

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

DISSERTATION

Symptomkontrolle der Migräne nach einer
Subarachnoidalblutung bzw. Trepanation? –
Mögliche Ursachen und Implikationen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Victoria Dorothea Witt, geb. Kirchhoff

aus Regina (Kanada)

Datum der Promotion: 25. Juni 2017

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Zusammenfassung	7
Abstract	9
1. Einleitung	10
1.1 Erstbeschreibung und medizinhistorische Betrachtung der Migräne	10
1.1.1 Diagnose der Migräne	10
1.1.2 Epidemiologie	12
1.1.3 Differentialdiagnosen.....	12
1.1.4 Psychosoziale Implikation	13
1.1.5 Ätiologie	13
1.1.5.1 Vaskuläre Hypothese	13
1.1.5.2 Neurogene Hypothese	16
1.1.5.3 Trigeminovaskuläre Hypothese als Synthese beider Modelle sowie Bedeutung von Entzündungsmediatoren und Serotonin	16
1.1.5.4 Weitere Hypothesen.....	18
1.1.6 Therapeutische Ansätze	18
1.2 Historisch invasive Therapieansätze	23
1.3 Nichtinvasive bildgebende Verfahren zur Darstellung der Hirngefäße	26
1.4 Anatomie und Physiologie der duralen Gefäße	27
1.5 Subarachnoidalblutung	31
1.6 Zusammenhänge zwischen Migräne und Subarachnoidalblutung	33
2. Aufgabenstellung und Zielsetzung	34
3. Methodik	36
3.1 Studiendesign.....	36
3.2 Rekrutierung der Probanden	36

3.3 Methode der standardisierten Befragung.....	37
3.3.1 Demographische und medizinische Daten.....	38
3.3.2 Generelles Outcome.....	39
3.3.3 Migräneanamnese.....	39
3.4 Methode der Magnetresonanztomographie.....	40
3.5 Studienprotokoll.....	41
3.6 Statistische Auswertung.....	42
4. Ergebnisse.....	43
4.1 Subarachnoidalblutung.....	44
4.2 Outcome nach Subarachnoidalblutung.....	48
4.3 Migräne.....	50
4.3.1 Details zur Migräneanamnese.....	50
4.3.2 Sistieren der Migräneattacken.....	50
4.3.3 Frequenz der Migräneattacken.....	53
4.3.4 Dominante Kopfschmerzregion.....	56
4.3.5 Kopfschmerzcharakter.....	56
4.3.6 Dauer der Migräneattacken.....	57
4.3.7 Schmerzstärke.....	57
4.3.8 Begleitsymptome.....	57
4.3.9 Medikamentenanamnese.....	59
4.4 Risikofaktoren.....	61
4.5 Andere Kopfschmerzen.....	62
4.6 MRT.....	62
5. Diskussion.....	67
5.1 Probandenkollektiv und Charakteristika.....	67
5.2 Entwicklung Migräne und Einflussfaktoren.....	69
5.3 Darstellung und Bedeutung der A. meningea media.....	73
5.4 Limitationen.....	75

5.5 Mögliche (therapeutische) Implikationen und Ausblick	76
7. Literaturverzeichnis.....	78
8. Anhang	85
8.1 Abkürzungsverzeichnis	85
8.2 Eidesstattliche Versicherung	86
8.3 Lebenslauf	87
8.4 Publikationsliste.....	91
8.5 Danksagung	92

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosekriterien Migräne, adaptiert aus The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, beta version (IHS, 2013).....	11
Abbildung 2: Pathophysiologie der Migräne, modifiziert nach Goadsby et al. 2002.....	17
Abbildung 3: Migräne Operationen gemäß Kung et al. 2011	22
Abbildung 4: Grafik aus der Studie von Ray & Wolff, 1940	24
Abbildung 5: Ursprung der AMM aus der A. maxillaris und benachbarte Gefäße (Linn et al., 2011).....	27
Abbildung 6: Ausbreitung der rechten AMM in der lateralen Konkavität des Schädels, modifiziert nach Netter, 1999.....	28
Abbildung 7: Skalen zur Einschätzung des Schweregrades einer SAB	32
Abbildung 8: Überblick Messzeitpunkte.....	36
Abbildung 9: Inhaltlicher Überblick des standardisierten Studienablaufs.....	38
Abbildung 10: Überblick eingeschlossenes Probandenkollektiv	43
Abbildung 11: Prozentuale Darstellung der Grade nach Hunt & Hess bzw. Fisher	46
Abbildung 12: Überblick Outcome gemäß KI, BI und m-RS.....	48
Abbildung 13: Darstellung der Anzahl der Migräne Attacken im prä-/post-Vergleich.....	54
Abbildung 14: MRT mit TOF-MRA eines Probanden ohne Intervention	63
Abbildung 15: MRT mit TOF MRA eines Probanden mit Z.n. Trepanation rechts	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick akute Interventionen mit Seitenlokalisation.....	45
Tabelle 2: Übersicht über erfasste Komplikationen.....	46
Tabelle 3: Überblick Vorerkrankungen der Patienten vor SAB neben der Migräne	47
Tabelle 4: Übersicht Neuerkrankungen seit SAB	48
Tabelle 5: Überblick über fortbestehende Beeinträchtigungen bezüglich des Outcome	49
Tabelle 6: Übersicht Migränebeschwerden im Vergleich Trepanierter vs. nicht-Trepanierter über beide Nachbefragungen.....	51
Tabelle 7: Übersicht Migränefreiheit in Korrelation mit unterschiedlichen Faktoren.....	53
Tabelle 8: Überblick Frequenz der Migräneattacken bei den Follow-up Untersuchungen	54
Tabelle 9: Überblick Migräne-Charakteristika der weiterhin betroffenen Patienten.....	55
Tabelle 10: Übersicht Begleitsymptome der Migräne im prä-/post-Vergleich.....	58
Tabelle 11: Übersicht Medikamenten Anamnese im prä-/post-SABVergleich.....	60
Tabelle 12: Übersicht AMM bei post-SAB von Migräne Betroffenen.....	65
Tabelle 13: Übersicht Korrelation der Weite der AMM mit verschiedenen Faktoren.....	65
Tabelle 14: Keine Signifikanzen für berichtete Seitenlokalisation der Migräne jeweils prä- und post-SAB mit dem nach SAB gemessenen Durchmesser der AMM.....	66

Zusammenfassung

Einleitung: Trotz der epidemiologisch hohen Bedeutung der Migräne sind die aktuellen Therapieoptionen und die Vorstellung ihrer Ätiologie nicht befriedigend. Hinsichtlich der Ätiologie stehen sich insbesondere vaskuläre und neurogene Hypothesen gegenüber. Historisch wurde insbesondere die Rolle meningealer Gefäße, insbesondere auch der Ligatur der A. meningea media (AMM) als sowohl extra- wie auch intrakranial verlaufendem Gefäß, in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts diskutiert, wurde aber im Wesentlichen nicht weiterverfolgt zugunsten anderer Hypothesen. Es stellte sich daher die Überlegung Migräniker nachzuuntersuchen, die eine „akzidentelle“ Ausschaltung der AMM erlitten hatten, im Rahmen der Eröffnung der Dura mater bei frontotemporaler Trepanation. Als Zielgruppe wurden Migränepatienten mit einer Subarachnoidalblutung (SAB) gewählt. Da hierbei bei Nachweis eines Aneurysmas ein relevanter Anteil ohne Trepanation behandelt wird, konnte als weitere Überlegung die ausschließlichen Auswirkungen einer SAB auf die Migräne geprüft werden. Auf dieser Basis wurde eine Untersuchung an Migränikern mit stattgehabter SAB geplant, um die Entwicklung der Migräne nach SAB nach Ausschaltung der AMM (bei Trepanation zwecks Clipping) und ohne Trepanation (mit Coiling des Aneurysmas) zu erforschen.

Methodik: An einem großen deutschen neurologischen Rehabilitationszentrum wurden über einen Zeitraum von 6 Jahren 22 Probanden mit gesicherter und anhaltender Migräne und SAB in der aktuellen Anamnese identifiziert, 18 davon konnten für eine fragebogengestützte prospektive Beobachtungsstudie über einen Zeitraum von 17-85 Monaten gewonnen werden. Ein kurzer Telefonkontakt erfolgte nach 12-14 Monaten, eine abschließende Nachbefragung erfolgte nach einem möglichst langen Nachbeobachtungszeitraum zum vorläufigen Endpunkt der Studie. Bei Einverständnis wurde eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit Time-of-Flight Angiographie (TOF-MRA) zur MR-angiographischen Darstellung der AMM ergänzt.

Ergebnisse: Die Mehrzahl der Migräniker (n=14 von 18) gaben nach SAB keine Migränebeschwerden an. Die Attackenfrequenz im prä-post-Vergleich (Wilcoxon *Matched Pairs* Test) war signifikant ($p < .001$) vermindert. Im Trend zeigte sich eine Korrelation der Migränefreiheit mit stattgehabter Trepanation und klinischem Schweregrad nach Hunt & Hess. Marginal signifikant zeigte sich das Auftreten anderer Kopfschmerzarten wie Narben- oder Spannungskopfschmerz. Für die Darstellbarkeit der AMM in der MRA zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge mit der Migränefreiheit.

Schlussfolgerung: Sowohl Probanden mit Clipping nach Trepanation, als auch mit Coiling (ohne Trepanation) erschienen nach der SAB in Bezug auf die Migränebeschwerden profitiert zu haben. Die Ursachen hierfür sollten weiter erforscht werden, um daraus mögliche Therapieoptionen ableiten zu können.

Abstract

Background: Despite of migraine's high epidemiological importance both current therapeutic options and etiological causations are dissatisfying. Regarding etiology there are confronting vascular und neurogenic hypotheses. Especially the role of meningeal vessels was historically discussed in the 1930's of the 20th century, in specific the ligation of the middle meningeal artery (MMA), as an extra- as well as intracranial running vessel, although those theories were not further followed up in favor of other hypotheses. A review of migraineurs, who "accidentally" suffered an elimination of the MMA, e.g. through surgical opening of the dura mater in the course of frontotemporal trepanation, was therefore concluded. Migraine patients with a history of subarachnoid hemorrhage (SAH) were selected as a target group. As a relevant subgroup of cerebral aneurysm patients was treated without trepanation, another consideration was the impact of the SAH on migraine exclusively.

On this basis, investigations of migraineurs with a history of SAH were planned to study the development of migraine after an SAH with elimination of the MMA (via trepanation in order to perform clipping) and without trepanation (in case of aneurysm coiling).

Methods: 22 subjects with a secured and lasting diagnosis of migraine and an SAH in their history were identified over the course of 6 years at a large German neurologic rehabilitation center. 18 of them consented to a questionnaire-based prospective observational study over a period of 17-85 months. A short telephone contact was carried out after 12-14 months, a final follow-up after an observational period as long as possible as a provisional endpoint of the study. If agreed, a magnetic resonance tomography (MRI) was performed with a time-of-flight angiography (TOF-MRA) to supplement an MR-angiographic view of the MMA.

Results: The majority of migraine sufferers (n=14 of 18) after an SAH denied any further migraine symptoms. The frequency of attacks in pre-post-comparison (Wilcoxon *Matched Pairs* Test) had significantly ($p < .001$) decreased. Trends were pointing at correlations of migraine relief to trephination and clinical severity grade according to Hunt & Hess.

Marginally significant was the incidence of other headaches such as scar tissue or tension headaches. There was no significant correlation between MMA presentation in an MRA and migraine relief.

Conclusion: Both subjects with trepanation in the course of clipping, as well as coiling (without trepanation) appeared to have benefited after an SAH in view of migraine complaints. Causations should be studied further to deduce possible therapeutic options.

1. Einleitung

1.1 Erstbeschreibung und medizinhistorische Betrachtung der Migräne

Obwohl die Migräne schon lange Gegenstand der Medizingeschichte ist¹⁻³ und viele Jahre der Forschung sowie Anwendung zum Teil effektiver Medikamente vergangen sind, bleibt unser Verständnis der Pathogenese eingeschränkt⁴.

Die Migräne ist ein Volksleiden, auf das sich die meisten primären Kopfschmerzen zurückführen lassen, und das weltweit⁵. Schon in der griechischen Mythologie suchte die Dämonin Antaura aus dem Meer die Menschen mit Kopfschmerzen heim und bereits 180 nach Christus prägte Galen den Begriff „*hemicrania*“ (griechisch „hemi“ halb; „crania“ Schädel), von dem sich das Wort Migräne schließlich über die französische Übersetzung ableitete¹. Pratensis legte dann mit „*De cerebri morbis*“ 1549 nicht nur die Grundlage für die Neurologie als eigenständige Disziplin, sondern war auch der Erste, der die Meningen als mögliches morphologisches Substrat der Kopfschmerzen in die Diskussion brachte¹.

1.1.1 Diagnose der Migräne

Heute wird die Migräne mittels der operationalisierten Kriterien der *International Headache Society* (IHS) diagnostiziert und von anderen Kopfschmerzformen differenziert^{6,7}. Diese Kriterien werden weiterhin regelmäßig aktualisiert, so dass 2013 die Beta Version der aktualisierten *International Classification of Headache Disorders* (ICHD) -II, nunmehr ICHD-III, erschien. Unterschieden wird gemäß der IHS grundsätzlich zwischen Migräne mit (10-15%) und Migräne ohne (85-90%) Aura (vgl. Abbildung 1). Unter Aura versteht man dort fokale, oft unilaterale, immer reversible neurologische Symptome mit einer Dauer von meist zwischen 5-60 Minuten, die dem Kopfschmerz vorhergehen oder ihn begleiten können, wie beispielsweise visuelle, sensorische, sprachliche oder motorische Beeinträchtigungen.

IHS Diagnostische Kriterien Migräne

Migräne ohne Aura

- A)** Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
- B)** Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4-72 Stunden anhalten
- C)** Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf:
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:
1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 2. Photophobie und Phonophobie
- E)** Nicht auf eine andere Erkrankung (gemäß ICHD-3 Kriterien) zurückzuführen

Migräne mit Aura

- A)** Mindestens 2 Attacken, welche das Kriterium B und C erfüllen
- B)** Ein oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen Aura Symptome:
1. Visuell
 2. Sensorisch
 3. Sprach-/Sprechstörung
 4. Motorisch
 5. Hirnstamm
 6. Retinal
- C)** Mindestens zwei der folgenden vier Kriterien:
1. Mindestens ein Aura Symptom entwickelt sich graduell über 5 Minuten und/oder zwei oder mehr Symptome treten in Folge auf
 2. Jedes individuelle Aura Symptom hält 5-60 Minuten an
 3. Mindestens ein Aura Symptom ist unilateral
 4. Die Aura wird von Kopfschmerzen begleitet oder binnen 60 Minuten gefolgt
- D)** Nicht auf eine andere Erkrankung (gemäß ICHD-3 Kriterien) zurückzuführen und eine transient ischämische Attacke wurde ausgeschlossen

ABBILDUNG 1: DIAGNOSEKRITERIEN MIGRÄNE, ADAPTIERT AUS *THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF HEADACHE DISORDERS, 3RD EDITION, BETA VERSION* ⁷

Nach der IHS Klassifikation dauern typischerweise Migränekopfschmerzen zwischen 4 und 72 Stunden an und sind meist halbseitig lokalisiert, ohne dies zwingend sein zu müssen (frontal, okzipital und selten holokraniell). Gemäß IHS Diagnostik haben sie häufig einen pulsierenden Charakter und eine mittlere bis schwere Schmerzintensität, verstärken sich bei körperlicher Aktivität und können von Übelkeit, Erbrechen, Photo- und/oder Phonophobie begleitet sein. Die visuelle Beeinträchtigung ist in über 90% der Fälle die häufigste Form der Aura ⁷.

In der *International Classification of Diseases (ICD)-10* ist die Migräne unter G43 ⁸ verschlüsselt. Unterschieden werden auch dort die Migräne ohne Aura (G43) und die mit Aura (G43.1) sowie Status migraenosus (G43.2), komplizierte Migräne (G43.3), sonstige (G43.8) oder nicht näher bezeichnete (G43.9) Migräne. Bei den unterschiedlichen Formen werden nochmals Subgruppen differenziert, wie beispielsweise die hemiplegische Migräne (G43.105) als eine Migräne mit Aura, die motorische Schwäche (und ggf. Familienanamnese)

beinhaltet, oder die chronische Migräne (G43.70) mit Kopfschmerzen an monatlich 15 oder mehr Tagen über mindestens drei Monate mit typischen Migräne-Charakteristika an mehr als 8 Tagen pro Monat ⁷.

1.1.2 Epidemiologie

Die weltweite Zahl Migränebetroffener nach Veröffentlichungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) beläuft sich auf 324.1 Millionen Menschen, die hierdurch 7765 Millionen *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs) verlieren ⁹. In einer webbasierten internationalen Kohortenstudie erfüllten 5,3% der Befragten die ICHD-II Kriterien für eine Migräne ¹⁰, während in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe in Deutschland mittels Fragebögen sogar 27.5% der Befragten die ICHD-II Kriterien für eine Migräne erfüllten (38.3% für Spannungskopfschmerz) ¹¹. Gemäß Veröffentlichung der WHO beträgt die weltweite Prävalenz der Migräne ungefähr 10%, von denen wiederum jedoch nur 10% professionell diagnostiziert sind ⁵.

Während geographische und gesellschaftliche Zugehörigkeit bedeutungslos in der Epidemiologie der Migräne erscheinen, zeigt sich im Hinblick auf das Geschlecht Migräne deutlich häufiger bei Frauen mit 15-17% (Männer 6%) und mit Häufigkeitsgipfel um das vierzigste Lebensjahr, nach Beginn häufig in Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter ¹². Es besteht eine genetische Prädisposition bzw. Determinierung der Migräne, wie beispielsweise Zwillingsstudien belegen oder anhand der familiären hemiplegischen Migräne sehr deutlich wird ^{5,7,13,14}.

1.1.3 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnosen der Migräne umfassen insbesondere die in der ICD-10 unter G44 zusammengefassten sonstigen Kopfschmerzsyndrome, wie den neben der Migräne am häufigsten diagnostizierten Spannungskopfschmerz, aber auch den Cluster-Kopfschmerz, vasomotorischen Kopfschmerz, chronischen posttraumatischen Kopfschmerz oder arzneimittelinduzierter Kopfschmerz, den atypischen Gesichtsschmerz (G50.1) oder die Trigeminusneuralgie (G50.0) ⁸. Während 90% aller Kopfschmerzen idiopathischen Ursprungs sind, ist besondere Aufmerksamkeit bei Verdacht auf einen symptomatischen Kopfschmerz geboten, der die Veranlassung weiterer apparativer Diagnostik und fachärztlicher

Untersuchung dringend gebietet. Die wichtigsten Differentialdiagnosen unter den symptomatischen Kopfschmerzen sind die SAB bzw. andere intrakranielle Blutungen^{15,16}. Die Abklärung bei Verdacht auf SAB, die akut häufig durch den sogenannten „Vernichtungskopfschmerz“ charakterisiert ist, sollte i.d.R. mittels CCT erfolgen, an welches sich bei unauffälligem Befunde eine Lumbalpunktion anschließen muss, bzw. wenn diese erfolglos oder unklar im Ergebnis ist, alternativ eine Angiographie¹⁶.

1.1.4 Psychosoziale Implikation

Wie anhand der zuvor erwähnten DALYs zu erahnen ist, kann die individuelle Beeinträchtigung durch eine Migräneerkrankung immens sein, ebenso ist sie volkswirtschaftlich aufgrund der weiten Verbreitung von großer Bedeutung. Psychosoziale Schwierigkeiten, denen Migräniker laut einer Übersichtsarbeit regelmäßig begegnen, umfassen beispielsweise reduzierte Energie, Fatigue, emotionale Probleme, Schwierigkeiten bei der Arbeit, Beeinträchtigung der physischen und mentalen Gesundheit sowie der sozialen Funktion¹⁷.

1.1.5 Ätiologie

Die Ätiologie der Migräne ist bis heute nicht abschließend geklärt, was hauptsächlich durch die sehr variablen Symptome der Migräne bedingt ist. Gegeneinander stehen grundsätzlich zwei Haupthypothesen, die des vaskulären und die des neurogenen Ursprungs.

1.1.5.1 Vaskuläre Hypothese

Ursprung der vaskulären Theorie war bereits im 17. Jahrhundert die Theorie von Willis, der in „*De Anima Brutorum*“ schloss, dass die Migräne mit einer Vasodilatation in der betroffenen Kopfhälfte einhergeht, die die Meningen reizt, und so zu Kopfschmerzen führt^{1,2}. Du Bois-Remond fasste die Migräne 1860 als Tetanie der Gefäßmuskulatur auf und bereitete danach der modernen 2-Phasen-Theorie mit initialer Vasokonstriktion und sekundärer Vasodilatation nach dem New Yorker Neurologen Wolff den Boden¹⁸. Wolff und sein Team leisteten dann zwischen 1932 und 1962 die Pionierarbeit auf der nahezu die gesamte moderne Migränerforschung aufbaute². Sie verhinderten 1938 die Zunahme visueller Aurasymptome

mittels Vasodilatoren und stellten diese somit in Zusammenhang mit einer Vasokonstriktion der intrakraniellen hirnversorgenden Arterien, die den visuellen Kortex im Okzipitallappen beeinträchtigen¹⁹. Migräneattacken hingegen waren mit Ergotamin zu durchbrechen, während gleichzeitig eine Konstriktion der aus der A. carotis externa (ACE) stammenden über der Schläfe sichtbaren A. temporalis superficialis zu beobachten war. Wolff folgerte daraus, dass der Migräneschmerz durch reaktive Vasodilatation zerebraler Gefäße entsteht, bei welcher der Blutdruck gegen die Gefäßwände schmerzauslösend ist¹⁸.

Diese Vorstellungen wurden im Jahr 1978 von Blau kritisch diskutiert²⁰. Als widersprüchlich sah er an, dass Patienten in Attacken trotz angeblicher Vasodilatation blass und kalt waren und die Temporalarterien sowohl vor- als auch während Migräneattacken in derselben Ausprägung pulsieren. Zudem kritisierte er, dass die Ergebnisse der Wolff'schen Experimente durch Heyck²¹ nicht reproduzierbar gewesen waren.

Für eine intrakranielle Genese der Migräne sprachen aus seiner Sicht dennoch wichtige Punkte, wie

- die Symptomanalogie zu Meningitis in der Kopfschmerzphase,
- die häufige Schmerzzunahme bei Variation des intrakraniellen venösen Drucks,
- die Schmerzakkzentuierung bei Erschütterung (liegende Position bevorzugt) ähnlich wie beim postpunktionellen Kopfschmerz,
- der dem Migränekopfschmerz ähnliche Histaminkopfschmerz,
- die Hinweise aus Studien von okulären und konjunktivalen Gefäßen, die u.a. für vaskuläre Reaktionen konjunktivaler Gefäße in Migräneattacken sprachen, welche je nach Typus („*dilator*“ versus „*constrictor*“) für die unterschiedliche Ansprache auf Medikamente wie Ergotamin erklärend sein könnten, und
- Hinweise auf eine generalisierte vasomotorische Antwort im Rahmen von Migräneattacken (wie Diurese, etc.).

Blau selbst postulierte, dass der Migränekopfschmerz ein Ergebnis von Stimulation nozizeptiver Enden der die Dura mater versorgender meningealer Gefäße ist, und dass die Aura hingegen von Kaliberschwankungen der den äußeren Kortex versorgenden pialen Arterien herrührt. Obwohl Blau eine primär vaskuläre Genese vertrat, nahm er an, dass gleichzeitig ein hormonelles Element eine Rolle spielen muss, welches die vasomotorische Aktivität beeinflusst, da z.B. viele Frauen in der Schwangerschaft keine Migräne mehr angeben, sich die Attacken mit der Einnahme eines Kontrazeptivum verstärken bzw. schwerpunktmäßig während der Menstruation auftreten können.

Iktale Gefäßstudien auf der jeweilig betroffenen Kopfhälfte ergaben zusätzliche Hinweise auf die Dilatation der extrakraniellen sowie indirekt auch der intrakraniellen Gefäße. In einer Studie hierzu gingen australische Forscher damit von unterschiedlicher Genese der Migräne aus²². Sie untersuchten die extrakranielle Zirkulation bei 66 Migränikern mit einseitigem Kopfschmerz mittels Monitoring der Pulsamplitude der A. temporalis superficialis, fazialer Thermographie und Dokumentation der Kopfschmerzintensität. Im Ergebnis schien die Dilatation der A. temporalis superficialis und ihrer Äste bei nur einem Teil der Migräniker substantiell zum Migränekopfschmerz beizutragen. Von den 63 Patienten, die eine Gefäßkompression der A. temporalis superficialis im Schmerzstadium erhielten, konnte eine Schmerzreduktion von mindestens 75% in 11 Fällen (17,5%) erzielt werden. In weiteren 10 Fällen wurde eine Minderung von 50% angegeben (15,9%). Hingegen nahmen die Autoren bei einem Teil der Patienten, die nicht von einer Kompression der A. temporalis superficialis (n=40), jedoch der ipsilateralen A. carotis communis profitierten, eine intrakranielle vaskuläre Migräne, vermittelt durch „die A. meningea media oder andere cerebrale Arterien“, an. Eine Schmerzreduktion von mindestens 75% wurde in 9 Fällen (22,5%) und eine von 50% in 10 Fällen (25%) angegeben (15,9%)²². Bei Patienten, die von gar keiner Form der Gefäßkompression profitierten (n=21), nahmen sie nicht-vaskuläre Migräne an. Zusammenfassend folgerten sie, dass ein Drittel der Migräne vaskulär extrakraniell, ein weiteres Drittel vaskulär intrakraniell und ein letztes Drittel nicht vaskulär bedingt sei. Konkret eine intrakraniell vaskuläre Theorie stützte eine andere Studie, in der dopplersonographisch intrakraniell eine Flussgeschwindigkeitsabnahme in der A. cerebri media (ACM) dokumentiert und als indirektes Zeichen einer Gefäßdilatation betrachtet wurde²³. Da die iktale Flussgeschwindigkeitsabnahme der ACM sich nach Gabe von Sumatriptan normalisierte, wurde eine serotinerge 5-Hydroxytryptamin (HT)-Rezeptorbeteiligung in der vaskulären Hypothese vermutet²³.

Neben der Vorstellung einer ausschließlich unmittelbaren regionalen Veränderung des zerebralen Blutflusses brachten Norris und Mitarbeiter die Vorstellung einer Hyperperfusion des Hirnstammes ein. Während einer konventionellen Katheterangiographie der A. carotis sah man unmittelbar nach Ergotamingabe während der Attacke eine retrograde Füllung der proximalen A. basilaris, was als indirektes Zeichen einer Hirnstammlokalisation bewertet wurde²⁴.

