die PCoA (siehe *Abbildung 2A*). Beim Übergangstyp wird das PCA-P2-Segment zu gleichen Anteilen aus ICA und PCA-P1 gespeist. Der EVT der PCA wiederum weist entweder ein kaliberreduziertes oder hypoplastisches (partieller EVT, pEVT), bzw. aplastisches (kompletter EVT, kEVT) P1-Segment auf (siehe *Abbildung 2B* und *2C*).

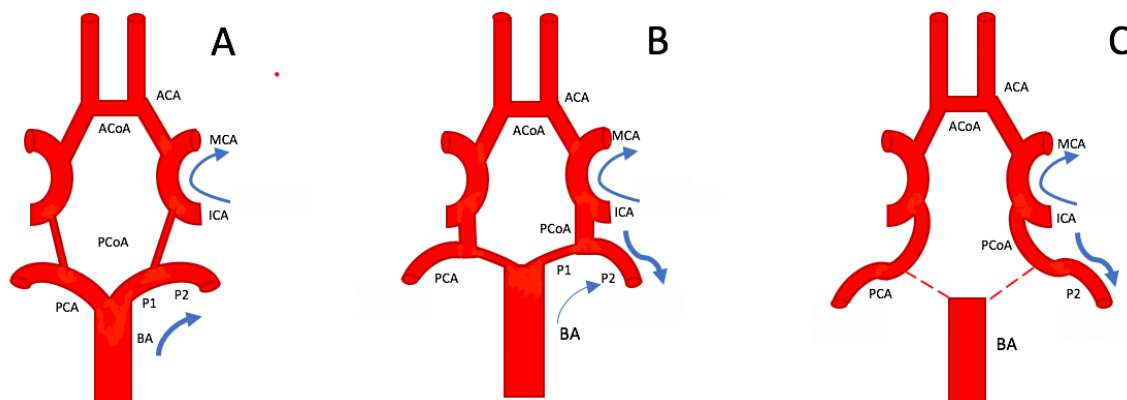


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines beidseitigen partiellen (B), bzw. kompletten (C) embryonalen Versorgungstyps im Vergleich zur Normalkonfiguration des Circulus arteriosus Willisii (A). BA- Arteria Basillaris, PCA- Arteria cerebri posterior (PCA P1+P2), PCoA- Arteria communicans posterior, ICA- Arteria carotis interna, MCA- Arteria cerebri media, ACA- Arteria cerebri anterior (ACA A1+A2) ACoA- Arteria communicans anterior. Blauer Pfeil stellt die Blutflussrichtung dar.

Die Häufigkeitsangaben des EVT variieren in der Literatur je nach Definition und Untersuchungsverfahren. Einen Überblick bezüglich der methodenabhängigen Häufigkeiten des EVT liefert die Arbeit von Van Raamt et al.(74) Anatomische Untersuchungen im Rahmen von Autopsiestudien ergaben hierbei EVT-Prävalenzen zwischen 12 - 36%(74). Eine Unterscheidung des pEVT und kEVT wurde in den genannten Arbeiten jedoch nicht vorgenommen. Time-of-Flight Magnetresonanzangiographie (TOF-MRA) und Kontrastmittel-gestützte MRA-Studien an gesunden Probanden beziffern die Häufigkeit des unilateralen/bilateralen pEVT bei 13 - 25%, bzw. 3 - 7%(74). Ein kEVT konnte unilateral/bilateral in 26%, bzw. 4% d. F. beobachtet werden(74). Die Beurteilung des CAW mittels TOF-MRA ist problembehaftet, da Gefäße mit niedrigen Flussgeschwindigkeiten über Sättigungseffekte in der 3D-TOF-MRA unter Umständen signalabgeschwächt abgebildet werden(76). Als Folge können Gefäßsegmente hinsichtlich ihres Durchmessers unterschätzt, bzw. sogar als fehlend eingeordnet werden. Auch turbulente Flüsse der intrakraniellen Arterien können über Phasendispersion Signalabschwächungen in der TOF-MRA bedingen(76). Die Gefäßdarstellung mittels Computertomographischen Angiographie (CTA) ist im Gegensatz zur TOF-MRA weniger von Flussgeschwindigkeiten abhängig(77). In einer Studie mittels CTA lag die Prävalenz des unilateralen pEVT bei 3,6% und bilateralen pEVT bei 0,4%(78). Die Häufigkeit des Auftreten von kEVT betrug 10,4% unilateral und 2,4% bilateral(78). TCCS - basiert (Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie) fand sich eine Prävalenz des EVT von 7%, wobei keine Unterscheidung zwischen partieller oder kompletter Unterform erfolgte(79). Definitionskriterium war hierbei ein Abfall der Flussgeschwindigkeit in der PCoA bei Kompression der ipsilateralen, extrakraniellen ICA(79).

6.4 Mögliche Zusammenhänge zwischen Migräne mit Aura (MMA) und anatomischen Variationen des CAW.

Im Jahr 2007 wurde erstmalig die Hypothese eines möglichen Zusammenhanges zwischen anatomischen Varianten des CAW und der Migräne-Aura formuliert(80). Im Falle eines unvollständigen CAW könnte in Situationen eines erhöhten metabolischen Bedarfs die Adaption des regionalen Blutflusses gestört sein. Dies könnte die Entstehung von CSD und Migräneanfällen begünstigen(81). Die Varianten des CAW bei Migräne-Patienten betreffen häufiger den hinteren Abschnitt (hinterer Anteil 61%, vorderer Anteil

26%)(81). Die CSD wiederum beginnt häufiger in kortikalen Arealen des PCA-Strombahngebietes. Flimmerskotome als weitaus häufigstes Aura-Symptom könnten das klinische Korrelat der CSD über dem occipitalen Kortex darstellen. Migränöse Infarkte betreffen ebenfalls hauptsächlich posteriore (occipitale) Kortexareale(82, 83).

Eine weitere Hypothese beruht auf der Beobachtung, dass Thrombozyten bei Scherbelastungen Serotonin in das Blut freisetzen. Anatomische Varianten des CAW könnten durch eine erhöhte Scherbeanspruchung diese Serotoninfreisetzung begünstigen(84, 85). Das vermehrt ins Blut freigesetzte Serotonin, führt zu einer Sensibilisierung von perivaskulären Schmerzfasern und unterstützt die Synthese von Stickstoffmonoxid, Prostaglandinen und Neuropeptiden, durch die wiederum nozizeptive Reize induziert werden. Serotonin spielt zudem eine Rolle in der Regulation des Gefäßtonus und bewirkt eine dosisabhängige Vasokonstriktion (hohe Konzentration), bzw. Vasodilatation (niedrige Konzentration)(84). Hier könnte ein Zusammenhang zu Alterationen des zerebralen Blutflusses im Rahmen der Auraphasen bestehen.

In mehreren Fall-Kontroll-Studien wurde die Prävalenz des inkompletten CAW (Hypoplasie der PCoA und/oder EVT) bei Migräne-Patienten mittels MRA untersucht(81, 86-88): Die Ergebnisse sind heterogen. In den meisten Studien fand sich zumindest für die MMA gegenüber Kontrollen eine erhöhte Prävalenz des inkompletten CAW(81, 85). Ezzatian-Ahar et. al konnten jedoch keine erhöhte Prävalenz des inkompletten CAW zwischen MOA Patienten und Kontrollen feststellen(88).

Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2015 bestätigte die erhöhte Prävalenz eines inkompletten CAW bei Patienten mit Migräne (58,9% MMA [n = 146], 44,2% MOA [n = 335]) im Vergleich zu diversen Kontrollgruppen (27% [n = 289] bzw. 28,5% [n = 326])(85). Dieser Unterschied zu den Kontrollen war bei den MMA-Patienten größer als bei den MOA-Patienten. Die Varianten des CAW betrafen wesentlich häufiger den posterioren Anteil (50% MMA [Kohorte aus n = 146 MMA-Patienten] vs. 19,7% Kontrollen [Kontrollkohorte mit n = 289] und 31,9% MOA [Kohorte aus n= 288 MOA- Patienten]) vs. 19,7% Kontrollen [Kontrollkohorte mit n = 289]) wobei die PCoA oder das P1-Segment der PCA hypoplastisch oder fehlend war. Bei der MMA fand sich eine Assoziation zu Varianten sowohl des hinteren als auch des vorderen CAW (inkompletter hinterer Teil des CAW: OR = 3,55, 95% CI: 2,25 - 5,59, p < 0,00001; inkompletter vorderer Teil des

CAW: OR = 2.35, 95% CI: 1.20 – 4.62, $p = 0.01$)(85). Im Gegensatz dazu, war die MOA nur mit einem inkompletten hinteren Anteil des CAW assoziiert (OR = 2,10, 95% CI: 1,39 - 3,17, $p = 0,0004$)(85).

Nur 3 der zitierten Studien untersuchten explizit die Prävalenz des EVT bei Migränepatienten und konnten keinen signifikanten Unterschied zu Kontrollen feststellen(81, 86, 87, 89). Zwei Arbeiten wurden mittels TOF-MRA und eine weitere wurde mit CTA durchgeführt. Vergleichbare Untersuchungen mit der TCCS existieren bisher nicht.

6.5 Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCS) in der Darstellung des CAW

Die TCCS ist eine moderne Ultraschallmethode, welche die Darstellung des Hirnparenchyms mit der Visualisierung der intrakraniellen Gefäße und der Messung der Blutflussgeschwindigkeiten (BFG) verbindet(90). Durch den Einsatz von Sonden mit sehr niedrigen Ultraschall-Frequenzen (US-Frequenzen) (um 2 MHz) lassen sich die knöchernen Strukturen des Schädels an bestimmten Stellen, z.B. der relativ dünnen Temporalschuppe, überwinden(90). Mit Hilfe des sog. B-Bildes lassen sich einzelne intrakranielle Strukturen aufgrund ihrer unterschiedlichen Reflexion der US-Wellen anhand einer Grauwert-skalierung voneinander unterscheiden (*Abbildung 3*).

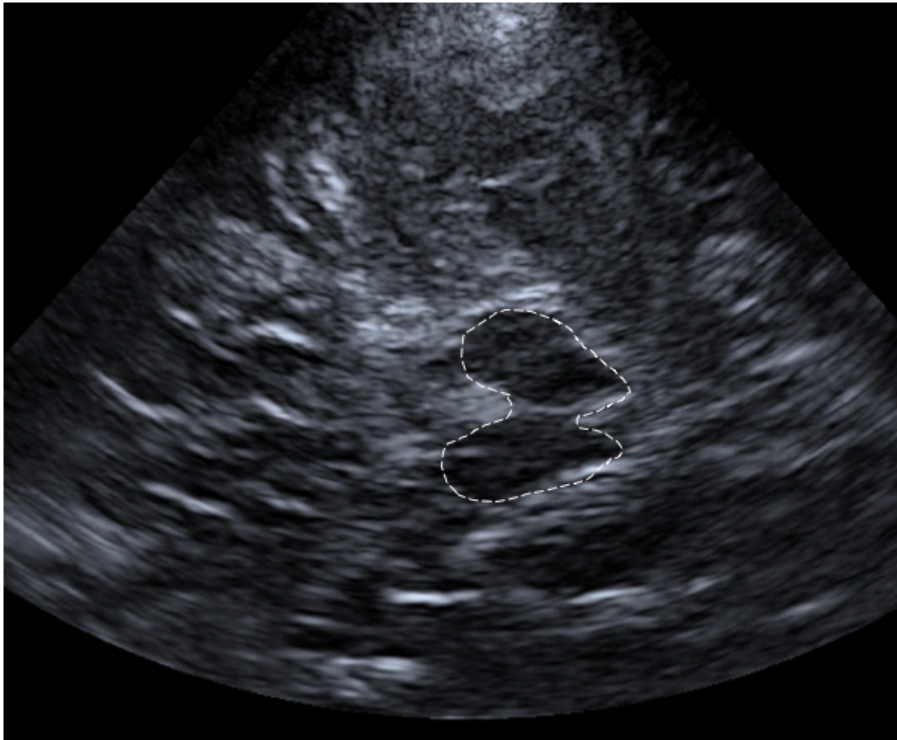


Abbildung 3: Transkraniale Sonographie (Transtemporaler Zugang, axiale Ebene in Höhe des Mesenzephalon), B-Bild: Darstellung des Hirnparenchyms. Die gestrichelte Linie umfährt das hypoechogene Mittelhirn umgeben von den hyperechogenen basalen Zisternen

Die farbcodierte Duplexfunktion ermöglicht die Darstellung des anatomischen Verlaufs sowie der Blutflussrichtung intrakranieller Arterien und Venen(90). Dies gilt für die kaliberstärkeren Gefäßabschnitte, in denen eine ausreichende Anzahl an korpuskulären Elementen (v.a. Erythrozyten) den US reflektieren kann und gleichzeitig die Flussgeschwindigkeit ausreichend hoch ist, damit anhand der Differenz im Frequenzspektrum das Gefäß je nach Flussrichtung in unterschiedlicher Farbgebung dargestellt werden kann(90). Dies gilt in erster Linie für die Gefäße des CAW, die Hauptstämme der Hirnbasisarterien sowie deren proximalen Segmentarterien (*Abbildung 4*).

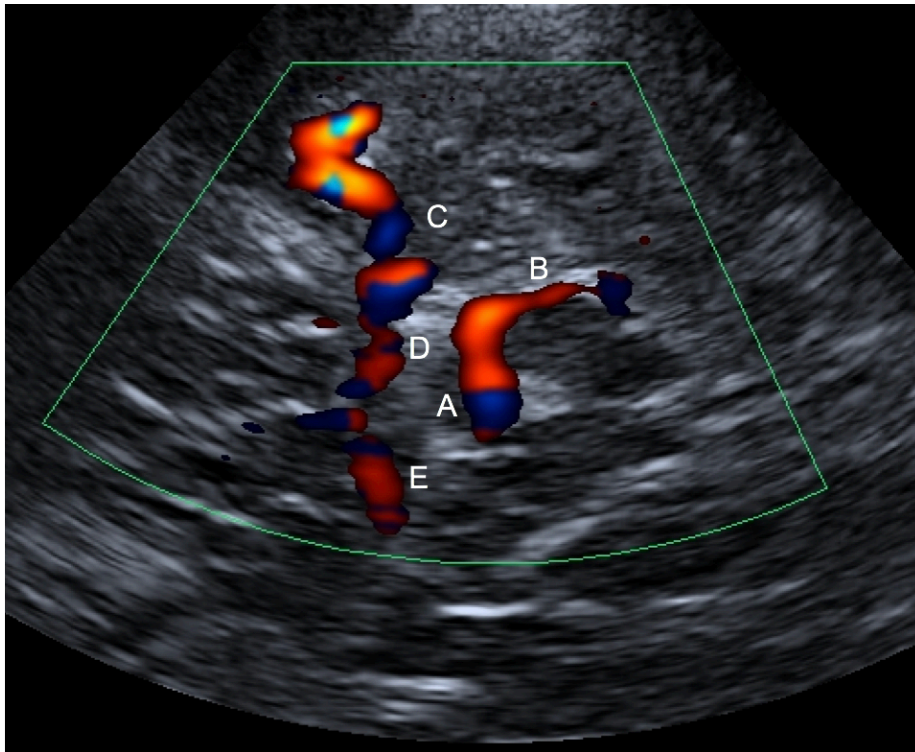


Abbildung 4: Transkranielle, farbkodierte Duplexsonographie des Circulus arteriosus Willisii. Transtemporaler Zugang, axiale Ebene, linke Seite. A: Color-Mode der PCA-P1 links im Bereich der Cisterna interpeduncularis. B: Color-Mode der PCA-P2 links im Bereich der Cisterna ambiens. C: Color mode der Arteria cerebri media- M1 links. D: Color mode der ACA- A1 links. E: Color mode der ACA-A1 rechts. ACA- Arteria cerebri anterior, PCA- Arteria cerebri posterior.

Die Dopplerfunktion wiederum erlaubt über die Frequenzspektrums-Analyse des Dopplershifts die Messung der unterschiedlichen BFG im Gefäß (*Abbildung 5*).

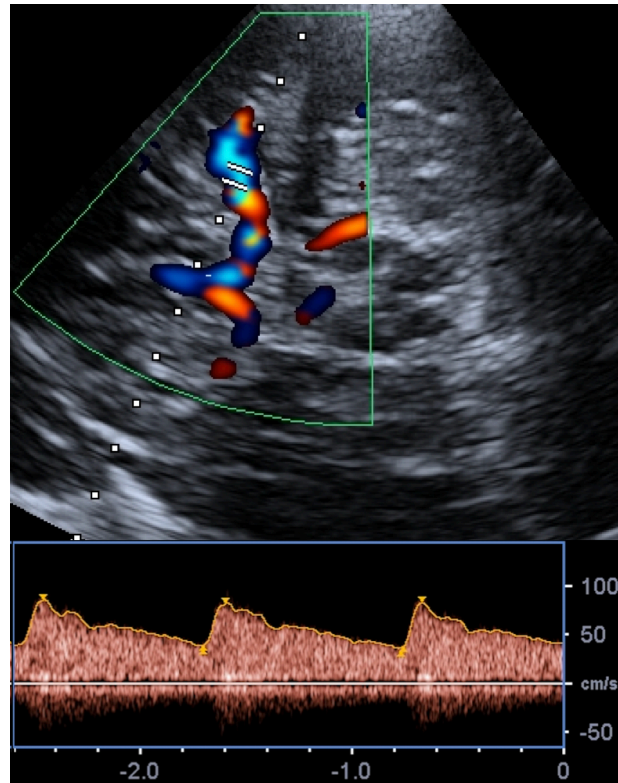


Abbildung 5: Transkranielle, farbkodierte Duplexsonographie, transtemporaler Zugang, mesenzephal axiale Ebene, rechte Seite. Oben: Color mode mit Darstellung des Circulus Willisi, das sample volume liegt im M1-Segment der A. cerebri media. Unten: Normales Dopplerfrequenzspektrum der rechten A. cerebri media.

Der Blutvolumenfluss ($\text{BFG} \times \text{Querschnittsfläche}$) im Gefäß lässt sich mit dieser Methode nicht bestimmen, da aufgrund der begrenzten Auflösung der Durchmesser bzw. die Querschnittsfläche des Gefäßes nicht messbar ist. Allenfalls indirekt kann über Veränderungen insbesondere der mittleren BFG (V_{mean}) auch auf relative Veränderungen des Volumenflusses rückgeschlossen werden.

Im höheren Alter kann sich die ossäre Struktur der Temporalschuppe insbesondere bei Frauen so stark verändern, dass keine ausreichende Penetration der Ultraschallwellen durch den Knochen mehr möglich ist, zumal dieser ja zweimal durchdrungen werden muss (der emittierte und der reflektierte Ultraschall)(90, 91). Dadurch wird die Darstellung intrakranieller Arterien im Einzelfall unmöglich. Bei jüngeren Patienten ist die Temporalschuppe jedoch so dünn, dass in aller Regel eine suffiziente Darstellung aller Abschnitte des CAW gelingt. Damit eignet sich die TCCS besonders gut für die Untersuchung von Patienten mit Migräne. Weitere Vorteile des TCCS liegen in der ubiquitären Verfügbarkeit, der Nicht-Invasivität, der fehlenden Nebenwirkungen und der

relativ kurzen Untersuchungszeit. Die Untersuchung lässt sich beliebig oft wiederholen, es gibt keine Kontraindikationen und sie ist sehr kosteneffektiv.

6.6 Fragestellung und Hypothesen

Ziel dieser prospektiven Studie war die Bestimmung der Prävalenz des pEVT und kEVT mittels TCCS sowohl bei Migränepatienten mit und ohne visuelle Aura als auch bei gesunden Kontrollprobanden anhand eines größeren Kollektivs. Die erste zu überprüfende Hypothese lautete, dass ein EVT die Entstehung von visuellen Migräneauraen begünstigen könnte und von daher bei MMA häufiger anzutreffen sein müsste als bei MOA und bei gesunden Kontrollpersonen. Gleichzeitig dürfte kein Unterschied in der Häufigkeit eines EVT bei MOA und gesunden Kontrollpersonen zu finden sein. Eine wichtige Voraussetzung für die Beantwortung dieser Fragestellung ist die Zuverlässigkeit der dabei angewandten Methode. Die in dieser Studie verwendete Technik die TCCS mit einem Oszillationstest zu kombinieren, um auf diese Weise eine normal angelegte PCA von einem pEVT und kEVT zu unterscheiden, wurde bisher nicht validiert. Diese Validierung umfasst den ersten Teil dieser Arbeit. Dabei wurde die Hypothese formuliert, dass sich mit der zu prüfenden neuen TCCS-Methode der jeweilige Versorgungstyp der PCA mit einer ähnlichen Zuverlässigkeit bestimmen lässt, wie mit der deutlich aufwändigeren, belastenderen und kostenintensiveren CTA.

7 Methodik

7.1 Patientenkollektiv

Migränepatienten mit und ohne visuelle Aura, sowie Kontrollprobanden im Alter von über 18 Jahren wurden prospektiv in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien der Migräne der IHS (The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition – ICDH-3). Die Patienten wurden sowohl über das Kopfschmerzzentrum als auch über die neurologische Abteilung der Charité Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Alle Studienteilnehmer wurden mündlich und schriftlich über die geplante Untersuchung aufgeklärt. Probanden mit mangelndem transtemporalen Schallfenster wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Rekrutierung erfolgte unter Genehmigung der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin (Antragsnummer: EA2/174/18).

7.2 Untersuchungsablauf

7.2.1 Screening mittels Fragebogen

Vor Durchführung der Ultraschalluntersuchung wurden die Probanden gebeten, mittels Fragebogen Angaben bezüglich ihrer medizinischen Vorgeschichte zu machen. Dabei wurden neben Vorerkrankungen, Operationen und aktueller Medikation auch kopfschmerzspezifische Informationen erfasst. Der Fragebogen befindet sich im Anhang. Zur Sicherstellung der korrekten Diagnose einer MMA oder MOA wurden sämtliche IHS-Kriterien der MOA (siehe *Tabelle 1*) bzw. der MMA (siehe *Tabelle 2*) abgefragt.

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Migräne ohne Aura (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-3), 2018)(14).

A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen:
B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4-72 Stunden anhalten
C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf: <ol style="list-style-type: none"> 1. einseitige Lokalisation 2. pulsierender Charakter 3. mittlere oder starke Schmerzintensität 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines: <ol style="list-style-type: none"> 1. Übelkeit und/oder Erbrechen 2. Photophobie und Phonophobie
E. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose

Tabelle 2: Diagnosekriterien der Migräne mit Aura (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-3), 2018)(14).

A. Mindestens zwei Attacken, die das Kriterium B und C erfüllen
B. Ein oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen <ol style="list-style-type: none"> 1. visuell 2. sensorisch 3. Sprechen und/oder Sprache 4. motorisch 5. Hirnstamm 6. retinal
C. Mindestens drei der folgenden sechs Merkmale sind erfüllt: <ol style="list-style-type: none"> 1. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg 2. zwei oder mehr Aurasymptome treten nacheinander auf 3. jedes Aurasymptom hält 5 bis 60 Minuten¹ an 4. mindestens ein Aurasymptom ist einseitig² 5. mindestens ein Aurasymptom ist positiv³ 6. die Aura wird von Kopfschmerz begleitet, oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten
D. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.

Anhand der Angaben im Fragebogen erfolgte die Zuordnung der Studienteilnehmer in die drei Gruppen MMA, MOA und Kontrollen. Bei der Kontrollgruppe wurde sichergestellt, dass sich Alter und Geschlechterverteilung nicht signifikant von den Migränepatienten unterschieden. Folgende Ausschlusskriterien wurden für die Patienten- und Probandenrekrutierung definiert: Stenosen der intrakraniellen Arterien, ein- oder beidseitig zu schlechtes oder fehlendes transtemporales Schallfenster [ein suffizientes Schallfenster setzt die Darstellung aller großen Hirnbasisarterien voraus ICA, Arteria cerebri media (MCA), ACA, PCA], intrakranielle arterio-venöse Malformationen (bekannt oder V. a. im durchgeführten TCCS), andere bekannte neurologische Erkrankungen des ZNS.

7.2.2 Transkranielle farbkodierte Duplexsonografie (TCCS)

Die transkranielle farbkodierte Duplexsonographie erfolgte mittels 2-MHz-Phased-Array Schallkopfes des Ultraschallsystems Aplio 300 der Canon Medical Systems GmbH. Alle

Untersuchungen wurden von zwei erfahrenen Neurosonologen (F.C., L.D. mit DEGUM Stufe III und I) durchgeführt. Alle Probanden wurden in Rückenlage untersucht. Über das transtemporale Schallfenster beider Seiten wurden jeweils ipsilateral sämtliche Hirnbasisarterien (C1-C6-ICA, A1-ACA, M1- und M2-MCA, P1- und P2-PCA) ausgehend von der mesencephalen Ebene untersucht. Dabei wurden in allen Segmenten die folgenden Blutflussparameter erfasst: Die systolische Spitzengeschwindigkeit (V_{sys}), die enddiastolische Flussgeschwindigkeit (V_{dia}), der Mittelwert der jeweiligen maximalen Flussgeschwindigkeiten über dem Herzzyklus (V_{mean}) und der Pulsatilitätsindex (PI). Anhand dieser Parameter wurden intrakranielle Stenosen gemäß den allgemein anerkannten Kriterien ausgeschlossen(90). In einem weiteren Untersuchungsschritt wurde versucht, die PCoA darzustellen (im Falle eines EVT per definitionem ein Flusssignal von der Sonde weg vom cisternalen Segment der ICA in Richtung P2-PCA strömend) (siehe *Abbildung 6A*).

Als Kriterium für das Vorliegen eines kEVT wurde das Fehlen eines P1-Segmentes, bei guter Darstellbarkeit der PCoA sowie des P2-Segmentes definiert (siehe *Abbildung 6*)

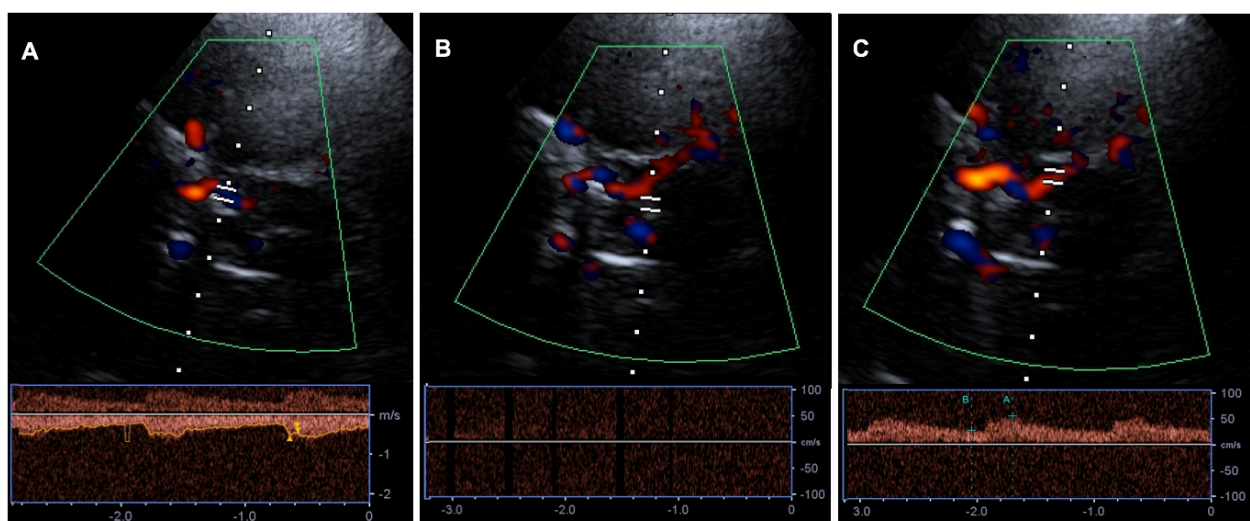


Abbildung 6: Transkranielle, farbkodierte Duplexsonographie, transtemporales Schallfenster, mesencephale axiale Ebene. Beispiel eines kompletten embryonalen Versorgungstyps des Circulus arteriosus Willisii. A: Color-Mode und Dopplerspektrumanalyse der PCoA im Bereich der Cisterna interpeduncularis. B: Fehlendes PCA-P1-Segment ohne abgrenzbares Flusssignal in der Dopplerspektrumanalyse. C: Color-Mode und Dopplerspektrumanalyse des P2-Segmentes der PCA. Im Farbbild ist der Ursprung des Segmentes aus der PCoA erkennbar. PCoA- Arteria communicans posterior, PCA- Arteria cerebri posterior.

Für die Annahme eines pEVT wurden aufgrund des Fehlens allgemein gültiger Kriterien zunächst verschiedene Definitionskriterien untersucht und anhand der CTA validiert (siehe auch *Tabelle 4*):

1. Als ein Kriterium für einen pEVT wurde eine höhere BFG (V_{mean}) im distalen P2-Segment im Vergleich zum P1-Segment der PCA (*Abbildung 7*) bestimmt.

Dabei wurde auf einen vergleichbar möglichst niedrigen Beschallungswinkel sowohl im P1- als auch im P2-Segment geachtet, um den systematischen Fehler bei der Bestimmung der BFG zu minimieren.

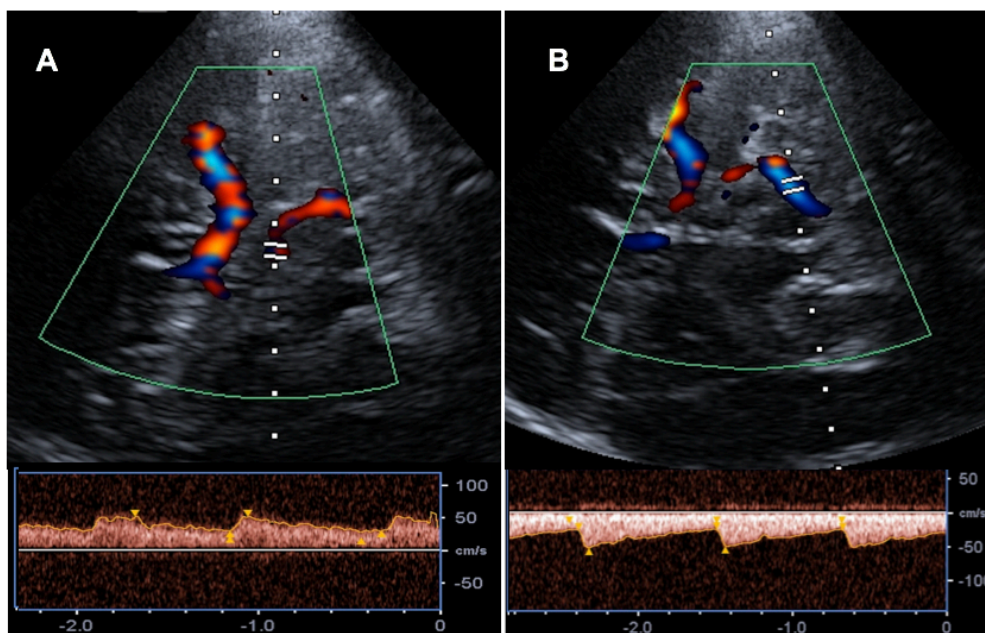


Abbildung 7: Transkranielle, farbkodierte Duplexsonographie, transtemporales Schallfenster, mesenzephaler axiale Ebene. A: Color-Mode und Dopplerspektrumanalyse der PCA-P1 im Bereich der Cisterna interpeduncularis. B: Color-Mode und Dopplerspektrumanalyse der PCA-P2 im Bereich der Cisterna ambiens. PCA- Arteria cerebri posterior.

2. Des Weiteren wurde ein Oszillationstest wie folgt durchgeführt: Das Dopplerspektrum der PCA im distalen P2-Segment (Flussrichtung von der Sonde weg) wurde möglichst optimal eingestellt. In dieser Einstellung erfolgte mit der jeweils anderen freien Hand sukzessive die Oszillation der ipsilateralen ICA submandibulär sowie der rechten und linken VA suboccipital im Bereich des Atlasbogens (siehe *Abbildung 8*). Der jeweilige Oszillationseffekt in der P2-PCA aller drei Untersuchungsschritte wurde bildlich festgehalten. Die Intensität des Effektes bei Oszillation der ICA wurde mit dem der VA verglichen. Dabei wurde

bzgl. der VA nur die Seite berücksichtigt, die einen größeren Oszillationseffekt in der P2-PCA verursachte. Als Kriterium für einen EVT (pEVT und kEVT) wurde ein klar stärker ausgeprägter Oszillationseffekt in der P2-PCA bei Oszillation der ICA im Vergleich zur Oszillation der VA festgelegt.