1.1.5.2 Neurogene Hypothese

Erstmalig wurde eine neurogene Hypothese der Migräne vom Schweizer Neurologen Tissot im Jahre 1780 vorgestellt, der die Migräne als nerval in das Gehirn ausstrahlende Irritation des Magens interpretierte. Ein Jahrhundert später formulierte Liveing 1873 eine Synthese verschiedener Theorien zur Genese der Migräne, indem er die Vorstellung des „*nerve storm*“, eines zentralen, die autonomen Nervenfasern betreffenden Anfalls mit Ursprung im Thalamus, einführte^{1,2}. Gowers nahm 1886 eine Ausbreitung über subkortikale Zentren an und betrachtete die vasomotorischen Veränderungen als sekundäre Folge sensorischer Störungen^{1,19}. Den entscheidenden weiteren Schritt in der Entwicklung einer neurogenen Hypothese erbrachte Leão 1944 mit der Erstbeschreibung der „*spreading depression*“^{25,26}. Die „*cortical spreading depression*“ (CSD) ist ein rein neuronales Phänomen ohne Bezug zum Blutfluss. Typischerweise tritt direkt nach der CSD eine Oligämie (als Ausdruck der „*electrical silence*“) auf, die von einer Hyperämie (als Ausdruck der Repolarisation) gefolgt wird. In seinen Versuchen setzte Leão kortikale Noxen am Tiermodell, die dann in einer sich ausbreitenden Welle reduzierter elektrischer Aktivität im EEG resultierten, bei der er als sekundäre Antwort simultan eine Welle von Gefäßdilatation und erhöhtem Blutfluss beobachtete. Folgerung aus den Experimenten war, dass die CSD möglicherweise über trigeminale Afferenzen die für Schmerzwahrnehmung zuständigen Hirnareale aktiviert. Der Wirkmechanismus der Migräne-Prophylaktika besteht vermutlich darin, CSDs zu blockieren und damit möglicherweise die Triggerung einer Migräneattacke zu verhindern²⁷.

1.1.5.3 Trigeminovaskuläre Hypothese als Synthese beider Modelle sowie Bedeutung von Entzündungsmediatoren und Serotonin

Die trigeminovaskuläre Hypothese stellt eine moderne Synthese der vaskulären und neurogenen Hypothesen dar. Demnach erfolgt die Schmerzmediation getriggert durch nozizeptive Impulse über den N. trigeminus als wichtigstem sensorischen Nerv über Modulation der pialen und meningealen Blutzirkulation^{4,28}.

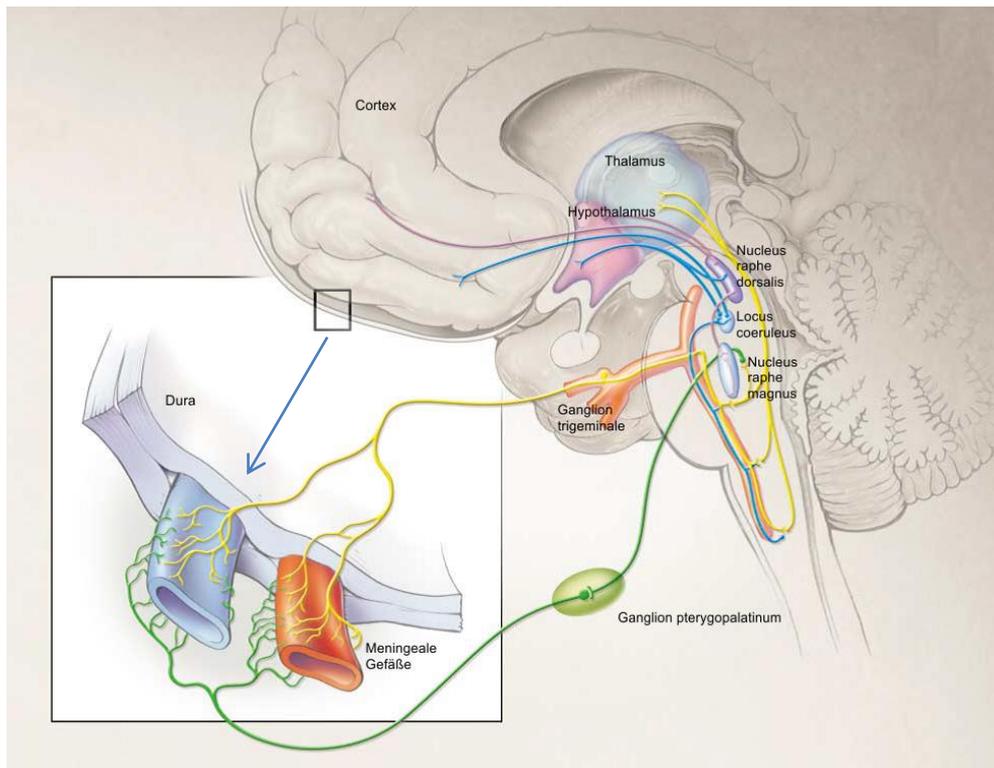


ABBILDUNG 2: PATHOPHYSIOLOGIE DER MIGRÄNE, MODIFIZIERT NACH GOADSBY ET AL. 2002 ²⁸

VERGRÖßERT DARGESTELLT WIRD DIE SCHMERZVERMITTLUNG ÜBER MENINGEALE GEFÄSSE IN FORM TRIGEMINOVASKULÄRER AKTIVIERUNG. ES ERFOLGT DANN VIA GANGLION TRIGEMINALE DIE WEITERLEITUNG IN DEN TRIGEMINOCERVICALEN KOMPLEX, DESSEN NEURONE IHRERSEITS ÜBER DEN QUINTOTHALAMISCHEN TRAKT AUF THALAMISCHE NEURONE PROJIZIEREN UND DORT SYNAPSEN BILDEN.

Als mögliche Verbindung zwischen Vasodilatation und trigeminaler Aktivierung kämen Entzündungsmediatoren, wie vor allem das *Calcitonin-Gen-Related-Peptide* (CGRP) bzw. in geringerer Ausprägung Substanz P in Frage, welche sowohl bei Stimulation des trigeminalen Ganglions, als auch bei Migräne im Sinne einer (sterilen) Inflammation erhöht sein können ^{29,30}. Als möglicher Generator der Migräneattacken käme gemäß einer Positronen-Emissionstomographie (PET)-Studie der Hirnstamm in Frage ³¹. In besagter Studie hatte sich eine maximale Anreicherung in den Bereichen von Locus caeruleus sowie dorsalem Raphekern gefunden und damit möglicherweise ein direktes Migränezentrum visuell dargestellt, da diese Nuclei in Antinozizeption und vaskuläre Kontrolle involviert sind.

Ein Zusammenhang scheint auch mit dem Serotoninsystem zu bestehen. Hinweise darauf sind gemäß einer Übersichtsarbeit, dass viele Migränemedikamente mit Serotonin (5-Hydroxytryptamin / 5-HT)-Rezeptoren interagieren, in Thrombozyten enthaltenes Serotonin

in der Attacke reduziert ist und in manchen Fällen erhöhte Serotonin-Metabolitenwerte nachgewiesen wurden ³².

Als Rezeptoren, die zur histamininduzierten Relaxation duraler Muskulatur führen können, scheinen H₂-Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur und endotheliale H₁-Rezeptoren in Frage zu kommen, während H₁-Rezeptoren glatter Muskulatur möglicherweise eine Vasokonstriktion vermitteln ³³.

1.1.5.4 Weitere Hypothesen

In der Vergangenheit gab es auch Vorstellungen zur Migräne als allergische, endokrinologische, psychogene oder psychosomatische Erkrankung, von denen man jedoch mittlerweile Abstand genommen hat bzw. werden letztere heute differenzierter im Sinne psychodynamischer Ansätze betrachtet ¹.

1.1.6 Therapeutische Ansätze

Unterschieden werden können grundsätzlich medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien, unter diesen wiederum werden prophylaktische interiktale und akute iktale Maßnahmen voneinander abgegrenzt. Die Auswahl der Therapie erfolgt bei einer heterogenen Erkrankung wie der Migräne anhand verschiedenster Indikatoren, wie der Heftigkeit der Attacken, der Frequenz, der Verbindung mit Begleitsymptomen, der Vorgeschichte und der Präferenzen der Patienten ²⁸. Supportiv, nicht-medikamentös, kommt vom Aufhalten in abgedunkelten Räumen über Relaxationsverfahren bis hin zu psychotherapeutischen Interventionen ein breites Spektrum in Frage. Prophylaktisch werden bei höherer Anfallsfrequenz Antikonvulsiva oder Betablocker wie Valproate, Topiramate oder Propranolol verschrieben. Akut medikamentös werden bei leichten bis mittelschweren Attacken häufig (Selbst-)Therapien mit Analgetika und NSAR unternommen. Typisch hierbei sind beispielsweise Kombinationspräparate aus ASS, Paracetamol und Coffein. Für mittlere und schwere Migräneattacken kommen die in den 90er Jahren eingeführten, damals ausschließlich verschreibungspflichtigen Triptane in Frage, die über die Stimulation von Serotonin-Rezeptoren wirken und damit einen zentralen Serotoninmangel auszugleichen scheinen. Möglicherweise risikobehaftet ist deren Einnahme aufgrund vasokonstriktorischer Eigenschaften bei Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil. Eine weitere Therapieoption waren vor Einführung der Triptane die ebenfalls vasokonstriktorisch wirksamen Ergotamine,

deren Zulassung in Deutschland aufgrund des Nebenwirkungsprofils derzeit ruht. Aus der Wirksamkeit einzelner Medikamente heraus lässt sich im Umkehrschluss auf den Wirkungsmechanismus rückschließen. Für eine neurogene Pathogenese sprechen der Ausgleich der Serotonin-*Imbalance* durch Ergotamin oder Sumatriptan sowie die Inhibition von CSDs der Migräne-Prophylaktika (vergl. oben), gleichzeitig aber unterstützt die vasokonstriktorische Wirkung beider Präparate wiederum die Annahme einer vaskulären Genese. Auch in der Betrachtung der Wirkung von Aspirin könnten dessen peripher antiphlogistische Eigenschaften Theorien zu einer vaskulären Genese unterstützen, während dessen Wirkung auf Erhöhung des Serotoninsatzes und Aktivierung zentraler Neurone für eine neurogene Ursache sprechen^{1,34}. Neue medikamentöse Ansätze für die Akutbehandlung werden derzeit erforscht. Die weitere Entwicklung von CGRP-Antagonisten wurde zwischenzeitlich aufgrund von Hepatopathien eingestellt. Serotonin-Agonisten, Glutamatrezeptor-Inhibitoren oder Stickstoffmonoxid-Synthase-Hemmer (NOS) sind weitere in der Prüfung stehende Substanzgruppen³⁵. In der prophylaktischen Migränebehandlung werden monoklonale Antikörper gegen CGRP, Angiotensin-II Rezeptor Antagonisten, Modulatoren zellulärer Gap-junctions, duale Orexin-Rezeptor Antagonisten, Phosphodiesterase-Inhibitoren und neue Antikonvulsiva erforscht, wobei die vielversprechendsten Studiendaten für die ersten beiden vorliegen³⁶. Abseits medikamentöser Behandlungen wurden nicht-invasive neuromodulatorische Verfahren wie die transkranielle Einzelpuls-Magnetstimulation, die transkutane N. vagus oder N. supraorbitalis Stimulation erprobt; diese erscheinen jedoch gemäß einer Essener Übersichtsarbeit bisher entweder nicht ausreichend erprobt oder nicht praktikabel³⁶.

Invasive Therapieansätze werden bislang eher selten angewandt. Sie sollen in Hinblick auf die eigenen Ergebnisse und die Diskussion ausführlich vorgestellt werden. Ein Ansatz betrifft die Neuromodulation, die auch in invasiver Form durch Einsetzen von Implantaten, beispielsweise im Bereich des N. occipitalis, erfolgen kann. So wurde im Rahmen der randomisierten, verblindeten ONSTIM (*Occipital nerve stimulation in intractable chronic migraine*)-Multicenter-Studie bei insgesamt 39% von 66 auswertbar Behandelten ein positiver Effekt der selbst einstellbaren Stimulation vermerkt³⁷. In kleinen Fallstudien mit 7 bzw. 4 Patienten wurde die Implantation von Systemen zur kombiniert supraorbitalen und occipitalen Neurostimulation bei chronischer und hemiplegischer Migräne getestet^{38,39}. In diesen Studien wurden positive Ergebnisse in Beobachtungszeiträumen von 1-35 Monaten bzw. 6-92 Monaten mit Reduktion der Schmerzen und Medikamenteneinnahme, allerdings nur bei

Einsatz der kombinierten Stimulation, nicht für die Stimulation der Occipitalregion allein, berichtet. Risiken bei solchen Verfahren sind unter anderem dislozierte Elektroden, allein in der ONSTIM Studie lag die Rate bei immerhin 24%³⁷. Nicht zuletzt deswegen gilt die Empfehlung solche Verfahren derzeitig allenfalls bei therapierefraktären Patienten im Rahmen kontrollierter, klinischer Studien in Betracht zu ziehen³⁶. Als wenig praktikabel im Klinikalltag wird von der gleichen Autorengruppe ein invasiver Ansatz mit Bupivacain-Injektionen am Ganglion sphenopalatinum bewertet. Zudem wurde eine Studie mit einem dort implantierbaren Stimulator ohne Einschluss von Patienten beendet. In einer türkischen Studie jedoch wurde eine bei 60 Patienten erprobte wöchentliche Blockade des N. occipitalis mit 2 ml Bupivacain 0,5% als erfolgreich bewertet⁴⁰.

Von dauerhafterem Effekt könnten Injektionen mit Botulinumtoxin A bei Migräne sein. Diese wurden zunächst nur in Kasuistiken beschrieben; in einer systematischen Untersuchung konnte jedoch das PREEMPT (*Phase 3 research evaluating migraine prophylaxis therapy*) doppelblind, Placebo-kontrollierte Studienprogramm (n=347 mit Onabotulinumtoxin A vs. n=358 mit Placebo Injizierte) einen statistisch signifikanten Effekt in der prophylaktischen Behandlung über 24 Wochen (plus 32 Wochen *open-label* Phase) nachweisen^{41,42}. Die Onabotulinumtoxin A Injektionen erfolgten in dieser Studie alle 12 Wochen (2 Behandlungszyklen) an 31 festgelegten intramuskulären Injektionsstellen von sieben spezifischen Kopf/Nacken-Muskelregionen (M. corrugator, M. procerus, M. frontalis, M. temporalis, M. occipitalis, M. cervicalis paraspinalis und M. trapezius); zudem durften nach Protokoll je nach Schmerzschwerpunkt zusätzliche Injektionen verabreicht werden.

Ebenfalls mit lokalen Injektionen, allerdings mit NaCl entlang periarterieller Nervenfasern, behandelte ein italienisches Team 40 Migräniker während akuter Schmerzattacken mit berichtetem gutem Effekt. Auf Basis der von den Patienten angegebenen Schmerzlokalisierung und der Patientenangaben bei probatorischer Arterienkompression am Skalp wurden 3-5 ml NaCl entlang der vermutlich in den Schmerz involvierten Arterie injiziert. Anschließend berichteten 82,5% Schmerzreduktion, davon insgesamt 52,5% sogar Schmerzfreiheit. Den größten Effekt schien die Infiltration um die A. temporalis superficialis zu haben⁴³. In einer anschließenden Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2012 wurde unter anderem auf Basis dieser Ergebnisse den neurovaskulären Strukturen des Skalps eine besondere Rolle zugeordnet⁴⁴. Als Argumente hierfür wurden genannt:

- lokale Skalp-Behandlungen entlang der periarteriellen Nervenfasern mittels NaCl (wie vom Autor der Übersichtsarbeit erforscht) oder Lidocain-Injektionen bzw. Capsaicincreme-Applikation reduzierten oder hoben den Schmerz auf
- Peptide und Rezeptoren der Schmerzskade sind in den periarteriellen Nervenfasern des Skalps lokalisiert
- Kompression von Arterien des Skalps führt häufig zu Besserung der Migräne
- bei vielen Migränikern bestehen Schmerzpunkte im Bereich der Skalparterien.

Unter der Annahme lokalisierter Trigger in der Kopfschwarte wurden in einer südafrikanischen Kopfschmerzlinik 65 Patienten mit langjähriger Migräne mittels operativer Kauterisierung behandelt ⁴⁵. Kauterisiert und damit verschlossen wurden die als mit den Schmerzen assoziiert betrachteten Gefäße, wobei der Hauptstamm der A. temporalis superficialis, der frontale Zweig der besagten Arterie, die A. occipitalis sowie die A. auricularis posterior genannt werden. Bei allen Patienten wurden mehrere Gefäße behandelt. Beurteilt wurde das Outcome mittels des *Migraine Specific Quality of Life Questionnaire* (MSQOL) vor und 12 Monate nach dem Eingriff. Bei 53 nachbefragten Patienten (übrige *lost for follow up*) bestanden signifikant verbesserte Werte in der Lebensqualität, wobei auf die absolute Häufigkeit von Migräneattacken nicht eingegangen wurde.

Im Weiteren sind an invasiv-operativen Therapien insbesondere die Arbeiten amerikanischer plastischer Chirurgen, insbesondere um den Chirurgen B. Guyuron zu nennen. Ausgangspunkt war die Botoxbehandlung des M. corrugator supercilii von 29 Migränepatienten. Bei 24 Patienten bestand ein über mindestens 6 Wochen anhaltender positiver Effekt auf die Migräne. Bei 22 Patienten wurde anschließend operativ der M. corrugator supercilii und der zygomaticotemporale Ast des N. trigeminus operativ durchtrennt ⁴⁶. Insgesamt 95,5 % (n=21) der Operierten berichteten in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 347 Tagen (Spannweite 222-494 Tage) eine Besserung, die definiert war als eine mindestens 50%ige Reduktion der Migräneintensität und -frequenz. Von denen wurden 45,5% (n=10) migränefrei. In den Folgejahren differenzierte die Arbeitsgruppe den Eingriff nach der Schwerpunktlokalisation des Kopfschmerzes (s.u.) und führte diesen an 49 Migränepatienten im Rahmen einer kontrollierten, doppelverblindeten klinischen Studie mit 75 Migränepatienten durch ⁴⁷. Hierbei berichteten in einem Beobachtungszeitraum von knapp einem Jahr 41 von 49 Operierten (83,7%) eine mindestens 50%ige Reduktion der Migräneattacken, wobei 28 (57,1%) gänzlich schmerzfrei wurden.

Verglichen damit war in der Kontrollgruppe von Scheinoperierten nur einer schmerzfrei (3,8%; $p < 0.001$). Das Team plastischer Chirurgen postuliert hieraus einen Katalog möglicher operativer Eingriffe (siehe Abbildung 3) für frontale, temporale und occipitale Migräneschwerpunkte ⁴⁸ und bezog zusätzlich in seinen Katalog den Ansatz einer Hals-Nasen-Ohren medizinisch forschenden Arbeitsgruppe mit ein, gemäß der das Nasenseptum eine Trigger-Rolle bei der Migräne spielen kann ⁴⁹.

<p>Frontale Migräne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resektion glabellarer Muskelgruppen (M. corrugator supercilii, M. depressor supercilii, M. procerus) 	<p>Temporale Migräne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endoskopische Entfernung des zygomaticotemporalen Astes des N. trigeminus 	<p>Occipitale Migräne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dekompression (nicht näher erläutert) des N. occipitalis am Verlauf des M. semispinalis capitis 	<p>"Nasenseptum getriggerte" Migräne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Septoplastie mit Turbinektomie
---	---	--	--

ABBILDUNG 3: MIGRÄNE OPERATIONEN GEMÄß KUNG ET AL. 2011 UND BEHIN ET AL. 2006 ^{48,49}

Neben Gefäßkauterisierung und den hierbei zu erwartenden Gefäßverschlüssen sind auch direkte Gefäßligaturen als Therapieoption erwähnt. Bei Behandlung von 55 Migränikern (im Vergleich mit 115 Migränikern als Kontrollgruppe) mit occipitalem Schwerpunkt und vermutetem occipitalen Trigger berichteten ebenfalls amerikanische plastische Chirurgen um Guyuron nach Ligatur der A. occipitalis keinen Therapieerfolg verglichen mit einer Nervendekompression des N. occipitalis allein ⁵⁰. Eine mögliche Rolle der AMM wurde nicht diskutiert. Eine zuletzt 2015 erschienene retrospektive Nachuntersuchung von 14 von Guyuron je nach Einordnung der Triggers individuell operierten Patienten (vgl. Abbildung 3, eine exakte Aufschlüsselung der durchgeführten Operationen erfolgt im Artikel nicht) mit chronischer Migräne zeigte über einen Beobachtungszeitraum von 38,2 Monaten eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzattacken pro Monat von 25 auf 5 ⁵¹.

Ein Eingriff unter Einbezug der AMM wurde von einer chinesischen Arbeitsgruppe berichtet. Hierbei erfolgten jedoch zeitgleich eine Ligatur der A. temporalis superficialis sowie eine Durchtrennung des N. petrosus superficialis major. Bei allen 10 an therapierefraktärer schwerer chronischer Migräne Operierten wurde in Nachuntersuchungen nach 2-18 Jahren eine Beschwerdefreiheit berichtet ⁵².

1.2 Historisch invasive Therapieansätze

Primär und praktisch ausschließlich kommen heute medikamentöse Therapieverfahren zur Anwendung. Aktuelle invasive Verfahren, wie sie im Vorkapitel vorgestellt wurden, stellen heute die Ausnahme dar, sie haben aber eine lange Historie. Historisch wurden unterschiedliche invasive Methoden probiert, die sich auf die vermutete Pathophysiologie der Migräne ausrichteten und im Ansatz mit den heutigen Methoden teilweise vergleichbar sind. Unter der Annahme von Vasospasmen erfolgten Deafferenzierungsoperationen an den sympathischen Nerven (u.a. beidseitig zervikale Sympathektomie, Operationen am ersten thorakalen Ganglion, Ganglion stellatum oder cervikothorakale Ganglionektomie), dann kamen diesen sympathikolytischen Therapieansätzen folgend eher Gefäßligaturen unter der Vermutung vasodilatatorischer Prozesse in Mode⁵³. Interventionen an großen Gefäßen wie der A. carotis communis durch den englischen Neurochirurgen Knight stellten die Ausnahme dar und selbst dieser warnte, dass die vorgeschlagene Carotis-„Kompression“ nur in sorgfältig ausgewählten Fällen mit der einzigen Indikation eines lokalisierten retro-orbitalen Schmerzes durchgeführt werden sollte^{53,54}.

Auch Eingriffe mit Ligatur der AMM wurden berichtet. Die erste Beschreibung stammt vom US-amerikanischen Neurochirurgen D. G. Dickerson. 1933 schrieb er in seinem Artikel „*Surgical relief of the headache of migraine*“: „Wenn man für einen Moment bedenkt, dass das Gehirn selbst vollkommen frei von Empfindungen ist, dann wird offensichtlich, dass aller intrakranielle Schmerz und Kopfschmerzen von der Dura mater registriert werden“⁵⁵. „Schwere Schmerzen treten auf, wenn die meningeale Arterie zusammengepresst wird“⁵⁵. Sodann führt er sieben Kasuistiken auf, in denen überwiegend dem Migränetyp zuzuordnende Kopfschmerzen sich in Folge von Ligatur und Resektion der AMM besserten. Hierbei wurden vier Patienten primär wegen der Kopfschmerzen an der AMM operiert. Bei drei von ihnen, die auf der ipsilateralen Seite der Hemikranie (jeweils links) operiert wurden, berichtete er völlige Beschwerdefreiheit. Bei einer vierten Patientin mit bilateraler Migräne stellte sich Beschwerdefreiheit auf der rechten operierten Seite sowie Besserung auf der linken nichtoperierten Seite ein. Weitere drei Patienten wurden primär aus anderen Gründen an der AMM operiert, bemerkten jedoch sekundär Beschwerdefreiheit in Bezug auf seit Jahren bestehende Kopfschmerzen, die retrospektiv als Migräne gedeutet wurden. Gründe für eine bilaterale zweizeitige Resektion und Ligatur der AMM waren in zwei Fällen Subduralhämatome nach Kopftraumen. Im dritten Fall wurde die rechte AMM im Rahmen

einer explorativen Trepanation zum Ausschluss einer Raumforderung ligiert. Auch hier wurde nachträglich Beschwerdefreiheit von jahrelang stärksten rechtsseitigen Kopfschmerzen vermerkt. In zwei Fällen beschrieb er Auffälligkeiten an der AMM im Sinne von Vergrößerung, Verdickung oder Gewundenheit. Eine ebenfalls im Jahr 1933 veröffentlichte Arbeit berichtete einen 25-jährigen Mann, dessen schwere links frontotemporale Migräne nach linksseitiger Kraniotomie mit Ligatur der linken AMM sistierte ⁵⁶.

Im Jahr 1940 veröffentlichten die US-amerikanischen neurochirurgisch bzw. neurologisch tätigen Forscher Ray und Wolff systematisch durchgeführte experimentelle Studien zu Kopfschmerzen am neurochirurgisch operierten bzw. trepanierten Menschen. Hierbei beobachteten sie, dass die duralen Arterien sämtlich auf Schmerzreize ansprachen ⁵⁷. Bei ihren Experimenten faradisierten, verbrannten, dehnten, schlugen, streckten und quetschten sie die AMM und ihre Zweige bei 11 Personen und machten hierbei 96 Beobachtungen (siehe Abbildung 4 für eine schematische Darstellung der Schmerzareale bei AMM Stimulation).