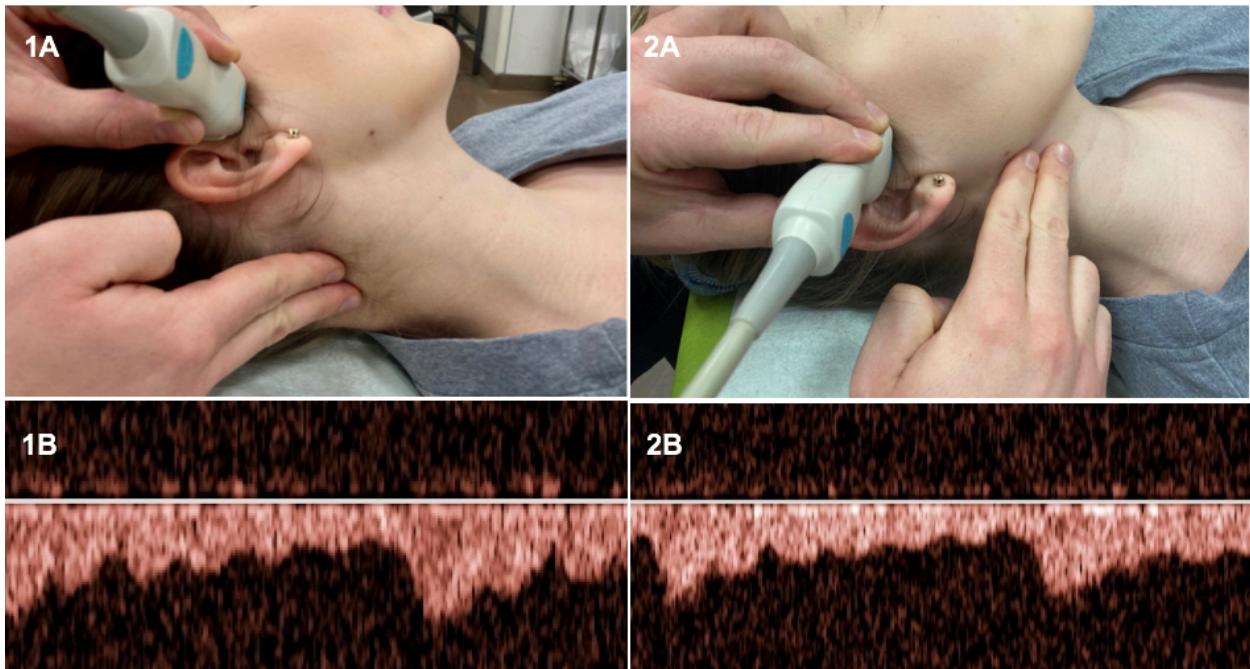


Abbildung 8: Oszillation der ipsilateralen ICA submandibulär (2A) sowie der rechten und linken VA suboccipital im Bereich des Atlasbogens (1A) mit dem jeweiligen Oszillationseffekt in der P2-PCA (1B, 2B). In beiden Fällen ist ein positiver Oszillationseffekt gut erkennbar, der bei Oszillation der VA etwas stärker ausfällt. Ein solcher Befund wird als Normvariante der PCA gewertet. ICA- A. carotis interna, VA- A. vertebralis, P2-PCA- P2 Segment der A. cerebri posterior.

7.3 Validierung der Ultraschallkriterien des Embryonalen Versorgungstyps (EVT)

Zur Etablierung von TCCS-Kriterien des pEVT und kEVT wurde eine Kontrollkohorte von Patienten des Charité Virchow-Klinikums rekrutiert. Alle Probanden wurden im Rahmen der klinischen Routinediagnostik mittels Kontrastmittel-gestützter, computertomographischer Angiographie untersucht (CTA; 64-Zeilen CT-System GE Revolution [General Elektrik Healthcare, Chicago, Illinois, USA]; axiale/ helikale Technik mit 64 x 0,625mm Kollimation, 120 kV, modulierte mA-Technik [100 - 350ms], Rotationszeit 0,4/s, Pitch 1,375). Die Untersuchung erfolgte nach Verabreichung von

iodiertem Kontrastmittel (Iopromid 370mg I/ml; Infusionsrate 4ml/s) durch einen Power-Injektor mit halbautomatischer Kontrastbolusauslösung. Multiplanare (sagittal/koronal) Rekonstruktionen von axialen Quellbildern (0,625mm Schichtdicke) wurden mit dem Centricity™ PACS Viewer-System (General Electric Healthcare, Chicago, Illinois, USA) bewertet. Aus einem gemischten Datensatz wurden die Bilder der Patienten nach dem Zufallsprinzip einem verblindeten Untersucher (L. D.) vorgelegt, um das Vorhandensein einer pEVT oder kEVT gemäß den festgelegten CTA-Kriterien zu beurteilen. Grundvoraussetzung für den Studieneinschluss war die Abwesenheit makroangiopathischer Veränderungen und Gefäßstenosen im Bereich der hirnersorgenden Gefäße. Die CTA diente als methodische Referenz (Goldstandard) zur Sonographie. Die CTA-Diagnosekriterien für das Vorliegen eines pEVT/kEVT der PCA sind in *Tabelle 3* beschrieben.

Tabelle 3: CTA- Diagnosekriterien für das Vorliegen eines partiellen oder kompletten Versorgungstyp der PCA. CAW- Circulus arteriosus Willisii, EVT- Embryonaler Versorgungstyp, PCA- Arteria cerebri posterior, PCoA- Arteria communicans posterior

Normalkonfiguration des CAW	<ol style="list-style-type: none"> 1. Durchmesser PCA-P1-Segment \geq PCA-P2-Segment 2. PCoA erkennbar (optional)
Kompletter EVT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fehlende Darstellbarkeit des PCA-P1-Segments 2. Ursprung der PCA-P2 aus der PCoA (obligat)
Partieller EVT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Durchmesser PCA-P1-Segment $<$ PCA-P2-Segment 2. PCoA erkennbar (obligat)

Die Genauigkeit verschiedener Ultraschallkriterien in der Identifizierung des pEVT und kEVT wurden im Folgenden im Vergleich zur CTA untersucht (*Tabelle 4*). Für die Identifizierung des pEVT wurden zwei Kriterienvarianten getrennt überprüft. Die Kriterien-abhängigen Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen (Vorliegen eines Normaltyps, pEVT oder kEVT) wurden abschließend mit den CTA-Befunden verglichen. Es erfolgte die Berechnung der Kriterien-abhängigen Sensitivität/Spezifität. Die pEVT-Diagnosekriterien mit der höchsten Sensitivität und Spezifität wurden für die Untersuchung des Migränekollektivs und der Kontrollgruppe verwendet.

Tabelle 4: TCCS-Diagnosekriterien für das Vorliegen eines partiellen oder kompletten embryonalen Versorgungstyps. EVT- Embryonaler Versorgungstyp, PCA- Arteria Cerebri posterior, ICA- Arteria carotis interna, VA- Arteria vertebralis, Vsys- systolische Flussgeschwindigkeit, TCCS- Transkranielle farbkodierte Duplexsonografie

<u>Kompletter EVT</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fehlende Darstellbarkeit des PCA-P1-Segments 2. Oszillationskriterium: dominantes Oszillations-signal im Flussprofil der PCA-P2 bei Oszillation der ipsilateralen ICA (schwaches/fehlendes Oszillationssignal im Flussprofil der PCA-P2 bei Oszillation der ipsi- und/oder kontralateralen VA)
<u>Partieller EVT</u>	<p><i>Variante 1, Flussgeschwindigkeits- und Oszillationskriterium sind erfüllt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Flussgeschwindigkeitskriterium: Vsys (PCA-P1) < Vsys (PCA-P2) (Unterschied mindestens 10 cm/s) - Oszillationssignalkriterium: dominantes Oszillationssignal im Flussprofil der PCA-P2 bei Oszillation der ipsilateralen ICA (schwaches/fehlendes Oszillationssignal im Flussprofil der PCA-P2 bei Oszillation der ipsi- und/oder kontralateralen VA) <p><i>Variante 2: Oszillationskriterium ist erfüllt</i></p>

Abbildungen 9-11 illustrieren Befunde der TCCS-Oszillationsuntersuchungen exemplarisch. *Abbildung 9* zeigt den typischen Untersuchungsbefund bei Normalkonfiguration des CAW im Oszillationstest. *Abbildung 10* und *11* visualisieren den Oszillationsbefund bei pEVT, bzw. kEVT.

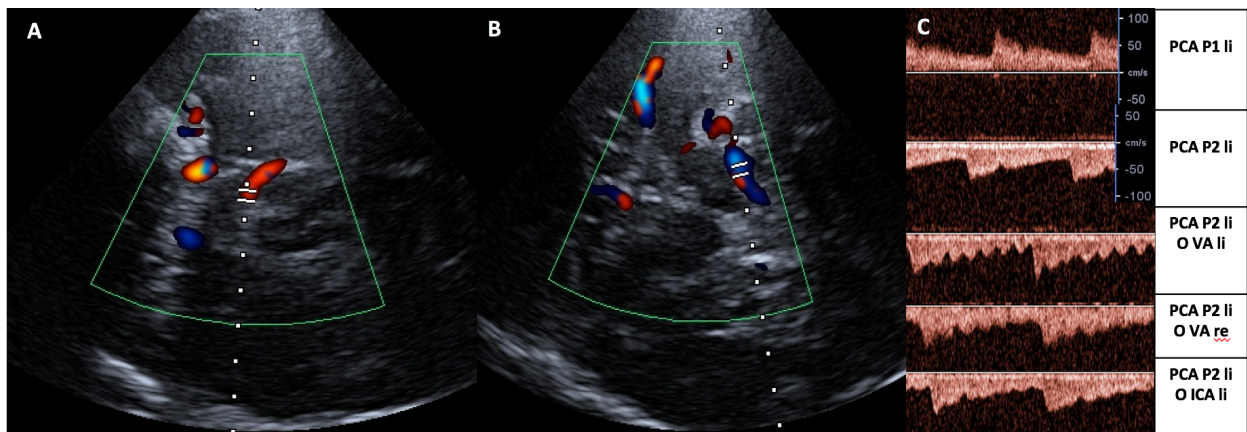


Abbildung 9: Transkranielle, farbkodierte Duplexsonographie, transtemporales Schallfenster, mesenzephal axiale Ebene. Beispiel eines Normalversorgungstyps der PCA: A: Das sample volume zur Analyse des Dopplerspektrums liegt im P1-Segment der PCA. B: Das sample volume zur Analyse des Dopplerspektrums liegt im P2-Segment der PCA. C: Dopplerfrequenzspektren des P1- und des P2-Segmentes der PCA. Die Flussgeschwindigkeit im P1- und P2-Segment ist etwa gleich hoch. Beachte den stärkeren Oszillationseffekt im P2-Segment bei Oszillation der rechten und linken VA (PCA P2 li O VA li/re) im Vergleich zur Oszillation der ipsilateralen ICA (PCA P2 li O ICA li). PCA- Arteria cerebri posterior, VA- Arteria vertebralis, ICA- Arteria carotis interna, O- Oszillation, li- links, re- rechts

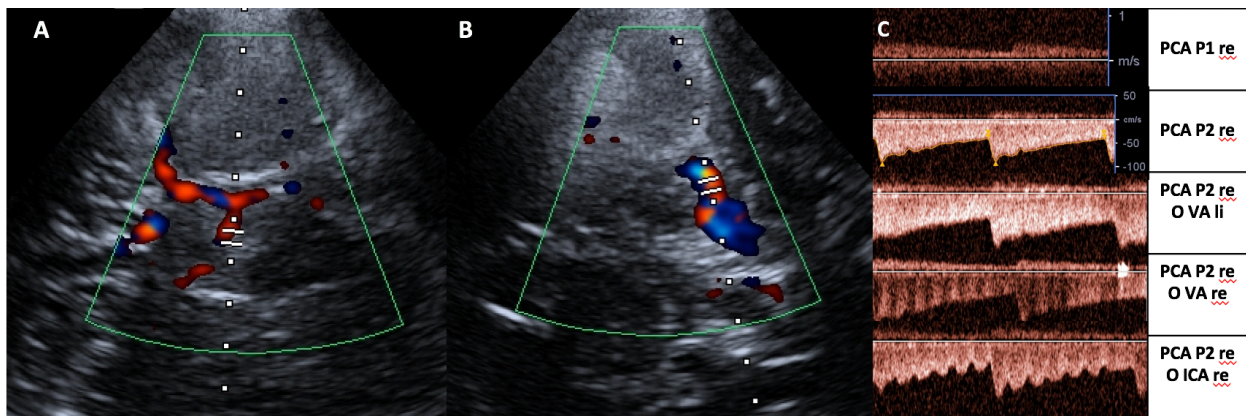


Abbildung 10: Transkranielle, farbkodierte Duplexsonographie, transtemporales Schallfenster, mesenzepale axiale Ebene. Beispiel eines partiellen embryonalen Versorgungstyp der PCA: A: Das sample volume zur Analyse des Dopplerspektrums liegt im P1-Segment der PCA. B: Das sample volume zur Analyse des Dopplerspektrums liegt im P2-Segment der PCA. C: Dopplerfrequenzspektren des P1- und P2-Segmentes der PCA. Die Flussgeschwindigkeit im P2-Segment ist deutlich höher im Vergleich zum P1-Segment. Beachte den stärkeren Oszillationseffekt im P2-Segment bei Oszillation der ipsilateralen ICA im Vergleich zur Oszillation der rechten und linken VA. PCA- Arteria cerebri posterior, VA- Arteria vertebralis, ICA- Arteria carotis interna, O- Oszillation, li- links, re- rechts

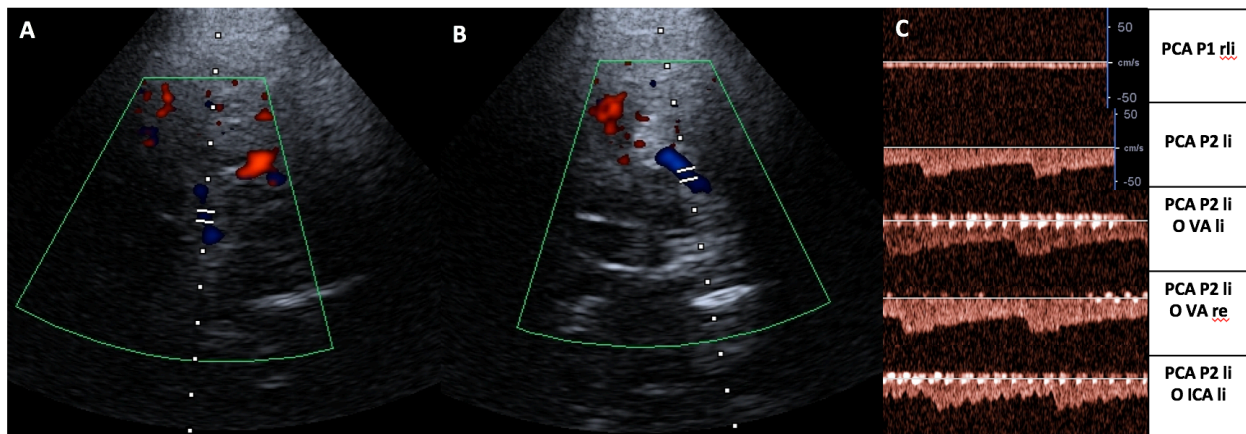


Abbildung 11: Transkranielle, farbkodierte Duplexsonographie, transtemporales Schallfenster, mesenzepale axiale Ebene. Beispiel eines kompletten embryonalen Versorgungstyp der PCA: A: Das typische Farbsignal des P1-Segmentes fehlt, zur Darstellung kommt das venöse Flussignal einer anatomisch benachbarten Vene. B: Das sample volume zur Analyse des Dopplerspektrums liegt im P2-Segment der PCA. C: Dopplerfrequenzspektren der PCA. Es ist kein Flusssignal des P1-Segmentes zu detektieren. Beachte den starken Oszillationseffekt im P2-Segment bei Oszillation der ipsilateralen ICA und den fehlenden Oszillationseffekt bei Oszillation der rechten und linken VA. PCA- Arteria cerebri posterior, VA- Arteria vertebralis, ICA- Arteria carotis interna, O- Oszillation, li- links, re- rechts

7.4 Statistische Auswertung

Die Patientendaten und der Befund der Ultraschalluntersuchung wurden in Microsoft Excel systematisch dokumentiert. Die statistische Auswertung der gesammelten Daten wurde mit dem Programm SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt. Der Vergleich der Häufigkeiten des embryonalen Versorgungstyps (pEVT und/ oder kEVT in den drei Gruppen (a) Probanden mit MMA, (b) Probanden mit MOA und (c) Kontrollprobanden erfolgt mittels Chi- Quadrat- Test. Ein Signifikanzwert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Mittels logistischer Regression wurde der Einfluss einer Migräneerkrankung auf die Ausprägung eines EVT (abhängige Variable) untersucht. Die Migräneerkrankung wurde als unabhängige Variable definiert und hinsichtlich Alter und Geschlecht adjustiert. Es erfolgte die Angabe der OR, des 95% CI, sowie von R² als Maß für Modellgüte.

8 Ergebnisse

8.1 Validierung der Ultraschallkriterien des EVT

Zur Validierung der TCCS-Kriterien für einen pEVT und kEVT der PCA wurden insgesamt weitere 48 Kontrollprobanden (11 [23%] Frauen, 37 [77%] Männer, mittleres Alter 63 ± 15 Jahre) rekrutiert. Die Auswertung erfolgte getrennt für die rechte und linke Seite. Ein Patient wies einseitig ein fehlendes transtemporales Schallfenster auf, so dass insgesamt 95 PCAs ausgewertet werden konnten. Mittels CTA wurden insgesamt 13 (13,7%) partielle und 9 (9,5%) komplette embryonale Versorgungstypen identifiziert (seitengetrennte Einzelanalysen rechts und links).

Die TCCS-Kriterien für den kompletten EVT wiesen eine exzellente Spezifität (99%) bei guter Sensitivität (78%) auf. (vgl. *Tabelle 5*). Ein pEVT wurde bei alleiniger Anwendung des Oszillationskriteriums mit einer Spezifität von 93% und einer Sensitivität von 77% detektiert. Wurde für die Definition eines pEVT das Oszillationskriterium mit dem Kriterium einer höheren BFG im P2-Segment gegenüber dem P1-Segment der PCA kombiniert, lag die Sensitivität bei nur 58%, während sich die Spezifität kaum änderte (94%). Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurde für die Beurteilung des pEVT bei Migräne-Patienten und den Kontrollen nur das Oszillationskriterium herangezogen.

Tabelle 5: Validierung der TCCS-Kriterien für den pEVT und kEVT mit (Kontrastmittelgestützte CT-Angiographie als Goldstandard). pEVT- partieller embryonaler Versorgungstyp, kEVT- kompletter embryonaler Versorgungstyp, CAW- Circulus arteriosus Willisii, CI- Konfidenzintervall

Anatomische Variationen des CAW	Ultraschallkriterien	Spezifität (95. % CI)	Sensitivität (95 % CI)	Positiver Prädiktiver Wert (95 % CI)	Negativer Prädiktiver Wert (95 % CI)
pEVT	Oszillationskriterium	0,93 (0,84 - 0,97)	0,77 (0,46 - 0,94)	0,63 (0,36 - 0,84)	0,96 (0,89 - 0,99)
	Oszillationskriterium +Flussgeschwindigkeitsskriterium	0,94 (0,86 - 0,98)	0,58 (0,29 - 0,84)	0,58 (0,29 - 0,84)	0,94 (0,86 - 0,98)
kEVT	Fehlende Darstellbarkeit des PCA-P1-Segments +Oszillationssignalkriterium	0,99 (0,93 - 1,00)	0,78 (0,40 - 0,96)	0,88 (0,47 - 0,99)	0,98 (0,91 - 1,00)

8.2 Charakterisierung des Migräne-Studienkollektivs

Über den Rekrutierungszeitraum konnten insgesamt 193 Personen in die Ultraschallstudie eingeschlossen werden. Aufgrund eines fehlenden transtemporalen Schallfensters wurden zwei Teilnehmer (1%) von der Studie ausgeschlossen, sodass insgesamt 191 Personen (156 [82%] Frauen, 35 [18%] Männer, mittleres Alter 37 ± 12 Jahre) für die weitere Auswertung zur Verfügung standen. Unter den insgesamt 142 Migräne-Patienten fanden sich 90 Personen mit einer MMA (80 [89%] Frauen, 10 [11%] Männer, mittleres Alter 41 ± 12 Jahre) und 52 Personen mit einer MOA (45 [87%] Frauen, 7 [13%] Männer, mittleres Alter 37 ± 12 Jahre). Für die Kontrollgruppe wurden insgesamt 49 Probanden rekrutiert (31 [63%] Frauen, 18 [37%] Männer, mittleres Alter 31 ± 12 Jahre). *Abbildung 12* illustriert den Rekrutierungsprozess.

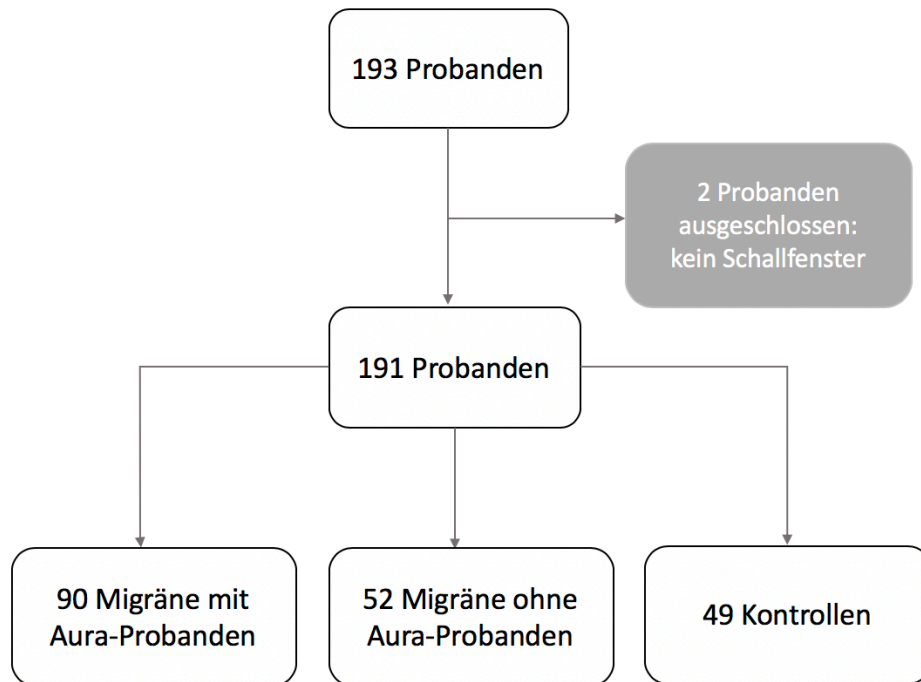


Abbildung 12: Rekrutierungsprozess

8.3 Häufigkeitsverteilung des partiellen und kompletten EVT (pEVT und kEVT) bei Patienten mit MMA, Migräne ohne Aura (MOA) und Kontrollen

Nach Validierung der Ultraschallkriterien zur Bestimmung des pEVT und kEVT erfolgte die Untersuchung des Patientenkollektivs. *Tabelle 6* zeigt die Häufigkeitsverteilung des pEVT und kEVT zwischen der MMA-, MOA- und Kontrollgruppe.

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung des pEVT und kEVT in der MMA-, MOA- und Kontrollgruppe. MMA- Migräne mit Aura, MOA- Migräne ohne Aura, pEVT- partieller embryonaler Versorgungstyp, kEVT- kompletter embryonaler Versorgungstyp

	pEVT		kEVT	
	unilateral	bilateral	unilateral	bilateral
MMA- Gruppe (n=90)	28 (31,1%)	9 (10%)	5 (5,6%)	1 (1,1 %)
MOA- Gruppe (n=52)	16 (30,8%)	5 (9,6%)	1 (1,9%)	keine
Kontroll- Gruppe (n=49)	15 (30,6%)	9 (18,4%)	1 (2,0%)	keine

8.4 Vergleich der Prävalenz des EVT zwischen MMA- und MOA- Patienten und Kontrollen

Zunächst wurde die Häufigkeit des EVT zwischen den Gruppen (1) MMA, (2) MOA und (3) Kontrollen verglichen. Hierfür wurden der pEVT und kEVT gemeinsam berücksichtigt (pEVT und/oder kEVT). Die Prävalenz des EVT in den einzelnen Gruppen ist als Balkendiagramm in *Abbildung 13* veranschaulicht. Ein EVT fand sich so bei 44,4% der Patienten in der MMA-Gruppe (n = 40; 95% CI = 34,1% - 54,7%), bei 42,3% der Patienten in der MOA-Gruppe (n = 22; 95% CI = 28,9% - 55,7%) und bei 49% der Kontrollprobanden (n = 24, 95% CI = 35% - 63%). Im Chi-Quadrat-Test konnten keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz des EVT zwischen den 3 Gruppen gefunden werden (p = 0,788). Auch in der Gegenüberstellung zweier Gruppen im Rahmen der Subanalyse konnten keine statistisch relevanten Häufigkeitsunterschiede des EVT gesehen werden (MMA 40 [44%] vs. Kontrolle 24 [49%]: p = 0,608; MOA 22 [42,3%] vs. Kontrolle 24 [49%]: p = 0,501; MMA 40 [44%] vs. MOA 22 [42,3%]: p = 0,805).

Im Rahmen der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Migräne-Erkrankung und der Prävalenz des EVT adjustiert für Alter und Geschlecht (MMA: OR = 1,58; 95% CI= 0,71 - 3,52; MOA: OR = 1,55; 95% CI = 0,67 - 3,57). Des Weiteren ergab sich allgemein kein Einfluss des Alters und

Geschlechtes auf das Auftreten des EVT (Alter: OR = 0,98; 95% CI= 0,96 - 1,01, Geschlecht: OR = 0,78; 95% CI = 0,34 - 1,75).

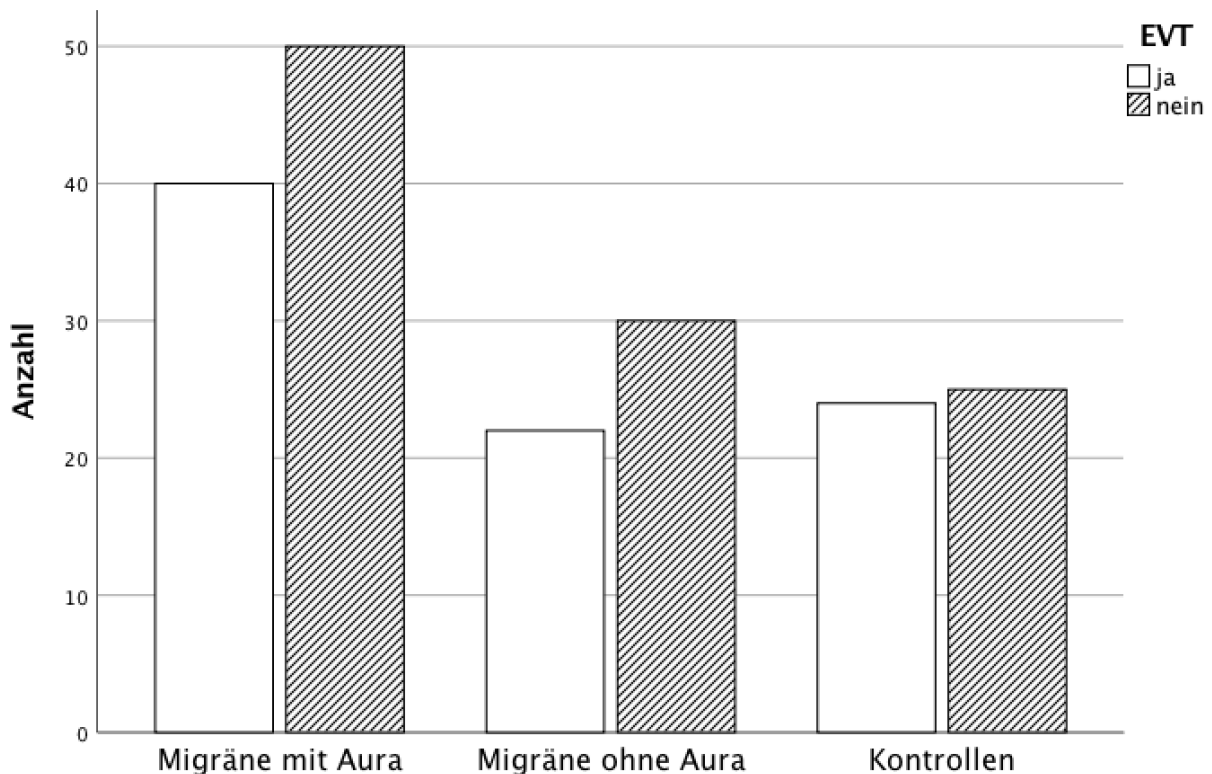


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung des EVT (pEVT und/oder kEVT) in der Migräne mit Aura-, Migräne ohne Aura- und Kontrollgruppe. EVT: embryonaler Versorgungstyp. EVT-Embryonaler Versorgungstyp

8.5 Vergleich der Prävalenz des kEVT und pEVT zwischen Migränepatienten und Kontrollprobanden

In einer weiteren Analyse wurden die Häufigkeiten des kEVT und pEVT separat innerhalb der Vergleichsgruppen untersucht.

Dabei zeigte sich eine Häufung des kEVT mit einem Anteil von 6,7% ($n = 6$, 95% CI = 1,5% - 11,9%) in der MMA-Gruppe, während der kEVT in der MOA- und Kontrollgruppe bei jeweils nur einer Person beobachtet wurde (Anteil von 1,9%, bzw. 2%). Die Unterschiede waren jedoch im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant ($p = 0,272$). Die Prävalenz des kEVT in den drei Kohorten ist als Balkendiagramm in *Abbildung 14* dargestellt.

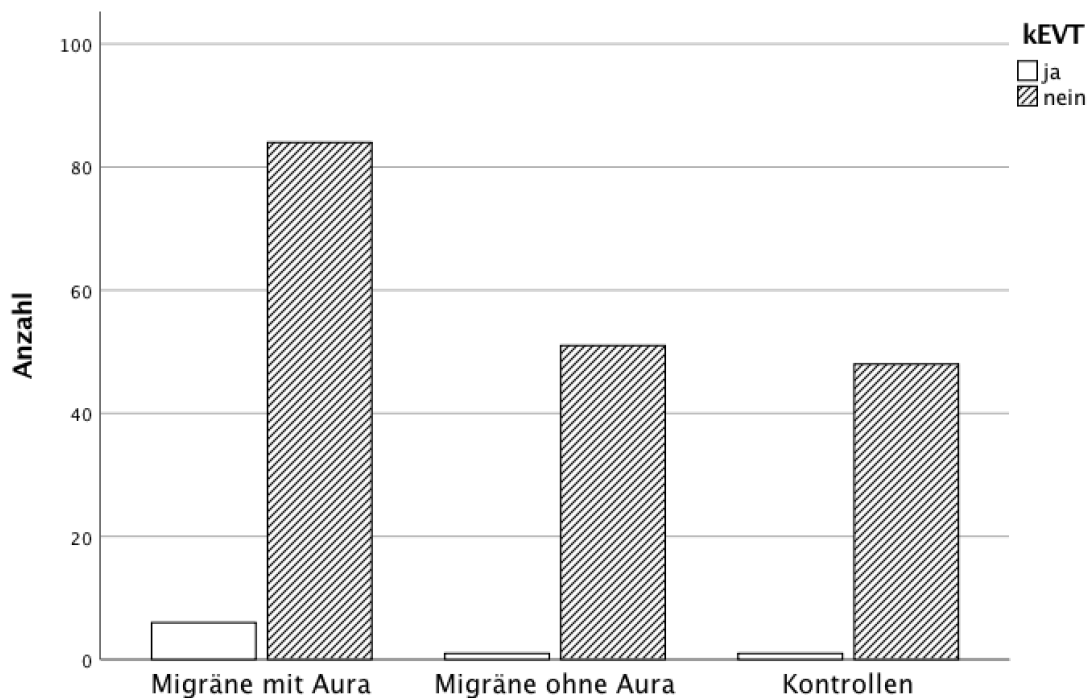


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung des kEVT bei Probanden mit Migräne mit Aura, Migräne ohne Aura und gesunden Kontrollen. kEVT- kompletter Embryonaler Versorgungstyp

Die Häufigkeit des pEVT war in allen Untergruppen vergleichbar (MMA: 37 [41,1%, 95% CI = 30,9% - 51,3 %]; MOA 21 [40,4%, 95% CI = 27,1% - 53,7%]; Kontrollgruppe 24 [49%, 95% CI = 35% - 63%]). Ein statistisch relevanter Unterschied in der Häufigkeit des pEVT zwischen den Gruppen ergab sich nicht ($p = 0,609$). *Abbildung 15* zeigt die Prävalenz des pEVT zwischen den einzelnen Gruppen.