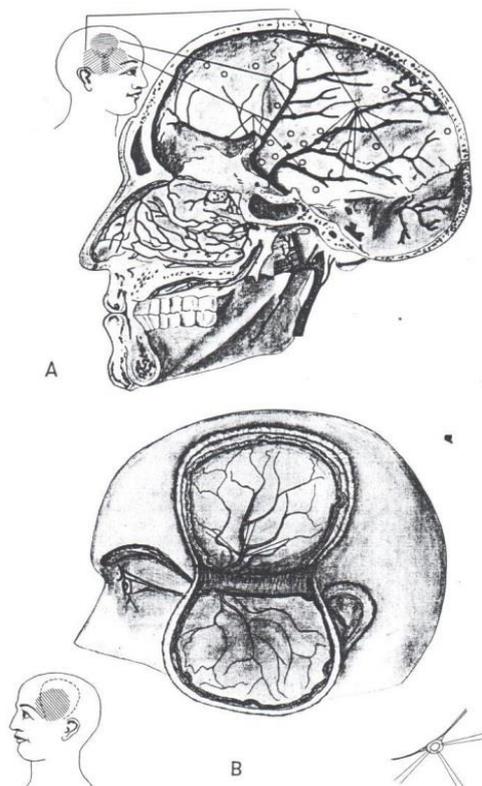


ABBILDUNG 4: GRAFIK AUS DER STUDIE VON RAY & WOLFF, 1940 ⁵⁷

OBERN Blick auf die AMM mit Darstellung von Duraarealen, die auf Stimulation schmerzfrei bleiben (weisse Kreise) oder Schmerzen (Schwarze Kreise, hervorgehoben durch Linierung). Gezeigt werden am Schema oben links drei durch Stimulation der AMM und ihrer Zweige überlappende Schmerzareale Parietooccipital (A). Ganz unten rechts im Bild gezeigt ist die Ansicht der drei Traktionsstellen im Bereich des AMM-Verlaufes, deren mechanischer Zug im Arterienverlauf Schmerzen im schraffierten Bereich (ganz unten links abgebildet) verursacht (B).

Beschrieben wurde der Schmerz durch Reizung der AMM überwiegend als in der homolateralen temporoparietalen Region sitzend und vom Charakter her als tief und schmerzhaft. Bei Dehnung trat als Begleitsymptom auch Übelkeit auf. Je nach Lokalisation der Schmerzreizsetzung variierte in kleinem Maße die Schmerzausdehnung. Transsektion, Ligatur oder Procain-Hydrochlorid-Injektion im Verlauf der AMM oder proximal am Foramen spinosum, dem Eintrittsort der AMM an der Schädelbasis, führten zu einer Anästhesie distal der AMM. Eine durch Epinephrin verursachte Vasokonstriktion löste danach keine Schmerzen aus. Die Dura selbst zeigte sich mit Ausnahme der duralen Sinus und entlang der AMM bei den untersuchten 11 Personen nicht sensitiv auf die Reizsetzung. Ebenso reagierten das Großhirn- und Kleinhirnparenchym sowie die Hirnnerven bei 30 Probanden nicht sensitiv auf die Schmerzstimuli. Aus ihren Daten leiteten Ray und Wolff sechs grundlegende Kopfschmerzmechanismen ab: a) Traktion der Venen, die von der Hirnoberfläche zu den venösen Sinus laufen, und Verschiebung der großen venösen Sinus, b) Traktion der AMM, c) Traktion der großen Arterien der Hirnbasis und ihrer Hauptzweige, d) Distension und Dilatation der intrakraniellen und extrakraniellen Arterien, e) Inflammation in oder um die schmerzempfindlichen Strukturen des Gehirns, sowie f) direkter Druck durch Tumoren auf die kraniellen und zervikalen Nerven, die viele schmerzafferente Bahnen des Kopfes enthalten.

Die der AMM zugeschriebene Rolle bei Kopfschmerzen führte auch nach Dickersons Operationen und Ray/Wolffs Experimenten zu interventionellen Gefäßeingriffen bei Migränepatienten. Im Jahr 1947 veröffentlichte der schwedische Neurochirurg H. Olivecrona einen Bericht zu Ligaturen der AMM bei bis zu sechs seiner Migränepatienten; dies erfolgte jedoch „parallel“ unter insbesondere Resektion der ACE⁵⁸. Obwohl Olivecrona vermerkte, dass exzessive Pulsationen an AMM oder ACE beobachtet werden könnten, hatte er für diese Operationen nicht viel Hoffnung, da es schnell zur Anastomosenbildung und damit Rückkehr des Migränekopfschmerzes komme. Von den sechs von ihm an AMM und ACE operierten Patienten sei auch nur einer langfristig (> 5 Jahre) beschwerdefrei geworden. Offen blieben allerdings Details zu den Operationen, beispielsweise an welcher Stelle in ihrem Verlauf die AMM ligiert wurde. Zudem wird in seinem Artikel nicht deutlich genug, an welchen Gefäßen exakt welcher der 6 Patienten operiert wurde, da er an einer Stelle von isolierten AMM-Ligaturen unter den sechs Patienten spricht, es an anderer Stelle jedoch wieder heißt, dass alle sechs auch an der ACE operiert worden seien. 1973 veröffentlichte N. Cook aus Kanada Verfahrenstechniken zur Kryochirurgie mit Einfrieren der Occipital-, superficialen Temporal-

oder Sphenopalatarterien statt einer Resektion mit guten Erfolgen⁵⁹, wobei er exakte Zahlen für insgesamt 322 operierte Migräniker zunächst nicht benennt, sondern schließt, dass in der Nachbefragung durch die neurologische Abteilung „in der Mehrzahl der Fälle die Migräne gelindert“ war. Erst gemäß einem Addendum wurden insgesamt 106 Operierte systematisch mittels Fragebogen nach 6 Monaten nachbefragt; davon gaben 41 über 75% Besserung der Migräne, 12 Patienten sogar 100% Besserung an. Im Speziellen experimentierte Cook auch an der AMM, die er verdächtigte, vertexnahe Migräneschmerzen zu verursachen. Bei einer Patientin mit einer 50 Jahre währenden Migräne mit Aura erbrachte die Prozedur des Erfrierens der AMM vor Durchtritt durch das Foramen spinosum Freiheit von schweren Attacken für über 2 Jahre der Nachbefragung. In einem zweiten Fall war unklar, ob selektives Frieren der AMM hatte erreicht werden können. Das erneute Auftreten von Migräneattacken sistierte nach Injektion eines Anästhetikums in die Region des Pterygoid.

1.3 Nichtinvasive bildgebende Verfahren zur Darstellung der Hirngefäße

Grundsätzlich kann zwischen invasiven und nichtinvasiven Verfahren zur Darstellung der Gefäße unterschieden werden. Das klassische invasive Verfahren ist die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) mit röntgenologischer Durchstrahlung des Kopfes nach Kontrastmittelapplikation. Eine Gefäßdarstellung durch Kontrastmittelgabe findet auch in der Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) statt. Ein schonendes ohne Kontrastmittel auskommendes MRT-Verfahren ist die Time-of-flight Magnetresonanztomographie (TOF-MRA), bei der ausschließlich über die erhöhte Magnetisierung frisch einströmenden Blutes die Gefäßdarstellung erfolgt. Nachteil der TOF-MRA ist die mehrminütige Messzeit, wodurch bei Bewegungsunruhe eine gewisse Unschärfe der Bilder entstehen kann. Dennoch erlaubt die TOF-MRA ausreichend gute Messergebnisse bei der Durchmesserbestimmung intrakranieller Gefäße einschließlich der AMM im Rahmen von Studien an Migränepatienten, was durch den Einsatz besonderer Spulen noch verbessert werden kann⁶⁰.

Von zunehmender Bedeutung in den letzten Jahren ist als nichtinvasives und jederzeit einsetzbares Verfahren die farbkodierte Duplexsonographie, sowohl zur Darstellung von Gefäßwandveränderungen und Flusseigenschaften der extrakraniellen Gefäße, als auch über

entsprechende Schallfenster zur Beschreibung der Flussparameter intrakranieller Gefäße (einschließlich der AMM), zu erwähnen ^{61,62}.

1.4 Anatomie und Physiologie der duralen Gefäße

Anatomisch werden die Meningen von der A. meningea anterior, A. meningea media (AMM) und A. meningea posterior versorgt, die alle aus Ästen der A. carotis externa hervorgehen (siehe Abbildung 5). Die größte der drei Gefäße stellt die aus der A. maxillaris stammende AMM dar, die durch das Foramen spinosum der Schädelbasis in das Schädelinnere eintritt, um sich dann anschließend über die gesamte laterale Konkavität des Schädels auszubreiten (siehe Abbildung 6) ^{63,64}. Die Verzweigungen der AMM innerhalb des Schädelinneren ⁶⁵ bestehen aus zahlreichen Ästen zur Versorgung der Dura mater und des Ganglion trigeminale, Ästen zur Temporalregion und Augenhöhle einschließlich Anastomosierung mit Ästen der tiefen Temporalarterien und A. ophthalmica, dem Ramus petrosus superficialis u.a. zur Versorgung des N. facialis und der A. tympanica superior u.a. zur Versorgung des M. tensor tympani. Der Literatur sind die Distanzen, nach der es üblicherweise zur Aufteilung der Äste kommt, nicht exakt zu entnehmen.

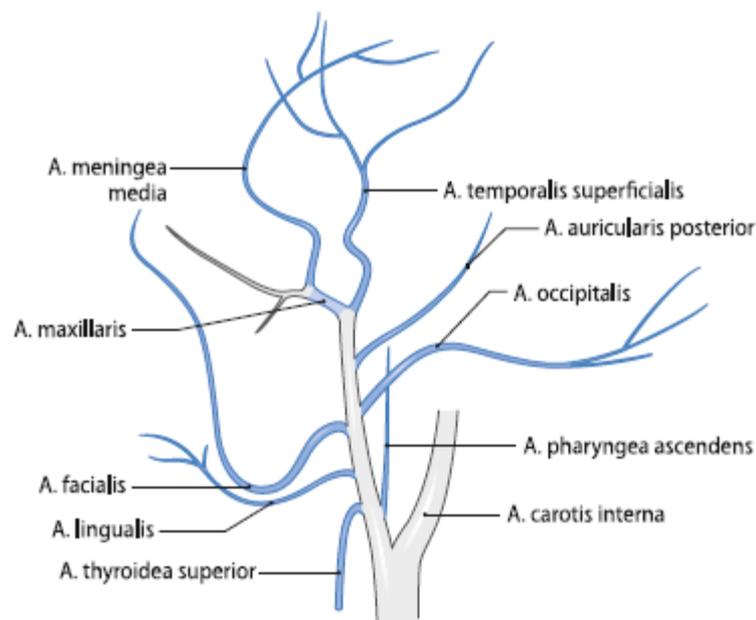


ABBILDUNG 5: URSPRUNG DER AMM AUS DER A. MAXILLARIS UND BENACHBARTE GEFÄSSE, ENTNOMMEN LINN ET AL. 2011 ⁶⁵

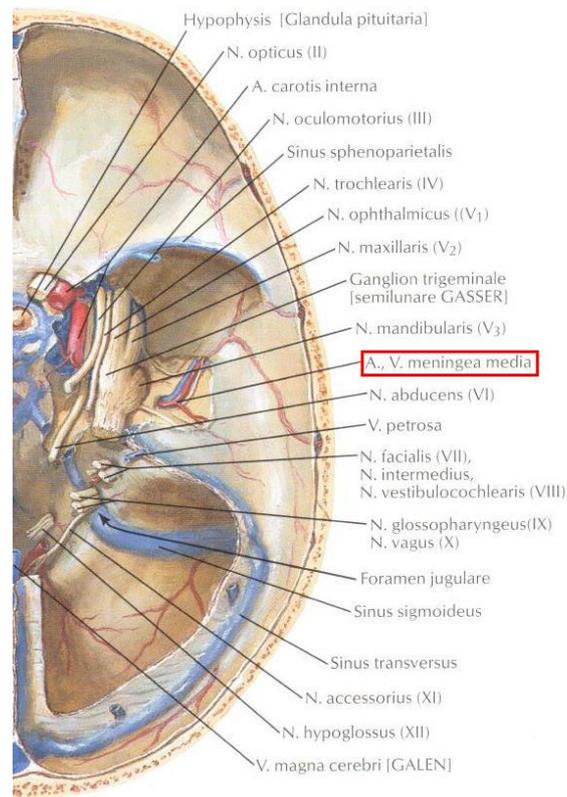


ABBILDUNG 6: AUSBREITUNG DER RECHTEN AMM IN DER LATERALEN KONKAVITÄT DES SCHÄDELS, MODIFIZIERT NACH NETTER, 1999 ⁶⁴

Die A. meningea posterior entspringt in der Regel aus der A. pharyngea ascendens, mitunter auch aus der A. occipitalis, und erreicht die Schädelhöhle über das Foramen jugulare. Die A. meningea anterior entspringt der A. ethmoidalis anterior (aus der A. ophthalmica) nach Durchtritt durch das Foramen ethmoidale anterius in die vordere Schädelgrube. Die drei meningealen Arterien bilden Anastomosen miteinander. Während neurochirurgischer Eingriffe wird die AMM häufig bei frontotemporalen (pterionalen) Kraniotomien im Rahmen der zwingend erforderlichen Eröffnung der Dura mater durchtrennt, wie beispielsweise im Falle einer SAB zwecks Clipping eines rupturierten Aneurysmas. Tatsächlich ist die Gefahr einer Durchtrennung bei üblicher Kraniotomie Technik so hoch, dass für spezielle OP Indikationen wie Revaskularisierungen bei Moya-moya die AMM im Vorfeld angiographisch lokalisiert und die Kraniotomie „Stück für Stück“ durchgeführt werden muss, um sie schonen zu können ⁶⁶. Die Durchtrennung kann den Hauptstamm der AMM betreffen oder aber diesen bei weiter peripherer Duraeröffnung schonen und dann einen oder mehrere der im Vorfeld beschriebenen Äste der AMM betreffen.

Embryologisch ist die Entwicklung der aus dem Stapedia-Arteriensystem (Abkömmling des II. Kiemenbogen) entstammenden AMM sehr komplex mit zahlreich zu beobachteten Anomalien im Verlauf, Anastomosen und unterschiedlichen Ansätzen, wie der raren Variante

einer aus der A. basilaris entspringenden AMM⁶⁷. Bemerkenswert sind Hinweise aus anthropologischen Untersuchungen, dass die Komplexität der meningealen Gefäße, insbesondere der AMM, entwicklungsgeschichtlich mit der Zeit zugenommen zu haben scheinen, obwohl deren Funktion verzichtbar zu sein scheint wie komplikationslose Ligaturen z.B. der AMM im Rahmen von Kraniotomien beweisen⁶⁸.

Daten zur Physiologie der AMM sind sehr spärlich. Es gibt jedoch Hinweise, dass die AMM Charakteristika hat, die mehr einem intrakraniellen hirnversorgenden Gefäß entsprechen und nicht einem Ast der ACE. Zu erwähnen ist hierbei eine Essener katheterangiographische sowie intravasale dopplersonographische Studie bei 9 Patienten (Doppler nur bei n=4), in der Sumatriptan sowohl über einen Mikrokatheter in die AMM (n=7) als auch s. c. (n=2) appliziert wurde⁶⁹. Hintergrund der Studie während ohnehin geplanter diagnostischer Angiographien bzw. therapeutisch endovaskulärer Prozeduren war die Erforschung der kontrovers diskutierten vasoaktiven Effekte von Sumatriptan in vivo an sowohl „normalen“, als auch hypertrophierten Gefäßen. Angiographisch kam es bei 2 Patienten ohne nachweisbare Gefäßpathologie (1x vermutete, letztlich nicht bestätigte durale arteriovenöse Fistel [DAVF]; 1x sphenoidales Meningeom) zu einer minutenlang andauernden Vasokonstriktion der AMM sowie bei 5 Patienten mit pathologischen Befunden (1x hypertrophierten Feeder einer DAVF, 4x arteriovenöse Malformationen [AVM]), wobei in 3 Fällen die AMM nicht an der Versorgung des AVM beteiligt war, zu kurzzeitiger Vasokonstriktion. Unter der Gruppe derer mit reaktiver Vasokonstriktion befanden sich die beiden Patienten, bei denen die Sumatriptan-Gabe ausschließlich s.c. in die rechte Schulter erfolgte (der Effekt trat binnen 5 Minuten ein und hielt minutenlang an, eine Überprüfung der Effekte darüber hinaus wurde nicht beschrieben und auch dopplersonographisch wurden diese Patienten nicht untersucht). Keine sicher nachweisbare Vasokonstriktion fand sich bei je einem Patienten mit DAVF und AVM, bei denen ein zu schnelles Auswaschen des Sumatriptan vor Eintritt seiner Wirkung vermutet wurde. Beide wurden zudem dopplersonographisch untersucht und während sich bei dem Patienten mit DAVF kein Effekt zeigte, kam es bei dem mit AVM zu einer transient reduzierten Flussgeschwindigkeit in der AMM als indirektes Zeichen gesteigerten peripheren Widerstands. Die anderen beiden dopplersonographischen Untersuchungen bei Patienten mit nachweisbarer Vasokonstriktion zeigten in einem Fall (AVM) systolische und diastolische Flusszunahme, in dem anderen Fall (Patient ohne nachweisbare Gefäßpathologie) initial systolisch und diastolisch reduzierte Flussgeschwindigkeiten, anschließend Flussgeschwindigkeiten oberhalb der

Basisdokumentation. Zusammenfassend folgerten die Autoren der Studie einen vasokonstriktiven Effekt des Sumatriptan auf sowohl normale als auch hypertrophierte Gefäße. Eine Untersuchung pialer Gefäße wie auch der A. cerebri media (ACM) käme zunächst aufgrund der potentiellen Gefahren am Menschen nicht in Betracht, obwohl die Autoren für unwahrscheinlich hielten, dass die Ausprägung der Vasokonstriktion eine cerebrale Ischämie verursachen könne. Arbeiten zur Wirkung des Sumatriptans auf die ACE oder deren Äste sind nicht bekannt. Eine Vasokonstriktion peripherer Gefäße wie der Koronarien nach Sumatriptan Gabe mit peripher vasopressorischen Reaktionen (u.a. der Pulmonalarterie) ist jedoch vorbeschrieben ⁷⁰.

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass eine intakte AMM vergleichbar zu kortikalen Gefäßen über einen Autoregulationsmechanismus verfügt, der den Blutfluss durch intrinsische, nicht-neuronale Mechanismen moduliert ⁷¹. Jüngere Studien beschäftigen sich weiter mit Fragen zur Autoregulation und dem insgesamt komplexen Zusammenspiel der extra- und intrakraniellen Gefäße, lassen allerdings Fragen offen. So fanden beispielsweise in der Frage nach Regulation der ACE Oogh et al. Hinweise darauf, dass eine bei Hypotension durch Alpha-1-Rezeptorblockade induzierte Betonung des A. carotis interna Flusses keinen Einfluss auf die offenbar autonom agierende ACE nahm ⁷².

In der Betrachtung der AMM im Tiermodell zeigte sich, dass das Zusammenspiel der vasodilatierenden Mediatoren Stickstoffoxid (NO) und CGRP eine Rolle in der Aufrechterhaltung des arteriellen Blutflusses bzw. damit möglicherweise indirekt eine Rolle in der Pathophysiologie der Migräne zu spielen scheint ^{73,74}. Messlinger et al. ⁷⁴ untersuchten hierfür den Blutfluss in und an der AMM von Ratten nach lokaler elektrischer Stimulation und Applikation von NO-Synthase-Inhibitoren. Aus den Ergebnissen folgte sich zum einen die Rolle des NO in der Aufrechterhaltung des duralen arteriellen Blutflusses (vermutlich durch NO direkt aus dem Endothel duraler Gefäße), zum anderen zeigte sich, dass der unter elektrischer Stimulation gesteigerte Blutfluss am ehesten auf CGRP-Mediation zurückzuführen ist. Die Studie von Strecker et al. ⁷³ folgte ebenfalls am Ratten-Modell, dass die Applikation von NO-Gas oder NO-Spendern direkt zu CGRP-Ausschüttung aus dural afferenten Fasern und damit zu einer Steigerung des zerebralen Blutflusses führt. Aufgrund der bereits bekannten Relevanz von CGRP-Ausschüttung in der Pathophysiologie von Kopfschmerzen und Befunden von Thomsen 1997 und Iversen et al. 1989 mit NO als Kopfschmerzauslöser bei Migränikern und Gesunden folgte die Arbeitsgruppe von Strecker

eine Rolle der endogenen NO-Stimulation auf die CGRP-Ausschüttung als wahrscheinlichen Mechanismus in der Entstehung der Migräne^{73,75,76}.

1.5 Subarachnoidalblutung

Das lebensbedrohliche Krankheitsbild einer Einblutung in den Subarachnoidalraum wird gemäß ICD-10 unter I60 kodiert⁸. Insgesamt sind nur circa 15% aller Schlaganfälle hämorrhagisch, davon circa 3% SABs. Man geht von einer jährlichen Inzidenz von 10-15 pro 100.000 Einwohnern aus, am häufigsten auftretend in der 5. bis 6. Lebensdekade und häufiger bei Frauen (3:2 Ratio)⁷⁷. Als Risikofaktoren gelten u.a. arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotin- und Drogenabusus. Auch Migräne wurde in vergangenen Arbeiten als Risikofaktor für eine intrakranielle Aneurysmaruptur benannt⁷⁸. Ätiologisch für die Blutung ist in > 80% der Fälle ein sackförmiges Aneurysma der basalen Hirnarterien, wobei die übrigen 15-20% sich aus Ursachen wie Schädel-Hirn-Trauma, arteriovenösen Malformationen, Amyloidangiopathie, Gerinnungsstörungen, intrakraniellen Dissektionen, Vaskulitis, intrakraniellen Venenthrombosen oder spontanen Venenrupturen zusammensetzen. Prozentual sind die Aneurysmata in 40% an der A. communicans anterior und A. cerebri anterior, in 30% an der A. carotis interna (ACI), in 20% an der A. cerebri media (ACM) und in 10% am vertebrobasilären Stromgebiet lokalisiert, während insgesamt 20% aller Betroffenen an multiplen Aneurysmen leiden⁷⁷. Klinisch manifestiert sich die SAB häufig akut als „Vernichtungskopfschmerz“ mit oder ohne neurologischen Herdsymptomen (klassische Trias: apoplektiformer Vernichtungskopfschmerz, Meningismus, Bewußtseinsstörung). Neben der Anamnese und klinischen Untersuchung hilft ein CCT bei der Abklärung. Moderne Geräte bieten mittlerweile innerhalb der ersten 6 Stunden nach Blutung eine hohe Sensitivität (95%) und Spezifität⁷⁹. Ergänzt werden muss bei diagnostischer Unsicherheit ggf. eine Lumbalpunktion mit Dreigliäserprobe, um die Verdachtsdiagnose zu sichern. Zum Nachweis der Blutungsquelle bzw. des Aneurysmas sollten eine CTA (moderne Geräte detektieren zuverlässig ein Aneurysma ab 3-4 mm Größe) und/oder als Goldstandard eine DSA zum Einsatz kommen. Klinisch wird der initiale Schweregrad der SAB mit der Hunt & Hess oder der WFNS Skala erfasst (siehe Abbildung 7). Die Skala des Weltverbands der neurochirurgischen Gesellschaften (*World Federation of Neurosurgical Societies-Scale*, WFNS) erfasst neben dem *Glasgow Coma Score* (GCS) auch neurologische Symptome, am häufigsten kommt jedoch die Einteilung gemäß Hunt & Hess⁸⁰

zum Einsatz (Parameter Kopfschmerz, fokale-neurologische Defizite und Vigilanz). Die prognostische Relevanz dieser Skala, u.a. aufgrund der Restriktionen in der Symptomzuordnung, wird jedoch diskutiert⁸¹. Prognostisch von Bedeutung ist die radiologisch basierte Skala nach Fisher⁸², die die in der CCT dargestellte Blutmenge und –verteilung im Subarachnoidalraum sowie im Hirnparenchym und Ventrikelsystem bewertet. Grundsätzlich sind H&H, WFNS und Fisher alleine verwendet zuverlässige Prognosemarker, die Berücksichtigung mehrerer Parameter erhöht jedoch die Prognoseabschätzung⁸³.

Hunt & Hess Grad	WFNS Skala	Fisher Grad
<ul style="list-style-type: none"> I: Asymptomatisch oder geringe Nacken- und Kopfschmerzen II: Mäßige bis schwere Kopfschmerzen, Nackensteife, keine neurologischen Ausfälle außer Hirnnervenlähmungen III: Schläfrigkeit, Verwirrtheit oder leichte fokale Ausfälle IV: Stupor, mäßige bis schwere Hemiparese, evtl. Dezerebrationsstarre und vegetative Störungen V: Koma, Dezerebrationsstarre, moribundes Aussehen 	<ul style="list-style-type: none"> Klasse 1: GCS 15 Klasse 2: GCS 13-14 (ohne fokale ZNS-Zeichen) Klasse 3: GCS 13-14 (mit fokalen ZNS-Zeichen) Klasse 4: GCS 7-12 (mit oder ohne fokale ZNS-Zeichen) Klasse 5: GCS <7 (mit oder ohne fokale ZNS-Zeichen) 	<ul style="list-style-type: none"> I: Kein Blut im Subarachnoidalraum sichtbar II: Diffuse oder vertikale Schicht des Blutes mit einer Dicke von unter einem Millimeter III: Lokaler Clot oder eine vertikale Schicht mit einer Dicke von über einem Millimeter IV: Vorwiegend intrazerebrale oder intraventrikuläre Gerinnsel mit keiner bzw. nur dünner SAB

ABBILDUNG 7: SKALEN ZUR EINSCHÄTZUNG DES SCHWEREGRADES EINER SAB

Therapeutisch ist umgehendes Handeln in erster Linie zur Verhinderung einer frühen Rezidivblutung indiziert, wobei letztlich die Lage und Konfiguration des Aneurysmas die Entscheidung bezüglich einer Katheterintervention (Coiling) versus einer operativen Herangehensweise (Clipping) bestimmen. Die derzeitige Referenzstudie zur Frage des therapeutischen Langzeiteffektes nach endovaskulärem Coiling gegenüber dem neurochirurgischen Clipping ist das *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)*⁸⁴⁻⁸⁶. Der primäre Endpunkt dieser prospektiven Studie mit 2143 Patienten war der Anteil derjenigen mit schlechtem Outcome in der modifizierten Rankin-Skala (m-RS 3-6) nach einem Jahr. Zusammenfassend erreichten 23,5% der endovaskulären und 30,9% der neurochirurgischen Patienten diesen Endpunkt mit einer absoluten Risikoreduktion von 7,4% in der Interventionsgruppe.

Zu symptomatischen Epilepsien kam es häufiger in der Clipping Gruppe, zu Nachblutungen häufiger in der Coiling Gruppe (2,9 vs. 0,9%), wobei das absolute Nachblutungsrisiko insgesamt relativ gering war (2 vs. 0 Patienten in einem Jahr) und auch in der Langzeit-

Beobachtung über durchschnittlich 9 Jahre (*range* 6-14) in beiden Gruppen gering war mit einer niedrigeren Mortalität in der endovaskulären Gruppe. Hinsichtlich der funktionellen Unabhängigkeit war der Outcome in beiden Gruppen ähnlich (83% bei Coiling vs. 82% bei Clipping) ⁸⁶. Zusammenfassend blieben die Vorteile einer interventionellen Behandlung über Follow-up Zeiträume von 10 bis 18,5 Jahren (bei n=1644) bestehen ⁸⁵.