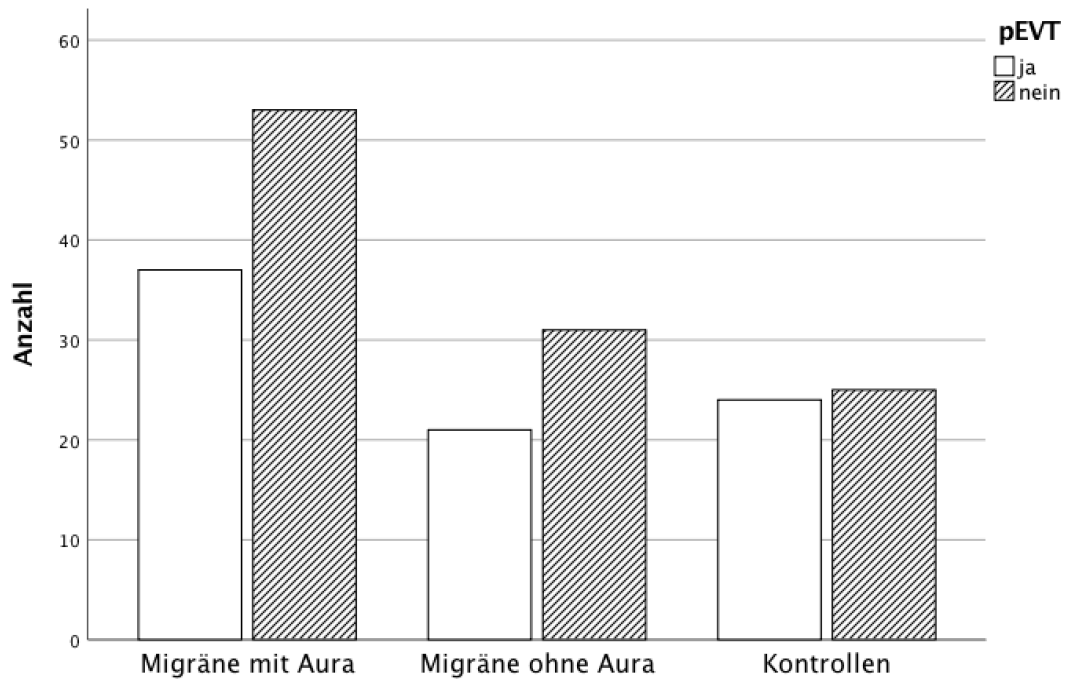


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung des pEVT bei Probanden mit Migräne mit Aura, Migräne ohne Aura und gesunden Kontrollen. pEVT- partieller embryonaler Versorgungstyp

9 Diskussion

9.1 Validierung der Ultraschallkriterien des EVT

Anhand der vorliegenden Arbeit konnte durch einen direkten Vergleich mit dem etablierten Verfahren der Kontrastmittel-gestützten CT-Angiographie gezeigt werden, dass sich die TCCS unter Zuhilfenahme des Oszillationstests zur Identifizierung sowohl des pEVT als auch des kEVT eignet. Die Überprüfung des Oszillationskriteriums fand anhand eines Kontrollkollektivs von Schlaganfall- und TIA-Patienten statt, die im Rahmen der Routinediagnostik bereits eine CTA erhalten hatten. Die CTA ermöglicht eine sehr gute Visualisierung auch kleinerer Gefäße und vaskulärer Variationen des CAW und ist damit gut geeignet, einen pEVT sowie kEVT zu diagnostizieren(77, 92). Obwohl bis heute die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) als Methode der Wahl zur Darstellung der intrakraniellen Gefäßanatomie gilt, bietet die CTA in der Identifikation des EVT im direkten Vergleich zur DSA eine exzellente Sensitivität und Spezifität (100%, bzw. 97%)(92).

Die manuelle Oszillation arterieller Gefäße stellt eine probate Methode zur dopplersonographischen Zuordnung bestimmter Gefäßsegmente dar. So dient z.B. die Oszillation der A. temporalis superficialis der Differenzierung zwischen der A. carotis interna und externa(93). Genauso etabliert ist der Oszillationstest zur Identifizierung von Kollateralen im Rahmen von Verschlussprozessen (z.B. die Oszillation der kontralateralen ICA zur Überprüfung eines sog. Cross-flows über die ACoA beim Karotisverschluss)(90). Je mehr das oszillierte Gefäß zur Versorgung der dopplersonographisch untersuchten Arterie beiträgt, desto ausgeprägter ist das Durchschlagphänomen in der Strömungskurve erkennbar. Insofern liegt es nahe anzunehmen, dass der Vergleich des Durchschlagphänomens im P2-Segment der PCA bei Oszillation der ipsilateralen ICA versus Oszillation der VA (sukzessive beider Seiten) Auskunft darüber geben sollte, ob die PCA vorwiegend über den hinteren oder den vorderen Hirnkreislauf versorgt wird. Bisher fehlte dazu eine systematische prospektive Untersuchung unter Einbeziehung eines etablierten Kontrollverfahrens. Die sehr hohe Spezifität des Oszillationstests sowohl für den kEVT als auch den pEVT im untersuchten Kollektiv bestätigt die Zuverlässigkeit der Methode. Allerdings unterliegt die Interpretation des Durchschlagphänomens in der PCA einer gewissen Subjektivität, da es sich um ein

rein visuelles und semiquantitatives Verfahren handelt. Dadurch kann es insbesondere im Falle einer relativ kräftigen Versorgung des P2-Segmentes sowohl aus dem hinteren als auch dem vorderen Strombahngebiet zu grenzwertigen Befunden kommen, bei denen der Oszillationseffekt ähnlich stark ausgeprägt erscheint. Das erklärt die etwas niedrigere Spezifität im Hinblick auf den pEVT im Vergleich zum kEVT. Eine weitere Limitation der Oszillationsmethode scheint die im Vergleich zur Spezifität niedrigere Sensitivität sowohl für den pEVT als auch den kEVT zu sein. Die Voraussetzung für eine richtige Interpretation des Durchschlagphänomens ist die präzise Oszillation, das heißt mit der manuellen blinden Technik muss das Gefäß (ICA oder VA) auch optimal getroffen werden. Dies hängt zum einen von der Erfahrung des Untersuchers, zum anderen aber auch von der Gefäßanatomie ab. Falsch negative Ergebnisse wie in unserem Kollektiv sind somit nicht auszuschließen.

Ein weiterer Störfaktor ist der wohlmöglich stärkere Oszillationseffekt bei jüngeren Menschen mit besonders flexiblen Gefäßwänden. Das Oszillationssignal breitet sich am CAW in beide Richtungen aus, so dass eine Fortleitung in entgegengesetzter Richtung über den gesamten CAW möglich ist. So wäre z. B. auch bei einem kEVT ein nachweisbares Durchschlagsphänomen in der P2-PCA bei Oszillation der VA denkbar. Dadurch würde die Sensitivität der Oszillations-Methode zur Detektion eines EVT abfallen. Das könnte ein Grund für die moderate Sensitivität in unserem Kollektiv sein. Genauso kann bei normal konfigurierter CAW mit einer kaliberschwachen PCoA eine Oszillation der ICA zu einem Effekt in der PCA-P2 führen. Der Effekt bei Oszillation der VA ist in diesem Fall jedoch deutlich stärker, so dass dieses Phänomen kaum zu Lasten der Spezifität geht, wie unsere Ergebnisse zeigen

Interessant ist, dass sich durch die Hinzunahme des TCCS-Kriteriums einer höheren BFG in der P2-PCA im Vergleich zur P1-PCA die Spezifität der Methode für den pEVT nicht verbessert, die Sensitivität jedoch deutlich schlechter wird. Der Oszillationstest allein führt bereits kaum zu falsch positiven Befunden. Falsch negative Befunde nehmen hingegen zu, wenn beide Kriterien erfüllt sein müssen. Trotz Vorliegen eines pEVT (in der CTA) ist die gemessene Flussgeschwindigkeit im P2-Segment nicht unbedingt schneller als im P1-Segment. Die gemessenen BFG scheint somit ein relativ unzuverlässiger Parameter zu sein, um einen pEVT zu detektieren. Hierfür gibt es wiederum verschiedene mögliche Gründe: 1. Die Messungen wurden ohne Winkelkorrektur durchgeführt, das heißt ein potenziell schlechterer Beschallungswinkel

im P2-Segment kann zu fälschlich zu niedrig gemessener BFG führen. 2. Die PCA gibt im P2-Segment mehrere kräftige Arterienäste ab. Die wichtigsten aus der P2-PCA entspringenden Gefäße sind die A. temporalis anterior und die A. okzipitotemporalis. Eine Messung proximal des Abgangs dieser Arterien ist aufgrund des schlechten Beschallungswinkels ungünstig, während bei einer Messung weiter distal die BFG durch den dort bereits niedrigeren Blutvolumenfluss abgefallen sein kann. 3. Die BFG ist nicht mit dem Blutflussvolumen gleichzusetzen, das heißt ein relativ enges Lumen im P1-Segment bzw. ein relativ weiteres Lumen im P2-Segment, wie es bei einem pEVT zu erwarten ist, können zu einer relativ höheren (P1-Segment) bzw. niedrigeren (P2-Segment) Flussgeschwindigkeit führen.

Für den Nachweis des kEVT mittels TCCS ist neben dem Oszillationstest die fehlende Darstellbarkeit des P1-Segments jedoch eine wichtige Voraussetzung, da bei Detektion eines P1-Segmentes per definitionem kein kEVT vorliegt, und weil durch den Oszillationstest allein keine sichere Unterscheidung zwischen einem pEVT und kEVT möglich ist.

9.2 Vergleich der Prävalenz des EVT zwischen Migränepatienten und Kontrollprobanden

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Prävalenz, sowohl des pEVT als auch des kEVT zwischen Patienten mit MMA, MOA und gesunden Kontrollprobanden festgestellt werden. Obwohl frühere Studien auf eine erhöhte Prävalenz der anatomischen Varianten des hinteren Anteils des CAW bei Migränepatienten hindeuten(81, 85-87, 89), findet sich in Studien, die explizit die Prävalenz des EVT bei Migränepatienten untersuchten, keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Normalbevölkerung(81, 87, 89). Insofern bestätigen die hier vorgelegten Ergebnisse bisherige Untersuchungen zu dieser Frage. Wie aus *Tabelle 7* deutlich wird, ist die Prävalenz des pEVT in dieser Studie höher als in anderen Studien, die anatomische Varianten des CAW bei Migränepatienten untersucht haben.

Tabelle 7: Prävalenz des EVT des CAW in der MMA-, MOA- und Kontrollgruppe im Vergleich zur publizierten Literatur. MMA- Migräne mit Aura, MOA- Migräne ohne Aura, PCA- Arteria cerebri posterior, PCoA- Arteria communicans posterior, pEVT- partieller embryonaler Versorgungstyp, kEVT- kompletter embryonaler Versorgungstyp

Autor (Jahr)	Methode	Variante	Definitionskriterien	MMA	MOA	Kontrollen	p-Wert
Eigene Daten (2020)	TCCS	pEVT	Oszillationskriterium	41,1% (n = 37)	40,4% (n = 21)	49% (n = 24)	0,61
		kEVT	Fehlende Darstellbarkeit des PCA- P1- Segments und Oszillationskriterium	6,7% (n = 6)	1,9% (n=1)	2% (n=1)	0,27
Cucchiara (2013) (81)	TOF-MRA	pEVT	PCA wird von der ipsilateralen ICA über PCoA versorgt	30% (n = 17)	26% (n = 16)	34% (n=18)	0,45
		kEVT	Fehlen des PCA- P1 Segments. PCA wird von der ipsilateralen ICA über PcoA versorgt	9% (n = 5)	13% (n = 8)	4% (n = 2)	0,12
Bugnicourt (2009) (87)	TOF-MRA	kEVT	Versorgung der PCA über die PCoA der ipsilateralen ICA	6,4% (n = 3)		14,3% (n = 11)	0,26
Hamming (2019) (89)	CTA	EVT (kEVT und/oder pEVT)	Durchmesser PCoA um 1/3 größer als D. PCA-P1	21% (n = 6)	22% (n = 5)	29% (n = 173)	-

Allerdings finden sich in der Literatur zur Häufigkeit des EVT bei Gesunden ebenfalls heterogene Angaben: So schwankt die Prävalenz des pEVT in anatomischen Studien zwischen 15 - 27% (11 - 18% unilateral, 4 - 9% bilateral)(67, 74). Mittels TOF-MRA-Studie fanden Krabbe-Hartkamp et al. einen EVT (pEVT und/oder kEVT) bei 25% (unilateral), bzw. 7% (bilateral) der Probanden(68). Diese Ergebnisse wurden in einer späteren Arbeit mit derselben Methode bestätigt (EVT: 26% unilateral und 4% bilateral)(94). CTA basiert wurden aber auch deutlich niedrigere Prävalenzen des pEVT (7% unilateral, 2,5 % bilateral) und kEVT (uni- oder bilateral 1,25%) beschrieben und in vergleichbarer Häufigkeit bestätigt (pEVT uni- und bilateral in 3,6% bzw. 0,4%, kEVT in 10,4% bzw. 2,4%)(70, 78). In der bisher einzig publizierten, TCCS-basierten Studie lag die Prävalenz

des EVT (pEVT und/ oder kEVT) hingegen bei 7%(95). Die Prävalenzen des EVT bei gesunden Probanden sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Prävalenz des EVT des CAW bei gesunden Probanden EVT- embryonaler Versorgungstyp, pEVT- partieller embryonaler Versorgungstyp, kEVT- kompletter embryonaler Versorgungstyp, CAW- Circulus arteriosus Willisi, CTA- computertomographische Angiographie, TOF-MRA- Time-of-flight- Magnetresonanztomographie

Autor (Jahr)	Methode	Variante	Prävalenz
Alpers (1959)(67)	Anatomische Studie	pEVT	15% (11% uni-, 14% bilateral)
Krabbe-Hartkamp et al. (1998)(68)	TOF-MRA	EVT (pEVT und/oder kEVT)	32% (25% uni-, 7% bilateral)
Jongen et al. (2004) (94)	TOF-MRA	EVT (pEVT und/oder kEVT)	30% (26% uni-, 4%bilateral)
Klimek- Piotrkowska et al. (2013)(78)	CTA	pEVT	4% (3,6% uni-, 0,4% bilateral)
		kEVT	12,8% (10.4% uni-, 2,4% bilateral)
Li et al. (2011)(70)	CTA	pEVT	9,5% (7% uni-, 2,5% bilateral)
		kEVT	1,25% (uni- und bilateral)

Möglicherweise können die abweichende Prävalenzangaben des EVT durch 1) uneinheitliche Definitionskriterien des EVT, 2) Variierender angiographischer Verfahren und 3) epidemiologische Unterschiede im untersuchten Probandenkollektiv erklärt werden:

Definitionskriterien des EVT

Im Falle des kEVT finden sich einheitliche Definitionskriterien in der Literatur: So wird er über eine vollständige Aplasie des P1-Segmentes mit ausschließlicher Versorgung der PCA aus der ipsilateralen ICA definiert. Korrespondierend zu den einheitlichen Definitionskriterien fanden sich keine wesentlichen Abweichungen der kEVT-Prävalenz zwischen Vergleichsstudien(68, 70, 78, 81, 87). Allerdings ist aufgrund der Seltenheit dieser Variante zu beachten, dass die absolute Anzahl der untersuchten Probanden

gering ist (siehe *Tabelle 7*). Darüber hinaus ist der Nachweis einer PCA-P1-Aplasie vom Auflösungsverfahren der verwendeten Methode abhängig (siehe unten).

Für den pEVT sind unterschiedliche Definitionskriterien verwendet worden: in den Studien von Krabbe- Hartkamp und Cucchiara et. al wurde das Vorliegen eines pEVT bestätigt, wenn die PCA hauptsächlich von der ipsilateralen ICA über PCoA versorgt wurde. Im Gegensatz dazu definierten Hamming et. al einen pEVT nur bei Dominanz des Gefäßdurchmessers der PCoA im Vgl. zum PCA-P1-Segment, wobei der Größenunterschied mindestens ein Drittel betragen musste. Diese vergleichsweise „strenger“ Definitionskriterien von Hamming et al. können so z.B. die etwas niedrigere Prävalenz des pEVT im Vergleich zu den Studien von Krabbe-Hartkamp und Cucchiara et al. erklären.

In der Studie von Li et al. beruht die Definition des pEVT auf der Identifizierung eines hypoplastischen PCA-P1-Segmentes anhand definierter Grenzwerte des Gefäßdurchmessers (hier $< 1,0\text{mm}$). Dieses „Cut-Off“-Prinzip beruht auf Erkenntnissen hämodynamischer Studien, die einen deutlichen Abfall des Blutvolumenflusses bei Unterschreiten eines kritischen Durchmessers beschreiben(70). Insofern wird von einem hypoplastischen PCA-P1-Segment gesprochen, weil das Gefäßlumen unterhalb des kritischen Schwellenwertes keine hämodynamisch bedeutsame Perfusion ermöglicht und somit keine suffiziente Funktion als Kollateralgefäß übernehmen kann(74). In der medizinischen Literatur sind die so festgelegten Grenzwerte für hypoplastische Gefäßsegmente der Hirnbasisarterien jedoch uneinheitlich und letztlich zu einem gewissen Anteil arbiträr festgelegt. Es ist gut nachzuvollziehen, dass die Nachweisrate hypoplastischer P1-Segmente und damit auch des pEVT nach dem Cut-Off-Prinzip unmittelbar vom gewählten Grenzwert und damit von der Auflösung und Messgenauigkeit der Methode (siehe unten) abhängig ist. Ferner ist zu erwähnen, dass in einigen Studien ein pEVT bei Vorliegen eines hypoplastischen P1-Segmentes angenommen wird, ohne die Hypoplasie eindeutig zu definieren(78, 94).

Angiographische Methodik

Abweichende Prävalenzen des EVT können möglicherweise auch durch variierende Methodik der Gefäßdarstellung erklärt werden. MR-angiographische Untersuchungen (TOF-MRA) geben so i.d.R. eine höhere Prävalenz des pEVT an, als das in CTA-Studien der Fall ist. Eine besondere Fehleranfälligkeit besitzt die TOF-MRA, die in zahlreichen Untersuchungen zur Anwendung kam(81, 85, 86). Diese Methode ist dadurch gekennzeichnet, dass die Darstellbarkeit einzelner Gefäße in erster Linie von deren Flussgeschwindigkeit abhängt und so, unterhalb eines gewissen Schwellenwertes, die Identifizierung von Gefäßen stark eingeschränkt, bzw. nicht mehr möglich ist(76). Dies betrifft aber nicht ausschließlich kleinere Gefäße, in denen das Blut per se langsamer fließt, sondern durchaus auch Gefäße mit einem größeren Lumen, die aufgrund der speziellen Hämodynamik mit einem niedrigen Perfusionsdruck nur langsam oder kaum perfundiert werden, wie es insbesondere für die Communicantes (PCoA, ACoA) zutrifft. Auch turbulente Flüsse der intrakraniellen Arterien können über Phasendispersion Signalabschwächungen in der TOF-MRA bedingen. Dadurch kann in der TOF-MRA fälschlicherweise eine Hypo- oder Aplasie eines Gefäßes vorgetäuscht werden(76). Es ist auch zu beachten, dass der Nachweis einer Aplasie des P1-Segmentes vom Auflösungsvermögen der verwendeten Methode abhängt. So stellt der kEVT in anatomischen Studien eine Seltenheit dar, da die PCA-P1 im Regelfall als kleine Gefäßbrücke nachweisbar ist(96). Somit kann die Verwendung von bildgebenden Verfahren mit niedriger Bildauflösung zu einer Überschätzung der Prävalenz des kEVT führen.

Die CTA ist der TOF-MRA in der Darstellbarkeit kaliberschwächerer bzw. Flussgeschwindigkeitseingeschränkter Gefäßsegmente überlegen. Die Grenze der Auflösbarkeit liegt bei einem Kaliber von etwa 0,7mm und reicht damit fast an die konventionelle Angiographie heran(97). Eine Fehlerquelle der CTA liegt in der Abhängigkeit von der Verteilung des intravenös verabreichten Kontrastmittelbolus im Körperkreislauf. Die Wahl des richtigen Zeitpunktes zwischen Kontrastmittelapplikation und Aufnahme ist dabei essentiell. Eine kardiale Insuffizienz kann beispielsweise zu einer veränderten (erhöhten) Dispersion des Kontrastmittels und zu einem verzögerten Anfluten in den intrakraniellen Arterien führen. Die Darstellbarkeit der Gefäße kann dadurch beeinträchtigt sein(78). Ein genereller Nachteil der CTA ist die Strahlenbelastung(77).

Epidemiologische Unterschiede der untersuchten Kohorten

In unserer Studie waren die Migränepatienten im Vergleich zu den Kontrollen durchschnittlich älter (Mittelwert: [MMA] 41 (\pm 12) Jahre; [MOA] 37 (\pm 12); [Kontrollen] 31 (\pm 12)). Darüber hinaus waren Frauen in den Migräne-Gruppen häufiger vertreten als in der Kontrollkohorte ([MMA] 89%; [MOA] 87%; [Kontrollen] 63%). Angesichts dieser Gruppenunterschiede führten wir eine für Alter und Geschlecht adjustierte logistische Regressionsanalyse durch, um den Einfluss einer Migräneerkrankung auf das Vorliegen eines EVT zu prüfen. Hier fanden wir keinen relevanten Einfluss von Alter, bzw. Geschlecht auf die Inzidenz des EVT. Nichtsdestotrotz stellt sich die Frage, ob epidemiologische Unterschiede, insbesondere hinsichtlich des Alters und der Geschlechtsverteilung, als Erklärung für abweichende Prävalenzen des EVT in Frage kommen.

Krabbe-Hartkamp et al. beschreiben altersabhängige Veränderungen der Anatomie des CAW, wie eine dilatative Arteriopathie einiger zerebraler Arterien insbesondere der ICA und BA als Folge einer verminderten Herzleistung und Wandelastizität(68). Ebenso beschrieben ist eine Abnahme des Durchmessers kleinerer Gefäße des CAW (PCoA, PCA, ACoA, ACA) mit Abnahme der BFG im Alter(68). Genauso konnten Zaninovich et al. CT-angiographisch eine Abnahme der Prävalenz des vollständigen CAW mit zunehmendem Alter feststellen(98), meist aufgrund einer fehlenden PCoA. Die Autoren vermuteten arteriosklerotische Verschlussprozesse als Erklärung der altersbezogenen Unterschiede(98). Jedoch konnte im Rahmen einer Subanalyse in der gleichen Studie kein Einfluss des Alters auf die Häufigkeit eines fehlenden PCA-P1-Segmentes festgestellt werden(98). Genauso konnten El-Barhoun et al. für die beidseitige Aplasie der PCoA nicht jedoch für den pEVT und kEVT eine Assoziation mit dem Alter zeigen(99).

Es ist wichtig zu betonen, dass die von Krabbe-Hartkamp et al. beschriebenen altersabhängigen Gefäßveränderungen des CAW über einen Vergleich von zwei Gruppen mit einem Altersunterschied von 35 - 68 Jahren beobachtet wurden(68). Die Studien von Zaninovich und El-Barhoun et al. führten die Analysen jeweils zwischen drei prädefinierten Altersgruppen durch (18 - 39,9 Jahre, 40 - 69,9 Jahre und > 70 Jahre, bzw. 18 - 40 Jahre, 41 - 60 Jahre und > 60 Jahre)(98, 99). Um den tatsächlichen Einfluss des Alters auf die Prävalenz des EVT zu beurteilen, wäre jedoch methodisch eine longitudinale Untersuchung desselben Kollektivs notwendig, die nicht existiert.

Es ist davon auszugehen, dass der Altersunterschied zwischen den Migränepatienten und Kontrollen in unserer Studie zu keiner relevanten Beeinflussung der Prävalenz des EVT geführt hat, da alle Kohorten relativ jung waren, arteriosklerotische Wandveränderungen dadurch per se unwahrscheinlich sind, und zudem extrakraniell mittels Duplexsonographie ausgeschlossen wurden.

Die Altersverteilung in unseren Kohorten ist zudem vergleichbar zu der in den meisten anderen Studien, in denen die Prävalenz des EVT bei MMA und MOA im Vergleich zu Gesunden untersucht wurde (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Altersverteilung von Migränepatienten mit (MMA) und ohne (MOA) Aura sowie Kontrollen in verschiedenen Studien zur Prävalenz des EVT.

Autor	Jahr	Mittleres Alter (Standardabweichung)- Vergleichsgruppen		
		MMA	MOA	Kontrollen
Eigene Daten	2020	41 (\pm 12)	37 (\pm 12)	31 (\pm 12)
Cucchiara(81)	2013	34 (\pm 7)	34 (\pm 7)	32 (\pm 6)
Bugnicourt(87)	2009	36 (\pm 13)		40 (\pm 15)
Hamming(89)	2019	58 (\pm 8)	64 (\pm 13)	67 (\pm 13)

Geschlechtsbezogene Unterschiede der Prävalenz des EVT sind nicht bekannt. Aplasien und Hypoplasien im hinteren Anteil des CAW kommen bei beiden Geschlechtern gleich häufig vor(78) und auch bei sonstigen Varianten des CAW gibt es keine Unterschiede(70). Lediglich in einer Arbeit ist ein größerer Gefäßdurchmesser der P1-PCA bei Männern und der PCoA bei Frauen beschrieben worden(68).

Da die Prävalenz der Migräne bei Frauen in etwa doppelt so hoch ist, waren Frauen in den Migräne-Gruppen unserer Studie etwas häufiger vertreten als unter den Kontrollprobanden (MMA: 89%, MOA: 87%, Kontrolle: 63%) - die logistische Regressionsanalyse konnte jedoch keinen relevanten Effekt des Geschlechts auf die Prävalenz des EVT nachweisen.

9.3 Zusammenhang zwischen MMA und EVT des CAW

In zahlreichen Studien wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen anatomischen Variationen des CAW und der Migräne untersucht(80, 81, 85-87). Eine Meta-Analyse von

4 Studien mit insgesamt 807 Patienten beschreibt ein gehäuftes Vorkommen anatomischer Varianten im hinteren Teil des CAW bei Migränepatienten in den meisten Untersuchungen (OR = 2.60, 95% CI 1.79 – 3.76, $p < 0.00001$)(85). Valide Zahlen speziell zur Prävalenz des EVT bei Patienten mit Migräne im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung fehlten bisher allerdings weitgehend. Diese Frage sollte anhand der vorliegenden Arbeit beantwortet werden. Entgegen der Hypothese eines möglichen Zusammenhangs zwischen der MMA und dem EVT konnte keine signifikanten Unterschiede der Prävalenz eines EVT zwischen den Kohorten MMA, MOA und Kontrollen festgestellt werden. In einzelnen kleineren MR- und CT-angiographischen Studien wurde bereits früher keine Häufung des EVT bei MMA gefunden (siehe *Tabelle 7*)(81, 87, 89).

Die individuelle Anatomie des CAW könnte aus verschiedenen Gründen von Interesse sein: Migränepatienten mit Auren weisen ein leicht erhöhtes Risiko für ischämische Infarkte im PCA-Stromgebiet auf und zeigen dort gehäuft asymptomatische Läsionen der weißen Substanz(100). Ein unvollständiger CAW mit kompromittierter Hämodynamik bzw. eingeschränkten Möglichkeiten zur Kollateralisierung könnte Durchblutungsstörungen im PCA-Strombahngebiet ggf. begünstigen(89). Ein erhöhtes Schlaganfallrisiko durch das Vorhandensein eines EVT ist allerdings nicht belegt(101, 102). Ebenso konnte bei Patienten mit unilateralem EVT und PCA-Infarkt keine Korrelation zur Seite des Infarktes festgestellt werden(103).

Patienten mit MMA haben fast immer auch visuelle Auren - als ihr Entstehungsort gilt heute der visuelle Kortex, der wiederum von Gefäßen der hinteren Strombahn versorgt wird. Eine Vermutung ist, dass anatomische Variationen des CAW zu einer Veränderung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) führen könnten, so dass im Falle eines gesteigerten metabolischen Bedarfs wie bei der Migräne, kein ausreichender regionaler Anstieg der Perfusion erfolgen könnte(81). Relative Ischämien könnten die Entstehung einer CSD begünstigen, die das elektrophysiologische Korrelat der Migräneaura darstellt(104). So konnte in MRT-basierten Perfusionsuntersuchungen (pseudocontinuous arterial spin labeling pCASL) tatsächlich ein geringerer rCBF auf der kontralateralen Seite zum EVT festgestellt werden(81, 105). Die Reliabilität der eigenen Ergebnisse wurde allerdings von den Autoren der Studie selbst angezweifelt, die technisch bedingte Artefakte nicht ausschließen konnten(105). Dazu würde passen, dass auch andere Untersuchungen keinen Einfluss eines EVT auf den rCBF im PCA-

Territorium finden konnten(106). Beim Vergleich der Mittelwerte der Blutflussgeschwindigkeiten im P2-Segment der PCA im Rahmen unserer Studie beim Probandenkollektiv mit unilateralem EVT, wurden ebenfalls sehr ähnliche Werte ermittelt (EVT: $61,7\text{cm/s} \pm 10$, Normaltyp: $57,4\text{cm/s} \pm 13$). Die Bedeutung einer regionalen relativen Hypoperfusion als Trigger der CSD bleibt somit sehr fraglich zumal zahlreiche andere prädisponierende Faktoren und Mechanismen bei der Entstehung der CSD eine Rolle spielen werden(54, 107).

Borgdorf et. al beschreiben in ihrer Arbeit eine weitere Theorie, die einen möglichen Zusammenhang zwischen anatomischen Variationen des CAW und der Migräne herstellt: So könnten Kollateralflüsse über hypoplastische Anteile des CAW, ausgelöst durch temporäre Einengung der extrakraniellen Arterien (etwa im Rahmen einer Kopfdrehung), zu erhöhten Flussgeschwindigkeiten mit Scherbelastungen führen(84). Die Erhöhung der Scherkraft könnte unter bestimmten Rahmenbedingungen (sog. Migränetrigger wie Stress, morgendliches Erwachen, hormonelle Umstellung, u.a.) eine Aktivierung von Thrombozyten induzieren, die über eine Freisetzung von Serotonin Vasokonstriktion vermittelt – ein potentieller Auslöser von CSD mit Migräneaura. Allerdings ist eine Hypoperfusion der hinteren Strombahn durch Kompression der VA bei Kopfdrehung nur im Falle einer gleichzeitigen kontralateralen Hypoplasie der VA denkbar und selbst dann aufgrund der Stärke der arteriellen Gefäßwand nicht zu erwarten. Darüber hinaus ist die ipsilaterale PCoA bei VA-Hypoplasie meist kräftig angelegt, sodass in diesen Fällen nicht per se von einer erhöhten Scherbelastung für Thrombozyten auszugehen ist(108).

9.4 TCCS- Methodische Limitationen

Die TCCS, welche in dieser Studie zur Identifizierung des EVT verwendet wurde, ist durch verschiedene methodische Limitationen gekennzeichnet. Es kann ein insuffizientes transtemporales Schallfenster vorliegen, welches die Darstellbarkeit der Gefäße einschränkt oder gänzlich verhindert. Eine relevante knöcherne Verdickung der Temporalschuppe ist jedoch typischerweise im höheren Alter besonders bei Frauen zu beobachten(90). In 20% der Fälle wurde bei Schlaganfallpatienten (medianes Alter: 62.9 ± 13.7) ein unzureichendes Knochenfenster gefunden(109). In der Altersgruppe der von uns untersuchten Patienten und Kontrollen spielt ein insuffizientes Schallfenster jedoch nur sehr selten eine Rolle.

Eine weitere wichtige Fehlerquelle liegt im unterschiedlichen Winkel zwischen der Richtung des US-Strahls und dem Gefäßverlauf, dem sog. Beschallungswinkel. Dieser hängt sowohl von der Sondenposition als auch von der Gefäßanatomie ab. Ohne eine sog. Winkelkorrektur ist die Messung der BFG im Gefäß nur fehlerfrei, wenn der Beschallungswinkel 0° beträgt. Kleine Beschallungswinkel führen nur zu geringen Messfehlern, die aber bei zunehmender Abweichung des US-Strahls von der Blutflussrichtung überproportional zunehmen, da die Dopplereffektverschiebung und damit die BFG von der Cosinus-Funktion des Beschallungswinkels abhängt. Theoretisch kann durch die Hinzunahme einer sog. Winkelkorrektur der Messfehler bis zu einem bestimmten Beschallungswinkel korrigiert werden. Die korrekte Winkelkorrektur wiederum hängt von einem langen geraden Gefäßverlauf ab, der im Bereich der Hirnbasisarterien kaum vorkommt, a. e. noch im M1-Segment der MCA und im distalen P2-Segment der PCA. Diese Fehlerquelle ist wahrscheinlich ein Grund, dass in unserer Arbeit die Hinzunahme von Flussgeschwindigkeiten im PCA-P1 und -P2-Segment als Kriterium zur Identifizierung des EVT zu einer Abnahme der diagnostischen Genauigkeit führte im Vergleich zur alleinigen Anwendung des Oszillationstests. Durch die Beurteilung eines EVT allein durch den Oszillationstest spielt das Problem der Winkelkorrektur in unserer Arbeit keine Rolle.

Bei der Identifikation der PCA im TCCS ist auch eine Verwechslung mit der A. superior cerebelli (SCA) möglich, die anatomisch eng benachbart nur wenige Millimeter weiter kaudal einen sehr ähnlichen anatomischen Verlauf aufweist(110). Infolgedessen könnte ein Fehlen des PCA-P1-Segmentes und damit ein EVT übersehen werden. Die Qualität der TCCS hängt somit von der Erfahrung des Untersuchers ab. Dies gilt besonders für die richtige Durchführung und Interpretation des Oszillationstests. Beim „blinden“ manuellen Oszillieren der ICA und VA kann natürlich das Gefäß verfehlt oder nicht optimal getroffen werden, was zu Fehlinterpretationen führen kann. Zudem kann insbesondere bei jungen gefäßgesunden Personen der Oszillationseffekt sehr ausgeprägt sein. So kann beispielsweise bei der Oszillation einer VA bei kEVT das Signal auch über die kontralaterale Seite fortgeleitet werden und zu einem Durchschlagphänomen in der P2-PCA führen.