Wenn beide Techniken in Frage kommen, ist derzeit das Coiling die Methode der Wahl. Bei distal lokalisierten (z.B. häufig in der ACM Bifurkation) oder ungünstig geformten (z.B. sehr breiter Aneurysmahals) Aneurysmen ist das operative Clipping primär indiziert. Typische Komplikationen der SAB umfassen neben den bereits erwähnten Rezidivblutungen auch Hydrocephalus/Liquorzirkulationsstörungen, Vasospasmen, verzögerte ischämische Infarkte „*delayed cerebral ischemia*“ (DCI) bzw. neurologische Defizite „*delayed ischemic neurologic deficit*“ (DIND) sowie extrakranielle Komplikationen wie insbesondere Herzrhythmusstörungen, Elektrolytstörungen und Infektionen ⁸⁷.

Prognostisch ist bei einer SAB die Letalität mit 40% im ersten Monat hoch und circa ein Drittel der Überlebenden behält ein bleibendes neurologisches Defizit zurück ⁷⁷.

1.6 Zusammenhänge zwischen Migräne und Subarachnoidalblutung

Vermehrt finden sich Hinweise auf einen Zusammenhang in der Pathophysiologie von Migräne und SAB. Hier ist zunächst eine Fallstudie an zwei Patientinnen mit bekannter Migräne (davon eine mit visueller Aura seit der Pubertät, die andere ohne bekannte Aura) zu erwähnen, die im Rahmen einer akuten SAB binnen weniger Minuten migräneaura-typische Symptome entwickelten ⁸⁸. Zu erwähnen ist zudem eine 2007 veröffentlichte Fall-Kontroll-Studie mit Hinweisen auf ein grundsätzlich höheres Risiko bei Migränikern ein DIND nach einer SAB zu entwickeln ⁸⁹. Ein Ausgangspunkt für die besagte Studie waren Erkenntnisse über das allgemein erhöhte Schlaganfallrisiko bei Migränepatienten ⁹⁰ und insbesondere die mögliche Gemeinsamkeit einer sich kortikal ausbreitenden Ischämie („*cortical spreading ischemia*“ / CSI) im Zusammenhang mit einer sich kortikal ausbreitenden Depolarisation („*cortical spreading depolarisation*“ / CSD) sowohl bei Migränikern als auch bei Patienten nach SAB. Die Vorstellung ist hierbei, dass Migränepatienten mit ihrer höheren Prädisposition für CSDs wahrscheinlicher eine CSI mit nachfolgendem neurologischem Defizit einer SAB bekommen ^{89,91}. Mit der Migräne als möglichem Risikofaktor für DIND nach SAB stellt sich die Frage nach dem Spontanverlauf der Migräne nach einer überlebten SAB.

2. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Aufgrund früherer Hypothesen, dass Migräne durch Stimulation nozizeptiver Rezeptoren meningealer Gefäße verursacht wird²⁰, sowie der moderneren trigeminovaskulären Hypothese, gemäß der nozizeptive Impulse über trigeminale Afferenzen auf meningeale Gefäße einwirken^{92,93}, stellen sich weiterhin Fragen nach der Bedeutung von meningealen Gefäßen in der Ätiologie der Migräne. Als anatomisch zentral die Meningen versorgendes Gefäß steht hierbei insbesondere die AMM im Mittelpunkt des Interesses. Historisch gibt es Hinweise auf den therapeutischen Nutzen der Durchtrennung der AMM. Ein solcher Eingriff am Menschen heute wäre unter dem derzeitig eingeschränkten Kenntnisstand ethisch nicht zu vertreten. Einen eleganten Ansatz, dieser Frage nachzugehen, bietet die Untersuchung von Migränepatienten, deren AMM „akzidentell“ durchtrennt wurde. Unterbindungen der AMM proximal oder in ihrem Verlauf treten praktisch bei jeder Eröffnung der Dura mater im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe auf, beispielsweise um ein Aneurysma nach SAB operativ zu versorgen. Aufschluss über den postoperativen Zustand der AMM kann insbesondere die nicht-invasive TOF-MRA geben. Neben der Frage nach der Bedeutung der AMM für den weiteren Verlauf der Migräne kann bei den nicht-operativ versorgten Patienten nach erlittener SAB auch der Effekt der subarachnoidalen Blutansammlung selbst geprüft werden. Auf Basis dieser Erkenntnisse wurde eine Untersuchung an Migränikern mit stattgehabter SAB geplant, um im Kern Fragen nach a) der Entwicklung der Migräne nach SAB im Allgemeinen und b) nach Durchtrennung der AMM (bei Trepanation zwecks Clipping) im Speziellen zu beantworten.

Konkret sollen dabei folgende Fragestellungen erörtert werden:

- Zeigen sich Änderungen der Migränebeschwerden in der Frequenz, der Attackendauer oder der Begleitsymptome nach SAB?
- Sofern es Änderungen gibt, welche weiteren möglichen Faktoren beeinflussen diese?
- Gibt es Unterschiede im Outcome (Schmerzintensität, Frequenz, Dauer) je nach Therapieansatz (Clipping mit Trepanation bei anzunehmender Unterbindung der AMM vs. keine Trepanation bei gecoilten Aneurysmen)?
- Kann man die AMM mittels Bildgebung an ihrer Durchtrittsstelle im Foramen spinosum und in dem peripheren Verlauf erfassen und kann ihr Durchmesser bei trepanierten Patienten bestimmt werden?

- Besteht eine Korrelation der postoperativ am Foramen spinosum messbaren Durchmesser der AMM zum Verlauf der Migräne?
- Besteht ein positiver Effekt der Durchtrennung der AMM auf die Migräne?
- Falls eine klare Seitenlokalisation der Migräne angegeben wurde, findet sich eine Korrelation zu den Gefäßbefunden?
- Zeigen sich Änderungen der Migränebeschwerden in der Frequenz, der Attackendauer oder der Begleitsymptome im Vergleich nach SAB alleine zu SAB und Trepanation?

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Geplant wurde eine prospektive Beobachtungsstudie bei langjährig an Migräne leidenden Probanden mit akuter SAB und ggf. anschließender Intervention (Clipping oder Coiling) zur Frage nach Entwicklung der Migränesymptomatik und MR-angiographischen Nachuntersuchung der AMM.

In einem ersten Schritt wurde während des Rehabilitationsaufenthaltes, in der Regel innerhalb der ersten Wochen nach der SAB (Zeitpunkt T0), ein strukturiertes Erstgespräch zur Klärung einer Migränediagnose in der Vorgeschichte und zur Absprache einer Verlaufsbeobachtung (siehe Abbildung 8) durchgeführt. Nach 12 Monaten (Follow-up T1) erfolgte ein strukturiertes Telefoninterview zur Dokumentation möglicher Migräneattacken. Die ausführlichste, vorerst abschließende Verlaufsanamnese einschließlich Betrachtung unterschiedlicher Einflussfaktoren und Outcome erfolgte nach möglichst vielen Beobachtungsmonaten (Follow-up T2). Zu diesem Zeitpunkt erfolgte außerdem je nach Einverständnis der Probanden eine Nachuntersuchung der AMM mittels MRT inklusive TOF-MRA.



ABBILDUNG 8: ÜBERBLICK MESSZEITPUNKTE

3.2 Rekrutierung der Probanden

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden im Neurologischen Zentrum der Segeberger Kliniken GmbH zunächst sämtliche Patienten identifiziert, die sich aufgrund einer stattgehabten SAB in stationärer Rehabilitation befanden. Diese wiederum wurden von ihren behandelnden Ärzten gezielt bezüglich einer Migräneanamnese befragt. Das Neurologische Zentrum Bad Segeberg gehört mit insgesamt mehr als 300 Betten zu den größten

akutmedizinisch-rehabilitativen Einrichtungen in Deutschland, so dass zumindest mit einer kleinen Gruppe Probanden mit „Doppeldiagnose“ SAB und Migräne zu rechnen war. Über einen Zeitraum von März 2005 bis Januar 2011, d.h. einen Zeitraum von 70 Monaten, wurden im Rahmen der morgendlichen Patientenvorstellung sämtliche Patienten mit Doppeldiagnose Migräne und SAB unter den in stationär-rehabilitativer Behandlung Befindlichen detektiert. Erwachsenenalter (ab 18 Jahren) und das Vorliegen beider Erkrankungen in der Vorgeschichte definierten die Einschlusskriterien für die Rekrutierung zur Studie. Es mussten in den 12 Monaten vor der SAB mindestens 4 Migräneattacken vorangegangen sein, erstens, um eine aktive Form der Migräne zu belegen, und zweitens, um eine SAB als Migräne-*mimic* auszuschließen. Von vorneherein ausgeschlossen wurden Probanden mit einem Hunt & Hess Stadium V bei der SAB, da hier in der Tendenz auch nach Rehabilitation nicht von einem für die Nachbefragungen notwendigen Outcome gerechnet werden konnte.

Im oben genannten Zeitraum konnte aus insgesamt 670 Patienten mit der Diagnose SAB schließlich eine Gruppe von 22 Probanden mit Doppeldiagnose Migräne und SAB Hunt & Hess Stadium I-IV in der Vorgeschichte identifiziert werden, von denen sich 18 zunächst mündlich mit einer Studienteilnahme im Verlauf einverstanden erklärten.

Die Untersuchung dieser Probanden mittels Fragebogen und zerebraler MRT einschließlich TOF-MRA wurde bei der Ethikkommission beantragt und genehmigt (internes Aktenzeichen 020/12 (I) Ärztekammer Bad Segeberg). Im Rahmen weiterer persönlicher oder telefonisch-postalischer Kontaktaufnahme erfolgten die ergänzende, ausführliche, mündliche und schriftliche Information über Inhalt, Ablauf und Zielsetzung der Studie sowie eine detaillierte Aufklärung. Das Einverständnis der Probanden ist anschließend schriftlich mit einer Unterschrift erteilt worden und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

3.3 Methode der standardisierten Befragung

Es erfolgten standardisierte untersuchergestützte Befragungen zu insgesamt drei Messzeitpunkten (T0, T1, T2), um innerhalb des Probandenkollektivs Sachverhalte zu quantifizieren und statistische Zusammenhänge prüfen zu können. Festgehalten wurden die gesammelten Informationen während der Studiendauer sukzessive in standardisierten Fragebögen. Zum Zeitpunkt T0 erfolgte ein strukturiertes Erstgespräch zur Sicherung der

Doppeldiagnose (SAB und Migräne) und Erhebung der Migräneanamnese ante-SAB. Zu dem Follow-up Interview T1 erfolgte ein kurzes Telefoninterview mit der Frage, ob erneute Migräneattacken seit der SAB aufgetreten waren. Anschließend wurden zum Zeitpunkt T2 die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten zusammengetragen und in einer vorerst abschließenden standardisierten untersuchergeführten Befragung detaillierte Informationen zum Outcome von SAB und Migräne möglichst objektiviert abgefragt. Zur Objektivierbarkeit und besseren Vergleichbarkeit erfolgten die standardisierte Befragung T0 – T2 durch unabhängige, in die tägliche Behandlung nicht unmittelbar involvierte Ärzte. Alle Probanden wurden von T0-T1 von demselben Untersucher bzw. zu T2 einheitlich durch einen weiteren Untersucher befragt.

In Abbildung 9 werden die zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten standardisiert erhobenen Daten dargestellt, die detaillierten inhaltlichen Gegenstände der zusammenfassenden Fragebögen werden dann im Folgenden beschrieben.



ABBILDUNG 9: INHALTLICHER ÜBERBLICK DES STANDARDISIERTEN STUDIENABLAUFS

3.3.1 Demographische und medizinische Daten

Der erste Teil der Fragebögen ist mit demographischen und medizinischen Daten befasst. An demographischen Daten werden nach Zuteilung eines anonymisierenden Probandenschlüssels Alter und Geschlecht erfragt. Anschließend werden an medizinischen Daten abgefragt: Hauptdiagnose, Vorerkrankungen, Art der Intervention sofern durchgeführt, operierendes Krankenhaus, Operationszugang, Durchtrennung der AMM soweit bekannt, Hunt & Hess Grad, Fisher Grad und Komplikationen (hierbei gesondert Vasospasmen und Hydrocephalus).

3.3.2 Generelles Outcome

Der zweite Teil der Fragebögen legt einen Schwerpunkt auf das generelle Outcome post-SAB, bevor später auf die Migräne im Speziellen eingegangen wird. Zur Einschätzung des Schweregrades der SAB wurden Hunt & Hess Stadium sowie Fisher Graduierung gewählt. Beide dieser Einschätzungen erfolgen aufgrund der ersten klinischen und bildgebenden Befunde. Bezüglich des Outcome nach SAB und Rehabilitation kamen weitere Funktionsskalen zur Anwendung. Um einen möglichst breiten Eindruck des Probanden und dessen Gesundheitszustand zu gewinnen, erfolgte für jeden Probanden die Einschätzung von Karnofsky-Index (KI), Barthel-Index (BI) und *Modified Rankin-Scale* (m-RS) durch den Untersucher zum Zeitpunkt T2. Der BI ist ein *Assessment* von Selbstständigkeit bei den *Activities of Daily Living* (ADL's) und Pflegebedürftigkeit, wobei maximal 100 Punkte erzielt werden können. Auf KI und m-RS wurde mangels spezifischer Skalen für die SAB zurückgegriffen. Bei dem KI handelt es sich um eine üblicherweise in der Onkologie zur Anwendung kommende 10-stufige Skala, auf der die Funktionsfähigkeit bzw. der Allgemeinzustand zwischen 0 (Tod) und 100% (Beschwerdefreiheit, keine Krankheitszeichen) erfasst werden. Die m-RS wird üblicherweise zur Einschätzung des Outcome von Schlaganfällen genutzt und beschreibt den Grad der Behinderung bzw. der Unterstützungsbedürftigkeit auf einer Skala zwischen 0 (wenn keine Symptome vorhanden sind) und 6 (Tod). Ergänzend werden sowohl quantitativ als auch qualitativ mögliche Berufstätigkeit, Zeitpunkt der Rückkehr in den Beruf und Besonderheiten bei der Wiedereingliederung erfragt.

3.3.3 Migräneanamnese

Gemäß der Klassifikation der *International Headache Society* wurde im Rahmen der Fragebögen für jeden Probanden einzeln geprüft, inwieweit die diagnostischen Kriterien für eine Migräne gemäß ICD G43.0 (bzw. G43.1) tatsächlich vorhanden waren bzw. noch sind. Alle in die Studie aufgenommenen Probanden erfüllten obligatorisch die diagnostischen Kriterien einer Migräne vor SAB und wären ansonsten von der Teilnahme ausgeschlossen worden. In Vergleich dazu wurde die Migräne Anamnese post-SAB gesetzt. Die Frequenz von Migräneattacken wurde im prä-SAB- mit dem post-SAB-Vergleich zu allen Messzeitpunkten abgefragt (T0 – T2). Besonders detailliert war der prä- mit dem post-Vergleich zum Zeitpunkt T2 mit jeweils detaillierten Fragen nach dominanter

Kopfschmerzregion, Schmerzcharakter, Stärke, Aura, Begleitsymptomen, Medikation / Prophylaxe und Risikofaktoren. An Risikofaktoren und möglichen Änderungen im Zeitverlauf wurden abgefragt:

- Arterielle Hypertonie, definiert durch regelhafte RR-Werte >140/90 bzw. ärztlich gestellte Diagnose,
- Diabetes mellitus, definiert durch ärztlich gestellte Diagnose,
- Nikotin- und Alkoholkonsum, definiert durch eigenanamnestische Angaben sowie
- Hormoneinnahme, definiert durch eigenanamnestische Angabe im Rahmen der Medikamentenanamnese.

Erfasst wurden bezüglich der Migräne außerdem Erstmanifestation, Familienanamnese und die addierte Gesamtzahl der Attacken seit SAB. Gesondert vermerkt wurden andere Kopfschmerzarten außer Migräne und freie Kommentare. Ebenfalls wurde das Vorliegen von Auren erfragt.

3.4 Methode der Magnetresonanztomographie

Die MRT und arterielle TOF-MRA bieten als moderne bildgebende Verfahren eine schonende Methode der Parenchym- und Gefäßdarstellung, die sowohl ohne ionisierende Strahlung als auch ohne die Gabe von Kontrastmittel auskommen. Durchgeführt wurden die Untersuchungen an demselben, routinemäßig für die Patientenversorgung in der Abteilung für Radiologie und Neuroradiologie der Segeberger Kliniken verwendeten 1.5 Tesla MRT (Magnetom Espree, Hersteller Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer 8-Kanal Kopfspule. Im Rahmen der Studie erfolgten insbesondere sagittale und axiale TSE T2 gewichtete Parenchymaufnahmen sowie intrakranielle 3D TOF-MRA Aufnahmen zur Gefäßdarstellung in Mono- und Multislab-Technik. Während der Aufnahme wurde der Kopf der Probanden zur Reduktion von Bewegungs-Artefakten in flexiblen Kopfstützen fixiert. Anschließend wurden möglichst hoch auflösende MRA Bilder mit dem Ziel der Darstellung und Abmessung der AMM angefertigt. Das umfangreiche Untersuchungsprotokoll für das Hirnparenchym umfasste neben triplanaren TSE T2-Sequenzen (*turbo spin echo*) auch axial FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*), SWI (*susceptibility weighted imaging*) und SE (*spin echo*) T1. Die für die Studie eingesetzte hochauflösende TOF-MRA beinhaltete bei drei überlappenden 3D-Blöcken je 40 Schichten und einer Scanzeit von 6 Minuten und 15 Sekunden folgende Parameter: TE: 7,0 ms, TR: 29

ms, Flipwinkel 25°, Distanzfaktor 20%, Phasenkodierrichtung R>L, Sättiger: mitlaufend, Basisauflösung: 256, Bildmatrix 238 x 256, FOV: 180 mm. Die Basisbilder der TOF-MRA mit Einzelschichtdicken von 0.9 mm wurden routinemäßig einer MIP-Rekonstruktion unterzogen (*maximum intensity projection*). Diese Bildgebung wurde dann an eine externe Arbeitsstation übermittelt. Zwecks Vergleichbarkeit wurde eine einheitliche Messlokalisierung der AMM unmittelbar nach dem Eintritt durch den Schädelknochen festgelegt, da durch die craniocaudale Ausrichtung der proximalen AMM die Messung methodisch einfacher ist und die AMM proximal den weitesten Durchmesser aufweist. War der Verlauf der AMM vorher unterbrochen bzw. diese nicht identifizierbar, wurde dies als „nicht vorhanden“ bewertet. Soweit die AMM vorhanden war, wurde entsprechend der Durchmessermessung der AMM in vergleichbaren Studien⁶⁰ die Gefäßgrenze zunächst manuell ermittelt. Anschließend erfolgte die Berechnung des Gefäßdurchmessers anhand der manuell ermittelten Gefäßkonturen und einer Mittelung verschiedener Messwerte, sofern binnen circa der ersten 7 mm des AMM-Segmentes nach Eintritt durch den Schädelknochen Kaliberschwankungen vorlagen. Bei der Länge des gemittelten Segmentes von circa 7 mm bezogen wir uns ebenfalls auf die Arbeit von Schoonmann et al. 2006, wobei dort mit einer anderen Fragestellung der Gefäßdurchmesser schon ca. 10 mm nach dem Abgang von der A. maxillaris gemittelt worden war.

3.5 Studienprotokoll

Nach Probandenidentifikation (T0) und Erstaufklärung erfolgte die Follow-up Befragung T1 telefonisch. Entscheidend war die Befragung T2, bei der die Probanden nochmals in die Segeberger Kliniken zur Nachuntersuchung mittels MRT mit aktueller MRA und Befragung mittels Fragebogen eingeladen wurden. Die Kontaktaufnahme erfolgte erneut telefonisch, hier wurden auch bereits Bereitschaft zu einer MRT mit MRA und mögliche Kontraindikationen erfragt.

In Studienarm 1 erfolgte nur die durch den Fragebogen gestützte Befragung, wenn das Einverständnis zum MRT nicht gegeben war, im Studienarm 2 erfolgte neben der persönlichen Befragung die Einbestellung zum MRT und zur MRA. Neben der mündlichen Aufklärung erfolgten separat eine schriftliche Aufklärung für die Dokumentation in der Radiologie sowie eine schriftliche Aufklärung mit Aushändigung einer Probandeninformation für die allgemeine Dokumentation der Studie. Ergänzend wurde eine Information zum

Datenschutz ausgehändigt, teilweise das Einverständnis für die Anforderung externer Krankenunterlagen (z.B. OP-Bericht) erbeten. Ein Teil der Informationen wurde aus solchen bereits vorliegenden oder extern angeforderten Unterlagen (primär: Arztbriefe) ergänzt. Hierzu gehörten Informationen, die den Probanden nicht bekannt waren, wie insbesondere Details zu den Interventionen oder Schweregradeinschätzungen wie Grade nach Hunt & Hess und Fisher. Mittels MRT mit MRA wurden dann bei den Beteiligten das Hirnparenchym und die Hirngefäße mit (wenn vorhanden) AMM dargestellt, soweit solche Aufnahmen nicht zufällig bereits aktuell von extern vorlagen. Der Durchmesser der AMM wurde (wenn vorhanden) ausgemessen.

3.6 Statistische Auswertung

Nach Vervollständigung der Daten erfolgte die Eingabe und Auswertung mittels des Statistikprogramms SPSS Statistics (IBM SPSS *Statistics* Version 20, *International Business Machines Corp.*, New York, USA). Bei der vorliegenden kleinen Stichprobe (n=18) wurden unter Berücksichtigung der nur unscharfen Abschätzbarkeit einer normalverteilten Lage die erhobenen Daten mittels nichtparametrischer (verteilungsfreier) Testverfahren ausgewertet. Die Korrelationen zwischen Migrärefreiheit post-SAB und möglichen Einflussfaktoren wurden mittels Whitney-Mann-U-Test oder Chi-Quadrat-Test nach Pearson ermittelt. Für die Weite der AMM in Korrelation zu Attackenfrequenz, Kopfschmerzstärke und –dauer wurde der Rangkorrelationskoeffizient Spearman-Rho verwendet. Für die Weite der AMM in Korrelation zur Seitenlokalisation der Kruskal-Wallis-Test. Zum Einsatz kamen außerdem prä-post-Vergleiche. Im Vergleich abhängiger Daten bzgl. der dominanten Kopfschmerzregion und des Kopfschmerzcharakters wurde der auf Kreuztabellen basierende McNemar-Bowker-Test angewendet. Für die prä-post-Vergleiche von Attackenfrequenz, Attackendauer und Schmerzstärke wurde der Wilcoxon *Matched Pairs* Test durchgeführt. Für die prä-post-Vergleiche von Begleitsymptomen und Medikamentenänderungen kam der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zum Einsatz.

Für alle genannten Testverfahren wurde ein Schwellenwert von $p < 0.05$ als statistisch signifikant betrachtet. Werte zwischen 0.05 und 0.1 wurden als Trends bewertet.

4. Ergebnisse

Zusammenfassend konnten in einem Zeitraum von 6 Jahren (März 2005 bis März 2011) 22 die Einschlusskriterien erfüllende Probanden im Neurologischen Zentrum identifiziert werden. Hiervon willigten 18 (n=18) mündlich und schriftlich zur Teilnahme an der Studie ein. Gründe für die Nichtteilnahme (n=4) waren bei einem Proband persönlich-psychologischer (Wunsch nicht mehr mit Erkrankung konfrontiert zu werden) oder bei drei Probanden persönlich-praktischer Natur (*lost for follow up* durch Wegzug bzw. Nichterreichbarkeit für die weitere Nachbefragung). Diese vier Probanden wurden daher *ab initio* ausgeschlossen.

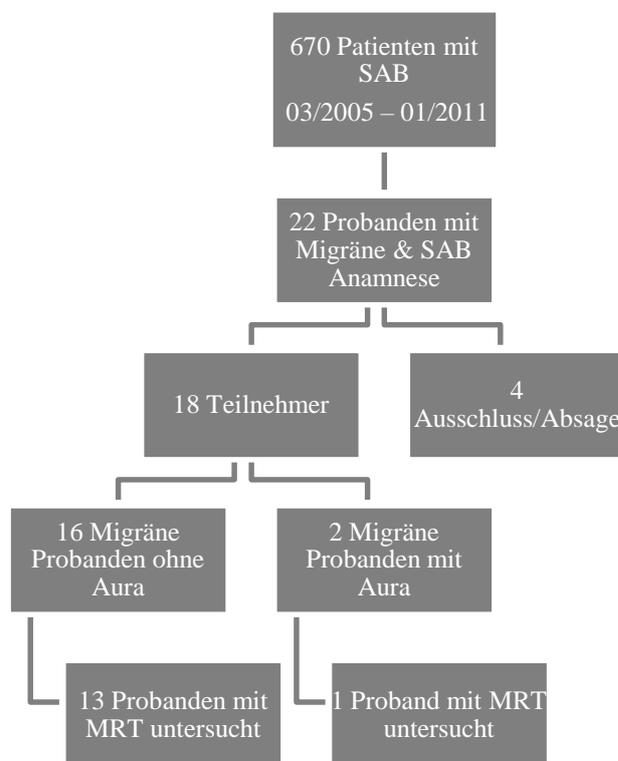


ABBILDUNG 10: ÜBERBLICK EINGESCHLOSSENES PROBANDENKOLLEKTIV AUS DEM NEUROLOGISCHEN ZENTRUM DER SEGEBERGER KLINIKEN

Demographisch umfasst das Studienkollektiv der 18 Probanden zusammengefasst 16 Frauen (88,9%) und 2 Männer (11,1%). Die Probanden waren zwischen 31 und 61 Jahren alt. Das Durchschnittsalter lag bei $47,8 \pm 7,1$ Jahren, im Median bei 48,5. Eine Migräne ohne Aura lag bei 16 Probanden (88,9%) vor, bei 2 Probanden (11,1%) konnte eine Migräne mit visueller Aura diagnostiziert werden.

Von den 18 Probanden konnten für 14 post-SAB MRT Untersuchungen mit TOF-MRA ausgewertet werden. Als Gründe für die Zusage an der Befragung, aber Ablehnung eines

MRT wurden Angst (n=1) oder Zeitmangel / Entfernung (n=3) angegeben (u.a. Wohnort im europäischen Ausland).