9.5 Zusammenfassung

Die TCCS ist eine in der neurovaskulären Diagnostik unverzichtbare nichtinvasive Methode zur Beurteilung der intrakraniellen Hämodynamik. Domänen der TCCS sind die Beurteilung intrakranieller Stenosen und Verschlüsse sowie von Kollateralkreisläufen bei extrakraniellen stenookklusiven Prozessen. Mit der Validierung eines sog. Oszillationstests konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass sich die TCCS zudem sehr gut zur Identifizierung sowohl eines pEVT als auch kEVT eignet. Die Spezifität der Methode erscheint hervorragend bei gleichzeitig guter Sensitivität im Vergleich zur CTA. Das Spektrum der klinischen Anwendungsmöglichkeiten der TCCS wird dadurch erweitert. Die zuverlässige Beurteilung eines EVT ist z.B. im Hinblick auf die Ätiologie eines Schlaganfalls im PCA-Territorium von hoher Relevanz.

Bisher kontrovers diskutiert und aufgrund unzureichender und z.T. widersprüchlicher Datenlage nicht abschließend geklärt war die Frage, inwieweit ein EVT eine Rolle bei der Migräne spielt und hier insbesondere im Zusammenhang mit der visuellen Aura. In unserer, bis dahin größten Arbeit, die zwischen MMA, MOA und gesunden Kontrollen differenziert, konnte keine Häufung des EVT in einer der Gruppen festgestellt werden. Eine Besonderheit der hier vorgelegten Arbeit ist zudem die zusätzliche Unterscheidung zwischen dem häufigeren pEVT und dem seltenen kEVT. Die Ergebnisse unterschieden sich dabei nicht zwischen diesen beiden Typen. Somit liefert die Arbeit ein starkes Gegenargument in Bezug auf die Hypothese, dass die individuelle Anatomie des CAW und insbesondere ein EVT die Entstehung einer visuellen Aura begünstigen könnte, indem beispielsweise durch Veränderungen des rCBF die Auslösung einer CSD getriggert werden könnte. Weitere Arbeiten mit möglichst hohen Fallzahlen an Migränepatienten wären wünschenswert, um die hier gewonnenen Erkenntnisse zu untermauern.

10 Literaturverzeichnis

1. Stovner LJ, Hagen K. Prevalence, burden, and cost of headache disorders. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(3):281-5.
2. Diener HC, Limmroth V. [Migraine therapy]. *Internist (Berl)*. 2005;46(10):1087-95.
3. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia*. 1992;12(4):221-8; discussion 186.
4. Kirchmann M. Migraine with aura: new understanding from clinical epidemiologic studies. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(3):286-93.
5. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30(5):599-609.
6. Beltramone M, Donnet A. Status migrainosus and migraine aura status in a French tertiary-care center: An 11-year retrospective analysis. *Cephalalgia*. 2014;34(8):633-7.
7. Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain*. 2011;12(2):115-25.
8. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009;72(21):1864-71.
9. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005;64(4):614-20.
10. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010;123(7):612-24.
11. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553-622.
12. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jennum P, Jordanova A, Jonsson L, Karampampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig

- M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehofer B, Simon R, Steinhausen HC, Stovner LJ, Vallat JM, Van den Bergh P, van Os J, Vos P, Xu W, Wittchen HU, Jonsson B, Olesen J, Group CD. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(10):718-79.
13. Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):10.
 14. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
 15. Pavlovic JM, Buse DC, Sollars CM, Haut S, Lipton RB. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache*. 2014;54(10):1670-9.
 16. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007;27(5):394-402.
 17. Becker WJ. The premonitory phase of migraine and migraine management. *Cephalalgia*. 2013;33(13):1117-21.
 18. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*. 2004;44(9):865-72.
 19. Viana M, Sances G, Linde M, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, Terrazzino S, Nappi G, Goadsby PJ, Tassorelli C. Clinical features of migraine aura: Results from a prospective diary-aided study. *Cephalalgia*. 2017;37(10):979-89.
 20. Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. *Neurologist*. 2007;13(3):118-25.
 21. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, Group AA. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
 22. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(4):333-45.
 23. Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, Kallela M, Kaprio J, Svensson DA, Nyholt DR, Martin NG, MacGregor AJ, Cherkas LF, Boomsma DI, Palotie A. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res*. 2003;6(5):422-31.
 24. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, Farh KH, Cuenca-Leon E, Muona M, Furlotte NA, Kurth T, Ingason A, McMahon G, Ligthart L,

- Terwindt GM, Kallela M, Freilinger TM, Ran C, Gordon SG, Stam AH, Steinberg S, Borck G, Koironen M, Quayle L, Adams HH, Lehtimäki T, Sarin AP, Wedenoja J, Hinds DA, Buring JE, Schurks M, Ridker PM, Hrafnisdóttir MG, Stefansson H, Ring SM, Hottenga JJ, Penninx BW, Farkkila M, Artto V, Kaunisto M, Vepsäläinen S, Malik R, Heath AC, Madden PA, Martin NG, Montgomery GW, Kurki MI, Kals M, Magi R, Parn K, Hamalainen E, Huang H, Byrnes AE, Franke L, Huang J, Stergiakouli E, Lee PH, Sandor C, Webber C, Cader Z, Müller-Myhsok B, Schreiber S, Meitinger T, Eriksson JG, Salomaa V, Heikkilä K, Loehrer E, Uitterlinden AG, Hofman A, van Duijn CM, Cherkas L, Pedersen LM, Stubhaug A, Nielsen CS, Mannikko M, Mihailov E, Milani L, Gobel H, Esserlind AL, Christensen AF, Hansen TF, Werge T, International Headache Genetics C, Kaprio J, Aromaa AJ, Raitakari O, Ikram MA, Spector T, Jarvelin MR, Metspalu A, Kubisch C, Strachan DP, Ferrari MD, Belin AC, Dichgans M, Wessman M, van den Maagdenberg AM, Zwart JA, Boomsma DI, Smith GD, Stefansson K, Eriksson N, Daly MJ, Neale BM, Olesen J, Chasman DI, Nyholt DR, Palotie A. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet.* 2016;48(8):856-66.
25. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ.* 1995;311(7004):541-4.
26. Thomsen LL, Kirchmann M, Björnsson A, Stefansson H, Jensen RM, Fasquel AC, Petursson H, Stefansson M, Frigge ML, Kong A, Gulcher J, Stefansson K, Olesen J. The genetic spectrum of a population-based sample of familial hemiplegic migraine. *Brain.* 2007;130(Pt 2):346-56.
27. Gervil M, Ulrich V, Kaprio J, Olesen J, Russell MB. The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology.* 1999;53(5):995-9.
28. Edvinsson L. Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches. *Cephalalgia.* 2011;31(6):737-47.
29. Goadsby PJ, Knight YE, Hoskin KL. Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat. *Pain.* 1997;73(1):23-8.
30. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):174-82.

31. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016;139(Pt 7):1987-93.
32. Coppola G, Di Renzo A, Tinelli E, Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Parisi V, Serrao M, Schoenen J, Pierelli F. Thalamo-cortical network activity during spontaneous migraine attacks. *Neurology*. 2016;87(20):2154-60.
33. Nosedà R, Bernstein CA, Nir RR, Lee AJ, Fulton AB, Bertisch SM, Hovaguimian A, Cestari DM, Saavedra-Walker R, Borsook D, Doran BL, Buettner C, Burstein R. Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways. *Brain*. 2016;139(Pt 7):1971-86.
34. Amin FM, Hougaard A, Magon S, Asghar MS, Ahmad NN, Rostrup E, Sprenger T, Ashina M. Change in brain network connectivity during PACAP38-induced migraine attacks: A resting-state functional MRI study. *Neurology*. 2016;86(2):180-7.
35. Nichols FT, 3rd, Mawad M, Mohr JP, Stein B, Hilal S, Michelsen WJ. Focal headache during balloon inflation in the internal carotid and middle cerebral arteries. *Stroke*. 1990;21(4):555-9.
36. Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet*. 1991;338(8758):13-7.
37. Wolff HG, Tunis MM, Goodell H. Studies on headache; evidence of damage and changes in pain sensitivity in subjects with vascular headaches of the migraine type. *AMA Arch Intern Med*. 1953;92(4):478-84.
38. Levy D, Burstein R. The vascular theory of migraine: leave it or love it? *Ann Neurol*. 2011;69(4):600-1.
39. Moskowitz MA, Buzzi MG. Neuroeffector functions of sensory fibres: implications for headache mechanisms and drug actions. *J Neurol*. 1991;238 Suppl 1:S18-22.
40. Villalon CM, Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacol Ther*. 2009;124(3):309-23.
41. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology*. 2005;64(10 Suppl 2):S9-15.
42. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988;23(2):193-6.

43. Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, Gallai V. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology*. 2001;57(1):132-4.
44. Cernuda-Morollon E, Larrosa D, Ramon C, Vega J, Martinez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013;81(14):1191-6.
45. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(1):54-61.
46. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):338-50.
47. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123-32.
48. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Palmer K, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026-37.
49. Garland SG, Smith SM, Gums JG. Erenumab: A First-in-Class Monoclonal Antibody for Migraine Prevention. *Ann Pharmacother*. 2019;53(9):933-9.
50. Henson B, Hollingsworth H, Nevois E, Herndon C. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Antagonists and Their Use in Migraines. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2019:1-10.
51. Lamb YN. Galcanezumab: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(16):1769-75.
52. Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Fremanezumab as a preventive treatment for episodic and chronic migraine. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(8):719-28.
53. Hadjikhani N, Vincent M. Neuroimaging clues of migraine aura. *J Headache Pain*. 2019;20(1):32.
54. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(11):637-44.
55. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:365-91.
56. Zhou N, Rungta RL, Malik A, Han H, Wu DC, MacVicar BA. Regenerative glutamate release by presynaptic NMDA receptors contributes to spreading depression. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(10):1582-94.

57. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994;117 (Pt 1):199-210.
58. Lauritzen M. Long-lasting reduction of cortical blood flow of the brain after spreading depression with preserved autoregulation and impaired CO₂ response. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1984;4(4):546-54.
59. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(1):17-35.
60. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med*. 2011;17(4):439-47.
61. Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol*. 2011;69(5):855-65.
62. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8(2):136-42.
63. Largo C, Ibarz JM, Herreras O. Effects of the gliotoxin fluorocitrate on spreading depression and glial membrane potential in rat brain in situ. *J Neurophysiol*. 1997;78(1):295-307.
64. O'Connor JP. Thomas Willis and the background to *Cerebri Anatome*. *J R Soc Med*. 2003;96(3):139-43.
65. Rosner J, Lui F. Neuroanatomy, Circle of Willis. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2019.
66. Kapoor K, Singh B, Dewan LI. Variations in the configuration of the circle of Willis. *Anat Sci Int*. 2008;83(2):96-106.
67. Alpers BJ, Berry RG, Paddison RM. Anatomical studies of the circle of Willis in normal brain. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1959;81(4):409-18.
68. Krabbe-Hartkamp MJ, van der Grond J, de Leeuw FE, de Groot JC, Algra A, Hillen B, Breteler MM, Mali WP. Circle of Willis: morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms. *Radiology*. 1998;207(1):103-11.
69. Hartkamp MJ, van Der Grond J, van Everdingen KJ, Hillen B, Mali WP. Circle of Willis collateral flow investigated by magnetic resonance angiography. *Stroke*. 1999;30(12):2671-8.

70. Li Q, Li J, Lv F, Li K, Luo T, Xie P. A multidetector CT angiography study of variations in the circle of Willis in a Chinese population. *J Clin Neurosci.* 2011;18(3):379-83.
71. Yasargil M. *Microneurosurgery, Volume I: Microsurgical Anatomy of the Basal Cisterns and Vessels of the Brain, Diagnostic Studies, General Operative Techniques and Pathological Considerations of the Intracranial Aneurysms*: Thieme; 1984.
72. De Silva KR, Silva R, Gunasekera WS, Jayasekera RW. Prevalence of typical circle of Willis and the variation in the anterior communicating artery: A study of a Sri Lankan population. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009;12(3):157-61.
73. Gunnal SA, Farooqui MS, Wabale RN. Study of Posterior Cerebral Artery in Human Cadaveric Brain. *Anat Res Int.* 2015;2015:681903.
74. van Raamt AF, Mali WP, van Laar PJ, van der Graaf Y. The fetal variant of the circle of Willis and its influence on the cerebral collateral circulation. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(4):217-24.
75. Van Overbeeke JJ, Hillen B, Tulleken CA. A comparative study of the circle of Willis in fetal and adult life. The configuration of the posterior bifurcation of the posterior communicating artery. *J Anat.* 1991;176:45-54.
76. Pandey S, Hakky M, Kwak E, Jara H, Geyer CA, Erbay SH. Application of basic principles of physics to head and neck MR angiography: troubleshooting for artifacts. *Radiographics.* 2013;33(3):E113-23.
77. Han A, Yoon DY, Chang SK, Lim KJ, Cho BM, Shin YC, Kim SS, Kim KH. Accuracy of CT angiography in the assessment of the circle of Willis: comparison of volume-rendered images and digital subtraction angiography. *Acta Radiol.* 2011;52(8):889-93.
78. Klimek-Piotrowska W, Kopec M, Kochana M, Krzyzewski RM, Tomaszewski KA, Brzegowy P, Walocha J. Configurations of the circle of Willis: a computed tomography angiography based study on a Polish population. *Folia Morphol (Warsz).* 2013;72(4):293-9.
79. Hoksbergen AW, Legemate DA, Ubbink DT, Jacobs MJ. Collateral variations in circle of willis in atherosclerotic population assessed by means of transcranial color-coded duplex ultrasonography. *Stroke.* 2000;31(7):1656-60.
80. Cucchiara B, Detre J. Migraine and circle of Willis anomalies. *Med Hypotheses.* 2008;70(4):860-5.

81. Cucchiara B, Wolf RL, Nagae L, Zhang Q, Kasner S, Datta R, Aguirre GK, Detre JA. Migraine with aura is associated with an incomplete circle of willis: results of a prospective observational study. *PLoS One*. 2013;8(7):e71007.
82. Laurell K, Artto V, Bendtsen L, Hagen K, Kallela M, Meyer EL, Putaala J, Tronvik E, Zwart JA, Linde M. Migrainous infarction: a Nordic multicenter study. *Eur J Neurol*. 2011;18(10):1220-6.
83. Sochurkova D, Moreau T, Lemesle M, Menassa M, Giroud M, Dumas R. Migraine history and migraine-induced stroke in the Dijon stroke registry. *Neuroepidemiology*. 1999;18(2):85-91.
84. Borgdorff P, Tangelder GJ. Migraine: possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release. *Headache*. 2012;52(8):1298-318.
85. Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Vikse J, Tomaszewski KA, Walocha JA. Association of migraine headaches with anatomical variations of the Circle of Willis: Evidence from a meta-analysis. *Neurol Neurochir Pol*. 2015;49(4):272-7.
86. Cavestro C, Richetta L, L'Episcopo M R, Pedemonte E, Duca S, Di Pietrantonj C. Anatomical variants of the circle of willis and brain lesions in migraineurs. *Can J Neurol Sci*. 2011;38(3):494-9.
87. Bugnicourt JM, Garcia PY, Peltier J, Bonnaire B, Picard C, Godefroy O. Incomplete posterior circle of willis: a risk factor for migraine? *Headache*. 2009;49(6):879-86.
88. Ezzatian-Ahar S, Amin FM, Obaid HG, Arnglim N, Hougaard A, Larsson HB, Ashina M. Migraine without aura is not associated with incomplete circle of Willis: a case-control study using high-resolution magnetic resonance angiography. *J Headache Pain*. 2014;15:27.
89. Hamming AM, van Walderveen MAA, Mulder IA, van der Schaaf IC, Kappelle LJ, Velthuis BK, Ferrari MD, Terwindt GM, Visser MC, Schonewille W, Algra A, Wermer MJH, Dutch acute Stroke Study i. Circle of Willis variations in migraine patients with ischemic stroke. *Brain Behav*. 2019;9(3):e01223.
90. Valdueza J, Schreiber S, Roehl J-E, Connolly F, R. K. *Neurosonology and Neuroimaging of Stroke*: Thieme; 2017.
91. Itoh T, Matsumoto M, Handa N, Maeda H, Hougaku H, Hashimoto H, Etani H, Tsukamoto Y, Kamada T. Rate of successful recording of blood flow signals in the middle cerebral artery using transcranial Doppler sonography. *Stroke*. 1993;24(8):1192-5.