Nachbefragungen wurden durchschnittlich durchgeführt zum ersten Mal T1 $14,6 \pm 7,9$ (*range* 12-44) Monate nach Ereignis bei n=17 und zum zweiten Mal T2 $49,1 \pm 18,7$ (*range* 17-85) Monate nach Ereignis bei n=18. Die Erreichbarkeit der Probanden war durch Umzüge zum Teil erschwert; entscheidend war jedoch die abschließende Befragung zu deren Zweck beispielsweise Kontakt über den Hausarzt wiederhergestellt wurde.

4.1 Subarachnoidalblutung

Als ursächlich für die 18 SAB ließen sich bei 14 Probanden konkrete Blutungsquellen gemäß Arztberichten identifizieren. Am häufigsten betroffen war bei 7 Probanden die A. cerebri media (38,9%), danach folgten bei 3 Probanden die A. communicans anterior (16,7%) sowie schließlich bei jeweils 2 Probanden die A. carotis interna (11,1%) und A. cerebri anterior (11,1%). Zwei Probanden (11,1%) hatten eine SAB mit mehrortigen Aneurysmata. Einer hatte eine periinterventionelle SAB beim Versuch der Coil-Embolisation eines inzidentellen A. cerebri anterior Aneurysma (5,6%). Bei einem (5,6%) bestand eine SAB präpontin sowie im Bereich der Fossa interpeduncularis ohne gesicherte Blutungsursache in der digitalen Subtraktionsangiographie und ohne anschließende Intervention.

Die Erstversorgung der SAB erfolgte in 7 Fällen (38,9%) operativ mittels Clipping, in 6 Fällen (33,3%) interventionell mittels Coiling, in 4 Fällen (22,2%) mittels Clipping und Coiling und in einem Fall (5,6%) erfolgte (s.o.) keine Intervention (vgl. Tabelle 1 für ergänzenden Überblick zur betroffenen Seite).

Somit erfolgte die Erstversorgung in 11 Fällen mit Trepanation und in 7 Fällen ohne Trepanation.

Intervention	Häufigkeit	%
Clipping li.	1	5,6
Clipping re.	4	22,2
Clipping bds.	2	11,1
Coiling li.	2	11,1
Coiling re.	2	11,1
Coiling bds.	2	11,1
Clipping und Coiling re.	2	11,1
Clipping und Coiling li.	2	11,1
Keine Intervention	1	5,6
Gesamt	18	100,0

TABELLE 1: ÜBERBLICK AKUTE INTERVENTIONEN MIT SEITENLOKALISATION

Bei initial 11 operativ versorgten Probanden wurden jedoch letztlich insgesamt 12 Trepanationen durchgeführt. Ursache hierfür war ein zunächst bei Proband Nummer 7 durchgeführtes Coiling mit jedoch anschließend intrazerebraler Nachblutung mit Mittellinienverlagerung, die eine Revision im Verlauf notwendig machte. Bei den 12 Trepanierten erfolgte der Zugang in 8 Fällen rechts (44,4%), in 4 Fällen links. Bei allen 18 Probanden wurden Angiographien durchgeführt (100%). Bei keinem der Operierten lagen gemäß Arztbrief Informationen vor, ob die AMM durchtrennt worden war.

Bezüglich der Schweregrade der Blutung nach Hunt & Hess, bzw. der Fisher Graduierung ergaben sich Verteilungen gemäß Diagramm in Abbildung 11. Hierbei wären Probanden mit Hunt & Hess Grad V *a priori* ausgeschlossen worden, wobei sich *de facto* ein solcher Fall nicht unter den Befragten präsentierte (möglicherweise infolge hohen Letalitätsrisikos und Einschränkungen in der Anamneseerhebung). Ebenfalls kam kein Fisher Grad I im Probandenkollektiv vor.

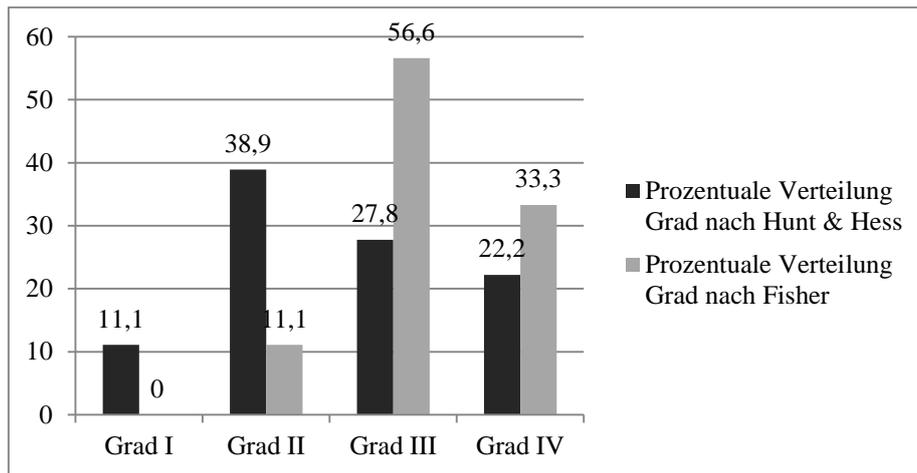


ABBILDUNG 11: PROZENTUALE DARSTELLUNG DER GRADE NACH HUNT & HESS BZW. FISHER IM VERGLEICH BEI JEWEILS INSGESAMT N=18 PROBANDEN

Bei 16 Probanden (88,9%) kam es zu Komplikationen nach der ersten Versorgung.

Komplikationen	Häufigkeit	%
Keine	2	11,1
1	1	5,6
1; 4	1	5,6
1; 4; 7	1	5,6
1; 7	1	5,6
2	1	5,6
2; 4	2	11,1
2; 4; 7	1	5,6
2; 7	2	11,1
3; 4; 5; 6; 7	1	5,6
3; 5; 7	1	5,6
3; 6; 7	2	11,1
4	1	5,6
4; 5; 7	1	5,6
Gesamt	18	100,0

TABELLE 2: ÜBERSICHT ÜBER ERFASSTE KOMPLIKATIONEN.

1= VASOSPASMUS OHNE DEFIZIT; 2= KLINISCH TRANSIENTES DEFIZIT IM RAHMEN VASOSPASMUS; 3= KLINISCH PERMANENTES DEFIZIT IM RAHMEN VASOSPASMUS; 4=HYDROCEPHALUS; 5=EPILEPSIE; 6= INFARKTEREIGNIS; 7=ANDERE KOMPLIKATIONEN (U.A. PNEUMONIE, TRANSIENTES VERWIRRTHEITSSYNDROM ETC.)

Diese Komplikationen waren unterschiedlicher Natur (siehe Tabelle 2), häufig kam es jedoch bei 14 Probanden (77,8%) zu nachgewiesenen Vasospasmen. Gemäß Dokumentation konnten diese dopplersonographisch (13 Probanden) und / oder mittels DSA (2 Probanden) nachgewiesen werden. Bei 4 Probanden (22,2%) wurden weder dopplersonographisch noch mittels DSA Vasospasmen nachgewiesen.

Von den 14 Probanden mit nachgewiesenen Vasospasmen kam es bei 10 (55,6%) zu fokalneurologischen Ausfällen, von diesen genannten 10 hatten wiederum 4 Probanden (22,2%) permanente Ausfälle. 4 Probanden (22,2%) blieben beschwerdefrei.

Zu einem Hydrocephalus kam es in 8 (44,4%) der 18 Fälle, jedoch war dieser in 7 Fällen (38,9%) transient und nur in einem Fall (5,6%) permanent. Die 7 Fälle eines transienten Hydrocephalus wurden mit externer Ventrikeldrainage versorgt, in dem genannten 8. Fall eines permanenten Hydrocephalus erfolgte nach EVD eine permanente ventrikuloperitoneale (VP)-Shunt-Anlage. Gemäß Anamnese bestanden zum Zeitpunkt der SAB neben der Migräne bei der Hälfte der Probanden (50%) auch andere Vorerkrankungen, diese waren (Mehrfachnennung möglich) kategorisierbar in kardiovaskuläre (3 Probanden), endokrinologische (3 Probanden), rheumatologische (2 Probanden), gynäkologische (1 Proband) und neurologische (2 Probanden) Erkrankungen (detaillierte Beschreibung vgl. Tabelle 3).

Vorerkrankungen vor SAB außer Migräne	Häufigkeit	%
Keine Vorerkrankungen	9	50,0
Arterielle Hypertonie	1	5,6
Arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie	1	5,6
Endometriose, chronisches Zervikalsyndrom	1	5,6
Hypothyreose	1	5,6
Hypothyreose (Hashimoto Thyreoiditis)	1	5,6
Hypothyreose/Struma	1	5,6
Lupus erythematodes, Arterielle Hypertonie, Z. n. Sterilisation	1	5,6
Polyarthrose Finger	1	5,6
Rezidivierender Drehschwindel	1	5,6
Gesamt	18	100,0

TABELLE 3: ÜBERBLICK VORERKRANKUNGEN DER PROBANDEN VOR SAB NEBEN DER MIGRÄNE

4.2 Outcome nach Subarachnoidalblutung

Im Anschluss an die SAB kam es bei keinem Probanden zu einer Re-SAB (100%), jedoch wurden andere Neuerkrankungen bzw. Folgeerkrankungen bei 7 Probanden (38,9%) diagnostiziert (siehe Tabelle 4).

Neuerkrankungen	Häufigkeit	%
Keine	11	61,1
Anpassungsstörung	1	5,6
Epilepsie	2	11,2
Arterieller Hypertonus, Hypothyreose	1	5,6
Nierenzysten	1	5,6
Struma, Cholezystektomie	1	5,6
Myome, Lactoseintoleranz	1	5,6
Gesamt	18	100,0

TABELLE 4: ÜBERSICHT NEUERKRANKUNGEN SEIT SAB BZW. INTERVENTION

Das weitere mittels Skalen ermittelte Outcome zeigte, dass überwiegend ein guter klinischer Verlauf vorlag und schwere Beeinträchtigungen nur in Ausnahmefällen berichtet wurden (siehe Tabelle 4). Externe pflegerische Unterstützung erhielt keiner der befragten Probanden.

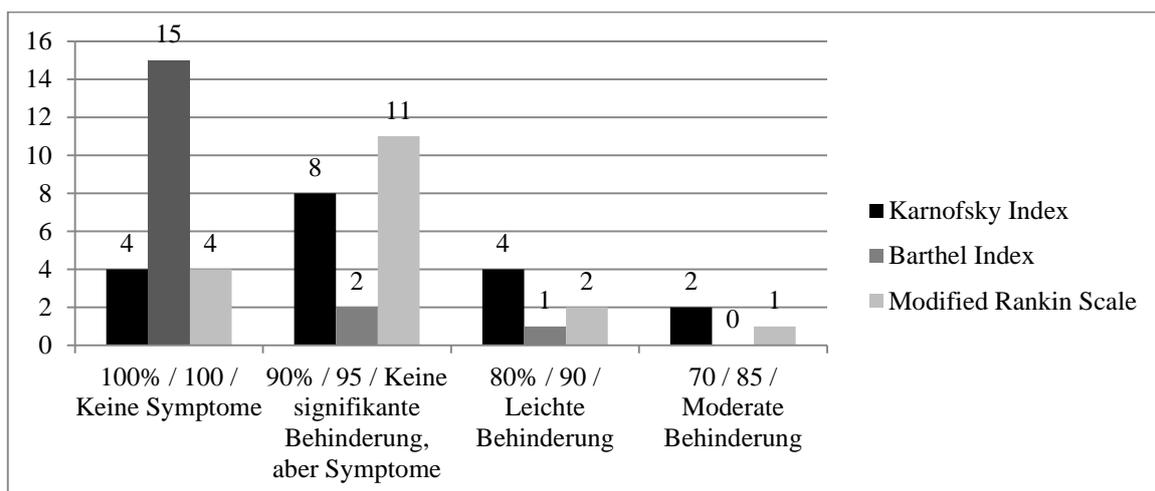


ABBILDUNG 12: ÜBERBLICK OUTCOME GEMÄß KARNOFSKY UND BARTHEL INDEX SOWIE RANKIN SCALE BEZOGEN AUF PROBANDEN (N=18)

Im Freitext beschrieben gaben 14 der 18 Probanden subjektiv noch Beeinträchtigungen an (siehe Tabelle unten), während vier (22,2%) subjektiv wieder beschwerdefrei waren.

Bestehende Beeinträchtigungen	Häufigkeit	%
Keine Beeinträchtigungen	4	22,2
Feinmotorikstörung, reduzierte Belastbarkeit	1	5,6
Gedächtnisstörung, Parästhesie / Hypästhesie der li. Extremität, Veränderung der Persönlichkeit	1	5,6
Hemiparese re. 5-/5, Wortfindungsstörung, Neglect, psychomotorische Verlangsamung	1	5,6
Konzentrationsstörung, Wortfindungsstörung	1	5,6
Konzentrationsstörungen, reduzierte Belastbarkeit	1	5,6
Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, reduzierte Belastbarkeit	1	5,6
Parästhesien Bein, Konzentrationsstörungen, Wortfindungsstörungen	1	5,6
Parese Fuß re., Wortfindungsstörungen	1	5,6
Psychomotorische Verlangsamung, starke Wortfindungs-, Sprach- und Konzentrationsstörungen	1	5,6
Psychomotorische Verlangsamung, Gewichtszunahme	1	5,6
Sensomotorisches Hemisyndrom links mit Spastik	1	5,6
Spastik Fuß li. "Krallenzeh", Belastbarkeit vermindert	1	5,6
Wortfindungs- und Konzentrationsstörungen, reduzierte Belastbarkeit	1	5,6
Wortfindungs- und Sprachverständnisstörungen	1	5,6
Gesamt	18	100,0

TABELLE 5: ÜBERBLICK ÜBER FORTBESTEHENDE BEEINTRÄCHTIGUNGEN BEZÜGLICH DES OUTCOME

Insgesamt 13 Probanden (72,2 %) stiegen nach durchschnittlich $9,1 \pm 9,4$ (*range* 1,5-36) Monaten wieder in den Beruf ein, während 5 Probanden (27,8%) bis zur Befragung nicht wieder berufstätig waren. Bei den in den Beruf wieder eingestiegenen 13 Probanden erfolgte in 9 Fällen (50%) eine schrittweise berufliche Wiedereingliederung („Hamburger Modell“). In 4 Fällen (22,2%) erfolgte die Rückkehr in den Beruf mit derselben Stundenzahl wie zuvor ohne weitere Maßnahmen.

4.3 Migräne

Gemäß Eingangskriterien der Studie litten alle Probanden an einer klinisch diagnostizierten Migräne nach Kriterien der *International Headache Society* vor der SAB, davon 16 (88,9%) Probanden ohne Aura und 2 (11,1%) Proband mit Aura (Nummer 10 & 14).

4.3.1 Details zur Migräneanamnese

Die durchschnittliche Dauer der Migräneerkrankung bei den 18 Probanden betrug $27,4 \pm 9,3$ (*range* 7-45) Jahre.

Eine positive Familienanamnese bestand bei 14 (77,8%) von 18 Probanden.

4.3.2 Sistieren der Migräneattacken

Zur ersten Follow-up Befragung (T1: 12-14 Monate) wurden 17 Probanden (94,4%) erreicht, hiervon hatten bezogen auf das letzte Jahr vor der Befragung 4 an Migräneattacken ohne Aura gelitten (kumuliert: 23,5%), 13 Probanden waren beschwerdefrei (kumuliert: 76,5%).

Zur abschließenden zweiten Follow-up Befragung (FU-T2: 17-85 Monate) wurden 18 Probanden erreicht, von diesen hatten bezogen auf den Zeitraum seit der letzten Befragung 4 Probanden Migräneattacken ohne Aura angegeben (22,2%), während 14 Probanden beschwerdefrei waren (77,8%).

Im Hinblick auf Trepanierte im Vergleich mit den Nicht-Trepanierten ergaben sich für die Follow-up Untersuchungen FU 1 und FU 2 folgende absoluten Zahlen (siehe Tabelle 6):

Zeitpunkt	Probandengruppe			
FU 1 (n _{Ges} = 17)	Trepanierte (n=11)		Nicht-Trepanierte (n=6)	
	Migrärefrei	Migräne	Migrärefrei	Migräne
	10 (90,9%)	1 (9,1%)	3 (50%)	3 (50%)
FU 2 (n _{Ges} = 18)	Trepanierte (n=12)		Nicht-Trepanierte (n=6)	
	Migrärefrei	Migräne	Migrärefrei	Migräne
	11 (91,7%)	1 (8,3%)	3 (50%)	3 (50%)

TABELLE 6: ÜBERSICHT MIGRÄNEBESCHWERDEN IM VERGLEICH TREPANIERTER VS. NICHT-TREPANIERTER ÜBER BEIDE NACHBEFRAGUNGEN

In der FU2 fielen beide Probanden, die vor der SAB eine Migräne mit Aura gehabt hatten, in die Gruppe der beschwerdefreien Probanden (davon einer operativ versorgt, der andere mit Coiling). Drei der vier befragten Probanden mit noch vorhandenen Migräneattacken gaben eine deutliche Reduktion der Anzahl der Migräneattacken an, in einem Fall blieb sie unverändert. Zwei Probanden beschrieben eine Abschwächung der Schmerzintensität, während in je einem Fall eine Intensivierung und eine Abschwächung berichtet wurde. Die Schmerzdauer wurde bei allen als unverändert angegeben.

Der Parameter Migrärefreiheit wurde in Korrelation zu möglicherweise Einfluss nehmenden Faktoren gesetzt (Tabelle 7).

Migrärefreiheit in Korrelation mit x	Test	Signifikanz	Ergebnis
Alter	Mann-Whitney-Test	U = 16,50, z = -1,22, p = .239 (exakt)	Keine Signifikanz
Geschlecht	Chi-Quadrat-Test / Fisher Exact Test	$\chi^2(1) = 1,00$, p < .405 (exakt) / Fisher exakt p = .405	Keine Signifikanz
Trepanation	Chi-Quadrat-Test / Fisher Exact Test	$\chi^2(1) = 4,02$, p < .083 (exakt) / Fisher exakt p = .083	Trend
Hunt & Hess Grad	Mann-Whitney-Test	U = 9,5, z = -2,06, p = .056 (exakt)	Trend
Vasospasmus (Angiographisch oder dopplersonographisch)	Chi-Quadrat-Test / Fisher Exact Test	$\chi^2(1) = 2,30$, p < .197 (exakt) / Fisher exakt p = .197	Keine Signifikanz

Fisher Grad	Mann-Whitney-Test	U = 14,0, z = -1,67, p = .163 (exakt)	Keine Signifikanz (marginal asymptot. Signifikanz p=.095)
Schwere der Migräne ante-SAB (Indikator: Attackenzahl)	Mann-Whitney-Test	U = 24,5, z = -0,38, p = .745 (exakt)	Keine Signifikanz
Schwere der Migräne post-SAB (Indikator: Attackenzahl)	Mann-Whitney-Test	U = 0,0, z = -4,08, p = .000 (exakt)	Signifikant
Medikamentenänderung (akute o. prophylaktische Migränemedikation)	Chi-Quadrat-Test / Fisher Exact Test	$\chi^2(1) = 4,11$, p < .108 (exakt) / Fisher exakt p = .108	Keine Signifikanz (asympt. Signifikanz p = .043 ist signifikant)
Änderung der Risikofaktoren *	Chi-Quadrat-Test / Fisher Exact Test	$\chi^2(1) = 0,79$, p = .588 (exakt) / Fisher exakt p = .588	Keine Signifikanz
Hypertonie ante-SAB	Chi-Quadrat-Test / Fisher Exact Test	$\chi^2(1) = 1,03$, p = .554 (exakt) / Fisher exakt p = 1.000	Keine Signifikanz
Hypertonie post-SAB	Chi-Quadrat-Test / Fisher Exact Test	$\chi^2(1) = 1,47$, p = .524 (exakt) / Fisher exakt p = .524	Keine Signifikanz
Diabetes **	-	-	-
Nikotin ante-SAB	Chi-Quadrat-Test / Fisher Exact Test	$\chi^2(1) = 1,60$, p = .551 (exakt) / Fisher exakt p = .730	Keine Signifikanz
Nikotin post-SAB	Chi-Quadrat-Test / Fisher Exact Test	$\chi^2(1) = 0,20$, p = 1.000 (exakt) / Fisher exakt p = 1.000	Keine Signifikanz
Alkohol ante-SAB	Chi-Quadrat-Test / Fisher Exact Test	$\chi^2(1) = 1,27$, p = .533 (exakt) / Fisher exakt p = .533	Keine Signifikanz
Alkohol post-SAB	Chi-Quadrat-Test / Fisher Exact Test	$\chi^2(1) = 0,42$, p = .569 (exakt) / Fisher exakt p = .569	Keine Signifikanz
Hormone ante-SAB	Chi-Quadrat-Test / Fisher Exact Test	$\chi^2(1) = 0,50$, p = .584 (exakt) / Fisher exakt p = .584	Keine Signifikanz
Hormone post-SAB	Chi-Quadrat-Test / Fisher Exact Test	$\chi^2(1) = 0,27$, p = 1.000 (exakt) / Fisher exakt p = 1.000	Keine Signifikanz

Fehlende AMM auf Seite der OP	Chi-Quadrat-Test / Fisher Exact Test	$\chi^2(1) = 3,11, p = .165$ (exakt) / Fisher exakt $p = .165$	Keine Signifikanz (marginal asymptot. Signifikanz $p = .078$)
Andere Kopfschmerzarten	Chi-Quadrat-Test / Fisher Exact Test	$\chi^2(1) = 4,02, p = .083$ (exakt) / Fisher exakt $p = .083$	Trend

TABELLE 7: ÜBERSICHT MIGRÄNEFREIHEIT IN KORRELATION MIT UNTERSCHIEDLICHEN FAKTOREN

* Änderung der Risikofaktoren, d.h. ob irgendwelche Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Hormone) geändert ja/nein

** Keine Diabetiker in gesamter Stichprobe, daher keine Signifikanz zu errechnen

4.3.3 Frequenz der Migräneattacken

Bezogen auf das Jahr vor der SAB lag die pro Monat angegebene Anzahl der Migräneattacken der 18 Probanden durchschnittlich bei $2 \pm 1,8$ (*range* 0,3-6). Nach der SAB gaben für das Jahr vor der letzten Follow-up Befragung T2 (höchste Zahl der Nachbefragungen) insgesamt 4 Probanden noch Migräneattacken an, deren durchschnittliche Anzahl pro Monat $1,4 \pm 1,7$ (*range* 0,3-4) betrug.

Alle Probanden und den gesamten Zeitraum post-SAB eingeschlossen lag die Anzahl der Migräneattacken insgesamt im Mittel bei $13,8 \pm 40,9$ (*range* 0-168), wobei 10 Probanden aktuell keine Attacken mehr angaben. Drei Probanden hatten seit der SAB jeweils nur noch eine Migräneattacke gehabt, die länger als 12 Monate zurücklag (Probanden 10, 16 und 18). Ein Proband hatte nur noch zwei Attacken erlitten, die ebenfalls länger als 12 Monate her waren (Proband 12). Diese vier Probanden gaben daher deutlich abgeschwächte und nun möglicherweise vollständig sistierte Migräneattacken an. Zur Veranschaulichung wurde die Frequenz der Migräneattacken der jeweils Betroffenen bei den jeweiligen Follow-up Untersuchungen in der Tabelle 8 zusammengefasst.

Untersuchung / Parameter	Ante-SAB	Follow-up T1 (Migräne Anamnese in 12-14 Monaten seit SAB)	Follow-up T2 (Migräne Anamnese in 17-85 Monaten seit SAB)
Erreichte Probanden n_{Gesamt}	18 (100%)	17 (94,4%)	18 (100%)
Migräne vorhanden bei $n = x_{\text{Migräne}}$	18 (100%)	4 (23,25%)	4 (22,2%)
Frequenz Migräneattacken / Monat bezogen auf $n = x_{\text{Migräne}}$	$2 \pm 1,8$ (range 0,33-6)	$1,7 \pm 2,9$ (range 0,8-6)	$1,4 \pm 1,7$ (range 0,3-4)

TABELLE 8: ÜBERBLICK FREQUENZ DER MIGRÄNEATTACKEN BEI DEN FOLLOW-UP UNTERSUCHUNGEN

Die bis aktuell zur zweiten Nachbefragung an Migräne leidenden vier Probanden gehörten zu der Gruppe von Migränikern ohne Aura. Zwei Probanden von diesen vier weiterhin Erkrankten stachen heraus mit insgesamt post-SAB stattgehabten 59 Attacken mit durchschnittlich 2 im Monat (Nummer 13) bzw. 168 Attacken mit durchschnittlich 4 im Monat (Nummer 15). Die Frequenz bei Proband 13 blieb unverändert zu prä-SAB, während bei Proband 15 die monatliche Frequenz von 6 auf 4 abfiel. Die abweichenden Werte machen sich auch im Boxplot deutlich bemerkbar (vgl. Abbildung 13).

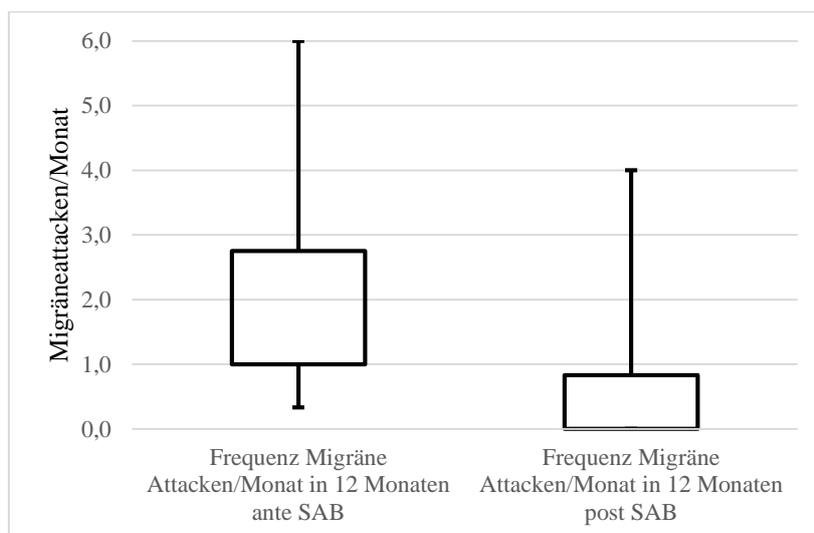


ABBILDUNG 13: DARSTELLUNG DER ANZAHL DER MIGRÄNEATTACKEN PRÄ- BZW. POST-SAB ALLER PROBANDEN IM VERGLEICH. DIE MEDIANE FALLEN JEWEILS MIT DER 25. PERZENTILE ZUSAMMEN.

Proband 15 ist der Proband, der bei fehlendem Aneurysmanachweis keine Intervention hatte und durchgehend bei allen Follow-up Untersuchungen an Migräne litt. Bei den Probanden 13 und 17 erfolgte ein Coiling des Aneurysmas. Beide gaben in allen Nachuntersuchungen (FU 1 und 2) weiterhin Migräne an. Nur ein operierter Proband, Proband 8, gab nach Clipping eines rechtsseitigen Mediabifurkationsaneurysmas über eine rechtsseitige Trepanation Migräneattacken mit Schmerzschwerpunkt rechts bis zum Zeitpunkt der FU 2 an. Mit Ausnahme von Proband 13 bestand bei allen Probanden eine positive Familienanamnese.

Zwecks Übersichtlichkeit werden die 4 Betroffenen mit Intervention, schmerzdominanter Seite und klinischer Ausprägung der Migräne nochmals in der Tabelle 9 vorgestellt.

Proband / Parameter	8	13	15	17
Familienanamnese	+	-	+	+
Schmerzdominante Seite (jeweils unverändert ante- und post-SAB)	rechts	links	wechselseitig	wechselseitig
Intervention	Clipping über rechtsseitige Trepanation (Bifurkationsaneurysma ACM rechts)	Coiling rechts	Keine	Coiling links
Migräne Frequenz ante-SAB / Monat	1	2	6	0,75
Migräne Frequenz post-SAB / Monat	0,33	2	4	0,4
Migräne Dauer / h (jeweils unverändert ante- und post-SAB)	24	24	6	36
Migräne Stärke ante-SAB / Skala 0-10	5	9	6,5	10
Migräne Stärke post-SAB / Skala 0-10	8	9	3,5	10

TABELLE 9: ÜBERBLICK MIGRÄNE-CHARAKTERISTIKA DER WEITERHIN BETROFFENEN PROBANDEN

Zusammenfassend wurde mittels Wilcoxon *Matched Pairs* Test im prä-post-Vergleich (T0 vs. T2) eine signifikante Reduktion der Attackenfrequenz von $z = -3,63$, $p < .001$ ermittelt.

Im prä-post-Vergleich, gruppiert nach Clipping/Coiling, ergab sich für die geclippten Probanden eine signifikante Reduktion der Attackenfrequenz von $z = -3,07$, $p < .001$, für die gecoilten ein im Trend marginal signifikantes Ergebnis $z = -2,03$, $p < .063$.

4.3.4 Dominante Kopfschmerzregion

In den 12 Monaten vor der SAB wurde am häufigsten von 7 Probanden (38,9%) rechtsseitiger Kopfschmerz angegeben; hinzu kam eine ausschließlich linksseitige Hemikranie bei einem Probanden (5,6%). Es erfolgte die Angabe eines einseitigen Kopfschmerzes mit wechselnder Seite je nach Attacke bei 6 Probanden (33,3%). An einem mehr holocephalen Kopfschmerz litten 2 Probanden (11,1%). Je ein Proband (5,6%) litt bilateral an einem frontalen bzw. okzipitalen Kopfschmerz.

Nach der SAB litten binnen der letzten 12 Monate nur 4 Probanden an Migräne, darunter einer mit rechtsseitigem Kopfschmerz (5,6%), einer mit linksseitigem Kopfschmerz (5,6%) und zwei an einseitigem Kopfschmerz mit wechselnden Seiten (11,1%), diese „Seitenwechsel“ jedoch subjektiv unverändert im Vergleich zu vor der SAB, d.h. die Lokalisation war konstant im prä-post-Vergleich.

Im auf einer Kreuztabelle basierenden prä-post-Vergleich mit McNemar-Bowker-Test (Chi-Quadrat-Test) ergab sich eine signifikante Veränderung der dominanten Kopfschmerzregion hin zur Schmerzfreiheit von $\chi^2(5) = 14,00$; $p = .016$.

Im prä-post-Vergleich, gruppiert nach Clipping/Coiling, ergab sich für die geclippten Probanden ein fraglich marginal signifikanter Trend oder keine Signifikanz von $\chi^2(5) = 11,00$; $p = .051$, für die gecoilten keine Signifikanz $\chi^2(2) = 3,00$; $p = .223$.

4.3.5 Kopfschmerzcharakter

In den 12 Monaten vor der SAB wurden die Kopfschmerzen am häufigsten von 11 Probanden (61,1%) als pulsierend charakterisiert, während die anderen 7 Probanden (38,9%) diese als drückend bezeichneten.

Nach der SAB litten in den letzten 12 Monaten 4 Probanden an Migräne, von diesen im Schmerzcharakter 3 an drückendem (16,7%) und einer (5,6%) an pulsierendem Kopfschmerz. Im auf einer Kreuztabelle basierenden prä-post-Vergleich mit McNemar-Bowker-Test (Chi-

Quadrat-Test) ergab sich eine signifikante Veränderung des Kopfschmerzcharakters hin zur Schmerzfreiheit von $\chi^2(2) = 14,00$; $p = .001$.

Im prä-post-Vergleich, gruppiert nach Clipping/Coiling, ergab sich für die geclippten Probanden eine signifikante Änderung des Kopfschmerzcharakters von $\chi^2(2) = 11,00$; $p = .004$, für die gecoilten keine Signifikanz $\chi^2(2) = 3,00$; $p = .223$.

4.3.6 Dauer der Migräneattacken

Die durchschnittliche Attackendauer in Stunden in den letzten 12 Monaten vor der SAB betrug bei den 18 Probanden im Durchschnitt $28,5 \pm 21,2$ Stunden (*range* 6-72). Nach der SAB litten in den letzten 12 Monaten 4 Probanden an Migräne, welche die durchschnittliche Attackendauer mit $22,5 \pm 12,4$ (*range* 6-36) Stunden bezifferten. Zusammenfassend wurde mittels Wilcoxon *Matched Pairs* Test im prä-post-Vergleich eine signifikante Reduktion der Attackendauer von $z = -3,30$, $p < .001$ ermittelt. Im prä-post-Vergleich, gruppiert nach Clipping/Coiling, ergab sich für die geclippten Probanden eine signifikante Reduktion der Attackendauer von $z = -2,94$, $p < .001$, für die gecoilten keine Signifikanz $z = -1,60$, $p < .250$.

4.3.7 Schmerzstärke

Auf einer Skala von 1-10 wurde der Migräne-Schmerz in den 12 Monaten ante-SAB im Durchschnitt mit $8,7 \pm 1,5$ Punkten (*range* 5-10) bewertet. Nach der SAB litten in den letzten 12 Monaten 4 Probanden an Migräne, von diesen wurde die Schmerzstärke mit $7,6 \pm 2,9$ (*range* 3,5-10) angegeben. Zusammenfassend wurde mittels Wilcoxon *Matched Pairs* Test im prä-post-Vergleich eine signifikante Reduktion der Schmerzstärke von $z = -3,47$, $p < .001$ ermittelt. Im prä-post-Vergleich, gruppiert nach Clipping/Coiling, ergab sich für die geclippten Probanden eine signifikante Reduktion der Schmerzstärke von $z = -3,01$, $p < .001$, für die gecoilten keine Signifikanz $z = -1,84$, $p < .125$.

4.3.8 Begleitsymptome

Die Begleitsymptome der Migräne wurden für alle Probanden in den 12 Monaten vor SAB und für die letzten 12 Monate der weiterhin an Migräne leidenden Probanden dokumentiert (siehe Tabelle 10).

Anamnese der Begleitsymptome		
(Abkürzungen: Ü=Übelkeit, E=Erbrechen, Phot=Photophobie, Phon=Phonophobie, F=Fieber, G=Geruchsempfindlichkeit, S=Schwindel)		
* fett gedruckt = Probanden die post-SAB weiterhin die Kriterien für eine Migräne Diagnose gemäß IHS erfüllen		
Proband	Ante-SAB	Post-SAB
NR1	Ü + E	-
NR2	Ü + E + Phot	-
NR3	Ü + Phot + Phon	-
NR4	Ü + E	-
NR5	Phot + Phon	-
NR6	Ü + E + Phot + Phon	-
NR7	Ü + Phot + Phon	-
NR8	Ü + Phot + Phon + G	Deutlich reduziert Ü + Phot + Phon + G
NR9	Ü + Phot + Phon + G	-
NR10	Visuelle Aura, dann Ü + Phot + Phon + G	-
NR11	Ü + Phot + Phon + G + S	-
NR12	Phot + Phon + Ohrenscherzen	-
NR13	Ü + E + Phot + Phon + F	Ü + E + Phot + Phon + F
NR14	Visuelle Aura und „Tunnelblick“, dann Ü + E + Phot + Phon	-
NR15	Ü + Phon Unkonzentriertheit	Ü + Phon Unkonzentriert
NR16	Ü + E + Phot + Phon	-
NR17	Ü + E	Ü + E
NR18	Ü + E + Phon	-

TABELLE 10: ÜBERSICHT BEGLEITSYMPTOME DER MIGRÄNE IM PRÄ-POST-VERGLEICH

Von den 4 Probanden, die in den letzten 12 Monaten an Migräne gelitten hatten, waren zusammenfassend bei allen weiterhin Begleitsymptome vorhanden, wobei davon ein Proband (5,6%) angab, eine deutliche Besserung bemerkt zu haben.

Neben der detaillierten o.g. Symptomanamnese wurden die Probanden im prä-post-Vergleich in drei Kategorien eingeteilt: mit Begleitsymptomen, mit deutlich geringer ausgeprägten Begleitsymptomen und ohne Begleitsymptome. Anschließend wurde mittels Chi-Quadrat-Test geprüft, ob sich die drei Kategorien regelmäßig verteilen.

Hierbei wich die nachher beobachtete Verteilung (kleinste erwartete Zellenhäufigkeit 6) signifikant von der zu erwartenden ab, da nun ein signifikant höherer Anteil keine weiteren Begleitsymptome hatte; $\chi^2(2) = 16,33$, $p < .001$.

Im Vergleich von Clipping/Coiling zeigte sich, dass bei der „Clipping“-Gruppe signifikant häufiger eine Reduktion der Begleitsymptome eintrat als in der "Coiling"-Gruppe; $\chi^2(2) = 7,39$, $p = .025$. Aufgrund der kleinen Stichprobe wurde ein Fisher Exact Test zur Vermeidung von Überschätzungen ergänzt, der allerdings im p-Wert das gleiche Ergebnis .025 liefert.

4.3.9 Medikamentenanamnese

Im Vergleich vor versus nach der SAB gaben 15 von 18 Probanden (83,3%) Medikamentenänderungen an, während 3 Probanden (16,7%) Änderungen verneinten (für detaillierte Anamnese siehe Tabelle 11).

Schmerzmittel-Anamnese		
* fett gedruckt = Probanden die post-SAB weiterhin die Kriterien für eine Migräne Diagnose gemäß IHS erfüllen		
Proband	Ante-SAB	Post-SAB
NR1	Vomex + ASS + Triptane	Selten Thomapyrin bei Spannungskopfschmerz
NR2	ASS	-
NR3	ASS + Dolormin + Paracetamol	-
NR4	Hoch dosiert bei jeder Migräne-Attacke: Ibuprofen + Aspirin	Sehr selten, gering dosiert bei Spannungskopfschmerz: Ibuprofen + Aspirin
NR5	Ibuprofen, ASS	-
NR6	Häufig: Paracetamol + Aspirin	Selten bei Spannungskopfschmerz: Ibuprofen
NR7	Paracetamol häufig + Amitriptylin Festmedikation	Paracetamol selten bei Spannungskopfschmerz + Amitriptylin Festmedikation
NR8	Ibuprofen + Dolormin	Ibuprofen + Novalgin
NR9	Triptane	-
NR10	Häufig, hochdosiert: Paracetamol (8 Tbl.) + Triptane (u.a. Maxalt), zuvor auch Carbamazepin & vieles probiert	Niedrig dosiert bei Spannungskopfschmerz: Paracetamol (max. 3 Tbl.)
NR11	Thomapyrin (ASS, Coffein, Paracetamol)	-
NR12	Ibuprofen + ASS + nicht bekanntes Migränemittel (vermutlich Triptane)	Selten bei Spannungskopfschmerz: Ibuprofen o. Novalgin
NR13	Excedrin Migraine (Acetaminophen, ASS, Koffein) + Paracetamol	Excedrin Migraine (Acetaminophen, ASS, Koffein) + Paracetamol
NR14	Paracetamol + Aspirin + Triptane	-
NR15	Triptane in Festmedikation + Topiramat, früher Carbamazepin + Paracetamol	Triptane in Festmedikation, sonst keine
NR16	Ibuprofen o. ASS o. Paracetamol	-
NR17	Sumatriptan + "Spritzen bei Arzt"	ASS
NR18	ASS + Paracetamol	-

TABELLE 11: ÜBERSICHT MEDIKAMENTEN ANAMNESE IM PRÄ-POST-SAB VERGLEICH

Auch die Medikamentenänderungen wurden neben der detaillierten o.g. Anamnese im prä-post-Vergleich kategorisiert in mit Medikamentenänderung und ohne Medikamentenänderung. Anschließend wurde mittels Chi-Quadrat-Test geprüft, ob sich die

beiden Kategorien regelmäßig verteilen. Hierbei wich die nachher beobachtete Verteilung (kleinste erwartete Zellenhäufigkeit 9) signifikant von der zu erwartenden ab, da nun ein signifikant höherer Anteil keine weiteren Medikamente einnahm; $\chi^2(1) = 8,0$, $p < .008$.

Im prä-post-Vergleich, gruppiert nach Clipping/Coiling, ergaben sich im Chi-Quadrat- ($\chi^2(1) = 1,8$, $p = .515$) und folglich auch im exakten Test nach Fisher ($p = .245$) keine signifikanten Ergebnisse.

4.4 Risikofaktoren

In der Untersuchung von Risikofaktoren für Migräne (Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum und Hormoneinnahme) gaben zusammenfassend 8 von 18 Probanden (44,4%) Änderungen im Vergleich prä- und post-SAB an. Mehrfachnennungen waren möglich.

An diagnostiziertem Hypertonus litten 3 Probanden (16,7%) prä-SAB, danach waren es 4 Probanden (22,2%). Diabetes mellitus wurde bei keinem Probanden (100%) weder prä- noch post-SAB diagnostiziert. Nikotinkonsum gaben 11 Probanden (61,1%) prä-SAB an (weitere 2 Probanden hatten bis vor einigen Jahren Nikotin konsumiert), nach der SAB waren es noch 5 (27,8%). An pack-years insgesamt gaben diejenigen 13 Probanden, die aktuell oder in der Vergangenheit geraucht hatten, im Durchschnitt $22,2 \pm 14,4$ (*range* 4-49) an.

Alkohol konsumierten ante-SAB 13 Probanden (72,2%), danach waren es 12 (66,7%). Von den 7 Probanden, die mehr als „alle paar Wochen sehr geringe Menge“ angaben, wurden im Durchschnitt $3,9 \pm 2,7$ Gläser pro Woche (*range* 0,5-7) konsumiert. Sämtliche Angaben zum Alkoholkonsum bezogen sich auf eine Dauer von durchschnittlich $22,1 \pm 12,5$ (*range* 5-40) Jahren. Hormoneinnahme vor der SAB wurde von 6 Probanden (33,3%) bejaht. Nach SAB waren es 7 Probanden (38,9%). Bei den 8 Probanden, die überhaupt je Hormone eingenommen hatten, handelte es sich um Kontrazeptiva (d.h. die „Pille“ bei 3 Probanden; 16,7%), Hormonspirale (1 Proband; 5,6%), Schilddrüsenhormone (3 Probanden; 16,7%) oder ein homöopathisches Östrogen Präparat (1 Proband; 5,6%). Die durchschnittliche Dauer der Hormoneinnahme dieser 8 Probanden lag bei $10,6 \pm 7,2$ Jahre (*range* 6-28).

4.5 Andere Kopfschmerzen

In 12 von 18 Fällen (66,7%) bestanden sporadisch andere Kopfschmerzarten. Bei den angegebenen Schmerzen handelte es sich am häufigsten um Spannungskopfschmerz bei 8 Probanden (44,4%) und unspezifische Schmerzen, beispielsweise bei Stress oder Wetterumschwung bei 3 Probanden (16,7%) oder Schmerzen im Bereich der OP-Narbe bei einem Probanden (5,6%). Die Frequenz dieser anderen Kopfschmerzformen betrug innerhalb des letzten Jahres im Mittel $11,8 \pm 8,3$ (*range* 1-24).

4.6 MRT

Bei insgesamt 14 Probanden lag eine MRT mit TOF-MRA post-SAB vor. Von diesen 14 Untersuchten konnte die rechte AMM bei 9 Probanden (64,3%) und die linke AMM bei 11 Probanden (78,6%) dargestellt werden. Der durchschnittliche Durchmesser der AMM betrug rechts $1,6 \pm 0,4$ mm (*range* 0,9-2,0) und der AMM links $1,3 \pm 0,3$ (*range* 0,8-2,0). In insgesamt 8 Fällen (66,6%) der 12 Probanden mit Trepanation (bzw. 57,1% unter den 14 Probanden mit MRT Darstellung) korrelierte die Seite der Trepanation mit der nicht-Darstellbarkeit der AMM (hierbei handelte es sich um Fälle Nummer 1, 2, 4, 5, 6, 7, 10, 12).

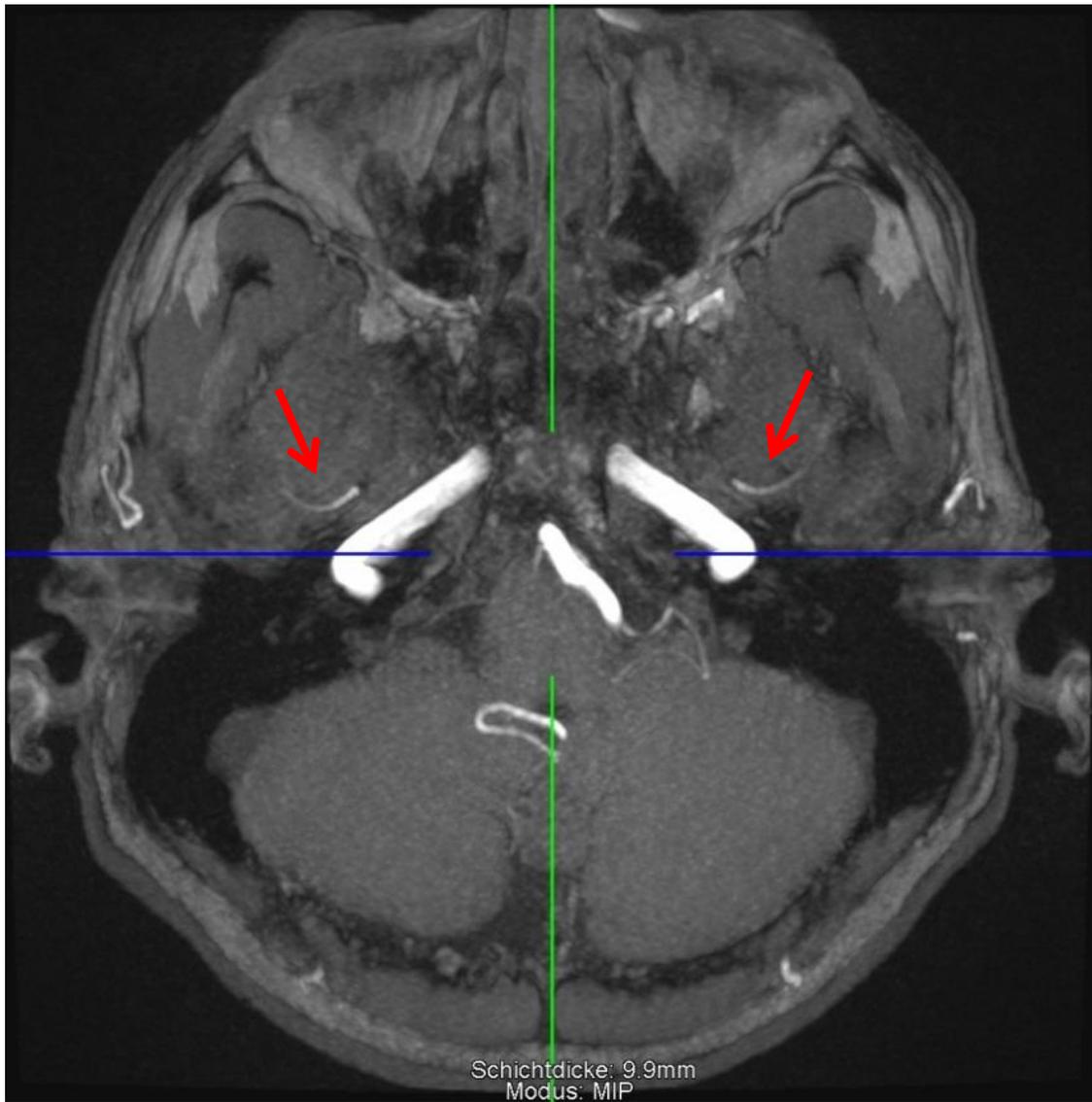


ABBILDUNG 14: MRT MIT TOF-MRA EINES 45-JÄHRIGEN PROBANDEN (PROBANDEN-NR. 15) OHNE INTERVENTION.

INITIAL KEINE BLUTUNGSQUELLE DARSTELLBAR, WEITERHIN REGELMÄESSIGE MIGRÄNEATTACKEN POST-SAB. DIE AMM KANN AM DURCHTRITT AUS DEM FORAMEN SPINOSUM (ROTE PFEILE) SOWIE WEITER DISTAL BEIDSEITS UNAUFFÄLLIG DARGESTELLT WERDEN.

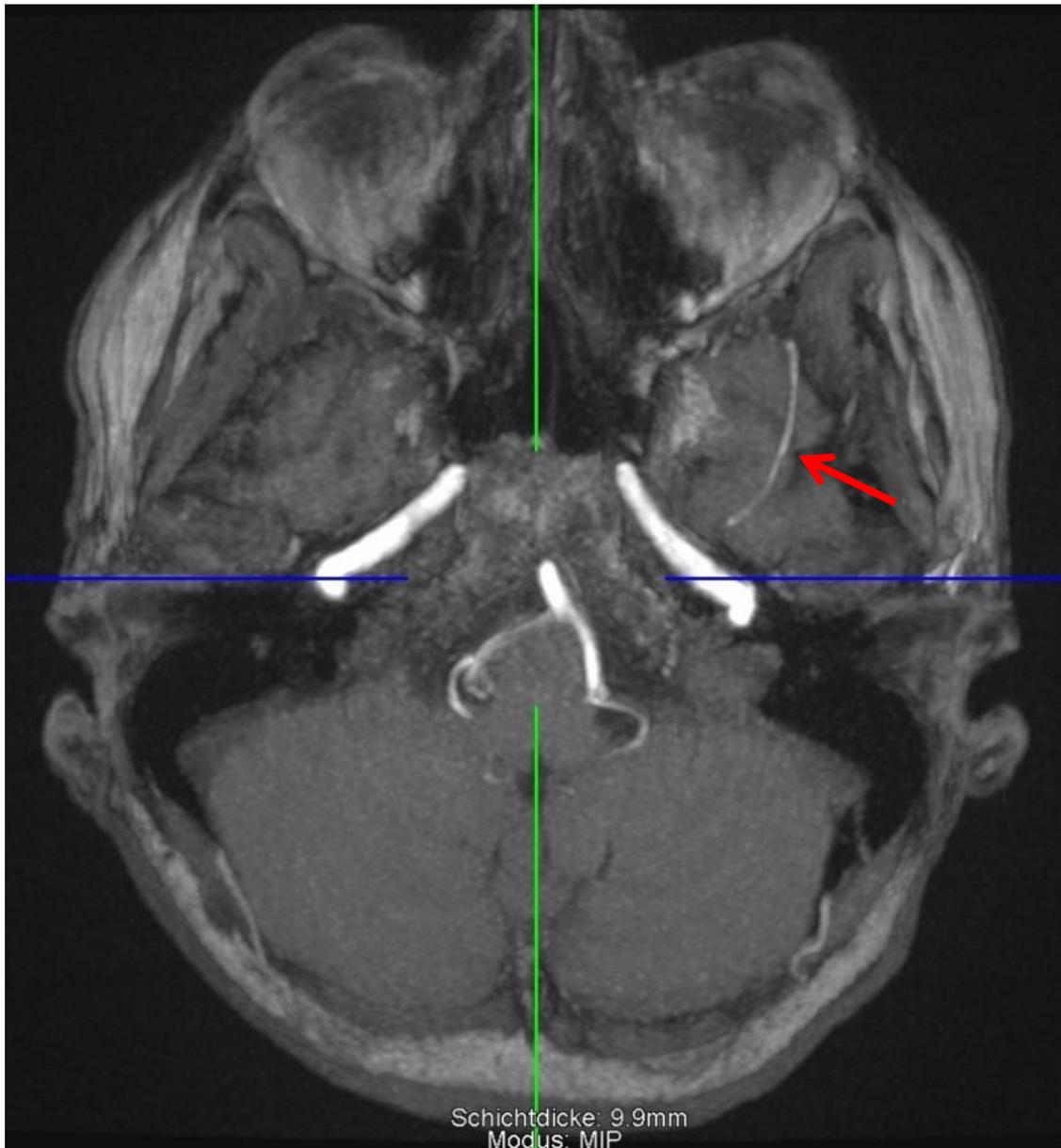


ABBILDUNG 15: MRT MIT TOF MRA EINER 44-JÄHRIGEN PROBANDIN (PROBANDEN-NR. 9) NACH RECHTSSEITIGER TREPANATION BEI CLIPPING, KEINE MIGRÄNE-ATTACKEN POST-SAB. DIE AMM KANN RECHTS NICHT MEHR NACHGEWIESEN WERDEN, KOMMT JEDOCH LINKSSEITIG UNAUFFÄLLIG ZUR DARSTELLUNG (ROTHER PFEIL).

Bei einem Probanden mit Trepanation lag kein MRT vor (Nr. 3). Bei den 3 übrigen Probanden mit Trepanation ließ sich die AMM am Austritt aus dem Foramen spinosum darstellen. Hierbei handelte es sich um die Fälle Nummer 8 (Clipping rechts), Nummer 9 (Clipping rechts) und Nummer 11 (Clipping und Coiling links).

Bezüglich der weiterhin an Migräne leidenden Probanden wurden Befunde gemäß der Tabelle 12 erhoben.

Proband / Parameter	8	13	15	17
Schmerzdominante Seite (jeweils unverändert ante- und post-SAB)	Rechts	Links	Wechselseitig	Wechselseitig
Intervention	Clipping rechts (Mediabifurkations-aneurysma)	Coiling rechts	Keine	Coiling links
AMM rechts	Durchmesser 1,2 mm	Kein MRT vorliegend	Durchmesser 2,0 mm	Kein MRT vorliegend
AMM links	Durchmesser 0,8 mm	Kein MRT vorliegend	Durchmesser 1,4 mm	Kein MRT vorliegend

TABELLE 12: ÜBERSICHT AMM BEI POST-SAB VON MIGRÄNE BETROFFENEN

An weiteren Auffälligkeiten fanden sich bei 12 Fällen (66,7%) der 14 Probanden mit MRT Infarkte.

Statistisch fanden sich gemäß Spearman-Rho-Test keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Attackenfrequenz, Kopfschmerzstärke oder Kopfschmerzdauer jeweils vor oder nach der SAB mit dem Durchmesser der AMM (gemessen soweit darstellbar post-SAB) rechts oder links (siehe Tabelle 13).

Korrelation Weite der AMM mit x	Zeitpunkt	AMM Rechts (n=9)	AMM Links (n=11)
Attackenfrequenz	Prä-SAB	rs = .26, p = .502	rs = .14, p = .679
	Post-SAB	rs = .13, p = .736	rs = .35, p = .297
Kopfschmerzstärke	Prä-SAB	rs = .31, p = .413	rs = .34, p = .301
	Post-SAB	rs = -.02, p = .951	rs = -.42, p = .204
Kopfschmerzdauer	Prä-SAB	rs = -.14, p = .730	rs = -.29, p = .390
	Post-SAB	rs = -.02, p = .951	rs = -.42, p = .204

TABELLE 13: ÜBERSICHT KORRELATION DER WEITE DER AMM MIT VERSCHIEDENEN FAKTOREN

In der Auswertung mittels Kruskal Wallis Test zeigte sich kein signifikanter Einfluss/Zusammenhang der Seitenlokalisierung der Migräne vor SAB auf den Durchmesser der AMM rechts nach SAB; $\chi^2 (2) = 0,08$, p = .987 (exakt). Für die linke Seite bestand ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang; $\chi^2 (4) = 3,53$, p = .593 (exakt).

In der ergänzenden Auswertung bezüglich der Seitenlokalisierung der Migräne nach SAB auf den Durchmesser der AMM rechts nach SAB zeigte sich kein signifikanter Einfluss/Zusammenhang; $\chi^2 (2) = 3,13$, $p = .167$ (exakt). Für die linke Seite bestand ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang; $\chi^2 (2) = 2,658$, $p = .364$ (exakt). Dies ist zum Überblick noch einmal in Tabelle 14 dargestellt.

Kruskal-Wallis-Test	Seitenlokalisierung prä-SAB vs. AMM Durchmesser rechts	Seitenlokalisierung prä-SAB vs. AMM Durchmesser links	Seitenlokalisierung post-SAB vs. AMM Durchmesser rechts	Seitenlokalisierung post-SAB vs. AMM Durchmesser rechts
Chi-Quadrat	.083	3.525	3.125	2.658
Freiheitsgrade (Df)	2	4	2	2
Asymptotische Signifikanz	.960	.474	.210	.265
Exakte Signifikanz	.987	.593	.167	.364

TABELLE 14: KEINE SIGNIFIKANZEN FÜR BERICHTETE SEITENLOKALISATION DER MIGRÄNE JEWEILS PRÄ- UND POST-SAB MIT DEM NACH SAB GEMESSENEN DURCHMESSER DER AMM

5. Diskussion

Ein klinischer Eindruck, der bei einzelnen in der neurologischen Rehabilitation befindlichen Patienten registriert wurde, wurde nun erstmals anhand einer Probandengruppe systematisch untersucht. Tatsächlich scheint bei der Mehrzahl der Probanden die Migräne nach einer SAB und der operativen oder interventionellen Ausschaltung des Aneurysmas deutlich gebessert oder nicht mehr nachweisbar. Die Attackenfrequenz im prä-post-Vergleich (Wilcoxon *Matched Pairs* Test) war signifikant ($p < .001$) vermindert, die Mehrzahl mit 14 (77,8%) von 18 Probanden war nach mindestens 17 und bis maximal 85 Beobachtungsmonaten beschwerdefrei. Ohne Frage schränkt die überschaubare Probandenzahl die Einschätzung möglicher Erklärungsansätze ein, insbesondere wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten sollten. Dennoch sind auch gerade im Hinblick auf zukünftige Forschungsansätze die Faktoren zu benennen und zu diskutieren, die zu diesem erheblichen Einschnitt in das Migräneleid vieler Probanden geführt haben könnten. Ganz im Zentrum stehen dabei die beiden Fragen, inwieweit die SAB selbst die Besserung herbeigeführt hat oder die Duraeröffnung mit Ausschaltung der AMM die höhere Relevanz hat.

5.1 Probandenkollektiv und Charakteristika

Zunächst ist festzustellen, dass die Rekrutierung der Probanden durchaus mühsamer als erhofft war. Trotz Einbeziehung sämtlicher Patienten eines der bundesweit größten neurologischen Akut- und Rehabilitationszentrums wurden über den 6-Jahres Zeitraum letztlich nur 22 Probanden identifiziert. Von diesen wiederum konnten nicht alle für die Studie gewonnen werden ($n=1$) bzw. waren für den entscheidenden Teil der Studie nicht mehr zu erreichen ($n=3$). Für das letztlich vollständig untersuchte Probandenkollektiv ($n=18$) entspricht die Demographie ungefähr den für die Migräne bekannten Daten und kann daher als repräsentativ betrachtet werden. Die überwiegend weiblichen Probanden (88,9%) waren durchschnittlich 47,8 Jahre alt und litten im Durchschnitt seit 27,4 Jahren an Migräne, was sowohl dem häufigen Beginn der Migräne in der Adoleszenz und dem Gipfel um das vierzigste Lebensjahr entspricht. Ebenfalls entspricht der Anteil der Probanden mit Aura ($n = 2$) sowie die Präsentation visueller Symptome ($n = 2$) den bekannten epidemiologischen Daten gemäß der IHS ⁷.

Anders als in der Literatur angegeben, war im untersuchten Probandenkollektiv mit 38,9% die A. cerebri media die häufigste Blutungsquelle. Gemäß Literatur machen diese nur halb so viele (circa 20%) aus, während mit circa 40% Aneurysmen der A. communicans anterior und A. cerebri anterior dominieren⁷⁷. Diese wiederum wurden in unserer Studie nur in 16,7% (A. communicans anterior) bzw. in 11,1% (A. cerebri anterior) diagnostiziert. Dem Goldstandard in der Diagnostik entsprechend wurden alle Probanden katheterangiographisch untersucht. Die Mehrzahl der Fälle (66,7%) wurde entweder chirurgisch mittels Clipping oder kombiniert chirurgisch und interventionell mittels Clipping und Coiling behandelt. Für die geplante Untersuchung konnte somit der Effekt der Unterbindung der AMM an einer relativ großen Gruppe untersucht werden. Aktuell ist jedoch das Coiling als weniger invasiv anzusehen und zeigt gemäß der ISAT Studie auch im Blick auf das krankheitsfreie Langzeitüberleben bessere Ergebnisse^{84,85}.

Hinsichtlich der Bewertung des klinischen (nach Hunt & Hess) bzw. radiologischen (nach Fisher) Schweregrades fand sich mit 55,6% der Fisher Grad III am häufigsten vertreten. Bei *a priori* ausgeschlossenen Hunt & Hess Grad V waren die schwersten mit der Studienteilnahme noch vereinbaren Schweregrade mit 22,2% (Hunt & Hess IV) und 33,3% (Fisher Grad IV) vertreten.

Bei der Mehrzahl (88,9%) der Probanden kam es außerdem zu Komplikationen unterschiedlicher Natur, bei vielen zu mehreren Komplikationen. Unter den Komplikationen wurde bei 14 Probanden (77,8%) dopplersonographisch und/oder angiographisch in der DAS diagnostizierte Vasospasmen dokumentiert. Diese Zahl liegt hiermit etwas höher als die in der Literatur berichtetet, wo die Inzidenz angiographisch nachweisbarer Vasospasmen mit 30-70% angegeben wird⁹⁴. Ebenfalls liegt die Zahl der daraus resultierenden fokalneurologischen Ausfälle bei 10 Probanden (55,6%) höher als in der Literatur, in der die Inzidenz von DINDs mit 20-30% angegeben wird⁹⁴. Zu einem Hydrocephalus kam es bei 8 Probanden (44,4%), davon einem permanent (5,6%) mit Notwendigkeit zu einer permanenten Shuntanlage, was deutlich unter den in der Literatur berichteten Zahlen von circa 50% liegt⁹⁴. Auch hatten unsere Probanden im Vergleich zu den Literaturangaben (s.u.) ein besseres Outcome, insbesondere unter Berücksichtigung von m-RS, KI und BI als Indikatoren für Pflegebedürftigkeit und Lebensqualität. Zusammenfassend bestanden zwar beispielsweise gemäß m-RS in der Mehrzahl (61,1%, m-RS 1) noch Symptome, jedoch keine signifikante Behinderung. Ein Proband (5,6%, m-RS 3) gab moderate Behinderung, zwei Probanden

(11,1%, m-RS 2) gaben leichte Behinderungen und vier Probanden (22,2%, m-RS 0) gaben keine Symptome an. Der im Vergleich zu den publizierten Daten (Letalität bis 50% Pflegebedürftigkeit bis 30%)^{77,94} deutlich günstigere klinische Verlauf in unserer Studie wird u.a. durch die Vorselektion der „Rehabilitationsfähigen“ (nur Reha Patienten einbezogen) und die benutzten Eingangskriterien erklärt, da schwerwiegendste klinischen Grade (Hunt & Hess maximal IV) von vorneherein ausgeschlossen wurden.

Auch subjektiv wurden im Freitext zwar Beeinträchtigungen wie Feinmotorikstörungen, psychomotorische Verlangsamung oder Paresen benannt, jedoch deuteten viele Probanden im persönlichen Gespräch an, wie froh sie seien, die lebensbedrohliche Erkrankung verhältnismäßig gut überstanden zu haben und auch die Migräne nicht mehr erleiden zu müssen. 13 Probanden (72,2%) waren, zum Teil im Rahmen von Wiedereingliederungsmaßnahmen, wieder in den Beruf zurückgekehrt. Eine Re-SAB wurde nicht berichtet. Insgesamt 11 Probanden (61,1%) erlitten außer der SAB keinerlei Neuerkrankungen im Vorher-nachher-Vergleich. Weitere neu aufgetretene Erkrankungen wie Epilepsie (bei n=3) oder schwere Anpassungsstörung (bei n=1) sind als typische Spätkomplikationen der SAB zu bewerten. Andere der aufgeführten „Neu“-Erkrankungen wie Hypothyreose, Struma, Nierenzysten oder Myome sind als zusammenhangslos bzw. zum Teil als Zufallsbefunde im Rahmen intensiverer ärztlicher Betreuung zu bewerten.

5.2 Entwicklung Migräne und Einflussfaktoren

Bei der Betrachtung der Attackenfrequenz ergab sich wie eingangs beschrieben eine signifikante Reduktion für alle Probanden nach SAB. Zwar konnten bei der ersten Nachbefragung T1 nur 17 Probanden erreicht werden; die Zahl derjenigen, die weiterhin bis zu T2 an Migräne litten (n=4), blieb jedoch konstant. Entscheidend für die Auswertung war ein möglichst langer Nachbefragungszeitraum, worum sich auch andere Studien mit invasiver Migränetherapie bemühten⁵¹. Aufgrund der zum Teil sehr sporadischen Attacken wird eine Aussage über Migränefreiheit nur so belastbar.

Im Abgleich der Gruppen nach Clipping und Coiling fand sich in der Probandengruppe nach Clipping ein signifikant stärkerer Rückgang der Migräneattacken bzw. signifikant häufigere Migränefreiheit. Im Hinblick auf mit der Migränefreiheit korrelierende Faktoren ergaben sich passend hierzu eine im Trend möglicherweise signifikante Bedeutung von Trepanation

($p = .083$ nach Chi-Quadrat-Test). Konkret auf die Frage nach Bedeutung der Durchtrennung der AMM als mögliches Korrelat für die Heilung der Migräne ergab sich eine nur „im Trend“ marginal asymptotische Signifikanz der fehlenden distalen AMM auf Seite der OP ($p = .078$ nach Fisher, exakte Signifikanz .165). Während der Effekt der Trepanation auf die Migräne eindeutiger erscheint, bleibt also unklar, ob die Kausalität hierfür in der bei Trepanation durchtrennten AMM liegen könnte (AMM darstellbar, bzw. nicht darstellbar in der MR-Angiographie). Eine im Trend signifikante Besserung der Frequenz der Migräneattacken konnte auch für die Probanden mit Coiling gezeigt werden ($p = .063$), wodurch sich die Frage stellt, inwieweit die SAB allein zu einer Besserung der Beschwerden geführt haben kann. Die aktuellen Überlegungen zur *spreading depression* könnten hierbei herangezogen werden⁹⁵. Hierunter ist eine abrupte Depolarisation in gesundem Hirngewebe zu verstehen, die von einem „wandernden“ Depolarisationsblock (*spreading silencing*) begleitet wird, und als möglicher Verursacher von Symptomen der Migräneaura angesehen werden kann. Hingegen nimmt die Arbeitsgruppe um Dreier in geschädigtem Hirngewebe eine Unterdrückung von Spontanaktivität (*nonspreading silencing*) durch Hyperpolarisation an, während sich klinisch die Symptome eines Schlaganfalls zeigen. Kasuistiken, in denen eine SAB binnen weniger Minuten zu migränösen Aurasymptomen führte, ließ die Überlegung zu, dass die SAB selbst zu einer Form der *spreading depolarization* bzw. *spreading depression* geführt haben könnte⁸⁸. Und unter der Annahme, dass die *spreading depolarization* in minderversorgtem Gewebe zu neuronalem Zelluntergang führt, könnten sich hierbei Schädigungen ergeben haben, die zukünftige *spreading depression* als Korrelat der Migräneattacken verhindern und damit indirekt zu einer Besserung der Migräne führen⁹⁵. Einschränkend anzumerken ist allerdings, dass die CSD-Hypothese nur bei der Migräne mit Aura, die derzeit überwiegend als eigenständige Entität betrachtet wird, anerkannt ist. Insofern gelten die genannten Ausführungen nach aktueller Lehrmeinung nur bei 10% der Migränepatienten.

Auf die Bedeutung der Blutungsmenge könnte der Verlauf des einen Probanden aus der Studie ohne Aneurysmanachweis und einer SAB Fisher II° hinweisen, dessen Migräne unbeeinflusst blieb. Andererseits gab ein weiterer Proband mit Fisher II° anschließend Beschwerdefreiheit an, so dass offen bleibt, ob auch kleine Blutmengen zur Linderung der Migräne beitragen könnten. In der Untersuchung weiterer mit der Migränefreiheit in der Gesamtgruppe korrelierender Faktoren zeigte sich ein Trend für den Grad nach Hunt & Hess ($p = 0.56$ nach Mann-Whitney-Test) und ein Trend zumindest für die asymptotische Signifikanz des Fisher Grad ($p = .095$ nach Whitney-Mann-Test, exakt $p = .197$). Dies sind Aspekte, die für einen Einfluss der Schwere der SAB sprechen, wobei auch hier bei dem

kleinen Dataset die Aussagekraft beeinträchtigt ist. Insbesondere fällt es schwer detailliert nach Graduierungen herauszuarbeiten, ob und inwieweit ein höherer Blutungsschweregrad zu „größerer“ Besserung der Migräne führt.

Bei der abschließenden Nachbefragung des Probandenkollektivs ergaben sich keine Korrelationen zwischen Migränefreiheit im Abgleich mit Alter, Geschlecht, Vasospasmus, Schwere der Migräne vor SAB, Hypertonie (prä-/post-SAB), Nikotinkonsum (prä-/post-SAB), Alkoholkonsum (prä-/post-SAB) oder Hormoneinnahme (prä-/post-SAB).

Anzumerken ist, dass in der Tat asymptotische Signifikanz ($p = .043$ nach Chi-Quadrat-Test, exakt $p = .588$) für Medikamentenänderungen und marginale Signifikanz ($p = .083$ nach Chi-Quadrat-Test) für andere Kopfschmerzarten bestehen. Dabei bezieht sich das Ergebnis für Medikamentenänderungen jedoch nur auf die Frage, ob es überhaupt welche gab, was von den meisten Probanden mit „ja“ beantwortet wurde. Dieses „ja“ allerdings im Hinblick darauf, dass deutlich geringere Dosen und seltener Medikamente eingenommen wurden (vgl. hierzu auch Tabelle 11 zur Anamnese der Schmerzmittel). Insofern ist unwahrscheinlich, dass Medikamentenänderungen die Migränefreiheit/-besserung herbeiführten. Ein „*medication overuse headache*“ als Differentialdiagnose der Migräne konnte aufgrund der Berücksichtigung der IHS-Kriterien als nicht wahrscheinlich angesehen werden. Auch die anderen Kopfschmerzarten konnten anamnestisch-diagnostisch im Rahmen der strukturierten Interviews klar von der Migräne abgegrenzt werden. Zudem ließ sich aus den persönlichen Gesprächen ableiten, dass der erlebte Schmerz keinerlei Vergleich mit der früheren Migräne darstelle. Am häufigsten berichtet wurde an „anderen Kopfschmerzen“ über den Spannungskopfschmerz (44,4%). Es ist außerdem nicht untypisch, dass Patienten nach Eingriffen am Kopf eine gewisse Wetterfühligkeit entwickeln, wie es von Dreien (16,7%) berichtet wurde. Dies gilt insbesondere für den Narbenbereich⁹⁶, wie von Einem festgestellt wurde (5,6%).

Obwohl in unserem Studienkollektiv keine Korrelationen bestanden, sind einige der o.g. (Einfluss-)Faktoren durchaus mit Vorsicht zu betrachten. So ist beispielsweise bekannt, dass ein Zusammenhang zwischen Menstruationszyklus und Migräne bestehen kann⁷, so dass Alter und hormonelle Veränderungen (im Sinne einsetzender Menopause oder künstlich unterdrückter Mens durch Hormoneinnahme) durchaus eine Rolle bei der Entwicklung der Migräne spielen könnten⁹⁷. Selbiges gilt offenbar für Faktoren wie Bluthochdruck bei Migräne mit Aura oder Nikotinkonsum, der sich im Vergleich mit Kontrollen bei Migränikern höher darstellte⁹⁷. Dabei ist jedoch festzuhalten, dass im prä-post-Vergleich der Probanden

für Hypertonie (3 vs. 4 Probanden), Hormoneinnahme (6 vs. 7 Probanden) oder auch Alkohol in Maßen (13 vs. 12 Probanden) kaum Änderungen bestanden. Daher hatten diese häufig „unveränderten“ Faktoren bei dem vorliegenden Studienkollektiv vermutlich eher wenig Einfluss auf das Sistieren der Migräne. Deutlichere Änderungen ergaben sich im Hinblick auf Nikotinkonsum im prä-post-Vergleich (11 vs. 5), was wenig überraschend ist, da den Probanden sicherlich zur Nikotinabstinenz im Sinne der Meidung kardiovaskulärer Risikofaktoren geraten wurde. Eine Korrelation zur Migränefreiheit ergab sich jedoch hier nicht. Um einen möglichst umfassenden Zusammenhang herzustellen, wurde für jeden Probanden die Frage beantwortet, ob sich mit Blick auf die Risikofaktoren Änderungen ergeben hatten oder nicht (Variable ja/nein). Bei 8 Probanden (44,4%) bestanden Änderungen; zusammenfassend ergab sich jedoch keine Korrelation mit der Migränefreiheit. In der Betrachtung der Charakteristika der Migräne war die Entwicklung von dominanter Kopfschmerzregion, Schmerzcharakter, Attackendauer und subjektiver Schmerzstärke jeweils hin zur Beschwerdefreiheit erwartungsgemäß signifikant ($p = .016$, $p = .001$, $p < .001$, bzw. $p < .001$), da nach SAB insgesamt nur noch 4 Probanden an Migräne litten. Die Begleitsymptome, sofern noch vorhanden, waren signifikant reduziert im prä-post-Vergleich ($p < .001$), dies galt insbesondere im Vergleich der „geclippten“ gegenüber den „gecoilten“ Probanden ($p = .025$). In der getrennten Untersuchung zwischen Clipping und Coiling zeigten sich signifikante Ergebnisse für diejenigen nach Clipping in Bezug auf Kopfschmerzcharakter ($p = .004$), Attackendauer ($p < .001$) und subjektive Schmerzstärke ($p < .001$). Für die dominante Kopfschmerzregion bestand immerhin eine marginale Signifikanz ($p = .051$). Für die gecoilten Probanden bestanden für die genannten Punkte keine Signifikanzen.

Zusammenfassend wird damit eine Rolle des Clippings bei der Remission der Migräne wahrscheinlicher, ohne dass ein konkreter Faktor dafür benannt werden könnte. Bei sieben „geclippten“ Migränikern bestand eine eindeutig schmerzdominante Seite (rechts; Probanden 5, 6, 7, 8, 9, 10 und 11), davon sistierte die Migräne auch bei zweien, die auf der nicht-schmerzdominanten kontralateralen Seite operiert worden waren (Probanden 10 und 12). Bei beiden fiel allerdings dennoch auf, dass die AMM auf der operierten Seite durchtrennt war. Weiteren Aufschluss über die Rolle des Clipping kann möglicherweise die umgekehrte Untersuchung geben, wenn man die Probanden mit anhaltender Migräne analysiert (vgl. hierzu Tabelle 9). Hierbei handelte es sich um einen Probanden mit Clipping, zwei mit Coiling und einen mit SAB ohne Intervention. Dieser eine Proband mit „Clipping“ zeigt, dass die Trepanation offenbar nicht bei jeden Patienten zum Sistieren der Migräne führt. Denn

obwohl sich die Kopfschmerzfrequenz reduziert hatte, wurden die einzelnen Attacken nun subjektiv als stärker angegeben. In der MRA war bei diesem Probanden die AMM beidseits sichtbar, auf der Seite des Clippings sogar kräftiger als kontralateral (rechts 1,2 mm; links 0,8 mm bei Z.n. Clipping rechts und dominant rechtsseitigem Kopfschmerz sowohl im prä-, als auch post-Vergleich). Hier wäre demnach eine Kausalität zwischen Persistenz der AMM (mangels Durchtrennung beim Clipping) und der Persistenz der Migräne denkbar. Für einen Probanden mit Coiling blieben die Migränebeschwerden im prä-post-Vergleich unverändert, während sich bei dem Zweiten mit Coiling leichte Besserungen in Bezug auf die Frequenz bei ansonsten relativ unverändertem Beschwerdebild ergaben. Der Proband ohne Intervention berichtete etwas seltenere Attacken in etwas geringerer subjektiver Stärke. Eine abschließende Antwort auf die Frage einer Ursache für die Beeinflussung der Migräne bei einem Großteil, aber nicht allen der Untersuchten, wird sich bei dem kleinen Probandenkollektiv nicht abschließend finden lassen.

5.3 Darstellung und Bedeutung der A. meningea media

Diskussionswürdig ist insbesondere die Frage, inwieweit die AMM eine Rolle beim Sistieren der Migräne gespielt haben könnte, da das Clipping mit einem offensichtlichen Effekt verknüpft scheint. Der Gedanke, dass ein Zusammenhang zwischen Reduktion der Migräneattacken und der Unterbindung der AMM vorliegen könnte, ist historisch nicht neu^{55,56}. Bei den klassischen frontotemporalen (pterionalen) Trepanationen, dem üblichen Zugangsweg bei der operativen Versorgung der intrakraniellen Aneurysmen, wird die AMM bei der Eröffnung der Dura mater distal ihres Durchtritts aus dem Foramen spinosum durchtrennt. Betroffen kann der Hauptstamm der AMM selbst sein oder, bei weiter peripher gelegener Duraeröffnung, auch die Unterbindung auf einen der Äste begrenzt sein. Hinsichtlich der Methodenwahl der vorliegenden Arbeit ist die Darstellbarkeit und Durchmessermessung der AMM mittels nicht-invasiver MRA Technik, wie exemplarisch durch Schoonman et al. vorbeschrieben⁶⁰, praktikabel. In der Literatur erscheinen seit diesen Beschreibungen aus dem Jahr 2006 methodisch keine neuen Aspekte hinzugekommen zu sein. Denkbar und hilfreich für zukünftige Arbeiten wären Standards und Richtlinien für Messorte (z.B. Unterteilung der AMM in Abschnitte über „extra- und intrakraniell“ hinaus) oder sogar Richtwerte für Durchmesser aus breiter angelegten Studien. Auf den methodischen Arbeiten von Schoonman 2006 unter anderem aufbauend wurden drei MRA Studien an

Migränikern während einer Attacke publiziert: durch Schoonman an 20 Probanden ⁹⁸, eine dänische Studie an 19 Probanden ⁹⁹ sowie eine japanische Fallstudie ¹⁰⁰. Alle drei Arbeiten fanden keine signifikanten Diameteränderungen in der (extrakraniell gemessenen) AMM. Zumindest die 2008 im Journal *Brain* publizierte Arbeit von Schoonman et al. provozierte jedoch deutliche Kritik ¹⁰¹. Einer der Hauptkritikpunkte war beispielsweise, dass Schoonmans Team die Migräneattacken durch Nitroglycerin induziert hatte und es hierdurch zu Verfälschungen gekommen sein könnte, im weiteren jedoch insbesondere auch, dass die AMM Durchmesser nur extra- und nicht intrakraniell gemessen worden waren ¹⁰¹. Schoonman hatte dies teilweise bereits als Limitationen seiner Studie diskutiert und akzeptierte, dass es sich „nur“ um Hypothesen gegen Vasodilatation in der Migräne und keine Beweise handele, gleichzeitig hielt er jedoch fest und forderte, dass gerade für eine vaskuläre Hypothese weiterhin „humane Evidenz“ fehle und neuartige Arbeiten hierzu erst noch erbracht werden müssten ¹⁰². Interessantes Forschungsfeld sind auch Arbeiten zu Aspekten funktioneller Konnektivität in der Migräne, wie es neuere Studien mit funktionellem MRT vermögen ¹⁰³. Jedoch unterliegen auch diese Studien trotz vielversprechender Ansätze Einschränkungen und konnten die Pathomechanismen der Migräne bislang ebenso wenig abschließend klären. Die nun vorgelegte Arbeit kann mit einem Ansatz, der so bislang nicht verfolgt wurde, nach dem Prinzip „vorhanden/nicht-vorhanden“ auf der von Migräne „betroffenen/nicht-betroffenen“ Seite andere Aspekte beleuchten und mögliche Rückschlüsse erlauben. Die 8 von 12 Trepanierten (66,6%), bei denen in der MRA die AMM auf der trepanierten Seite nicht mehr nachweisbar war, untermauern die weitestgehende Ausschaltung der AMM aus der Versorgung der Dura mater. Alle 8 Probanden wurden migränefrei. Bei 4 Trepanierten konnte die AMM am Foramen spinosum der operierten Seite nachgewiesen werden, jedoch mit einem reduzierten Durchmesser als mögliches indirektes Zeichen eines reduzierten Gesamtflusses nach Operation im Versorgungsgebiet. In diesen Fällen ist eine Durchtrennung eines mehr distal gelegenen Gefäßabschnittes der AMM anzunehmen. Bei dem einzigen Probanden mit Clipping, der weiterhin an Kopfschmerzen litt, war die AMM nach dem MRA-Befund nicht durchtrennt worden und zeigte sich ein „regelrechter“ (sogar kräftiger gegenüber der kontralateralen, nicht-operierten Seite) Durchmesser. Dennoch ließ sich statistisch im Spearman-Rho-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen Attackenfrequenz, Kopfschmerzstärke oder Kopfschmerzdauer und dem Vorhandensein bzw. dem Durchmesser der AMM darstellen. Auch stellte sich in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Zusammenhang zwischen Seitenlokalisierung der Migräne (jeweils in Betrachtung vor und nach der SAB) mit der Gefäßweite dar.

Mit Ausnahme der vorgestellten historisch verbrieften Studien an Einzelfällen^{55,56} gab es offenbar keine Versuche, gezielt die AMM zur Migränetherapie auszuschalten. Jüngst in der Literatur vorgestellte Migräne-Operationen durchtrennten die AMM im Zusammenhang mit anderen Strukturen wie der A. temporalis superficialis und des N. petrosus superficialis major⁵². Die positiven Ergebnisse bei Fan et al.⁵², mit Beschwerdefreiheit aller 10 operierten Patienten nach 2-18 Jahren, decken sich mit den Ergebnissen der mit Clip versorgten Probanden dieser Studie. Humanexperimente der 30er Jahre des 20. Jahrhunderts hatten aufgezeigt, wie stark die duralen Gefäße auf Schmerzreize reagieren⁵⁷. Tierexperimentell ergeben sich Hinweise, dass die AMM als zumindest in ihrem intrakraniell verlaufenden Anteil Charakteristika eines hirnversorgenden Gefäßes aufweist⁷¹. Gemäß ictalen Studien gibt es Theorien zu unterschiedlichen Migräne-Typen, wobei auch konkret die Dilatation der AMM als Auslöser von Migränen zumindest hypothetisch benannt wird²². Die Linderung der Kopfschmerzen durch Kompression extrakranieller Gefäße, wie insbesondere der A. temporalis^{43,104}, könnte einen indirekten Hinweis geben auf die Bedeutung der Vasodilatation der AMM und die Effekte der Ausschaltung des Gefäßes auf die Migräne.

5.4 Limitationen

Einschränkend zu den vorgestellten Ergebnissen ist zu erwähnen, dass eine Studie mit niedriger statistischer Aussagekraft es nicht nur schwerer hat Effekte zu detektieren, sondern auch die Wahrscheinlichkeit sinkt, dass die dann detektierten statistisch signifikanten Effekte auch echt sind¹⁰⁵. Gleichzeitig ist es eine Herausforderung größere Probandengruppen unter den in der Methodik beschriebenen Voraussetzungen zu rekrutieren, weil die Kombination beider Erkrankungen Migräne und SAB in der Vorgeschichte nicht häufig ist. Hinzu kommt, dass in dieser kleinen Gruppe nochmals Subgruppen sind, da die Probanden unterschiedlich behandelt werden (Clipping vs. Coiling vs. keine Intervention bzw. Migräne mit und ohne Aura). Von vornherein ist mit Selektions- und Verlust-Bias zu rechnen, so wie auch in dieser Probandengruppe vier Teilnehmer nicht mehr erreichbar waren. Limitationen sind neben der kleinen Probandengruppe auch mögliche Einflussfaktoren wie Erinnerungs-Bias bei der Nachbefragung der Probanden zur Migräneattacke oder die berechtigte Frage nach Vollständigkeit der Einflussfaktoren auf die Entwicklung der Migräne. Gerade nach einem lebensverändernden Ereignis wie der SAB spielt vermutlich die Psyche neben weiteren, unentdeckten und unberücksichtigten Faktoren eine Rolle. Zumindest für gezielte „Migräne-

Operationen“ ist zu diskutieren, inwieweit die invasive Prozedur auch einen Placeboeffekt mit sich bringt ⁵³, wobei dies bei den im Rahmen einer SAB und nicht gezielt wegen der Migräne behandelten Probanden kaum eine Rolle spielen dürfte. Trotz der recht langen Beobachtungsspanne von im Mittel 49,1 Monaten wäre neben einer größeren Probandenzahl auch eine längere Nachbeobachtung wünschenswert, um die vorgestellten Ergebnisse zu erhärten.

5.5 Mögliche (therapeutische) Implikationen und Ausblick

Es ist belegt, wie weitreichend die psychosozialen Implikationen einer Migräne-Erkrankung sind ¹⁷, und nahezu die Hälfte aller Migränepatienten spricht auf medikamentöse Therapieoptionen nicht an, so dass Bedarf und Notwendigkeit für die Neuentwicklung in der Migräne-Akuttherapie sowie prophylaktischer Therapie besteht ³⁶. Dennoch stellt sich die Frage, wie hoch die Bereitschaft Betroffener wäre, dem mit einem interventionellen Eingriff zu begegnen. Wichtig sind betroffenen Patienten bei einem Migränemedikament die völlige Schmerzfreiheit, die Freiheit von Rückfällen und ein schneller Wirkungseintritt ¹⁰⁶. Eine Operation könnte dies möglicherweise bieten, so dass im Falle hohen Leidensdruckes vermutlich manche Patienten einen einmaligen Eingriff einer langfristigen, ungewissen Medikamenteneinnahme gegenüber bevorzugen würden. Zumal im Vergleich mit anderen neurochirurgischen Eingriffen ein extraduraler Eingriff als verhältnismäßig „risikoarm“ zu bewerten wäre. Neben dem Clipping der AMM wäre insbesondere ein interventionelles Coiling zur Okklusion der AMM auf der schmerzführenden Seite denkbar. Mit solchen „Eskalationstherapien“ bieten sich neue Möglichkeiten in der Migränetherapie. Andererseits ist vor dem Hintergrund einer historisch langen Reihe invasiver wie nicht invasiver, häufig unzureichenden oder gar vergeblicher Kopfschmerztherapien eine genaue Prüfung in der Wahl der Mittel erforderlich ⁵³. Hinsichtlich invasiver Therapien erscheint die regelhafte Durchführung von Migräneoperationen in der Tendenz gemäß Shevel unwahrscheinlich, weil vaskuläre Theorien strittig und Migräneexperten zumeist keine Operateure sind ⁴⁵. Nicht zu vernachlässigen sind auch marktwirtschaftliche Interessen der unterschiedlichen Akteure, schließlich lockt bei weitverbreiteten Erkrankungen wie der Migräne ein lukrativer Milliardenmarkt ¹⁰⁷. Gleichzeitig gibt es Anhaltspunkte aus der amerikanischen CaMEO (*Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes*)-Studie, dass selbst zum aktuellen Zeitpunkt die adäquate Versorgung chronischer Migräniker nur teilweise gegeben ist, und daher

öffentliche Gesundheitsbemühungen auf eine Verbesserung der Versorgung abzielen sollten, um zunächst Konsultationsraten und diagnostische Genauigkeit zu verbessern¹⁰⁸. Von umso höherer Bedeutung im Interesse des Patienten erscheint daher eine möglichst unabhängige Prüfung, inwieweit solche invasiven Ansätze sinnvoll und sicher für Betroffene, sowie wirtschaftlich effizient sind. Eine Vertiefung des wissenschaftlichen Kenntnisstandes ist wünschenswert und würde in Bezug auf die Ergebnisse dieser Studie zunächst Untersuchungen an größeren Probandengruppen – auch im Rahmen von multizentrischen Studien – mit Migräne und „akzidentell“ im Rahmen möglicher anderer Operationen durchtrennter AMM bedeuten.

7. Literaturverzeichnis

1. Evers S, Suhr B. Die Pathogenese-Diskussion der Migräne in der Geschichte der Medizin. Schriften der Dtsch Gesellschaft für Geschichte der Nervenheilkd. 1996;1:103-108.
2. Eadie MJ. The pathogenesis of migraine - 17th to early 20th century understandings. *J Clin Neurosci.* 2005;12(4):383-388.
3. Unger J. Migraine headaches: a historical prospective, a glimpse into the future, and migraine epidemiology. *Dis Mon.* 2006;52(10):367-384.
4. Parsons AA, Strijbos PJ. The neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3(1):73-77.
5. World Health Organization. Atlas of of Headache Disorders and Resources in the World 2011. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2011.
6. IHS. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia.* 2004;24 Suppl 1:9-160.
7. IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013;33(9):629-808.
8. World Health Organisation. International Classification of Diseases. Geneva: WHO Edition; 1992.
9. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: WHO; 2008.
10. Payne KA, Varon SF, Kawata AK, Yeomans K, Wilcox TK, Manack A, Buse DC, Lipton RB, Goadsby PJ, Blumenfeld AM. The International Burden of Migraine Study (IBMS): study design, methodology, and baseline cohort characteristics. *Cephalalgia.* 2011;31(10):1116-1130.
11. Göbel H, Petersen-Braun M, Soyka D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia.* 1994;14(2):97-106.
12. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology.* 1994;44(6 Suppl 4):S17-23.
13. Tolner EA, Houben T, Terwindt GM, de Vries B, Ferrari MD, van den Maagdenberg AMJM. From migraine genes to mechanisms. *Pain.* 2015;156 Suppl:S64-S74.
14. Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet.* 2013;45(8):912-917.
15. Drenckhahn C. Leitsymptom Kopfschmerz. *Der Allgemeinarzt.* 2010;32(11):33-38.
16. Evers S, Frese A, Marziniak M. Differenzialdiagnose von Kopfschmerzen. *Dtsch Arztebl.* 2006;103:3040-3048.
17. Raggi A, Giovannetti AM, Quintas R, D'Amico D, Cieza A, Sabariego C, Bickenbach JE, Leonardi M. A systematic review of the psychosocial

- difficulties relevant to patients with migraine. *J Headache Pain*. 2012;13(8):595-606.
18. Evers S. *Migräne Fakten*. 1st ed. Stuttgart: Thieme; 2006.
 19. MacGregor A. *Managing Migraine in Primary Care*. Oxford: Blackwell Science; 1999.
 20. Blau JN. Migraine: A vasomotor instability of the meningeal circulation. *Lancet*. 1978;2(8100):1136-1139.
 21. Heyck H. *Neue Beiträge zur Klinik und Pathogenese der Migräne*. 1st ed. Stuttgart: Thieme; 1956.
 22. Drummond PD, Lance JW. Extracranial vascular changes and the source of pain in migraine headache. *Ann Neurol*. 1983;13(1):32-37.
 23. Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet*. 1991;338(8758):13-17.
 24. Norris JW, Hachinski VC, Cooper PW. Changes in cerebral blood flow during a migraine attack. *Br Med J*. 1975;3(5985):676-677.
 25. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7:359-390.
 26. Leão AAP. Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1947;10(6):409-414.
 27. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol*. 2006;59(4):652-661.
 28. Goadsby P, Lipton R, Ferrari M. Migraine—current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002;346(4), 257–270.
 29. Edvinsson L, Olesen IJ, Kingman T, McCulloch J, Uddman R. Modification of vasoconstrictor responses in cerebral blood vessels by lesioning of the trigeminal nerve: possible involvement of CGRP. *Cephalalgia*. 1995;15(5):373-383.
 30. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol*. 1984;16(2):157-168.
 31. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1995;1(7):658-660.
 32. Silberstein SD. Serotonin (5-HT) and migraine. *Headache*. 1994;34(7):408-417.
 33. Dux M, Schwenger N, Messlinger K. Possible role of histamine (H1- and H2-) receptors in the regulation of meningeal blood flow. *Br J Pharmacol*. 2002;137(6):874-880.
 34. Gralow I, Husstedt I, Bothe H, Evers S, Hürter A, Schilgen M. *Schmerztherapie Interdisziplinär: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie*. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2002.
 35. Ramadan NM, Buchanan TM. New and future migraine therapy. *Pharmacol*

- Ther. 2006;112(1):199-212.
36. Holle D, Diener HC. Neue medikamentöse und neuromodulatorische Therapieansätze zur Behandlung der Migräne. *Akt Neurol.* 2015;42:315-322.
 37. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia.* 2011;31(3):271-285.
 38. Reed K, Black S, Banta C, Will K. Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience. *Cephalalgia.* 2010;30(3):260-271.
 39. Reed K, Will K, Conidi F, Bulger R. Concordant occipital and supraorbital neurostimulation therapy for hemiplegic migraine; initial experience; a case series. *Neuromodulation.* 2015;18(4):297-303; discussion 304.
 40. Okmen K, Dagistan Y, Dagistan E, Kaplan N, Cancan E. Efficacy of the greater occipital nerve block in recurrent migraine type headaches. *Neurol Neurochir Pol.* 2016;50(3):151-154.
 41. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia.* 2010;30(7):804-814.
 42. Göbel H, Heinze A. Prophylaxe der chronischen Migräne mit Botulinumtoxin Typ A. *Schmerz.* 2011;25:563-571.
 43. Cianchetti C, Hmaidan Y, Finco G, Ledda MG. Scalp periarterial saline efficacy in migraine and relation to exploding and imploding headache. *J Neurol.* 2009;256(7):1109-1113.
 44. Cianchetti C. The role of the neurovascular scalp structures in migraine. *Cephalalgia.* 2012;32(10):778-784.
 45. Shevel E. Vascular surgery for chronic migraine. *Therapy.* 2007;4(4):451-456.
 46. Guyuron B, Tucker T, Davis J. Surgical Treatment of Migraine Headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109(7):2183-2189.
 47. Guyuron B, Reed D, Kriegler JS, Davis J, Pashmini N, Amini S. A placebo-controlled surgical trial of the treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(2):461-468.
 48. Kung TA, Guyuron B, Cederna PS. Migraine surgery: a plastic surgery solution for refractory migraine headache. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(1):181-189.
 49. Behin F, Lipton RB, Bigal M. Migraine and intranasal contact point headache: is there any connection? *Curr Pain Headache Rep.* 2006;10(4):312-315.
 50. Chmielewski L, Liu MT, Guyuron B. The role of occipital artery resection in the surgical treatment of occipital migraine headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(3):351e - 6e.
 51. Guyuron B, Lineberry K, Nahabet EH. A retrospective review of the outcomes of migraine surgery in the adolescent population. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(6):1700-1705.

52. Fan Z, Fan Z, Wang H. New surgical approach for migraine. *Otol Neurotol*. 2006;27(5):713-715.
53. Koehler PJ, Boes CJ. A history of non-drug treatment in headache, particularly migraine. *Brain*. 2010;133(Pt 8):2489-2500.
54. Knight G. Surgical Treatment of Migraine. *Proc R Soc Med*. 1962;55:172-6.
55. Dickerson D. Surgical relief of the headache of migraine. *J Nerv Ment Dis*. 1933;77(1):42-52.
56. Craig WM. Localized headache associated with lesion of meningeal vessels. *J Am Med Assoc*. 1933;100(11):816-817.
57. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache. Pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg*. 1940;41(4):813-856.
58. Olivecrona H. Notes on the surgical treatment of migraine. *Acta Med Scand*. 1947;128(S196):229-238.
59. Cook N. Cryosurgery of migraine. *Headache*. 1973;12:143-150.
60. Schoonman GG, Bakker D, Schmitz N, van der Geest RJ, van der Grond J, Ferrari MD, van Buchem MA. Magnetic resonance angiography of the human middle meningeal artery: implications for migraine. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24(4):918-921.
61. Alijagic-Schulze A, Doepp F, Dreier J. Vasomotor reactivity of the middle meningeal artery of migraineurs compared to healthy subjects. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(1):59.
62. Alijagic-Schulze A, Doepp F. Duplexsonographic analysis of the middle meningeal artery and maxillary artery. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):11-12.
63. Trepel M. *Neuroanatomie*. 5th ed. München: Elsevier; 2012.
64. Netter FH. *Atlas Der Anatomie Des Menschen*. 2nd ed. Basel: Thieme/Novartis; 1999.
65. Linn J, Wiesmann M, Brückmann H. *Atlas klinische Neuroradiologie des Gehirns*. 1st ed. Berlin: Springer; 2011.
66. Houkin K, Ishikawa T, Yoshimoto T, Abe H. Direct and indirect revascularization for Moyamoya disease surgical techniques and peri-operative complications. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99 Suppl 2:S142-S145.
67. Shah Q a, Hurst RW. Anomalous origin of the middle meningeal artery from the basilar artery: a case report. *J Neuroimaging*. 2007;17(3):261-263.
68. Bruner E, Sherkat S. The middle meningeal artery: from clinics to fossils. *Childs Nerv Syst*. 2008;24(11):1289-1298.
69. Henkes H, May A, Kühne D, Berg-Dammer E, Diener HC. Sumatriptan: vasoactive effect on human dural vessels, demonstrated by subselective angiography. *Cephalalgia*. 1996;16(4):224-230.
70. MacIntyre PD, Bhargava B, Hogg KJ, Gemmill JD, Hillis WS. Effect of subcutaneous sumatriptan, a selective 5HT1 agonist, on the systemic, pulmonary, and coronary circulation. *Circulation*. 1993;87(2):401-405.

71. Michalicek J, Gordon V, Lambert G. Autoregulation in the middle meningeal artery. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;16(3):507-516.
72. Ogoh S, Sørensen H, Hirasawa A, Sasaki H, Washio T, Hashimoto T, Bailey DM, Secher NH. Dynamic cerebral autoregulation is unrelated to decrease in external carotid artery blood flow during acute hypotension in healthy young men. *Exp Physiol.* 2016;101(8):1040-9.
73. Strecker T, Dux M, Messlinger K. Nitric oxide releases calcitonin-gene-related peptide from rat dura mater encephali promoting increases in meningeal blood flow. *J Vasc Res.* 2002;39(6):489-496.
74. Messlinger K, Suzuki A, Pawlak M, Zehnter A, Schmidt RF. Involvement of nitric oxide in the modulation of dural arterial blood flow in the rat. *Br J Pharmacol.* 2000;129(7):1397-1404.
75. Iversen HK, Olesen J, Tfelt-Hansen P. Intravenous nitroglycerin as an experimental model of vascular headache. Basic characteristics. *Pain.* 1989;38(1):17-24.
76. Thomsen LL. Investigations into the role of nitric oxide and the large intracranial arteries in migraine headache. *Cephalalgia.* 1997;17(8):873-895.
77. Berlit P. *Basiswissen Neurologie.* 5th ed. Heidelberg: Springer; 2007.
78. Vlak MHM, Rinkel GJE, Greebe P, Algra A. Risk of rupture of an intracranial aneurysm based on patient characteristics: a case-control study. *Stroke.* 2013;44(5):1256-1259.
79. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Emond M, Symington C, Sutherland J, Worster A, Hohl C, Lee JS, Eisenhauer MA, Mortensen M, Mackey D, Pauls M, Lesiuk H, Wells GA. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ.* 2011;343(Jul 18):d4277.
80. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968;28(1):14-20.
81. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care.* 2005;2(2):110-118.
82. Fisher C, Kistler J, Davis J. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980;6(1), 1-9.
83. Rosen DS, Macdonald RL, Batjer HH, Awad IA, Day AL, Vates GE, Niskanen M. Grading of Subarachnoid Hemorrhage: Modification of the World Federation of Neurosurgical Societies Scale on the Basis of Data for a Large Series of Patients. *Neurosurgery.* 2004;54(3):566-576.
84. Molyneux AJ, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2002;11(6):304-314.
85. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RSC. The durability of

- endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet* (London, England). 2015;385(9969):691-697.
86. Molyneux A, Kerr R, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet*. 2009;8(5):427-433.
 87. Drenkhahn C, Windler C, Major S, Kang E-J, Scheel M, Vajkoczy P, Hartings JA, Woitzik J, Dreier JP. Complications in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients with and without subdural electrode strip for electrocorticography. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33(3):250-259.
 88. Dreier JP, Sakowitz OW, Unterberg AW, Benndorf G, Einhäupl KM, Valdueza JM. Migrainous aura starting several minutes after the onset of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2001;57(7):1344-1345.
 89. Dreier JP, Kremer C, Lammers G, Lohmann F, Hansen HC, Valdueza JM. Migraine and delayed ischaemic neurological deficit after subarachnoid haemorrhage in women: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2007;14(12):1363-1368.
 90. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005;330(7482):63.
 91. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994;117(Pt 1):199-210.
 92. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002;346(4):257-270.
 93. Parsons A, Strijbos P. The neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3(1):73-77.
 94. Schmieder K, Heuser L, Skodda S. Vorgehen bei nicht traumatischer Subarachnoidalblutung des Erwachsenen. *Dtsch Arztebl*. 2007;104(39):A2649-54.
 95. Dreier JP, Reiffurth C, Woitzik J, Hartings JA, Dreckhahn C, Windler C, Friedman A, MacVicar B, Herreras O, COSBID study group. How spreading depolarization can be the pathophysiological correlate of both migraine aura and stroke. *Acta Neurochir Suppl*. 2015;120:137-140.
 96. Scharschmidt D, Algermissen B, Hüske S, Philipp C, Berlien H-P. Laserbehandlung von Narben und Keloiden mit verschiedenen Lasersystemen. In: Waidelich W, Waidelich R, Waldschmidt J, eds. *Laser in der Medizin*. 1st ed. Berlin: Springer; 1998:488-492.
 97. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HSJ, Verschuren WMM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005;64(4):614-620.

98. Schoonman GG, Van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation--a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain*. 2008;131(8):2192-2200.
99. Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, Hansen AE, Larsen VA, de Koning PJ, Larsson HB, Olesen J, Ashina M. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):454-461.
100. Nagata E, Moriguchi H, Takizawa S, Horie T, Yanagimachi N, Takagi S. The middle meningeal artery during a migraine attack: 3T magnetic resonance angiography study. *Intern Med*. 2009;48(24):2133-2135.
101. MassenVanDenBrink A, Duncker DJ, Saxena PR. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation--a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain*. 2008;132(6):e112; author reply e113.
102. Schoonman GG, Ferrari MD. Reply to: Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation--a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain*. 2008;132(6):e113.
103. Schwedt TJ, Chiang C-C, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol*. 2015;14(1):81-91.
104. Hmaidan Y, Cianchetti C. Effectiveness of a prolonged compression of scalp arteries on migraine attacks. *J Neurol*. 2006;253(6):811-812.
105. Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ESJ, Munafò MR. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(5):365-376.
106. Lipton RB, Hamelsky SW, Danyo JM. What do patients with migraine want from acute migraine treatment? *Headache*. 2002;42 Suppl 1,3-9.
107. Kutter S, Brügge M. Mit Botox gegen Heuschnupfen und Migräne. Düsseldorf: Wirtschaftswoche Online. 2014. (Accessed March 1, 2016, at <http://www.wiwo.de/technologie/forschung/spitze-spritze-mit-botox-gegen-heuschnupfen-und-migraene/9445574.html>.)
108. Dodick DW, Loder EW, Manack Adams A, Buse DC, Fanning KM, Reed ML, Lipton RB. Assessing Barriers to Chronic Migraine Consultation, Diagnosis, and Treatment: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2016;56(5), 821–834

8. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ADL	Activities of daily living
AMM	Arteria meningea media (englisch: MMA – Middle meningeal artery)
AVM	Arteriovenöse Malformation
BI	Barthel Index
CGRP	Calcitonine gene-related peptide
CSD	Cortical spreading depolarization
CSI	Cortical spreading ischemia
CT	Computertomographie
DIND	Delayed ischemic neurological deficit
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
GCS	Glasgow Coma Scale
ICD	International Classification of Diseases
ICHD	International Classification of Headache Disorders
IHS	International Headache Society
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
KI	Karnofsky Index
MRA	Magnetresonanztomographie
m-RS	Modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
NO(S)	Nitric oxide (Stickstoffoxid) synthase
ONSTIM	Occipital nerve stimulation in intractable chronic migraine
SAB	Subarachnoidalblutung
s.c.	Subcutan
TOF	Time-of-flight-Angiographie
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies
WHO	World Health Organization

8.2 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Victoria Dorothea Witt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Symptomkontrolle der Migräne nach einer Subarachnoidalblutung bzw. Trepanation? – Mögliche Ursachen und Implikationen“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

10.10.2016

Victoria Dorothea Witt

8.3 Lebenslauf

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

8.4 Publikationsliste

Bosqued L, Bohus A, Witt V, Marinova P, Kasianova A, Sartorius N: Was it successful? A reflection on the 3rd EPA Summer School. *European Psychiatry Journal* (2013), 7.

Kirchhoff VD, Nguyen HTT, Soczynska JK, Woldeyohannes H, McIntyre RS: Discontinued psychiatric drugs in 2008. *Expert Opinion on Investigational Drugs* (2009), 18(10)

8.5 Danksagung

Meinem Betreuer, Herrn Professor Dr. José M. Valdueza, gilt mein ganz besonderer Dank für die kontinuierliche, konstruktive Unterstützung und Förderung, welche die Entstehung der vorliegenden Arbeit überhaupt ermöglichten. Als klinischem und wissenschaftlichem Mentor verdanke ich ihm Einsichten und Begeisterung für Arztberuf, Neurologie und Wissenschaft auch weit über diese Arbeit hinaus.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Christian Gaebel und seinem Team für die Unterstützung mit dem radiologischen Teil sowie bei Dr. Christoph Drenckhahn für konstruktive Kritik. Insgesamt gilt mein Dank den Kollegen der Abteilung Neurologie der Segeberger Kliniken für ein wissenschaftsförderndes und –freundliches Klima.

Mein spezieller Dank gilt allen Patienten, die sich bereit erklärt haben an der Studie teilzunehmen.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, danke ich für grenzenlosen Rückhalt. Ganz besonders bedanke ich mich außerdem bei meinem Ehemann Henner Witt für seine Geduld, Motivation und Unterstützung, sowie bei unserer Tochter Olivia für die große Freude, die sie in unseren Alltag bringt.