92. van der Lugt A, Buter TC, Govaere F, Siepman DA, Tanghe HL, Dippel DW. Accuracy of CT angiography in the assessment of a fetal origin of the posterior cerebral artery. *Eur Radiol.* 2004;14(9):1627-33.
93. Lee W. General principles of carotid Doppler ultrasonography. *Ultrasonography.* 2014;33(1):11-7.
94. Jongen JC, Franke CL, Ramos LM, Wilmink JT, van Gijn J. Direction of flow in posterior communicating artery on magnetic resonance angiography in patients with occipital lobe infarcts. *Stroke.* 2004;35(1):104-8.
95. Hoksbergen AW, Fulesdi B, Legemate DA, Csiba L. Collateral configuration of the circle of Willis: transcranial color-coded duplex ultrasonography and comparison with postmortem anatomy. *Stroke.* 2000;31(6):1346-51.
96. Saeki N, Rhoton AL, Jr. Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and the posterior circle of Willis. *J Neurosurg.* 1977;46(5):563-78.
97. Villablanca JP, Rodriguez FJ, Stockman T, Dahliwal S, Omura M, Hazany S, Sayre J. MDCT angiography for detection and quantification of small intracranial arteries: comparison with conventional catheter angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(2):593-602.
98. Zaninovich OA, Ramey WL, Walter CM, Dumont TM. Completion of the Circle of Willis Varies by Gender, Age, and Indication for Computed Tomography Angiography. *World Neurosurg.* 2017;106:953-63.
99. El-Barhoun EN, Gledhill SR, Pitman AG. Circle of Willis artery diameters on MR angiography: an Australian reference database. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2009;53(3):248-60.
100. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia.* 2010;30(2):129-36.
101. de Monye C, Dippel DW, Siepman TA, Dijkshoorn ML, Tanghe HL, van der Lugt A. Is a fetal origin of the posterior cerebral artery a risk factor for TIA or ischemic stroke? A study with 16-multidetector-row CT angiography. *J Neurol.* 2008;255(2):239-45.
102. van der Grond J, van Raamt AF, van der Graaf Y, Mali WP, Bisschops RH. A fetal circle of Willis is associated with a decreased deep white matter lesion load. *Neurology.* 2004;63(8):1452-6.

103. Shaban A, Albright KC, Boehme AK, Martin-Schild S. Circle of Willis Variants: Fetal PCA. *Stroke Res Treat.* 2013;2013:105937.
104. Charles A, Brennan K. Cortical spreading depression-new insights and persistent questions. *Cephalalgia.* 2009;29(10):1115-24.
105. Barkeij Wolf JJH, Foster-Dingley JC, Moonen JEF, van Osch MJP, de Craen AJM, de Ruijter W, van der Mast RC, van der Grond J. Unilateral fetal-type circle of Willis anatomy causes right-left asymmetry in cerebral blood flow with pseudo-continuous arterial spin labeling: A limitation of arterial spin labeling-based cerebral blood flow measurements? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(9):1570-8.
106. Zarrinkoob L, Ambarki K, Wahlin A, Birgander R, Eklund A, Malm J. Blood flow distribution in cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(4):648-54.
107. Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, Stein T, Eikermann-Haerter K, Liu C, Wang Y, Frosch MP, Waeber C, Ayata C, Moskowitz MA. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol.* 2010;67(2):221-9.
108. Gaigalaite V, Dementaviciene J, Vilimas A, Kalibatiene D. Association between the posterior part of the circle of Willis and the vertebral artery hypoplasia. *PLoS One.* 2019;14(9):e0213226.
109. Seidel G, Kaps M, Gerriets T. Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients. *Stroke.* 1995;26(11):2061-6.
110. Pade O, Schreiber SJ, Eggers J, Valdueza J. Superior cerebellar artery - a potential pitfall in transcranial posterior cerebral artery insonation. *Ultraschall Med.* 2010;31(4):401-4.

11 Anhang

11.1 Patientenfragebogen



Neurologische Klinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres
Campus Charité Mitte und Campus Rudolf Virchow Klinikum

**Patientenfragebogen: Häufigkeit des embryonalen Versorgungstyps
zerebraler Gefäße bei Migräne-Patienten mit visuellen Auren**

<p><u>Datum:</u></p> <p><u>Name, Vorname:</u></p> <p><u>Geburtsdatum:</u></p>

1. Allgemeine Angaben zur Krankungsvorgeschichte

- Welche Vorerkrankungen sind bei Ihnen bekannt? Bitte geben Sie jeweils das Jahr der Diagnosestellung an.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

- Wurden an Ihnen bereits operative Eingriffe durchgeführt? Bitte geben Sie jeweils das Jahr der Operation an.

.....

.....

.....

- Seit wann leiden Sie unter Kopfschmerzen (bitte einzelne Kopfschmerzarten getrennt angeben)?

.....

.....

- Welche Medikamente nehmen Sie aktuell ein?

.....

.....

.....

2. Kopfschmerz-spezifische Angaben (modifiziert nach Kieler-Kopfschmerzfragebogen)

Trifft die folgende Beschreibung auf Ihre Kopfschmerzen zu?

- Dauer ohne Behandlung 4 bis 72 Stunden
- Anfallsweises Auftreten, zwischen den Anfällen keine Kopfschmerzen
- Einseitiges Auftreten
- pochender, pulsierender oder hämmernder Schmerz
- Übelkeit, Erbrechen, Lärm- oder Lichtempfindlichkeit während der Kopfschmerzen

Falls ja, beantworten Sie bitte Fragen 2.1 bis 2.8.7 („M“-gekennzeichnete Seiten)
Falls nein, fahren Sie bei Frage 2.9 fort („S“-gekennzeichnete Seiten)

2.1. Wie häufig leiden Sie unter Migräneanfällen (Angabe in Anzahl pro Monat)?
Hatten Sie bereits über 5 Episoden eines Migränekopfschmerzes?

2.2. Wie lange dauern durchschnittlich Ihre Migräne-Anfälle, wenn Sie kein
Medikament einnehmen oder eine Behandlung erfolglos bleibt?

- Weniger als 4 Stunden
- 4-72 Stunden
- Mehr als 72 Stunden

2.3. Wo sind die Kopfschmerzen am ehesten lokalisiert (Mehrfachnennungen sind
möglich)?

- Stirn (frontal)
 - rechts links beidseits
- Schläfe (temporal)
 - rechts links beidseits
- Oberkopf (parietal)
 - rechts links beidseits
- Hinterkopf (okzipital)
 - rechts links beidseits
- Nacken (nuchal)
 - rechts links beidseits
- Hinter dem Auge/im Auge (retroorbital/orbital)
 - rechts links beidseits
- Den gesamten Kopf betreffend, bzw. eine Halbseite
 - rechte Halbseite linke Halbseite gesamter Kopf
- Verteilung (in %) pro Seite
 - rechts: links:

2.4. Wie würden Sie den Schmerzcharakter dieser Kopfschmerzen beschreiben? **M**

- dumpf-drückend
- ziehend
- stechend oder bohrend
- hämmernd-pulsierend

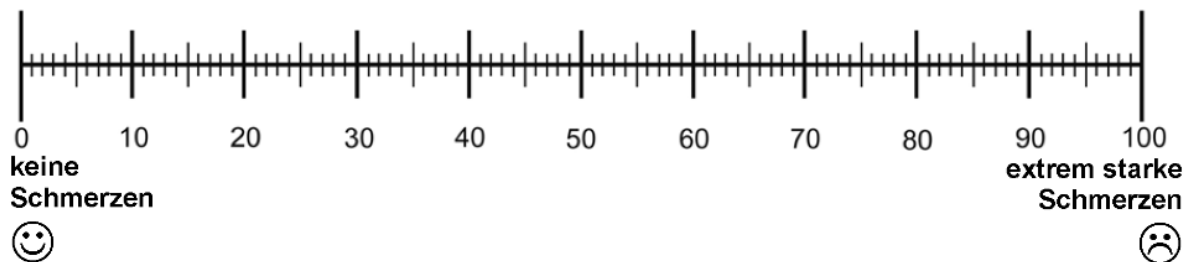
2.5. Nehmen die Kopfschmerzen bei körperliche Belastung zu, bzw. Vermeiden Sie körperliche Belastung während einer Kopfschmerzepisode?

- Ja
- Nein
- Ich weiß es nicht

2.6. Welche Begleiterscheinung treten in Verbindung mit den Kopfschmerzen regelmäßig auf (Mehrfachnennungen möglich)?

- Übelkeit
- Erbrechen
- Lichtempfindlichkeit
- Geruchsempfindlichkeit
- Lärmempfindlichkeit
- Nasenlaufen
- Tränenfluss
- Rötung der Augen

2.7. Wie schätzen Sie die Schmerzintensität dieser Kopfschmerzen durchschnittlich ein? Bitte ankreuzen!



2.8. Angaben zu Migräne-assoziierten Auren

2.8.1. Kam es **während** oder **bis zu 60 Minuten vor Beginn** der Kopfschmerzen bereits zu einer der folgenden, reversiblen Beschwerden (Mehrfachnennung möglich)?

Bedingung a: Die Beschwerden bilden sich vollständig zurück.

Bedingung b: Die Beschwerden sind jeweils mindestens **zweimalig** aufgetreten.

Bedingung c: Dauer der Beschwerden zwischen 5-60 Minuten

- Sehstörungen
- Sensibilitätsstörungen (z. B. Taubheitsgefühl, Kribbeln)
 - Lokalisation (bitte mit Angabe der Seite):

.....

M

- Sprachstörungen (z. B. Wortfindungsstörungen, Wort- oder Lautvertauschungen, undeutliche Sprache, eingeschränktes Sprachverständnis)
- Lähmungserscheinungen
 - Lokalisation (bitte mit Angabe der Seite):

- Nein, es kam zu keinerlei solcher Beschwerden.

2.8.2. Trifft Folgendes auf die von Ihnen genannten Beschwerden (Auren) zu (Mehrfachnennung möglich)?

- Mindestens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten
- Es kommt zu einer Aufeinanderfolge von mindestens 2 Aurasymptomen

Wenn Sie Sehstörungen angekreuzt haben, beantworten Sie bitte folgende Fragen:

2.8.3. Wie würden Sie die Sehstörungen näher beschreiben (Mehrfachnennung möglich)?

- Flimmern vor den Augen
- Zick-Zack-Linien
- Lichtblitze
- Blinder Fleck
- Verschwommensehen
- Doppelbilder

2.8.4. Wie lange dauern die Sehstörungen durchschnittlich an?

- Weniger als 5 Minuten
- 5-60 Minuten
- Über 60 Minuten

2.8.5. Welches Auge ist von den Sehstörungen betroffen

- Rechtes Auge
- Linkes Auge
- Beide Augen

2.8.6. Treten die Sehstörungen bevorzugt auf einer Seite des Gesichtsfeldes auf?

- Ja, Seite:
- Nein, beide Seiten sind gleichermaßen betroffen
- Ich weiß es nicht

2.8.7. Beginnen die Sehstörungen bevorzugt auf einer Seite des Gesichtsfeldes?

- Ja, Seite:
- Nein, die Sehstörungen können auf beiden Seiten gleichermaßen beginnen
- Ich weiß es nicht

Trifft die folgende Beschreibung auf Ihre Kopfschmerzen zu?

- Dauer der Kopfschmerzen ohne Behandlung: 30 Minuten bis 7 Tage
- Beidseitiges Auftreten
- Kann anfallsweise oder täglich auftreten
- Drückender, ziehender, dumpfer Schmerz
- Kein Erbrechen oder starke Übelkeit

Falls ja, beantworten Sie bitte folgende Fragen:

2.9. Wie häufig leiden Sie unter solchen Kopfschmerzen (Angabe in Anzahl pro Monat)? **S**

2.10. Wie lange dauern durchschnittlich diese Kopfschmerzen an, wenn Sie kein Medikament einnehmen oder eine Behandlung erfolglos bleibt?

- Weniger als 30 Minuten
- Über 30 Minuten bis zu mehreren Stunden
- Mehrere Tage
- Über eine Woche

2.11. Wo sind die Kopfschmerzen am ehesten lokalisiert (Mehrfachnennungen sind möglich)?

- Stirn (frontal)
 - rechts links beidseits
- Schläfe (temporal)
 - rechts links beidseits
- Oberkopf (parietal)
 - rechts links beidseits
- Hinterkopf (okzipital)
 - rechts links beidseits
- Nacken (nuchal)
 - rechts links beidseits
- Hinter dem Auge/im Auge (retroorbital/orbital)
 - rechts links beidseits
- Den gesamten Kopf betreffend, bzw. eine Halbseite
 - rechte Halbseite linke Halbseite gesamter Kopf
- Verteilung (in %) pro Seite
 - rechts: links:

2.12. Wie würden Sie den Schmerzcharakter dieser Kopfschmerzen beschreiben?

- dumpf-drückend

S

- ziehend
- stechend oder bohrend
- hämmernd-pulsierend

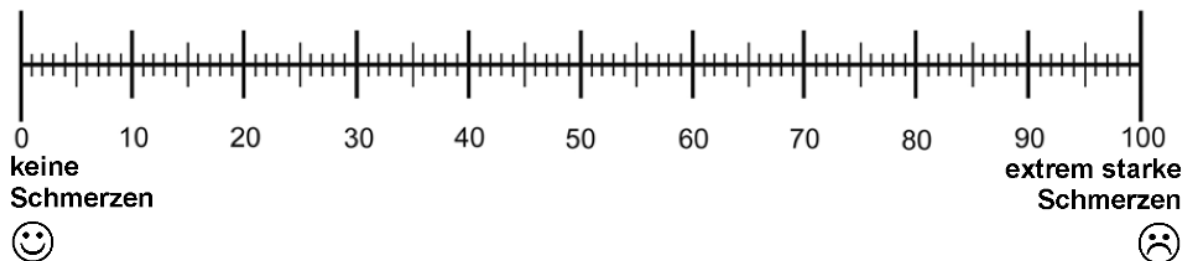
2.13. Nehmen die Kopfschmerzen bei körperliche Belastung zu, bzw. Vermeiden Sie körperliche Belastung während einer Kopfschmerzepisode?

- Ja
- Nein
- Ich weiß es nicht

2.14. Welche Begleiterscheinung treten in Verbindung mit den Kopfschmerzen regelmäßig auf (Mehrfachnennungen möglich)?

- Übelkeit
- Erbrechen
- Lichtempfindlichkeit
- Geruchsempfindlichkeit
- Lärmempfindlichkeit
- Nasenlaufen
- Tränenfluss
- Rötung der Augen

2.15. Wie schätzen Sie die Schmerzintensität dieser Kopfschmerzen durchschnittlich ein? Bitte ankreuzen!



Vielen Dank!

12 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Izabela Brachaczek, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Prävalenz des embryonalen Versorgungstyps des Circulus arteriosus Willisi bei Migräne-Patienten mit und ohne visuelle Aura, Prevalence of embryonal type of the Circulus arteriosus Willisi in migraine patients with and without visual aura] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

13 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

14 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Florian Connolly für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die stets hervorragende Betreuung und das Engagement während der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Besonders danke meinem Betreuer Dr. med. Leon Danyel für die enorme Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit, unzähligen Stunden, die er für das Korrekturlesen erbracht hat, seine Geduld und seinen zahlreichen Ratschlägen, die wesentlich für das Entstehen dieser Dissertation waren.

Bei meinen Eltern und meiner Schwester möchte ich mich auch herzlich bedanken für die uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt gilt mein Dank den Patienten und Probanden, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt haben.

15 Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Brachaczek, Izabela
Emailadresse: izabela.brachaczek@charite.de

PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Florian Connolly
Promotionsinstitution / Klinik: Neurologie Charité CVK

Postanschrift:
 Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
 Besucheranschrift:
 Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
 geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Izabela Brachaczek innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 09.01.2019
- Termin 2: 04.06.2020
- Termin 2: 10.06.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Für die Hauptfragestellung: log. Regression mit EVT (Embryonaler Versorgungstyp) als abhängiger Variable und Migränetypen als unabhängige Variable adjustiert für Alter und Geschlecht mit Angabe der Oddratios samt 95% Konfidenzintervall sowie R^2 als Modellgütemaß.
- Bitte explizit in den Methoden schreiben, dass alle Auswertungen rein explorativ sind und die p-Werte entsprechend keinen confirmatorischen Charakter haben, und dass keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen wurde.
- Auf paarweise posthoc Vergleiche oder Vorabtestung auf Normalverteilung metrischer Variablen sollte verzichtet werden.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel