

Die Rolle des Calcitonin Gene-Related Peptides beim Kälte-induzierten Kopfschmerz

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Jessica Sorge

Betreuer:in:

PD Dr. med. Torsten Kraya

Gutachter:innen:

Prof. Dr. med. Stephan Watzke, UK Halle

Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee, UK Essen

Datum der Verteidigung: 12.06.2024

Referat

Die Migräne und der Kälte-induzierte Kopfschmerz (HICS) zeigen relevante klinische Gemeinsamkeiten, wie das vermehrte Auftreten von HICS bei Migränepatient:innen oder die Lateralisierung des HICS auf die Seite des Migränekopfschmerzes. Das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) ist maßgeblich an der Migränepathophysiologie beteiligt. Bisher gibt es jedoch keine Daten hinsichtlich pathophysiologischer Überschneidungen beider Entitäten.

Die primäre Zielstellung dieser Pilot-Studie war die Rolle des Moleküls CGRP bei der Auslösung des HICS bei Patient:innen mit chronischer Migräne vor und nach Beginn einer Therapie mit dem Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) zu untersuchen. Die Prävalenz und klinische Charakteristik des HICS, sowie die mittlere Flussgeschwindigkeit (MFV) und der Resistance Index (RI) der Arteria cerebri media (ACM) wurden untersucht und mit der klinischen Ansprechrate der Migränepatient:innen auf Erenumab verglichen.

17 Versuchspersonen mit chronischer Migräne wurden vor und 4 Wochen nach Initiierung der Therapie mit Erenumab untersucht. Zu den Untersuchungszeitpunkten wurde durch ein standardisiertes Protokoll die Auslösung eines HICS provoziert. Parallel erfolgte die Aufzeichnung der Vitalparameter und die dopplersonographische Darstellung der Arteria cerebri media beidseits im temporalen Schallfenster. Nach Abschluss der Untersuchung wurden alle Teilnehmenden bezüglich des Auftretens und der klinischen Charakteristik des HICS befragt.

Vier Wochen nach Initiierung der Antikörpertherapie zeigte sich eine relevante Reduktion des Auftretens des HICS (ARR: 11,8%, KI 95%: 5,2% - 26,5%). Trigemino-autonome Begleitsymptome, welche während der ersten Messung bei 6 von 8 (75%) Patient:innen mit HICS berichtet wurden, traten nach der Therapie mit Erenumab nicht mehr auf. In einer Subgruppenanalyse wiesen Patient:innen mit einem klinischen Ansprechen der Migräne auf Erenumab eine höhere Reduktion des Auftretens eines HICS auf im Vergleich zu anderen Patient:innen mit HICS (ARR: 46,7%, KI 95%: 29,4% - 74,1%). Im Bereich der Alters- und Geschlechtsverteilung, sowie anderer klinischer Parameter offenbarte sich kein Zusammenhang. Dopplersonographisch wurde der Anstieg des Resistance Index beim Vergleich beider Messungen als Hinweis auf eine Abnahme des zerebralen Blutflusses nachgewiesen.

Zusammenfassend muss ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen der Migräne und dem Kälte-induzierten Kopfschmerz postuliert werden. Dafür spricht das reduzierte Auftreten des HICS unter der Therapie mit Erenumab. Besonders deutlich war dieser Effekt bei den Teilnehmenden, die auch hinsichtlich der Migräne auf die Therapie mit Erenumab angesprochen hatten. Zusätzlich ist das komplette Sistieren der trigemino-autonomen Begleitsymptome mit dieser Annahme vereinbar. Kausalitätsaussagen können aufgrund der geringen Fallzahl und des Studiendesigns als explorative Studie nicht getroffen werden.

Sorge, Jessica: Die Rolle des Calcitonin Gene-Related Peptides beim Kälte-induzierten Kopfschmerz; Halle (Saale); Univ., Med. Fak., Diss. 64 Seiten, 2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....1

1.1 Kälte-induzierter Kopfschmerz.....1

1.2 Migräne.....3

1.3 Dopplersonographie.....8

1.4 CGRP9

1.5 CGRP – Inhibitoren9

1.6 Erenumab10

2. Zielstellung12

3. Material und Methodik13

3.1 Rekrutierung der Patient:innen13

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien13

3.3 Abbruchkriterien14

3.4 Studiendesign.....14

3.5 Studienablauf15

3.6 Vorbereitungen15

3.7 Untersuchungsprotokoll.....16

3.8 Dopplersonographie der ACM.....17

3.9 Datenerhebung19

3.10 Datenverarbeitung und statistische Auswertung.....21

3.11 Berechnung der prozentualen Änderung der Sauerstoffsättigung22

4. Ergebnisse.....23

4.1 Studienpopulation23

4.2 Prävalenz und klinische Charakteristik des HICS vor Gabe des Antikörpers23

4.3 Dopplersonographisch erhobene Daten vor der Gabe des Antikörpers25

4.4 Veränderung der Prävalenz und klinische Charakteristik von HICS und den Dopplersonographiedaten 4 Wochen nach Antikörpergabe26

4.5 Vergleich klinische Charakteristik, Prävalenz und Dopplerdaten vor und nach Antikörpergabe28

4.6 Veränderung der Sauerstoffsättigung beim Trinken von Eiswasser	33
5. Diskussion.....	34
5.1 Zusammenfassung	34
5.2 Diskussion der Methodik	34
5.3 Diskussion der Ergebnisse	38
5.4 Einordnung der Ergebnisse	47
5.5 Ausblick	52
5.6 Limitationen.....	54
6. Zusammenfassung	56
7. Literaturverzeichnis	57
8. Thesen.....	63

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb.		Abbildung
ACA		Arterica cerebri anterior
ACM		Arteria cerebri media
AK		Antikörper (Erenumab)
AK-Gabe		Erstapplikation von Erenumab
ARR		Absolute Risikoreduktion
bzw.		beziehungsweise
ca.	circa d.	der/die/das/des
EDV		enddiastolische Flussgeschwindigkeit (enddiastolic velocity)
etc.		et cetera
EW		Eiswasser
ggf.		gegebenenfalls
HICS		Kälte-induzierter Kopfschmerz (Headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus)
J.		Jahr/-e/-en
KI 95%		Konfidenzintervall, in dem der wahre Wert zu 95% liegt.
MFV		mittlere Flussgeschwindigkeit (mean flow velocity)
MFV beide Seiten		Summation der rechts und links gemessenen Werte der MFV
MMD		monatliche Migränetage
n		Anzahl
NNT		Number needed to treat
NRS		numerische Ratingskala
NSAR		Nicht steroidale Antirheumatika
NW		lauwarmes Wasser
O2	Sauerstoffsättigung o.g.	oben genannt
PSV		maximal systolische Flussgeschwindigkeit (peak systolic velocity)
RI		Resistance Index
RI beide Seiten		Summation der rechts und links gemessenen Werte des RI s. siehe
Tab.	Tabelle u.a.	unter anderem

UKH

Universitätsklinikum Halle (Saale)

vs.

versus

z.B.

zum Beispiel

50%-Responder

Patient:innen, die mit einer Reduktion von 50% ihrer
monatlichen Migränetage auf den Antikörper ansprechen

&

und

1. Einleitung

Kurz anhaltende meist als stechend oder pochend beschriebene Schmerzen im Bereich der Stirn oder der Schläfe nach dem Verzehr von Eis oder kalten Getränken kennen viele Menschen. Besonders betroffen von dem Kälte-induzierten Kopfschmerz, auch HICS (Headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus) genannt, sind Migränepatient:innen, wie in zahlreichen Studien evident wurde (Fuh et al. 2003; Drummond & Granston 2005; Oliveira & Valença 2012; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Diese Daten legen nahe, dass ähnliche pathophysiologische Mechanismen bei beiden primären Kopfschmerzarten ablaufen, beziehungsweise die gleichen Substanzen an der Schmerzentstehung beteiligt sein könnten. Bei der Entität Migräne konnte festgestellt werden, dass eine der maßgeblich verantwortlichen Substanzen für die Auslösung einer Schmerzattacke das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) darstellt (Jacobs & Dussor 2016). Es scheint eine größere Bedeutung im Zusammenhang mit der Entstehung primärer Kopfschmerzformen zu haben, weshalb das Molekül aktuell im Mittelpunkt der translationalen Forschung steht. Diese Art der Forschung forciert derzeit die Entschlüsselung des Zusammenhanges zwischen CGRP und primärer Kopfschmerzformen im Rahmen der klinischen Entwicklung von Medikamenten, die am Wirkungsweg des CGRP ansetzen (Tepper 2018). Die vorliegende Arbeit setzt nun an diesen Punkten an und soll untersuchen, inwieweit das Molekül CGRP, welches in der Pathophysiologie des Migräneschmerzes eine entscheidende Rolle spielt, auch an der Entstehung des Kälte-induzierten Kopfschmerz beteiligt ist.

1.1 Kälte-induzierter Kopfschmerz

Bei HICS handelt es sich um einen ungewöhnlichen häufig auftretenden Kopfschmerz, dessen Frequenz, Stärke und Latenz von der Größe und Schnelligkeit der gereizten Stelle abzuhängen scheint (Chebini & Dilli 2019).

Klassifikation und Klinik

Bei der Studie von Oliveira und Valença wurde getestet, inwieweit die ICHD-2 Kriterien (2004) für den HICS auf jeden durch Eis ausgelösten Kopfschmerz zu treffen. Dabei konnte festgestellt werden, dass nur bei der Hälfte der Patient:innen mit einem Kälte-induzierten Kopfschmerz auch die ICHD-2 Kriterien für einen HICS erfüllt waren (Oliveira & Valença 2012). Es erfolgte eine Überarbeitung der Klassifikation. Nach der neuen ICHD-3 der International Classification of Headache aus 2018 zählt der HICS zu den primären Kopfschmerzarten und ist als kurzzeitiger frontaler oder temporaler Schmerz definiert, der durch die Passage von kalten festen Bestandteilen, Flüssigkeiten oder Gasen an dem Gaumen und/oder an der hinteren Pharynxwand ausgelöst wird. Es wurde beobachtet, dass sowohl das schnelle Trinken kalter Flüssigkeiten, als

auch der langsame Verzehr von kalten Speisen den HICS auslösen können (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Die Diagnose kann gestellt werden, sobald mindestens zwei Attacken mit den in Tabelle 1 dargestellten Kriterien aufgetreten sind.

Tabelle 1: Kriterien zur Diagnosestellung des HICS (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018).

Diagnosekriterien:	
1.	Auslösung des Schmerzes direkt nach einem kalten Reiz am Gaumen und/oder an der hinteren Pharynxwand.
2.	Der Schmerz lässt innerhalb von zehn Minuten nach dem Ende des Kältereizes nach.
3.	Keine andere Diagnose erklärt die Symptome besser.

Epidemiologie

Zur Prävalenz und Geschlechtsverteilung von HICS wurden bisher mehrere Studien durchgeführt, welche sehr unterschiedliche Resultate aufzeigten. Als Ursachen für die Diskrepanz der Ergebnisse lassen sich die verschiedenen Arten von Stimuli und unterschiedlichen Altersklassen, die untersucht wurden, identifizieren (Chebini & Dilli 2019). Kraya et. al fanden 2020 in einer Kohorte von 618 Menschen eine Prävalenz des HICS von 51,3%. Ein geschlechtsabhängiger Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Des Weiteren wurde das signifikant häufigere Auftreten von HICS bei Migränapatient:innen im Vergleich zu gesunden Kontrollen auch in verschiedenen Studien gezeigt (Raskin & Knittle 1976; Mattsson 2001; Drummond & Granston 2005; Oliveira & Valença 2012; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018; Kraya et al. 2020). Gegensätzlich dazu argumentierten Bird et. al. 1992 in ihrer Publikation, dass Migränapatient:innen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, eine geringere Prävalenz von Kälte-induziertem Kopf- und Zahnschmerz haben (Bird et al. 1992). Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor scheint die Genetik zu sein, da Kinder, deren Eltern ebenfalls unter HICS litten, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von HICS hatten (Zierz et al. 2016; Chebini & Dilli 2019).

Pathophysiologie

Die genauen Pathomechanismen des Kälte-induzierten Kopfschmerzes sind aktuell noch nicht vollständig geklärt. Diesbezüglich werden diverse Ansätze untersucht: u.a. die Involvierung des Nervus Trigemimus und trigemino-autonomer Reflexbögen (Bird et al. 1992; Mages et al. 2017), sowie die mögliche Assoziation mit der Pathogenese der Migräne (Mattsson 2001). Sleight zeigte mit seiner Arbeit 1997, dass ein veränderter cerebraler Blutfluss eine wichtige Rolle bei der Entstehung spielen könnte. Dopplersonographisch maß er bei zwei Teilnehmenden eine

verminderte Fließgeschwindigkeit während eines provozierten HICS (Sleigh 1997). Weitere Einflussfaktoren scheinen die Schnelligkeit der Kältereizung, sowie die Größe des gereizten Areals darzustellen (Chebini & Dilli 2019). Kaczorowski et. al. bestätigten dies 2002, indem sie demonstrierten, dass schneller Verzehr von kalten Speisen oder Getränken zu einem höheren Auftreten von HICS führte (Kaczorowski & Kaczorowski 2002).

1.2 Migräne

Die Migräne stellt eine der häufigsten primären Kopfschmerzformen dar, welche zu einer Behinderung oder starken Alltagseinschränkungen führen kann. In der Global Burden of Disease Study 2015 wurde eruiert, dass die Migräne der dritt häufigste Grund für eine Behinderung bei Menschen unter 50 Jahren ist (GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2016; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018).

Klassifikation

Bei der Migräne werden nach Art des Ablaufens der Attacke zwei verschiedene Typen unterschieden, die sich jeweils noch in verschiedene Untertypen aufteilen. Zu einem präsentiert sich die Migräne in einer Form ohne Aura, das heißt, das klinische Bild ist v.a. durch einen spezifischen Kopfschmerz mit bestimmten Symptomen charakterisiert. Dem gegenüber steht die Migräne mit Aura, welche primär durch das transiente Auftreten von fokal neurologischen Symptomen, welche vor dem Kopfschmerz oder währenddessen auftreten, geprägt ist. Weiterhin kann die Migräne nach der Attackenfrequenz in die episodische und in die chronische Migräne unterteilt werden (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Die Diagnose Migräne ohne Aura kann gestellt werden, sobald fünf Attacken mit den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien auftreten.

Tabelle 2: Kriterien zur Diagnosestellung einer Migräne ohne Aura nach ICHD-3 (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018)

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

Nach den Diagnostikkriterien der ICHD-3 wird eine Migräne mit Aura diagnostiziert, wenn die in Tabelle 3 gezeigten Kriterien erfüllt sind.

Tabelle 3: Kriterien zur Diagnosestellung einer Migräne mit Aura nach ICHD-3(Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018)

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

Die Kriterien zur Diagnose einer chronischen Migräne sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Kriterien zur Diagnosestellung einer chronischen Migräne nach ICHD-3. (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018)

Diagnosekriterien:
<p>A. Kopfschmerz (migräneartig oder spannungstypartig) an ≥ 15 Tagen/Monat über >3 Monate, welcher Kriterium B und C erfüllt</p> <p>B. Auftreten bei Patient:innen, die mindestens fünf Attacken gehabt haben, welche die Kriterien B bis D für eine 1.1 Migräne ohne Aura und/oder die Kriterien B und C für eine 1.2 Migräne mit Aura erfüllt</p> <p>C. An ≥ 8 Tagen/Monat über >3 Monate, wobei einer der folgenden Punkte erfüllt ist²:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kriterium C und D für eine 1.1 Migräne ohne Aura 2. Kriterium B und C für eine 1.2 Migräne mit Aura 3. Der/die Patient:in geht bei Kopfschmerzbeginn von einer Migräne aus und der Kopfschmerz lässt sich durch ein Triptan- oder Ergotaminderivat lindern <p>D. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose</p>

Epidemiologie

Die Relevanz der Migräne besteht darin, dass sie die dritthäufigste Krankheit und die häufigste neurologische Entität weltweit darstellt (Jacobs & Dussor 2016). Zusätzlich konnte anhand diverser Studien das Grundkonzept etabliert werden, dass es sich um eine vererbare Krankheit handelt (Tommaso et al. 2014).

Bei der Prävalenz ergeben sich folgende Verteilungen: Die Lebenszeitprävalenz von Migräneerkrankungen ist bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern. In verschiedenen Querschnittstudien konnten Lebenszeitprävalenzen mit folgenden Werten eruiert werden: Migräne ohne Aura 16% (Frauen) vs. 8% (Männer); Migräne mit Aura 7% vs. 4%; Migräneaura ohne Kopfschmerz 3% vs. 1%; andere Migränestörungen 2% vs. 1% (Russell et al. 1995; Victor et al. 2010). In Deutschland konnten in einer Prävalenzstudie eine administrative Prävalenz der Migräne zwischen 2,9% (2008) und 4% (2016) eruiert werden bei gleichzeitig einer administrativen Inzidenz zwischen 0,6% (2009) und 0,3% (2016) (Roessler et al. 2020). Die chronische Migräne hat eine geschätzte weltweite Prävalenz von 1,4-2,2%. Sie zeigt sich mit einem Geschlechterverhältnis von 4,6 (95%-KI: 3,1-6,7) wesentlich häufiger bei Frauen als bei Männern (Natoli et al. 2010; Burch et al. 2019). In der Altersverteilung sieht man, dass die höchsten Erkrankungsraten für Migräneerkrankungen in den späten Teenagerjahren, Anfang der Zwanziger und um das 50. Lebensjahr auftreten (Victor et al. 2010).

Klinik

Bei der Migräne handelt es sich um eine sehr komplexe Erkrankung des Gehirns, welche mehrere Tage lang andauern kann. Klassischerweise kann eine Migräneattacke in vier Phasen unterteilt werden: die Prodromalphase, die Aura, den Kopfschmerz und die Postdromalphase. Die Phasen überlappen einander meistens. Verschiedene Begleitsymptome der Migräne, u.a. Müdigkeit und

Konzentrationsschwäche, können während allen Phasen auftreten und die gesamte Attacke über andauern. Zunächst kann eine Prodromalphase auftreten, welche durch Müdigkeit, Gereiztheit oder andere Symptome gekennzeichnet ist. Darauffolgend kann es entweder zu einer AuraSymptomatik, meist zwischen fünf und 60 Minuten anhaltend, kommen. Es besteht auch die Möglichkeit, eines direkten Übergangs in die Kopfschmerzphase mit den Begleitsymptomen, welche unbehandelt meist eine Dauer zwischen 4 und 72 Stunden hat. Darauf schließt sich die sog. Postdromalphase an, welche durch Erschöpfung, erhöhte Schmerzempfindlichkeit oder ähnlichem gekennzeichnet sein kann (Goadsby et al. 2017a; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018).

Die Stärke und Ausprägung der Kopfschmerzen kann interindividuell sehr unterschiedlich sein (Marmura 2018). Auch der Ablauf der Attacken und die Begleitsymptome können sich bei jedem erneuten Auftreten der Migräne ändern. Die Kopfschmerzen werden meist als stechend oder pulsierend beschrieben und treten meist frontotemporal oder seltener occipital auf. Klassischerweise kommt es zur Verstärkung der Schmerzsymptomatik durch körperliche Aktivität. Begleitsymptome können u.a. Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit sein (Kahrman & Zhu 2018; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Weitere Charakteristika der Klinik einer Migräneattacke sind von den unterschiedlichen Formen abhängig und in den Tabellen 2, 3 und 4 dargestellt.

Pathophysiologie

Derzeit bildet die Erforschung der Pathophysiologie der Migräne ein zentrales Thema in den Bereichen der Neurologie und den Neurowissenschaften. Aufgrund der Komplexität des Vorganges werden aktuell verschiedene Ansätze untersucht, welche im Folgenden kurz dargestellt werden.

Nach bisherigen Erkenntnissen geht man von einer peripheren Genese des Migräneschmerzes aus, da die wirksamsten Medikamente (Triptane, Botulinumtoxin und CGRP-Antikörper) wahrscheinlich nicht die Blut-Hirnschranke überwinden. Der Nervus Trigemini stellt eine Verbindung zwischen der Peripherie und den zentralen Strukturen dar, wodurch peripher wirkende Medikament nachgeschaltet auch zentrale Effekte haben können (Edvinsson & TfeltHansen 2008; Iyengar et al. 2019).

Eine weitere These besagt, dass die thalamocorticale Dysrhythmie für die veränderte Synchronität der elektrophysiologischen Aktivität bei Migränepatient:innen verantwortlich ist (Tommaso et al. 2014).

Weiterhin wird auch eine vaskuläre Genese des Migräneschmerzes untersucht. Bisher konnte ermittelt werden, dass die mittlere Strömungsgeschwindigkeit der zerebralen Arterien bei Migränepatient:innen erhöht ist im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Auch das Auftreten von

Vasospasmen wurde berichtet. Die transkranielle Dopplersonographie erwies sich hierbei als geeignet für die Darstellung und Beurteilung vaskulärer Ereignisse wie Erhöhung der mittleren Flussgeschwindigkeit oder Vasospasmen (Alpaidze & Beridze 2014). Aktuell werden Zellen des Gefäßsystems und deren produzierte Mediatoren wie Wachstumsfaktoren, Zytokine, ATP und NO als Ausgangspunkt für eine komplizierte Kaskade pathophysiologischer Vorgänge gesehen, welche in der Entstehung einer Migräneattacke resultieren, während die Vasodilatation eher eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Die Zellen des Gefäßsystems interagieren über die o.g. Mediatoren mit Neuronen, die Noradrenalin und CGRP als Reaktion auf die Stimulation ausschütten (Jacobs & Dussor 2016).

Therapie

Die Therapie der Migräneattacke ist abhängig von dem Schweregrad der begleitenden Kopfschmerzen. Leichte bis mittelschwere Attacken sollten zunächst mit klassischen Analgetika behandelt werden. Bei Nicht-Ansprechen auf diese Medikamente und bei starken Attacken wird laut der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie der Einsatz von Triptanen (5HTAgonisten) empfohlen. Sie stellen das wirksamste Mittel bei akuten Migräneattacken dar. Das Ansprechen auf die Medikamente wird verbessert, wenn diese frühzeitig nach Attackenbeginn eingenommen werden. Co-analgetisch kann die Einnahme von Antiemetika (z.B. 5HT3Rezeptorantagonisten) hilfreich sein, um Begleitsymptome wie Nausea und Erbrechen zu lindern (Diener et al. 2018; Diener et al. 2022).

Zur Prophylaxe von Migräneattacken ist von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ein Stufenschema entwickelt worden: Zunächst sollen nicht-medikamentöse Maßnahmen wie regelmäßiger aerober Ausdauersport, Entspannungsverfahren und ggf. psychologische Schmerztherapie ausgeschöpft werden, bevor eine medikamentöse Therapie eingeleitet wird. Die Indikationen zur Einleitung einer medikamentösen Prophylaxe stellen ein hochgradiger Leidensdruck, ein Risiko für den Übergebrauch von Schmerzmitteln und eine Einschränkung der Lebensqualität durch die Migräneattacken dar. Es ist davon auszugehen, dass ungefähr ein Drittel der Patient:innen eine medikamentöse Prophylaxe zur Prävention von Migräneattacken benötigt (Goadsby & Sprenger 2010). Zusätzlich zu den nicht-medikamentösen Maßnahmen können Substanzen, für deren Wirksamkeit eine gute Evidenz vorliegt, eingesetzt werden. Dazu zählen: Betablocker (z.B. Metoprolol), Flunarizin, Valproat, Topiramate, Amitriptylin und Onabotulinumtoxin A. Mit diesen Mitteln kann eine Reduktion der Kopfschmerztag um 50% erreicht werden. Die Wirkung tritt jedoch meist zeitlich verzögert ein. Nach einer Therapiedauer von 6 bis 12 Monaten erfolgt eine Effekt-Evaluation und ggf. ein Therapiewechsel (Diener et al. 2018). Die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen das Molekül CGRP oder dessen

Rezeptor werden nach Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie bei Therapieversagen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation von mindestens vier Gruppen der typischen Migräneprophylaktika empfohlen. Die Antikörper können bei Patient:innen mit chronischer Migräne parallel zu einer bestehenden Prophylaxe eingenommen werden, während bei dem Vorliegen einer episodischer Migräne die bestehende medikamentöse Therapie abgebrochen werden sollte. Die Therapiedauer der neuen Antikörper ist beschränkt auf 6 bis 12 Monate. Danach wird ein Therapieauslass empfohlen (Diener et al. 2019; Diener et al. 2020).

1.3 Dopplersonographie

Die zerebrale Dopplersonographie dient der Erhebung der Strömungsrichtung, Lokalisation von Blutgefäßen, der Erfassung der Blutflussgeschwindigkeit (Parameter für vaskuläre Stenosen), der Erkennung von Strömungsstörungen und pulsatilen Flüssen, sowie der Erfassung des Strömungsvolumens (indirekter Parameter für die zerebrale Hämodynamik, bei z.B. neuronalen Aktivierungsprozessen) (Duschek et al. 2012; Widder & Hamann 2018). Der Dopplereffekt, auf dem die Dopplersonographie beruht, ist gekennzeichnet durch eine Frequenzverschiebung aufgrund einer Abstandsänderung zwischen einem Sender und Empfänger eines Signals. Die Ultraschallsonde (Schallsender) sendet einen Schall aus, welcher hauptsächlich von den Erythrozyten zurück gestreut wird. Durch die Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten kommt es zur Frequenzverschiebung. Dieser Effekt dient der Beurteilung des zerebralen Blutflusses. Die dopplersonographische Untersuchung des zerebralen Blutflusses erfolgt am häufigsten durch das temporale Schallfenster, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass in diesem Bereich der Schädelknochen häufig eine verminderte Dicke aufzeigt. Da es sich bei Knochen um sehr schalldichtes Material handelt, eignen sich die drei Stellen, welche häufig durch eine verminderten Dicke gekennzeichnet sind, zur dopplersonographischen Darstellung der Arteria cerebri media (ACM). Die Stellen sind am lateralen Orbitarand, sowie im Bereich vor der Ohrmuschel und über dem äußeren Gehörgang lokalisiert. Am besten geeignet ist meistens das Schallfenster vor dem Ansatz der Ohrmuschel (Widder & Hamann 2018). Es besteht ebenfalls die Möglichkeit der Darstellung der Arteria cerebri anterior (ACA). Jedoch stellt sich die Untersuchung der ACM als überlegen dar, da in dopplersonographischen Untersuchungen dort besser Blutflussänderungen erfasst werden konnten als in der ACA (Duschek et al. 2012). Die Dopplersonographie hat sich in verschiedenen Studien als geeignetes Verfahren erwiesen, um einerseits Migränepatient:innen und andererseits Blutflussveränderungen während des HICS zu monitorieren (Sleigh 1997; Drummond & Granston 2005; Mages et al. 2017; Özyürek et al. 2021).

1.4 CGRP

Im menschlichen Körper kommen zwei Formen des Moleküls CGRP vor, einerseits die alpha-Form, welche für die zerebrale Blutflussregulation verantwortlich ist. Andererseits existiert die beta-Form, welche eine Übereinstimmung von 90% mit der alpha-Form hinsichtlich der Struktur hat und im Darm vorkommt (Edvinsson 2019). Das Vorliegen von CGRP im Gehirn und im Darm könnte einer der Gründe sein, warum bei der Migräne während der Attacken häufig gastrointestinale Symptome auftreten (Straube & Ruscheweyh 2020).

Eigenschaften

Bei CGRP handelt es sich um ein Neuropeptid mit 37 Aminosäuren (Russell et al. 2014). Die Bildung von CGRP erfolgt im sensiblen und Schmerz-verarbeitenden System. Über die C-Fasern des Ganglions des Nervus trigeminus vollzieht sich die Ausschüttung von CGRP, während über die trigeminalen A-delta-Fasern die Expression der CGRP-Rezeptoren stattfindet (Russell et al. 2014; Edvinsson 2017).

Funktion

Die Hauptfunktion von CGRP ist die Vasodilatation (Russell et al. 2014). Die Wirkungen von CGRP auf die verschiedenen neuronalen Schaltstellen kann sehr vielfältig sein. Bisher konnte bestätigt werden, dass CGRP die neuronale Aktivität bei bereits sensibilisierten afferenten Fasern verstärken kann, wodurch es zur zentralen Sensibilisierung kommt. Dies kann auch tertiäre Schaltstellen wie z.B. den Thalamus betreffen. Neuesten Erkenntnissen zu folge, kann es durch die manifeste zentrale Sensibilisierung zum Progress einer episodischen zu einer chronischen Migräne kommen (Edvinsson 2019; Iyengar et al. 2019). Diese pathologische Wirkung auf die zentrale somatosensible Reizleitung entfaltet CGRP v.a. während des Migräneanfalls (Coppola et al. 2005).

1.5 CGRP – Inhibitoren

Die ersten Wirkstoffe, welche synthetisiert wurden, um in den CGRP-Signalweg einzugreifen, waren Gepante, sogenannte Small molecules, welche zum Einsatz bei einem akuten Migräneanfall kommen sollen. Gepante wirken antagonistisch am CGRP-Rezeptor. Sie führen allerdings zu keiner Vasokonstriktion, was ein Problem bei der Akutbehandlung der Migräneattacken mit Triptanen darstellt (Edvinsson 2015). Telcagepant, eines der ersten getesteten Gepante, stellte sich dem Placebo auf den Gebieten der Schmerzfreiheit, dem Nachlassen der Schmerzen und bei der Absenz von Phono- und Photophobia und Übelkeit als überlegen dar (Ho et al. 2008). Bei der kontinuierlichen Gabe von verschiedenen Small Molecules zeigte sich jedoch eine Lebertoxizität, weshalb sich der Forschungsschwerpunkt auf die Erforschung der monoklonale Antikörper

verschob (Edvinsson 2015). Rimegepant erhielt als erstes Gepante eine Zulassung in Deutschland und findet sich in den Leitlinien der DGN zur Migränetherapie wieder (Diener et al. 2022). Derzeitig wurden bereits mehrere monoklonalen Antikörper, welche entweder gegen den CGRP-Rezeptor oder gegen das Molekül an sich gerichtet sind, synthetisiert und größtenteils schon für die klinische Anwendung zugelassen.

Monoklonale Antikörper

Die Blockade von CGRP oder seiner Rezeptoren mit monoklonalen Antikörpern ist eine neue spezifische Strategie zur Migräneprävention. In bisherigen Studien konnte eine Überlegenheit der neuen CGRP- und CGRP-Rezeptor-Antikörpern gegenüber dem Placebo festgestellt werden, v. a. bei der Reduktion der Migräneattacken pro Monat. Weiterhin konnten eine gute Verträglichkeit und Toleranz bestätigt werden (Barbanti et al. 2017).

Zur Migräneprophylaxe sind in Deutschland jetzt mehrere Wirkstoffe der monoklonalen Antikörper, die entweder gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) oder gegen den Transmitter CGRP (Galcanzumab, Fremanzumab, Eptinezumab) gerichtet sind, zugelassen. Neben Erenumab wurde Galcanzumab bereits 2018 zur prophylaktischen Migränetherapie bei Patient:innen mit mehr als vier Migräneattacken im Monat zugelassen. Fremanzumab wurde am 15.05.2019 durch die EMA zugelassen. Für Eptinezumab liegt seit Februar 2022 eine Marktzulassung vor (European Medicines Agency 2019; DMKG 2020; European Medicines Agency 2022).

1.6 Erenumab

Bei Erenumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen Antikörper, der gegen den CGRP-Rezeptor gerichtet ist (Shi et al. 2016). Der Antikörper ist zur prophylaktischen Therapie der Migräne bei Erwachsenen zugelassen, bei denen an über vier Tagen im Monat Migräneattacken auftreten. In Deutschland ist Erenumab seit dem 01.11.18 erhältlich (DMKG 2020).

Chemische Eigenschaften

Erenumab zeichnet sich dadurch aus, dass es sich um ein Immunglobulin G2 (IgG2) handelt, welches eine hohe Bindungsaffinität zum CGRP-Rezeptor aufweist. Es hat eine molekulare Masse von 150kDa und besteht aus zwei leichten und zwei schweren Ketten (Garg et al. 2020).

Wirkweise

Anhand verschiedener humaner Zell- und Tiermodelle (u.a. Cyno-Affen) konnte gezeigt werden, dass es sich bei Erenumab um einen potenten und selektiven Voll-Antagonisten des CGRP-Rezeptors handelt, der in vivo zu einer dosis abhängigen Rezeptorblockade führt.

Erenumab hat die Funktion eines kompetitiven Inhibitors, der mit dem Molekül CGRP um eine Andockstelle am humanen CGRP Rezeptor konkurriert (Shi et al. 2016).

Klinische Anwendung

Die klinische Anwendung des Antikörpers erfolgt subkutan mit einer Dosierung von 70mg oder 140mg monatlich (Novartis 2019). In einer Phase 3 Studie konnte gezeigt werden, dass nach vier bis sechs Monaten die mittlere Anzahl der Migränetage pro Monat (MMD) durch die Verabreichung von 70mg Erenumab um 3,2 Tage und durch die Verabreichung von 140 mg Erenumab um 3,7 Tage reduziert werden konnte. Im Vergleich dazu konnte mit Placebo eine Reduktion um 1,8 Tagen bei einer initialen MMD von 8 bewirkt werden (Goadsby et al. 2017b). In einem systematischen Review zur Studienlage 2020, welches die klinische Anwendung von Erenumab thematisiert, konnte nachgewiesen werden, dass die Studienziele der 11 eingeschlossenen Studien erreicht werden konnten. Ziel war es nachzuweisen, dass es durch die Gabe von Erenumab zu einer Abnahme der monatlichen Migräne Tage und der Tage, an denen die Migräne spezifische Akutmedikation eingenommen wird, kommt. Ein weiteres Ziel war den Nachweis einer Erhöhung der 50% Responder-Rate, Reduktion der monatlichen Attackenfrequenz um über 50%, im Vergleich zur Placebogruppe zu erbringen (Hong Deng et al. 2020). Die Sicherheit der Langzeitanwendung und das Anhalten der Effekte von Erenumab muss noch in weiteren Studien untersucht werden (Goadsby et al. 2017b).

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Häufige Nebenwirkungen des Antikörpers sind Hypersensitivitätsreaktionen wie Pruritus, Urtikaria und Ödembildung. Weiterhin kann es zu Obstipationen, Muskelspasmen und lokalen Entzündungsreaktionen an der Injektionsstelle kommen. Kontraindikation für die Verwendung von Erenumab stellen eine Hypersensitivität gegenüber dem Antikörper oder der Inhaltsstoffe dar. Allergische Reaktionen können in Form einer Anaphylaxie oder eines Angioödems auftreten (Novartis 2019). In einer Metaanalyse von 2020 mit 11 Referenzstudien im RCT-Design (Phase 2 und Phase 3 Studien) konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Erenumab nicht signifikant mehr Nebenwirkungen auftreten als durch die Gabe von Placebo (Hong Deng et al. 2020).

2. Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Rolle des Moleküls CGRP beim Kälte-induzierten Kopfschmerz. Bisherige Studien fokussierten sich auf klinische Gemeinsamkeiten zwischen der Migräne und HICS. Mit der vorliegenden Pilot-Studie soll erstmals untersucht werden, ob auch Parallelen in der Pathophysiologie beider Entitäten bestehen könnten.

Es wurde sich während der Messungen auf folgende Fragestellungen fokussiert:

1. Wie ist die Prävalenz und die klinische Charakteristik des Kälte-induzierten Kopfschmerzes bei Patient:innen mit chronischer Migräne vor Gabe des Antikörpers?
2. Welche Veränderungen lassen sich dopplersonographisch bei Patient:innen mit chronischer Migräne während des Trinkens von Eiswasser vor Gabe des Antikörpers detektieren?
3. Wie ist die Prävalenz und die klinische Charakteristik des Kälte-induzierten Kopfschmerzes bei Patient:innen mit chronischer Migräne vier Wochen nach Gabe des Antikörpers?
4. Welche Veränderungen lassen sich dopplersonographisch bei Patient:innen mit chronischer Migräne während des Trinkens von Eiswasser vier Wochen nach Gabe des Antikörpers detektieren?
5. Welche Unterschiede lassen sich bezüglich dopplersonographischer Veränderungen, Prävalenz und klinischer Charakteristik des Kälte-induzierten Kopfschmerzes zwischen den beiden Messungen eruieren?
6. Wie verändert sich die Sauerstoffsättigung der Patient:innen während des Trinkens von Eiswasser vor und nach Gabe des CGRP-Rezeptor-Antikörpers?

3. Material und Methodik

3.1 Rekrutierung der Patient:innen

Zielgruppe der Untersuchung waren Männer und Frauen im Alter von 18 bis 80 Jahren mit chronischer Migräne, bei denen eine Behandlung mit dem CGRP-Rezeptor-Antikörper Erenumab indiziert war. Die Rekrutierung der Patient:innen erfolgte über die Sprechstunde für Kopf- & Gesichtsschmerz der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie Halle. Es konnten im Studienzeitraum (12/18 bis 02/20) 18 Patient:innen mit chronischer Migräne rekrutiert werden, bei denen eine Therapie mit dem CGRP-Rezeptor-Antikörper Erenumab indiziert war. Ein Patient brach die Studie nach der ersten Messung ohne Angabe von Gründen ab. Die Daten von 17 Patient:innen konnten vollständig erhoben und ausgewertet werden. Es gab aufgrund des Studiendesigns als explorative Studie im Vorfeld keine Fallzahlschätzung.

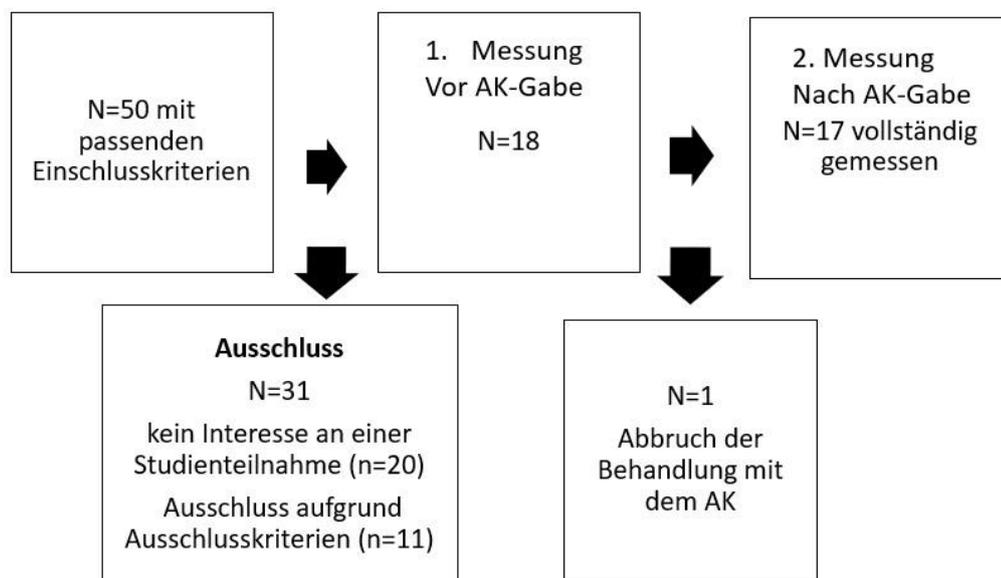


Abbildung 1: Rekrutierung der Patient:innen und Darstellung des Studienverlaufs.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Patient:innen, auf die die folgenden Einschlusskriterien zutrafen und bei denen die aufgeführten Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden konnten, wurden in die Studie eingeschlossen.

Tabelle 5 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit.

Tabelle 5: Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - Alter zwischen 18 und 80 Jahren - chronische Migräne nach ICHD-3 (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018) - chronische Migräne mit Versagen von mehr als 4 Prophylaktika und damit Indikation für die Therapie mit Erenumab - aufklärungs- und einwilligungsfähig 	<ul style="list-style-type: none"> - nicht aufklärungsfähig - bekannte Stenosen intra- oder extrakranieller hirnversorgender Gefäße - bekannte Ausbildung von Kollateralen über den Circulus arteriosus Willisii - klinisch evidente symptomatische und bradykarde Herzrhythmusstörungen - vorliegende Kontraindikation zur Behandlung mit Erenumab - unerwünschte Nebenwirkung bei der Therapie mit einem CGRP- oder CGRP-Rezeptor-Antikörper - Auftreten einer Migräneattacke innerhalb von 24h vor dem Untersuchungstermin - bestehende Kopfschmerzen mit einer Stärke von >3/10 (NRS, numerische Analogskala für Schmerz)

3.3 Abbruchkriterien

Patient:innen konnten zu jedem Zeitpunkt und ohne Angaben von Gründen ihre Einverständniserklärung zurückziehen und eine vorzeitige Beendigung der Untersuchung veranlassen. Weiterhin führte zum Abbruch das Vorliegen von Kopfschmerzen stärker als NRS 3/10 am Untersuchungstag oder das Auftreten von Übelkeit, Erbrechen oder starker migräneartiger Kopfschmerzen während der Untersuchung.

3.4 Studiendesign

Es wurde eine prospektive klinische Pilot-Studie nach erfolgtem positiven Ethikvotum durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg am 08.02.2018 (Bearbeitungsnummer 2017-155) durchgeführt. Die Studie lässt sich in ihrer Durchführung einer explorativen einarmigen Längsschnittstudie mit zwei Messzeitpunkten zu

ordnen. Die erste Untersuchung fand im Rahmen des Termins zur ersten Applikation von Erenumab, ein Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor gerichtet, statt. Ein weiteres Mal wurden die Patient:innen bei einem Wiedervorstellungstermin im Rahmen der Sprechstunde für Kopf- und Gesichtsschmerz für eine weitere Applikation von Erenumab untersucht, der ca. vier Wochen nach der Erstapplikation stattfand. Als primäre Endpunkte der vorliegenden Studie wurden die Änderung der Prävalenz und der klinischen Charakteristik von HICS, des zerebralen Blutflusses und der peripheren Sauerstoffsättigung beim Trinken von Eiswasser unter der Therapie mit Erenumab festgelegt.

3.5 Studienablauf

Der Ablauf der Studie erfolgte nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll, welches bereits bei anderen Untersuchungen zur Anwendung kam. Allerdings wurde sich in der vorliegenden Arbeit auf die Provokationsmethode durch Eiswasser fokussiert, da diese in vorherigen Datenerhebungen zu einer signifikant höheren Auslösung des Kälte-induzierten Kopfschmerzes geführt hatte. Der Ablauf des Untersuchungsprotokolls wird unten dargestellt.

3.6 Vorbereitungen

Nach erfolgreicher Rekrutierung der Patient:innen klärte das ärztliche Personal der universitären Ambulanz für Kopf- und Gesichtsschmerz zunächst über die Untersuchung auf. Zusätzlich erhielten die Patient:innen einen Informationsbogen über die Studie. Danach wurden die Patient:innen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien (s. Tab. 5) befragt. Es erfolgte eine Unterzeichnung einer Einverständniserklärung (s. Anhang). Anschließend wurde mit den Patient:innen ein Fragebogen (s. Anhang) durchgesprochen und ausgefüllt. Die Daten aus dem Fragebogen und die Messdaten wurden pseudonymisiert, indem alle Patient:innen eine Nummer erhielten, die nur durch die Untersuchenden zugeordnet werden konnte.

Die Patient:innen wurden nun aufgefordert auf dem Untersuchungsstuhl eine bequeme Position einzunehmen. Danach erfolgte eine Aufklärung über den Ablauf der Untersuchung und die Möglichkeit des Auftretens von Kopfschmerzen. Die Patient:innen wurden darauf hingewiesen, dass sie zu jeder Zeit die Messung abbrechen können und dass sie den Untersuchenden Bescheid geben können, sobald sie Schmerzen verspüren oder sich unwohl fühlen. Weiterhin erfolgte eine Einweisung zur gewünschten Verhaltensweise der Patient:innen für den Ablauf der Untersuchung. Sie wurden dazu angehalten, sich ruhig zu verhalten, um Messfehler durch Bewegungen oder Sprechen zu vermeiden. Beim Auftreten eines Kopfschmerzes, sollte mit Schmerzbeginn ein Zeichen mit dem rechten Daumen gegeben werden, bis der Kopfschmerz nachgelassen hatte.

Im nächsten Schritt erfolgte die Anbringung des Monitorings, welches eine Blutdruckmanschette am Oberarm und einen Sensor für die Sauerstoffsättigung am Zeigefinger beinhaltete. Nun wurde die ACM beidseitig im temporalen Schallfenster mittels zweier Dopplersonden dargestellt. Die Dopplersonden waren an einer Kopfhalterung befestigt und verblieben somit an derselben Stelle während der gesamten Messung. Diese Konstruktion, die sog. „Hallesche Halterung“, wurde durch die Vorgängerstudien designt und zum Patent angemeldet (s. Abb. 2). In dieser Studie wurde die am Hals befestigte Duplexsonde nicht verwendet.



Abbildung 2: Darstellung der "Hallesche Halterung", Foto: Universitätsmedizin Halle (Hensel 2018; Mages 2018).

3.7 Untersuchungsprotokoll

Nach Beendigung aller Vorbereitungen, konnte die Untersuchung begonnen werden. Es wurde das Eiswasser-Protokoll zur Provokation des HICS nach Stephan Mages angewendet (Mages 2018).

Die Erhebung wurde in 5 Phasen eingeteilt: eine Ruhemessung, eine Kontrollmessung mit lauwarmem Wasser, einer weiteren Ruhephase, die Provokation mit Eiswasser und die Nachbeobachtungsperiode. Während oder nach der Provokation mit Eiswasser konnte es zum Auftreten von HICS kommen. Jede Phase, sowie das Auftreten eines HICS, wurden mittels verschiedener Marker in der Aufzeichnung der Flusskurve gekennzeichnet. Eine schematische Darstellung des Untersuchungsablaufes befindet sich in Abbildung 3.

Nach Einstellung der ACM im temporalen Schallfenster mittels zweier Dopplersonden, konnte mit der Aufzeichnung der Messung begonnen werden. Der beidseitige Blutfluss der ACM wurde nun während der gesamten Erhebung konstant aufgezeichnet. Zunächst wurde für einen kurzen Zeitraum die Flusskurve der ACM in Ruhe aufgenommen. Danach begann die Kontrollmessung,

wobei die Patient:innen aufgefordert wurden, schnellstmöglich ein Glas mit 200ml lauwarmem Wasser (20-25°C) zu trinken. Nach einer Pause von ca. 90 Sekunden wurden sie aufgefordert 200ml Eiswasser (0-4°C) so schnell wie möglich zu trinken. Währenddessen sollte nach Möglichkeit der Kopf so wenig wie möglich bewegt werden, um ein Verrutschen der Sonden zu vermeiden. Außerdem sollte mit dem rechten Daumen signalisiert werden, ob ein Kopfschmerz aufgetreten ist (Heben des Daumens bei Beginn des Kopfschmerzes und senken des Daumens bei Schmerzende). Die Messung der Flussgeschwindigkeit erfolgte bis ca. 90 Sekunden nach Beendigung des Eiswasser-Trinkens.

Während der gesamten Untersuchung wurde eine Kreislaufüberwachung mittels des Monitors SureSign VM6 (Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) durchgeführt, der über den gesamten Zeitraum konstant die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung der Patient:innen maß. Der Blutdruck wurde manuell in Ruhe, nach dem Trinken des lauwarmen Wassers, in der zweiten Ruhephase und nach dem Trinken des Eiswassers gemessen.

Während der gesamten Untersuchung wurde die Proband:innen beobachtet, ob bei ihnen vegetative Symptome wie tränende Augen, Laufen der Nase, Schwitzen im Stirnbereich oder ähnliches auftraten.

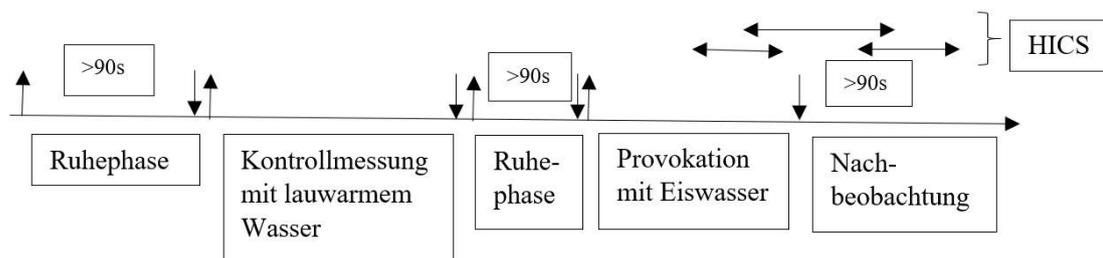


Abbildung 3: schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs.

Nach Beendigung der Untersuchung wurden die Geräte abgebaut und die Patient:innen zum Auftreten, Dauer, Stärke, Intensität und Begleitsymptomen des Kopfschmerzes mittels eines weiteren Teils des Fragebogens befragt.

3.8 Dopplersonographie der ACM

Zur Darstellung der Flussänderungen im M1-Bereich der ACM wurde die transkranielle Dopplersonographie (Multi-DOP X4, DWL Sipplingen, Deutschland) angewendet. Es wurde mit zwei bilateral angebrachten 2-MHZ-Ultraschallsonden (Leistung 30200 nW, sample volume 6,8mm, Tiefpassfilter 40kHz, Hochpassfilter 300Hz) gearbeitet, die mittels einer in der Arbeitsgruppe konstruierten Kopfhalterung, der sog. „Halleschen Halterung“ (s. Abb. 2) nach Einstellung der ACM am temporalen Schallfenster der Patient:innen befestigt wurden. Mittels Anpassung der Sondenstellung oder der Gain-Einstellung konnte das Signal-Rauschen-Verhältnis

der Spektralkurve bei Bedarf optimiert werden. Es erfolgte die Exportion der aufgezeichneten Hüllkurven als Textdatei, bei der der Abstand der einzelnen Datenpunkte mit 20ms festgelegt wurde. Die Auswertung der Textdatei erfolgte mit der Software OriginPro 2016 64 Bit (Version 8.5.1, OriginLab, USA).

Mittels OriginPro 2016 und einer Exceltabelle konnten maximalsystolische (=peak systolic velocity, PSV, in cm/s) und enddiastolische Flussgeschwindigkeiten (=enddiastolic velocity, EDV, in cm/s) bestimmt und als für die weiteren Berechnungen essentielle lokale Extremwerte terminiert werden.

Zunächst erfolgte die Darstellung der Flusskurve als Graph mittels des Programms OriginPro 2016. Anhand der Marker für die Kontrollmessung mit lauwarmem Wasser, für die Provokation mit Eiswasser und dem Auftreten von Kopfschmerz, konnten die terminierten Zeiträume aufgesucht werden. Dort konnten die Maxima und Minima dargestellt werden. Die Auswahl der lokalen Minima erfolgte anhand der Markersetzung. Im Abstand von drei Ausschlägen zum Marker, erfolgte die Markierung des ersten lokalen Minimums, wenn innerhalb der folgenden 60ms ein maximaler Anstieg der Hüllkurve nachweisbar war. Dann wurde aus drei lokalen Minimalwerten, die aufeinander folgten, der Mittelwert gebildet und als EDV festgelegt. Dies bildete die Grundlage für die Bestimmung der PSV. Die PSV ist als der Maximalwert definiert, der innerhalb von 300ms nach der EDV auftritt und wurde somit aus dem Mittelwert von drei lokalen Maximalwerten, welche auf die zuvor festgelegten lokalen Minimalwerte folgten, festgelegt. Abbildung 4 zeigt die Darstellung einer Flusskurve der ACM bei OriginPro 2016 und die Bestimmung der lokalen Minimal- und Maximalwerte zur Berechnung der PSV- und EDVWerte, anhand der Marker (roter Punkt), welche bereits während der Messung gesetzt wurden.

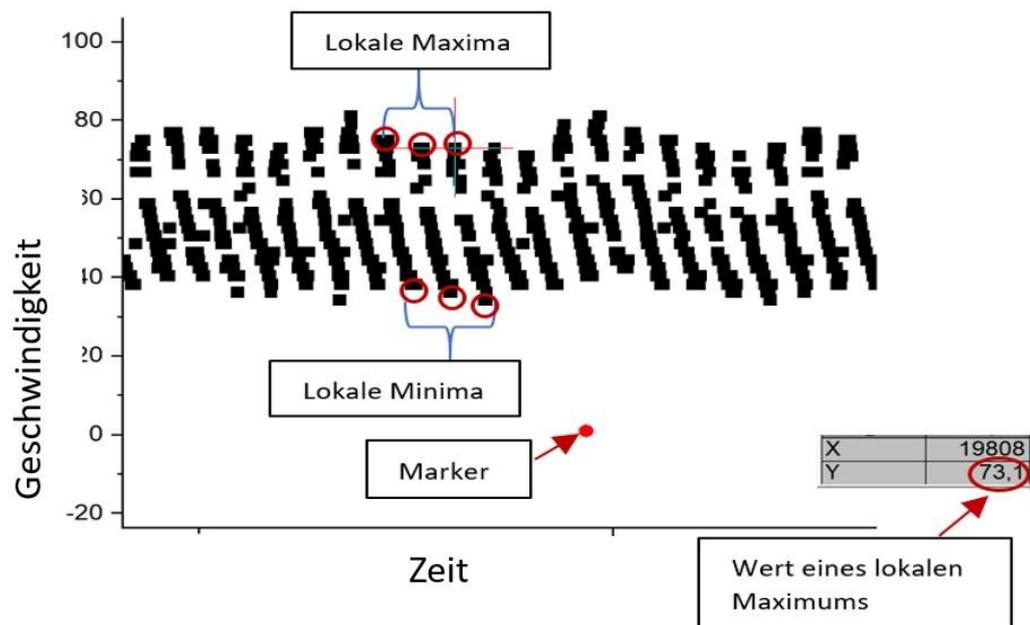


Abbildung 4: Bestimmung der Minimal- und Maximalwerte in der Flusskurve bei OriginPro 2016.

Mittels der terminierten EDV- & PSV-Werte konnten nun die mittlere Flussgeschwindigkeit (=mean flow velocity, MFV, in cm/s) und der Resistance-Index (RI, Pourcelot-Index) mit Hilfe folgender Formeln errechnet werden:

$$(1) \quad MFV = \frac{PSV + 2 \times EDV}{3}$$

$$(2) \quad RI = \frac{PSV - EDV}{PSV}$$

3.9 Datenerhebung

Die Datenerhebung der Studie bestand aus drei Teilen, wobei der Fragebogen und die Migränediagnose vor Durchführung des Experimentes erhoben wurden. Die Nachbefragung fand zwei Mal (jeweils nach Vollendung der Untersuchung) statt.

Fragebogen

Mittels eines dreiteiligen standardisierten Fragebogens mit 32 Items, der bereits zur Vorgängerstudie von Miriam Büschleb und Maria Thiele erstellt wurde, wurden die benötigten Daten erhoben (s. Anhang (Büschleb 2022)). Die Fragen sind an die neuen Kriterien der ICHD3 der International Headache Society angepasst (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Der erste Teil beinhaltet die Erhebung von persönlichen Daten und die allgemeine Anamnese (vier Items). Folgende Basisdaten wurden erhoben:

- Alter und biologisches Geschlecht
- Nebenerkrankungen und aktuelle Medikamente

Die 14 Items des zweiten Teils befassen sich mit der Erhebung der Migräneanamnese. Dabei wurden folgende Daten erfasst:

- der Zeitraum, in dem die Migräne bereits besteht
- Art der Migräne, das Auftreten anderer Kopfschmerzformen, Symptome vor und während einer Attacke
- Attackenfrequenz, Lokalisation, Stärke, Länge und Therapie.

Der letzte Teil des Fragebogens mit zehn Items thematisiert folgende Aspekte zur Anamnese des Kälte-induziertem Kopfschmerzes:

- Auftreten, Länge, Lokalisation und Stärke
- Begleitsymptome und Charakter des Kopfschmerzes
- Familienanamnese

Migränediagnose und Indikationsstellung zur Antikörpergabe

Die Diagnose der chronischen Migräne und die Indikationsstellung zur Therapie mit dem Antikörper Erenumab erfolgte durch das ärztliche Personal der Ambulanz für Kopf- und Gesichtsschmerz der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie Halle. Dabei wurde die Diagnose der Migräne nach den Kriterien der ICHD-3 (s. Einleitung, Klassifikation) gestellt. Die Indikation zur Therapie mit Erenumab wurde gestellt, sobald alle Kriterien für den Einsatz von CGRP-Antikörpern (s. Einleitung, Monoklonale Antikörper) erfüllt waren.

Zum Abgleich der Daten der Patient:innen wurden Arztbriefe und ärztliche Verläufe durch die Mitarbeitenden der neurologischen Ambulanz zur Verfügung gestellt. Ergaben sich daraus Differenzen, wurden die Daten aus der bisherigen Dokumentation der Ambulanz verwendet.

Auftreten und Dauer des Kälte-induzierten Kopfschmerzes

Die Erfassung des Auftretens und der Dauer des HICS erfolgte einerseits durch Markierung des Zeitraumes mittels zweier Marker in der Dopplersonographie-Messung und andererseits mittels der Nachbefragung. Sobald die Patient:innen einen Kopfschmerz verspürten, gaben sie ein Zeichen mittels des rechten Daumens, was solange gezeigt werden sollte, bis der Kopfschmerz endete. Mit Zeichengabe durch die Patient:innen wurde der erste Marker in der elektronischen Messung gesetzt. Die Setzung des zweiten Markers erfolgte mit Beendigung des Daumenzeichens. Später konnte anhand der gesetzten Marker aus den dopplersonographisch ermittelten Daten die Dauer des Kopfschmerzes erhoben werden.

Nachbefragung

Die Nachbefragung erfolgte ebenfalls mittels eines Fragebogens, welcher durch die Vorgängerstudie von Miriam Büschleb und Maria Thiele erstellt wurde (s. Anhang (Büschleb 2022)). Er besteht aus neun Items, welche sich auf den provozierten Kopfschmerz während der Untersuchung beziehen. Innerhalb dieser neun Items werden folgende Aspekte des HICS thematisiert:

- Auftreten, Lokalisation, Dauer, Stärke und Charakter von HICS
- Auftreten trigemino-autonomer Begleitsymptome (Lakrimation, Rhinorrhoe etc.) -
Auftreten von Beschwerden an den Zähnen

3.10 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Die Fragebögen werden in einem Ordner in der neurologischen Ambulanz im UKH aufbewahrt. Es wurden keine Kopien erstellt. Die Rohdaten aus den Fragebögen wurden in eine Exceltabelle eingepflegt. Die Verschlüsselung erfolgte mittels eines Codes, der sich aus den Initialen der Patient:innen ergab.

Die statistische Auswertung der dopplersonographisch erhobenen Daten erfolgte mittels Origin 2016. Als statistischer Test wurde der Paar-t-Test ausgewählt, da es sich um abhängige Stichproben mit metrischen Daten handelte. Der Paar-t-Test wurde verwendet, um die Daten, erhoben vor Gabe des Antikörpers, mit den Daten, erhoben nach Gabe des Antikörpers, zu vergleichen. Da es sich jedoch um eine Studie mit geringer Fallzahl, geringer Power und ohne vorherige Fallzahlberechnung handelt, werden p-Werte lediglich explorativ interpretiert (Wasserstein et al. 2019).

Zur Darstellung der Daten aus der Fragebogenerhebung wurden einerseits deskriptive statistische Methoden, beispielsweise Darstellung mittels Balkendiagrammen und Tabellen, angewendet. Andererseits erfolgte die Anwendung der Monte-Carlo-Schätzung mit 500 Wiederholungen, da viele Zelhäufigkeiten einen Wert von unter fünf haben (Hemmerich 2022). Weiterhin wurde die Berechnung der NNT und der ARR genutzt, um eine Vergleichbarkeit mit der Literatur herzustellen.

Zusätzlich wurde eine Post-hoc Power Analyse der Studie und eine Fallzahlberechnung für eine mögliche confirmatorische Studie mit dem Fallzahlrechner nach Rosner durchgeführt (Levine M. 2001; Rosner 2011).

Es erfolgte eine biometrische Beratung durch das Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik Halle.

3.11 Berechnung der prozentualen Änderung der Sauerstoffsättigung

Aus den Kreislaufmonitoring-Daten wurden dann jeweils vier Werte für die Sauerstoffsättigung extrahiert. Dabei ist ein Wert in der ersten Ruhephase, ein weiterer Wert während des Trinkens von lauwarmem Wasser, ein Wert in der zweiten Ruhephase und ein Wert während des Trinkens von Eiswasser terminiert. Es wurden jeweils die prozentuale Änderung vom Ruhezustand zum Trinken von lauwarmem Wasser und die prozentuale Änderung von der zweiten Ruhephase zum Trinken von Eiswasser berechnet. Auch hier erfolgte ein Vergleich beider Messungen mittels eines Paar-t-Tests.

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Die Daten von 17 Patient:innen konnten im Studiensetting vollständig erfasst werden. Es nahmen 14 Frauen (82,4%) und 3 Männer (17,6%) an der Studie teil. Im Mittel betrug das Alter der Patient:innen 54 ± 12 Jahre (Range: 32 bis 75 Jahre). Der Median liegt bei 55 Jahren. Die genaue Alters- und Geschlechtsverteilung ist in Abbildung 5 dargestellt. Es erfolgte die Unterteilung in vier Altersgruppen, um die Altersverteilung genauer darstellen zu können.



Abbildung 5: Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation

Bei allen 17 Patient:innen wurde eine chronische Migräne diagnostiziert. Es ergab sich eine Verteilung von 7 von 17 (41,2%) Patient:innen mit einer Migräne mit Aura (7 Frauen und 0 Männer) und 10 von 17 (58,8%) Patient:innen mit einer Migräne ohne Aura (7 Frauen und 3 Männer).

4.2 Prävalenz und klinische Charakteristik des HICS vor Gabe des Antikörpers

Bei 8 von 17 (47,1%) der Patient:innen trat bei der ersten Messung vor Gabe des Antikörpers ein HICS auf. In der Geschlechterverteilung ist ersichtlich, dass 2 von 3 (66,7%) Männern und 6 von 14 (42,9%) Frauen vom Auftreten des HICS betroffen waren. Der Altersdurchschnitt bei der Population, welche das Auftreten eines HICS angaben, lag bei 51 ± 13 Jahren. Der Median betrug 48 Jahre.

4 von 8 Patient:innen (50%) kreuzten an, dass der Kopfschmerz eine Dauer von unter 10 Sekunden hatte. 1 von 8 (12,5%) Patient:innen machte die Angabe, dass der ausgelöste HICS eine Dauer von 10-30 Sekunden hatte. Bei 2 von 8 (25%) Patient:innen trat ein Kopfschmerz auf, der zwischen 30 und 90 Sekunden andauerte. 1 von 8 (12,5%) Patient:innen berichtete einen

zweimaligen Kopfschmerz, sodass die Gesamtlänge beider Kopfschmerzintervalle über 90 Sekunden betrug. Im Mittel wurde die Länge des Kopfschmerzes 27,3s angegeben.

Der Kopfschmerz manifestierte sich am häufigsten rechts bei 5 von 8 (62,5%) Patient:innen und median bei 3 von 8 (37,5%) Patient:innen. 1 von 8 (12,5%) Patient:innen gaben an, der Kopfschmerz sei links aufgetreten. Die häufigsten Lokalisationen waren die Schläfe bei 4 von 8 (50%) Patient:innen und die Stirn bei 3 von 8 (37,5%) Patient:innen. 2 von 8 (25%) Patient:innen kreuzten an, dass der Schmerz hinter dem Auge aufgetreten sei. 1 von 8 (12,5%) Patient:innen berichtete einen Kopfschmerz auf dem Kopf. Es bestand die Möglichkeit, mehrere Antworten zur Lokalisation des Schmerzes zu machen und den Bereich des Schmerzes auf eine Abbildung selbst einzuzeichnen. Am häufigsten wurde der Kopfschmerz von den Patient:innen auf die rechte Stirn oder auf die rechte Schläfe lokalisiert. Die genaue Verteilung der Lokalisation ist in Abbildung 6 dargestellt.

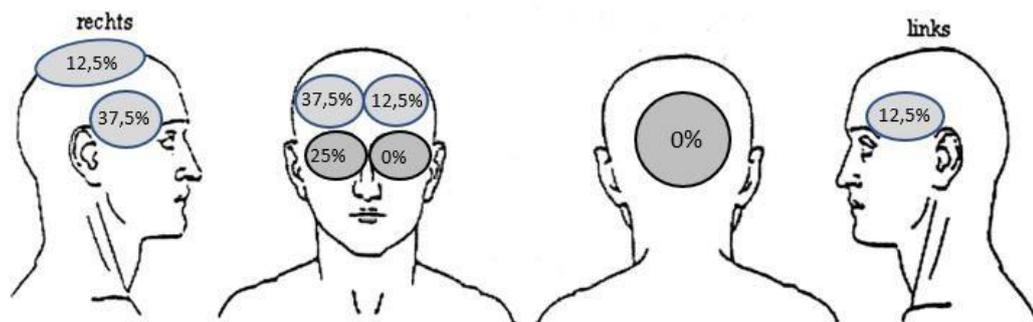


Abbildung 6: Häufigkeiten der Lokalisationen von HICS vor Gabe des Antikörpers.

Die mittlere Schmerzstärke des ausgelösten HICS betrug NRS $5,2 \pm 2,6/10$. Bei 3 von 8 (37,5%) Patient:innen traten Schmerzen mit einer leichten Schmerzstärke (NRS 1-3/10) auf. 3 von 8 (37,5%) Patient:innen hatten einen Kopfschmerz mit einer mittleren Schmerzintensität (NRS 4-6/10). 2 von 8 (25%) Patient:innen gaben eine starke Schmerzintensität mit NRS 7-10/10 an. Bei 6 von 8 (75%) Patient:innen traten trigemino-autonome Begleitsymptome zum HICS auf. Als häufigste Begleitsymptom wurden Tränen in den Augen berichtet, was bei 4 von 8 (50%) Patient:innen zu beobachten war. Bei 1 von 8 (12,5%) Patient:innen trat eine Rhinorrhoe als Begleitsymptom auf. Eine Hypästhesie am Körper wurde von 1 von 8 Patient:innen angegeben. 4 von 8 (50%) Patient:innen beschrieben den Charakter des aufgetretenen HICS als stechend. Je 2 von 8 (25%) Patient:innen kreuzten an, dass sie den Kopfschmerz als pochend oder als drückend empfunden hatten. 2 von 8 (25%) Patient:innen machten keine Angabe zum Charakter des aufgetretenen Kopfschmerzes. Es bestand die Möglichkeit in dieser Kategorie mehrere Optionen anzukreuzen.

4.3 Dopplersonographisch erhobene Daten vor der Gabe des Antikörpers

Mittels der Dopplersonographie wurden die relative Änderung der MFV und des RI der ACM der Patient:innen erhoben. Es wurden die relativen Änderungen berechnet, welche sich auf die Werte des Trinkens von lauwarmem Wasser im Vergleich zu den Werten des Trinkens von Eiswasser beziehen. Ausgewertet wurden die Daten von den 17 Patient:innen, welche an beiden Messungen teilgenommen hatten. Jedoch konnten nicht von allen Patient:innen die Messungen von beiden Seiten verwendet werden, weshalb sich eine andere Zahl bei der Anzahl der verwendeten Messungen ergibt. Die Gründe für die reduzierte Anzahl an Messungen sind unter dem Punkt 5. Diskussion (5.7 Limitationen) aufgezählt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 in Form der Mittelwerte und zugehörigen Standardabweichungen dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse der relativen Änderung von MFV und RI vor AK-Gabe (n=17)

Dopplerdaten	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl d. Messungen
MFV links	-4,7	4,8	13
MFV rechts	-4,7	7,0	13
MFV beide Seiten	-4,7	5,8	26
RI links	-4,7	6,4	13
RI rechts	0,4	8,6	13
RI beide Seiten	-2,1	7,9	26

Weiterhin wurden die relativen Änderungen der MFV und des RI auch im Vergleich von einer Ruhephase zum Auftreten von HICS berechnet und tabellarisch in Tabelle 7 zusammengefasst. Es wurden acht Patient:innen erfasst, welche angaben, einen HICS während der ersten Untersuchung verspürt zu haben.

Tabelle 7: Relative Änderung von MFV und RI während HICS vor AK-Gabe (n=8)

Dopplerdaten	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl d. Messungen
MFV beide Seiten	1,8	19,9	13
RI beide Seiten	4,9	13,3	13

Weiterhin wurde ein Vergleich der Dopplerdaten bei sechs Patient:innen, bei denen während der ersten Untersuchung zusätzlich zum HICS eine Lakrimation auftrat, durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 aufgeführt. Es zeigt sich eine prozentuale Abnahme der MFV von 348,4 % und eine prozentuale Zunahme des RI von 707,5%.

Tabelle 8: Dopplerdaten bei Patient:innen mit Lakrimation vor und nach Gabe des AK (n=6) (MW vor AK: Mittelwerte vor Gabe des Antikörpers, SD: Standardabweichung vor Gabe des Antikörpers, MW nach AK: Mittelwerte nach Gabe des Antikörpers, SD2: Standardabweichung nach Gabe des Antikörpers.)

Dopplerdaten	MW vor AK	SD	MW nach AK	SD 2	p-Wert	Anzahl d. Messungen
MFV	0,93	17,54	-2,31	14,3	0,44	10
RI	1,72	9,66	13,89	18,46	0,32	10

4.4 Veränderung der Prävalenz und klinische Charakteristik von HICS und den Dopplersonographiedaten vier Wochen nach Antikörpergabe

Bei der zweiten Messung, die vier Wochen nach der ersten Messung stattfand und somit vier Wochen nach der ersten Applikation von Erenumab, wurden folgende Daten erhoben:

Prävalenz und klinische Charakteristik von HICS vier Wochen nach Antikörpergabe

Bei 6 von 17 (35,3%) Patient:innen traten bei der zweiten Messung ein HICS auf. In der Geschlechtsverteilung stellt sich dar, dass 2 von 3 (66,7%) Männern und 4 von 14 (28,6%) Frauen vom Auftreten des HICS betroffen waren. Der Altersdurchschnitt beim Auftreten von HICS nach Antikörpergabe lag bei 50 ± 9 Jahren, der Median bei 48 Jahren.

3 von 6 (50%) Patient:innen gaben an, dass der Kopfschmerz eine Dauer von unter 10 Sekunden hatte. Je 1 von 6 (16,7%) Patient:innen berichteten, dass der verspürte Kopfschmerz eine Dauer von 10-30 Sekunden, 30-90 Sekunden oder über 90 Sekunden gehabt hatte. 1 von 6 (16,7%) Patient:innen machte die Angabe, einen zweimaligen Kopfschmerz verspürt zu haben. Die mittlere Dauer des Kopfschmerzes betrug während der zweiten Messung 37,7s.

Der Kopfschmerz trat am häufigsten mit einer Lateralisation nach rechts oder links auf. Auf der rechten Seite trat er bei 2 von 6 (33,3%) Patientinnen auf und auf der linken Seite ebenfalls bei 2 von 6 (33,3%) Patient:innen. Je 1 von 6 (16,7%) Patient:innen gab an, dass der Kopfschmerz mittig oder beidseitig aufgetreten sei. Als die häufigsten Lokalisationen wurden die Schläfe von 4 von 6 (66,7%) Patient:innen und die Stirn von 3 von 6 (50%) Patient:innen angeführt. 1 von 6 (16,7%) Patient:innen lokalisierte den Schmerz hinter dem Auge. Dass der Schmerz auf dem Kopf verspürt worden sei, äußerte 1 von 6 (16,7%) Patient:innen. Es bestand die Möglichkeit, mehrere Antworten zur Lokalisation des Schmerzes anzugeben. Am häufigsten wurde der Kopfschmerz von den Patient:innen auf die rechte Stirn oder auf die rechte Schläfe lokalisiert. Die genaue Verteilung der Lokalisation des HICS ist in Abbildung 7 dargestellt.

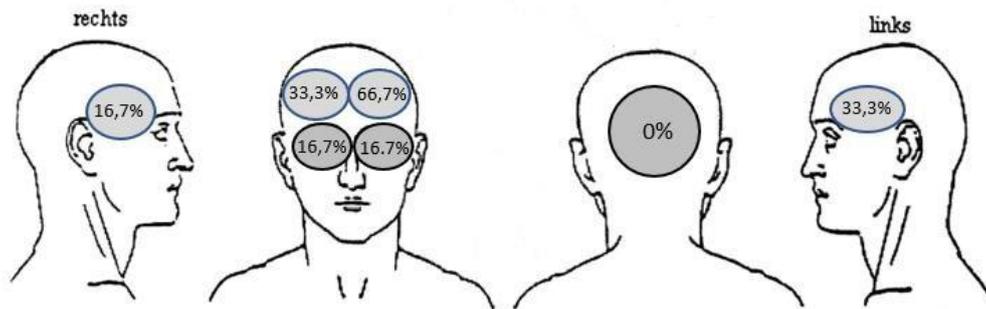


Abbildung 7: Häufigkeiten der Lokalisationen des HICS nach Gabe von Erenumab.

Die mittlere Schmerzstärke des ausgelösten HICS wurde mit einer NRS $5,4 \pm 2,8/10$ angegeben. Alle Schmerzintensitäten (leicht, mittel, stark) traten mit der gleichen Häufigkeit bei je 2 von 6 (33,3%) Patient:innen auf.

Bei keinem der 6 Patient:innen traten trigemino-autonome Begleitsymptome zum HICS auf. Der Kopfschmerzcharakter des provozierten HICS wurde von 4 von 6 (66,7%) Patient:innen als stechend beschrieben. Je 1 von 3 (33,3%) Patient:innen gaben den Charakter des HICS als drückend oder pulsierend an. Es bestand die Möglichkeit in dieser Kategorie mehrere Optionen anzukreuzen.

Veränderungen der dopplersonographischen Daten nach Antikörpergabe

Während der zweiten Messung konnte dopplersonographisch die relative Änderung der MFV und des RI von 17 der anfänglich 18 Patient:innen erhoben werden. Die erhobenen Werte sind in Form der Mittelwerte und deren Standardabweichung in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Ergebnisse der relativen Änderung von MFV und RI nach AK-Gabe (n=17)

Dopplerdaten	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl d. Messungen
MFV links	-3,93	8,68	13
MFV rechts	-3,45	12,54	13
MFV beide Seiten	-3,69	10,57	26
RI links	-0,62	8,15	13
RI rechts	0,88	10,56	13
RI beide Seiten	0,16	9,33	26

Bei 6 Patient:innen konnten zusätzlich die relativen Änderungen der MFV und RI während des Auftretens von HICS im Vergleich zur Messung mit lauwarmen Wasser bestimmt werden (s. Tab. 10).

Tabelle 10: Relative Änderung von MFV und RI während HICS 4 Wochen nach AK-Gabe (n=6)

Dopplerdaten	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl d. Messungen
MFV beide Seiten	1,08	14,19	8
RI beide Seiten	9,2	18	8

4.5 Vergleich klinische Charakteristik, Prävalenz und Dopplerdaten vor und nach Antikörpergabe

Nach Ablauf der beiden Messungen werden nun die Daten aus beiden Messungen miteinander verglichen. Unter dem ersten Aspekt werden nun die Unterschiede in der klinischen Charakteristik und Prävalenz dargestellt. Dabei wird auf folgende Punkte eingegangen: die Häufigkeiten des Auftretens, die Geschlechtsverteilung, die Länge, die Lokalisation, die Schmerzstärke, das Auftreten einer trigemino-autonomen Begleitsymptomatik und der Schmerzcharakter des aufgetretenen HICS.

Vergleich der klinischen Charakteristik und Prävalenz von HICS

Während bei der ersten Messung 8 von 17 (47,1%) Patient:innen einen Kälte-induzierten Kopfschmerz verspürten, wurde dieser bei der zweiten Messung nur bei 6 von 17 (35,3%) Patient:innen provoziert (s. Abb. 8).

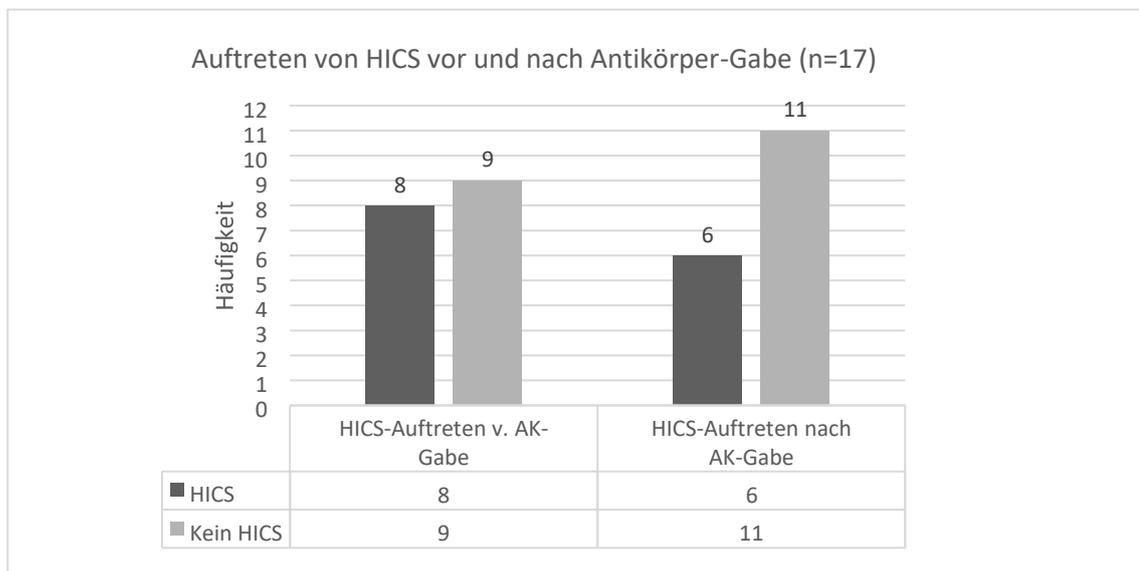


Abbildung 8: Häufigkeit von HICS vor und nach Gabe des Antikörper Erenumabs.

Die NNT betrug 9 (8,5) und die ARR 11,8% (95%-KI: 5,2% - 26,5%). Es zeigte sich ein p-Wert von 0,5. In einer post-hoc durchgeführten Power-Analyse konnte eine Studienpower für dieses Ergebnis von 10,2% ermittelt werden (Rosner 2011).

In beiden Messungen wurde bei 2 von 3 (66,7%) Männern ein Kälte-induzierter Kopfschmerz provoziert. Bei den Frauen konnte während der ersten Messung bei 6 von 14 (42,9%) Frauen ein Kopfschmerz ausgelöst werden und bei der zweiten Messung bei 4 von 14 (28,6%) Frauen. Bei 3 von 6 (50%) Frauen, die beim ersten Mal einen Kopfschmerz verspürt hatten, lies sich während der zweiten Messung kein HICS auslösen (Geschlechtsverteilung: $p=1$). Währenddessen gab es 1 von 17 (1,7%) Patient:innen, bei der/dem während der ersten Messung kein HICS provoziert werden konnte, bei der/dem jedoch während der zweiten Messung ein HICS auftrat. Insgesamt gab es in beiden Messungen 9 Patient:innen, die einen HICS während der ersten, der zweiten oder während beiden Messungen verspürten. 8 von 9 (88,9%) Patient:innen hatten eine positive Anamnese für das Auftreten von HICS. 2 von 8 (25%) Patient:innen, bei denen in keiner der beiden Messungen ein HICS provoziert werden konnte, hatten ebenfalls eine positive Anamnese für HICS.

Die genaue Alters- und Geschlechtsverteilung ist in Abbildung 9 dargestellt. Der Altersdurchschnitt bei denjenigen, die das Auftreten eines HICS angaben, lag bei 51 ± 12 Jahren (Vor Antikörpergabe: 51 ± 13 J., danach: 50 ± 9 J.), der Median beträgt in dieser Population 50 Jahren. Für die jeweiligen Messungen ergibt sich ein Wert für den Median von 48 Jahren.

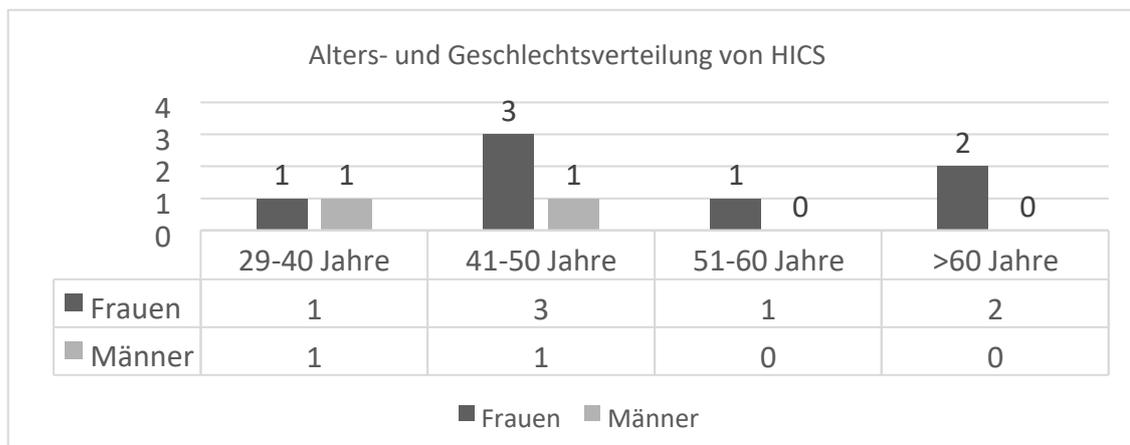


Abbildung 9: Alters- und Geschlechtsverteilung von HICS ($n=9$)

Die angegebene Länge des aufgetretenen HICS betrug in der ersten Messung bei 4 von 8 (50%) Patient:innen und in der zweiten Messung bei 3 von 6 (50%) Patient:innen unter 10 Sekunden. Die Dauer des ausgelösten HICS ist im Vergleich vor und nach Erenumab-Gabe in Abbildung 10 dargestellt ($p=1$). Anhand der gesetzten Marker konnte mittels OriginPro eine mittlere Länge des Kopfschmerzes von 27,3s in der ersten Messung und 37,7s in der zweiten Messung eruiert werden.

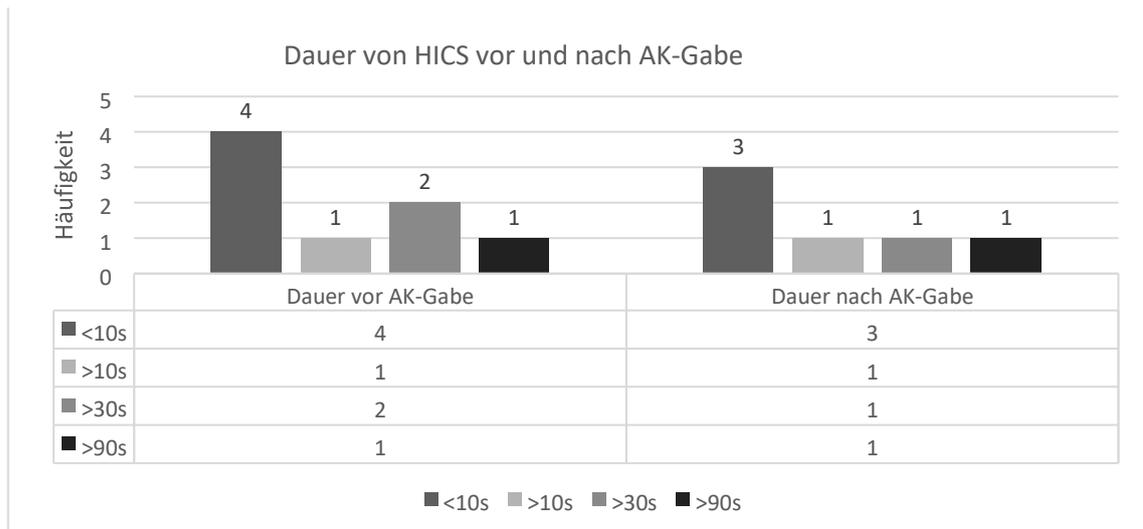


Abbildung 10: Dauer von HICS vor und nach Gabe des Antikörpers Erenumab (n=9)

Der Kopfschmerz wurde vor Antikörpergabe durch 5 von 8 (62,5%) Patient:innen rechts und von 3 von 8 (37,5%) Patient:innen median lokalisiert. Währenddessen wurde bei der zweiten Messung von je 2 von 6 (33,3%) Patient:innen angegeben, dass der Kopfschmerz mit einer Manifestation nach links oder rechts aufgetreten war.

Als häufigste Lokalisation wurden in beiden Messungen die Schläfe und die Stirn angekreuzt. In der ersten Messung gaben 4 von 8 (50%) Patient:innen die Schläfe und 3 von 8 (37,5%) Patient:innen die Stirn an. Nach der zweiten Messung wurde als Lokalisation die Schläfe von 4 von 6 (66,7%) Patient:innen angeführt und die Stirn von 3 von 6 (50%) Patient:innen.

Die mittlere Schmerzstärke wurde zum ersten Messzeitpunkt mit NRS $5,2 \pm 2,6/10$ und beim zweiten Messzeitpunkt mit NRS $5,4 \pm 2,8/10$ angegeben. Die genaue Verteilung der Schmerzstärke ist in Abbildung 11 dargestellt. Dabei entspricht die Stärke NRS 1-3/10 einer leichten, die Stärke NRS 4-6/10 einer mittleren und die Stärke NRS 7-10/10 einer starken Schmerzintensität ($p=0,9$).

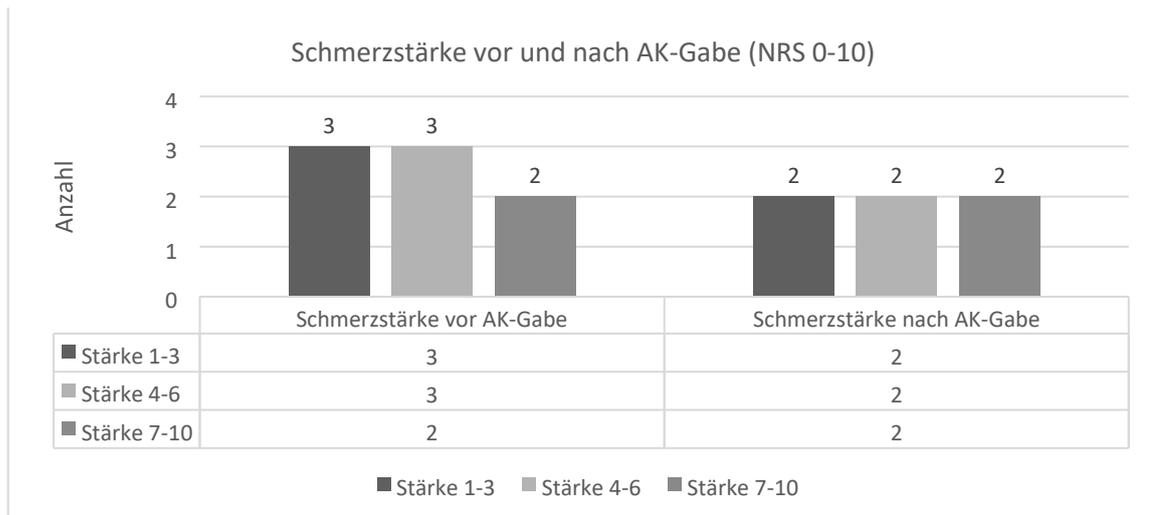


Abbildung 11: Schmerzstärke von HICS vor und nach Behandlung mit dem AK in NRS (n=9)

Während zum ersten Untersuchungszeitpunkt bei 6 von 8 (75%) Patient:innen eine Begleitsymptomatik zu beobachten war, konnte zum zweiten Messzeitpunkt bei 0 von 6 (0%) Patient:innen eine Begleitsymptomatik festgestellt werden ($p=0,005$).

Am häufigsten wurde der Kopfschmerzcharakter in beiden Erhebungen als stechend beschrieben. In der ersten Untersuchung benannten 4 von 8 (50%) Patient:innen und in der zweiten Untersuchung 4 von 6 (66,7%) Patient:innen den Schmerzcharakter als stechend. Die Patient:innen hatten die Möglichkeit mehrere Angaben zum Schmerzcharakter zu machen. In Abbildung 12 ist die Anzahl der verschiedenen Häufigkeitsangaben zum Schmerzcharakter abgebildet.

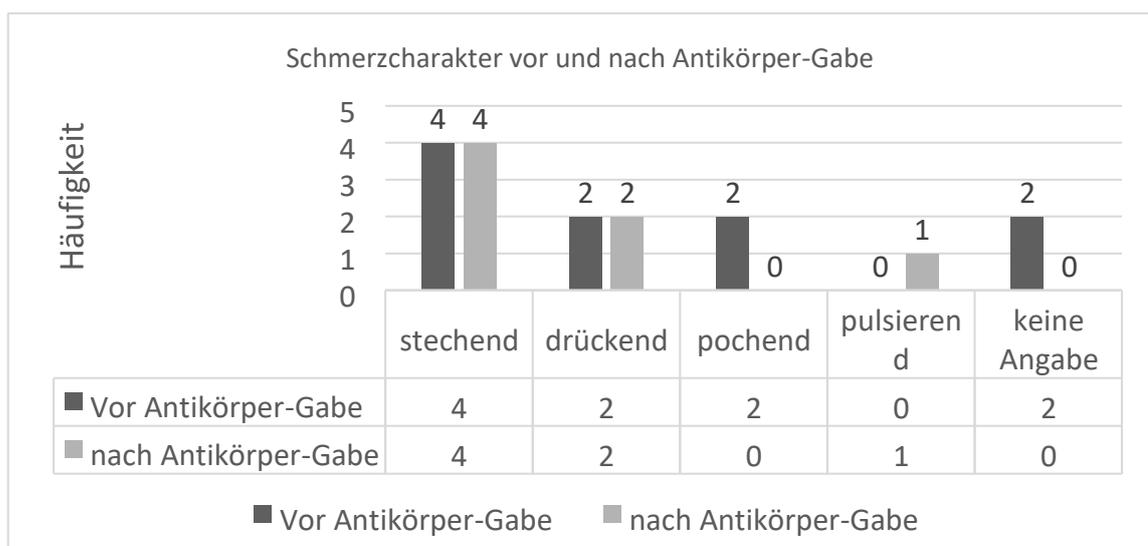


Abbildung 12: Schmerzcharakter des HICS vor und nach Antikörpergabe.

Subgruppenanalyse

Es wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, inwieweit ein klinisches Ansprechen der Migräne auf den Antikörper Erenumab bei den Patient:innen, bei denen ein HICS ausgelöst werden konnte, vorlag (n = 9). Als Ansprechen auf das Medikament wurde eine Reduktion der Kopfschmerztage um 50% drei Monate nach Erstapplikation des Antikörpers gewertet (Hong Deng et al. 2020).

3 von 9 (33,3%) Patient:innen sprachen nach den o. g. Kriterien auf Erenumab an. Bei 2 von 3 (66,7%) Patient:innen aus dieser Subgruppe konnte in der ersten Messung ein HICS provoziert werden, jedoch nicht in der zweiten Messung. 1 von 3 (33,3%) Patient:innen gab bei der zweiten Messung einen länger andauernden Kopfschmerz (1. Messung: <10 Sekunden; 2. Messung: 1030 Sekunden) und eine höhere Schmerzintensität an (1. Messung: NRS 2/10; 2. Messung: NRS 3/10) als bei der ersten Messung. Vergleicht man die Reduktion des Auftretens von HICS der 3 von 9 (33,3%) Patient:innen mit einem Ansprechen auf Erenumab mit den 6 von 9 (66,7%) Patient:innen ohne Ansprechen auf Erenumab, betrug die ARR 46,7% (KI 95%: 29,4% - 74,1%) und die NNT 3 (2,1). Eine post-hoc durchgeführte Poweranalyse zeigte eine Power von 61,3% für dieses Ergebnis (Rosner 2011).

Vergleich der dopplersonographisch erhobenen Daten

Zum Vergleich der dopplersonographisch erhobenen Daten vor und nach Antikörpergabe wurden die Daten der prozentualen Änderung der MFV und des RI mittels Paar-t-Test miteinander verglichen.

Einerseits wurden die Daten bei allen Patient:innen beim Trinken von Eiswasser (s. Tab. 11) und andererseits bei denjenigen, bei denen in beiden Messungen ein HICS auftrat (s. Tab. 12) verglichen.

Tabelle 11: Vergleich Werte d. Eiswasser Trinkens vor und nach AK-Gabe (n=17)

Dopplerdaten	p-Wert	prozentuale Änderung in %	Anzahl d. Messungen
MFV links	0,34	+16,7	13
MFV rechts	0,77	+27,1	13
MFV beide Seiten	0,68	+21,8	26
RI links	0,15	+86,8	13
RI rechts	0,87	+131,6	13
RI beide Seiten	0,27	+107,7	26

Für Tabelle 12 können nur die Patient:innen verglichen werden, bei denen in beiden Messungen ein HICS ausgelöst werden konnte. Dies trifft auf 5 von 17 (29,4%) Patient:innen zu.

Tabelle 12: Vergleich der Werte bei HICS vor und nach Antikörpergabe (n=5)

Dopplerdaten	p-Wert	prozentuale Änderung in %	Anzahl d. Messungen
MFV beide Seiten	0,29	- 38,9	7
RI beide Seiten	0,35	+ 47	7

4.6 Veränderung der Sauerstoffsättigung beim Trinken von Eiswasser

In Tabelle 13 sind die Mittelwerte der prozentualen Änderung der Sauerstoffsättigung beim Trinken von lauwarmem (NW) und eiskaltem Wasser (EW) je vor und vier Wochen nach Antikörpergabe mit der jeweiligen Anzahl an Messungen, die mit einberechnet wurden, dargestellt.

Tabelle 13: Darstellung der prozentualen Änderung der Sauerstoffsättigung (n=17) (O2 EW/NW AK: Werte 4 Wochen nach Erstapplikation von Erenumab)

O2	Mittelwert in %	Standardabweichung in %	Anzahl d. Messungen
O2 EW	0,78	1,09	17
O2 NW	-0,06	0,82	17
O2 EW AK	0,6	1,29	17
O2 NWAK	0,12	0,61	17

Ins Verhältnis wird die prozentuale Änderung der Sauerstoffsättigung beim Trinken von lauwarmem, bzw. eiskaltem Wasser zur Ruhephase vor und vier Wochen nach Gabe des Antikörpers Erenumab gesetzt und mittels Paar-t-Test ausgewertet. Es wird auch ein Vergleich zwischen den prozentualen Änderungen der Sauerstoffsättigung beim Trinken von Eiswasser vor und vier Wochen nach Antikörpergabe mittels Paar-t-Test durchgeführt (s. Tab. 14).

Tabelle 14: Vergleich der relativen Änderung der Sauerstoffsättigung (n=17) (O2 EW-NW: Vergleich der Werte beim Trinken von Eiswasser und lauwarmen Wasser vor der Erstapplikation von Erenumab, O2 EW-NW AK: Vergleich der Werte 4 Wochen nach der Applikation von Erenumab, O2 EW- O2 EWAK: Vergleich der Werte beim Trinken von Eiswasser vor und 4 Wochen nach Antikörpergabe.)

O2	p-Wert	Anzahl d. Messungen
O2 EW-NW	0,012	17
O2 EW-NW AK	0,042	17
O2 EW-O2 EW AK	0,48	17

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Pilotstudie wurde erstmals ein möglicher Zusammenhang des Moleküls CGRP mit dem Kälte-induzierten Kopfschmerz untersucht. 17 Patient:innen mit chronischer Migräne und einer Behandlung mit einem gegen den CGRP-Rezeptor gerichteten Antikörper (Erenumab) wurden in einem Zeitraum von 13 Monaten untersucht. Die Untersuchung erfolgte zu zwei Zeitpunkten (vor Erstapplikation des Antikörpers und vier Wochen nach der Erstapplikation) und beinhaltete die dopplersonographische Untersuchung der ACM und einen Fragebogen.

Beim Vergleich der beiden Untersuchungen zeigte sich eine Reduktion der Prävalenz von HICS um 11,8%. Bei klinischem Ansprechen der Migräne auf Erenumab konnte eine Prävalenzabnahme von 46,7% erzielt werden. Klinisch kam es bei 6 von 6 (100%) Patient:innen zu einer Reduktion der Begleitsymptome Lakrimation, Rhinorrhoe und Hypästhesie. Dopplersonographisch konnte eine Zunahme des RI als Hinweis auf eine Abnahme des zerebralen Blutflusses bei den Patient:innen dargestellt werden.

5.2 Diskussion der Methodik

Studiendesign

Es handelt sich um eine explorative und Hypothesen-generierende Pilot-Studie, die erstmals diesen Zusammenhang untersuchte. Deswegen und aufgrund der kleinen Studiengruppe erfolgte im Vorfeld keine Fallzahlschätzung. Zusätzlich wurde die Studie aufgrund der Covid19Pandemie vorzeitig beendet, da keine Patient:innen mehr rekrutiert werden konnten. Die vorliegende Studie wird als Pilotstudie im Rahmen der translationalen Forschung, welche den Zusammenhang zwischen CGRP und primärer Kopfschmerzformen im Rahmen der klinischen Entwicklung von Medikamenten erforscht, eingeordnet (Tepper 2018; Wasserstein et al. 2019). Es wurde eine Post-hoc Poweranalyse durchgeführt, um die Power der Studie im Nachhinein zu beurteilen. Dabei zeigte sich eine Power von 10,2% für die Prävalenzreduktion von HICS zwischen den beiden Messungen (Levine M. 2001; Rosner 2011). In der vorliegenden Arbeit konnte eine Reduktion des Auftretens von HICS um 12% in der gesamten Population gesehen werden. Der wahre Effekt kann aufgrund der Größe und der geringen Power der Studienpopulation nicht abschließend abgeschätzt werden. Es sollte eine konfirmatorische Studie durchgeführt werden, um zu beweisen, ob die Reduktion der Prävalenz wirklich auf die Blockade des CGRP-Rezeptors durch den monoklonalen Antikörper Erenumab zurückzuführen ist. Für eine konfirmatorische Studie mit einem alpha-Fehler von 5%, einer Power von 80% und einer zweizeitigen Messung würde man nach dem Fallzahlrechner von Rosner 272 Patient:innen benötigen (Rosner 2011).

Weiterhin wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, wobei nur die Patient:innen betrachtet wurden, welche klinisch auf den Antikörper Erenumab mit einer Reduktion der Migränetage um 50% angesprochen und mindestens in einer Messung einen HICS angegeben hatten. Schaut man sich nur die Subgruppenanalyse an, ergibt sich eine Power von 61,3% (Rosner 2011). Um dieses Ergebnis zu validieren, sollte eine entsprechende konfirmatorische Studie durchgeführt werden, um zu zeigen, inwieweit die klinische Ansprechrate auf Erenumab mit einer Reduktion der Prävalenz von HICS korreliert ist.

Studienpopulation

Es wurden für die vorliegende Studie nur Patient:innen mit der ärztlich bestätigten Diagnose einer Migräne ausgewählt, da der CGRP-Antikörper Erenumab nur für Migränepatient:innen zugelassen ist und diese Population eine erhöhte Prävalenz des HICS in verschiedenen Studien gezeigt hatte (Fuh et al. 2003; Drummond & Granston 2005; Oliveira & Valença 2012; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018; Novartis 2019). Im Rahmen der Untersuchung wurden die Daten von 17 Patient:innen vollständig erfasst und ausgewertet.

Die Studienpopulation ist durch einen Frauenanteil von 82,4% (14/17 Teilnehmenden) und einem Männeranteil von 17,6% (3/17 Teilnehmenden) gekennzeichnet. Die Lebenszeitprävalenz von Migräneerkrankungen ist bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern (Russell et al. 1995; Victor et al. 2010). Bei allen Patient:innen wurde in der universitären Kopf- und Gesichtsschmerzambulanz eine chronische Migräne diagnostiziert. Diese Art der Migräne hat eine geschätzte weltweite Prävalenz von 1,4-2,2%. Weiterhin konnte in den Studien von Burch und Natoli gezeigt werden, dass der Frauenanteil bei der chronischen Migräne höher ist als bei der episodischen Migräne (Sex Prevalence Ratio 4,57 (95%-KI: 3,1-6,7)) (Natoli et al. 2010; Burch et al. 2019). Auch andere Studien, welche die chronische Migräne als Subjekt hatten, weisen wie in der Untersuchung von Castrillo Sanz et al. einen Frauenanteil von über 80% in der Studienpopulation auf (Castrillo Sanz et al. 2018). Auch bei Barbanti et al. war der Anteil an Frauen bei einer Untersuchung des Ansprechens von Migränepatient:innen auf monoklonale Antikörper bei ca. 80% (Barbanti et al. 2022).

Der Altersdurchschnitt in der Untersuchungsgruppe betrug $52,3 \pm 13,4$ Jahre (Median: 55 J., Range: 29 bis 75 J.). Die Altersverteilung der Migräneprävalenz demonstriert, dass die höchsten Prävalenzen in den späten Teenagerjahren, Anfang der Zwanziger und um das 50. Lebensjahr bestehen (Victor et al. 2010). Der hohe Altersdurchschnitt der vorliegenden Arbeit lässt sich darauf zurückführen, dass alle Patient:innen vor Einschluss in die vorliegende Studie bereits mehrere Jahre aufgrund ihrer Migräneerkrankung in ärztlicher Behandlung gewesen sind. Weiterhin mussten sich bei den Patient:innen eine gewisse Anzahl an Medikamenten zur

Behandlung der chronischen Migräne vorher als unwirksam herausgestellt haben, bevor die Indikation zur Therapie mit Erenumab gestellt werden konnte (Diener et al. 2018; Diener et al. 2019; Diener et al. 2020; Diener et al. 2022).

61,1% der Patient:innen (7 von 14 (50%) Frauen, 4 von 4 (100%) Männer) litten unter Migräne ohne Aura und 38,9% (7 von 14 (50%) Frauen, 0 von 4 (0%) Männer) an einer Migräne mit Aura. Das Review von Victor et. al. vergleicht verschiedene Querschnittsstudien, welche eine Lebenszeitprävalenz für die Migräne ohne Aura, die ungefähr doppelt so hoch wie die der Migräne mit Aura ist, zeigen (Victor et al. 2010). Dieses Verhältnis wird durch die in der vorliegenden Studie untersuchte Population ebenfalls sehr gut abgebildet.

Zusammenfassend stellt sich die Studienpopulation anhand der Prävalenzen der unterschiedlichen Migräneformen, der Alters- und Geschlechtsverteilung repräsentativ und somit vergleichbar zu anderen Studienpopulationen dar.

Methodik

Die Auswahl der Methodik erfolgte mit der Zielsetzung, eine Vergleichbarkeit zu anderen Studien durch die Nutzung bereits etablierter Konzepte zu gewährleisten.

Das Studiendesign wurde in Anlehnung an die Querschnittstudie von Mages et. al. von 2017 ausgewählt. Mages et al. testeten in einer Querschnittsstudie zwei Studienprotokolle, bei denen die Provokation des HICS durch einen Eiswürfel gegen 200ml Eiswasser als Auslösemechanismus verglichen wurde (77 Teilnehmende, Altersdurchschnitt von 27 ± 7 Jahren). Es stellte sich dar, dass die Verwendung von Eiswasser signifikant häufiger den HICS auslöste als die Verwendung von Eiswürfeln (39 von 77 (50,6%) Teilnehmende vs. 9 von 77 (11,7%) Teilnehmenden) (Mages et al. 2017; Mages 2018).

Bei der Durchführung der vorliegenden Studie wurde zur Provokation von HICS nur das Eiswasserprotokoll verwendet, da dieses eine höhere Effektivität in der Auslösung von HICS im Vergleich zu Eiswürfeln bewiesen hatte (Mages et al. 2017; Mages 2018).

In früheren Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die klinische Charakteristik und die Prävalenz des HICS von verschiedenen Faktoren abhängen. Die Provokation eines Kälteinduzierten Kopfschmerzes war am effektivsten durch einen kalten Stimulus am Gaumen durch den schnellen Verzehr kalter Speisen, was die Wahrscheinlichkeit um mehr als das Doppelte erhöhte, einen HICS auszulösen (Kaczorowski & Kaczorowski 2002). In einem Review von 2019, worin der Einfluss von Alter, Typ des Stimulus, Komorbiditäten und Studiendesign auf die Prävalenz von HICS untersucht wurde, konnte festgestellt werden, dass verschiedene Arten von Stimuli, unterschiedliche Typen von Kälte-induzierten Kopfschmerz provozieren können. Ein weiterer Einflussfaktor sei die Größe der gereizten Stelle und die Schnelligkeit, mit der sie provoziert werde (Chebini & Dilli 2019).

Dadurch, dass nur das Eiswasserprotokoll verwendet wurde, konnte eine Zeitersparnis und die Reduktion auf die einmalige Provokation eines Kopfschmerzereignisses bei den Patient:innen erzielt werden, was von den Patient:innen beides als positiv bewertet wurde. In konfirmatorischen Studien sollte ebenfalls nur die Provokation von HICS mit Eiswasser erfolgen, da durch die o.g. positiven Effekte für die Patient:innen eine höhere Compliance und Adhärenz erzielt werden können.

Um direkte Schlüsse auf die Änderung der zerebralen Hämodynamik zu ziehen, erfolgte die Anwendung der Dopplersonographie. Zvan et. al. untersuchten bereits 1998 in einer Studie die Reaktivität des sympathischen Nervensystems auf den Cold pressure Test (Eintauchen einer Hand in Eiswasser) mittels bitemporaler dopplersonographischer Darstellung der ACM zur Bestimmung der Geschwindigkeitsänderungen des Blutflusses (Zvan et al. 1998). Bei der Dopplersonographie handelt es sich um ein etabliertes Verfahren in der Migräneforschung, geeignet zur Darstellung der Änderung von Blutflussgeschwindigkeiten, zur Erfassung von Strömungsstörungen und des Strömungsvolumens (Duschek et al. 2012; Alpaidze & Beridze 2014; Widder & Hamann 2018). Weiterhin zeigte sich in der Querschnittsstudie von Hensel et. al. beim Kälte-induzierten Kopfschmerz ebenfalls eine Veränderung der Flussgeschwindigkeit, weshalb das Verfahren auch geeignet ist, diese Form des primären Kopfschmerzes gezielt zu untersuchen (Hensel et al. 2019).

2017 etablierten Mages et. al. die sog. „Hallesche Halterung“ (s. Abb. 2) zur Befestigung der Dopplerultraschallsonden beidseitig am temporalen Schallfenster der Patient:innen (Mages et al. 2017). Die Halterung wurde in dieser Studie ebenfalls verwendet. Zukünftig sollte diese oder eine ähnliche Halterung Anwendung im Bereich von Dopplersonographie-Studien finden, da dadurch die dopplersonographische Messung nach Einstellung der ACM im temporalen Schallfenster beidseitig konstant ohne Änderung des Einstellwinkels möglich ist und somit die Gefahr für Messfehler reduziert wird.

In dieser Studie wurde ein dreiteiliger Fragebogen bestehend aus einem Hauptteil und zwei identischen Nachbefragungsbögen verwendet. Bei der Auswahl der Items des Hauptbogens wurde darauf geachtet, dass die Fragen sowohl die Migräneanamnese, als auch die bisherige HICS Anamnese abdecken. Dieser Bogen wurde vor Beginn der Messungen mit den Patient:innen gemeinsam ausgefüllt. Mages et. al. hatten nachgewiesen, dass sobald eine positive Anamnese für HICS vorliegt, auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Auslösung des HICS in der Untersuchung besteht (Mages et al. 2017). In der vorliegenden Arbeit wiesen 8 von 9 (88,9%) Patient:innen, bei denen ein HICS provoziert werden konnte, eine positive Anamnese für einen HICS auf.

Unter dem Gesichtspunkt der Vergleichbarkeit erfolgte die Anwendung des Fragebogens, welcher initial von Mages erstellt und später durch Büschleb bearbeitet wurde. Der letzte Teil des

Fragebogens fand Anwendung zur Nachbefragung nach der jeweiligen Durchführung der Untersuchung (Mages 2018; Büschleb 2022).

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Prävalenz und klinische Charakteristik von HICS

Zur Baseline, vor der Gabe von Erenumab ist in der Studienpopulation eine Prävalenz des HICS von 47,1% (8 von 17 Patient:innen; 6 von 14 (42,9%) Frauen, 2 von 3 (66,7%) Männer) gemäß den Kriterien der ICHD-3 dokumentiert (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Fuh et. al. und Mages et. al. zeigten in ihren Arbeiten ebenfalls Prävalenzen des HICS zwischen 40% und 55% (Fuh et al. 2003; Mages et al. 2017) Die Range der Prävalenz scheint abhängig davon zu sein, ob die Teilnehmenden eine positive Anamnese für HICS in der Vorgeschichte haben und variiert dementsprechend in Studien von Bird et. al. und Raskin und Knittle zwischen 27% und 91% (Raskin & Knittle 1976; Bird et al. 1992). In dieser Arbeit hatten 8 von 9 (88,9%) Patient:innen, bei denen ein HICS provoziert werden konnte, eine positive Anamnese für das Auftreten von HICS. 2 von 8 (25%) Patient:innen, bei denen kein HICS provoziert werden konnte, gaben eine ebenfalls eine positive Anamnese für HICS an. Weiterhin zeigt sich in der vorliegenden Studie, dass der prozentuale Anteil der Männer, bei denen ein HICS provoziert werden konnte, höher ist als der Frauenanteil ($p=0,3$). Während Studien von Chebini und Dilli, Mages et. al., Oliveira und Valença und Zierz et. al. keinen geschlechtsabhängigen Unterschied der Prävalenz finden konnten (Oliveira & Valença 2012; Zierz et al. 2016; Mages et al. 2017; Chebini & Dilli 2019), beschrieben Fuh et. al. ein signifikant häufigeres Auftreten von HICS bei männlichen Jugendlichen im Vergleich zu weiblichen Jugendlichen (Fuh et al. 2003). Eine Möglichkeit für die Differenz der Untersuchungsergebnisse könnte im Altersunterschied zwischen den Studienpopulationen liegen.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patient:innen mit provozierten HICS lag bei 51 ± 12 Jahren (Median: 50J., Range: 29 bis 75 J.). Zum Einfluss des Alters auf die Prävalenz des Kälteinduzierten Kopfschmerzes sind bisher verschiedene Ergebnisse publiziert worden. In den Studien von Fuh et al. und Chebini und Dilli wurde eine Prävalenzzunahme mit steigendem Lebensalter beschrieben (Fuh et al. 2003; Chebini & Dilli 2019). Währenddessen zeigten die Ergebnisse von Mages et. al. und Zierz et. al. keine altersabhängige Prävalenzzunahme (Zierz et al. 2016; Mages et al. 2017). Zierz et. al. beschrieben eine höhere Prävalenz bei Schulkindern, als bei deren Eltern und Lehrern (Zierz et al. 2016). Mages et. al. veranschaulichten anhand ihrer Publikation, dass auch bei einer jungen Population (hauptsächlich Studierende, Durchschnittsalter 27 ± 7 J.) ebenfalls eine Prävalenz des HICS von 50,9% auslösbar war (Mages et al. 2017). Es

erfolgte jedoch eine Untersuchung von gesunden Patient:innen ohne Diagnose einer Migräneerkrankung.

Ebenso fanden Mattsson et. al. 2001 bei einer Population von 40- bis 74-jährigen Frauen eine allgemeine Prävalenz von HICS von 8%. Bei Patientinnen mit einer aktiven Migräne war die Prävalenz jedoch mit 19,4% mehr als doppelt so hoch (Mattsson 2001). Büschleb konnte ebenfalls in ihrer Arbeit eine Prävalenz des HICS von 61% bei Migränepatient:innen feststellen (Büschleb 2022). Es wurde jedoch keine Unterscheidung zwischen episodischer und chronischer Migräne getroffen.

Die genaue Einordnung der Altersabhängigkeit der Prävalenz von HICS in der vorliegenden Studie ist zum aktuellen Zeitpunkt schwer möglich, da es keine Daten gibt, die sich ausschließlich auf Patient:innen mit chronischer Migräne beziehen.

Die kurze Zeitdauer ist eines der Merkmale, welches den Kopfschmerz des HICS charakterisiert. In der vorliegenden Studie wurde von 5 von 8 (62,5%) Patient:innen eine Schmerzdauer von unter 30 Sekunden angegeben. Von dieser Gruppe an Patient:innen verspürten 50% (4 von 8 Teilnehmenden) einen Schmerz von unter 10s. Der HICS wird in den Studien von Bird et. al., Büschleb, Fuh et. al., Kaczorowski und Kaczorowski, Mages et. al. und Schulz-Ehlbeck mit einer Dauer von unter 30 Sekunden angegeben. (Bird et al. 1992; Kaczorowski & Kaczorowski 2002; Fuh et al. 2003; Mages et al. 2017; Schulz-Ehlbeck 2018; Büschleb 2022)

In der vorliegenden Arbeit trat bei 1 von 9 (11,1%) Patient:innen, bei denen ein HICS provoziert werden konnte, ein zweizeitiger Kopfschmerz auf. Dieses Phänomen wurde bereits bei 26% der Patient:innen in der Studie von Mages et. al. beschrieben (Mages et al. 2017). In der Arbeit von Büscheleb, wo ebenfalls bei 18% der Patient:innen ein zweizeitiger HICS beobachtet worden war, wurde beschrieben, dass es sich dabei um eine Sonderform des HICS handele und wird mit der Bezeichnung F-HICS für „following HICS“ gekennzeichnet (Büschleb 2022). Aufgrund der Häufung dieser Variante des HICS wären konfirmatorische Studien zur Differenzierung verschiedener Typen von HICS indiziert.

Der aufgetretene HICS in der ersten Messung der vorliegenden Arbeit wurde von 5 von 8 (62,5%) Patient:innen rechts und von 3 von 8 (37,5%) Patient:innen median lokalisiert. Weiterhin wurde der Schmerz von 4 von 8 (50%) Patient:innen mit frontal und von 3 von 8 (37,5%) Patient:innen mit temporal angegeben. Bei 8 von 8 (100%) Patient:innen stimmte die Lokalisation des HICS mit der Lokalisation der Migräne überein. Die Lokalisation des Kopfschmerzes ist in den Arbeiten von Bird et. al., Drummond und Lance, Mages at. al., Schulz-Ehlbeck, Raskin und Knittle, sowie in der ICHD-3, als bilateraler frontotemporaler Kopfschmerz oder mit einer Lateralisation auf die Seite, wo auch der Migränekopfschmerz auftritt, beschrieben. (Bird et al. 1992; Raskin & Knittle

1976; Drummond & Lance 1984; Mages et al. 2017; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018; Schulz-Ehlbeck 2018).

Die Patient:innen gaben während der ersten Untersuchung eine mittlere Schmerzstärke von HICS mit $5,2 \pm 2,6/10$ NRS an. Je 3 von 8 (37,5%) Patient:innen machten die Angabe ‚leicht‘ (NRS 1-3/10) und ‚mittel‘ (NRS 4-6/10) zur Schmerzintensität. 2 von 8 (25%) Patient:innen kreuzten an, ‚starke‘ Schmerzen (NRS 7-10/10) gehabt zu haben. Bei Mages et. al. traten bei der Anwendung des Eiswasserprotokolls eine mittlere Schmerzstärke von NRS $4,5 \pm 2,2/10$ auf (Mages et al. 2017). Auch die Studien von Fuh et. al. und Schulz-Ehlbeck zeigten mit NRS $4,6/10$ eine ähnliche Schmerzintensität des HICS bei gesunden Kontrollen wie bei Mages et. al. (Fuh et al. 2003; Schulz-Ehlbeck 2018). Büschleb fand in ihrer Arbeit eine ähnliche Schmerzintensität bei Migränapatient:innen mit $4,3/10$ NRS (Büschleb 2022). Vergleichsweise dazu steht die Arbeit von Raskin et. al., wo 42% der Migränapatient:innen starke Schmerzen, 35% eine mittlere Intensität und 16% eine milde Symptomatik berichteten (Raskin & Knittle 1976). Eine mögliche Ursache für die höhere Schmerzintensität im Vergleich zu den anderen o.g. Studien kann die chronische Migräneerkrankung sein. Diese Art von Migräne geht mit einer gestörten Schmerzverarbeitung einher, was bei Iyengar et. al. und Mattsson beschrieben wurde (Mattsson 2001; Iyengar et al. 2019). Die Daten von Fuh et. al. zeigten ebenfalls, dass Migränapatient:innen eine stärkere Schmerzintensität des HICS anführten als gesunde Kontrollen (Fuh et al. 2003). Weiterhin konnte in den Arbeiten von Drummond und Lance, Fuh et. al. und Mattsson nachgewiesen werden, dass je aktiver die Migräne ist, umso höher das Risiko des Auftretens von HICS ist (Drummond & Lance 1984; Mattsson 2001; Fuh et al. 2003). Das in dieser Arbeit untersuchte Studienkollektiv besteht ausschließlich aus chronischen Migränapatient:innen, weshalb es besonders vulnerabel für eine hohe Prävalenz und starke Schmerzintensität des HICS ist.

6 von 8 (75%) Patient:innen in der vorliegenden Studie gaben Begleitsymptome während des Auftretens von HICS an. Das Symptom, das am häufigsten auftrat, war die Lakrimation. Dieses beschrieben 4 von 8 (50%) Patient:innen. In den Arbeiten von Hensel et. al., Schulz-Ehlbeck und Büscheleb konnte ebenfalls festgestellt werden, dass die Lakrimation das häufigste Begleitsymptom beim Auftreten des Kälte-induzierten Kopfschmerz darstellt. (Schulz-Ehlbeck 2018; Hensel et al. 2019; Büschleb 2022)

Ein weiterer Punkt, der den HICS charakterisiert, ist die Schmerzqualität. Am häufigsten wurde sie von den Teilnehmenden der vorliegenden Studie als stechend beschrieben (4 von 8 (50%) der Patient:innen). Andere Qualitäten, die auftraten, waren pochend und drückend. Die

Schmerzqualität des Kopfschmerzes wird in den Veröffentlichungen von Mages et. al., Oliveira und Valença und Schulz-Ehlbeck häufig als stechend oder pulsatil beschrieben (Oliveira & Valença 2012; Mages et al. 2017; Schulz-Ehlbeck 2018). Jedoch ist dieser Punkt in vielen Studien wie z.B. von Fuh et al. und Kaczorowski und Kaczorowski, sowie in der aktuellen ICHD-3 nicht erfasst worden (Kaczorowski & Kaczorowski 2002; Fuh et al. 2003; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018).

Zusammenfassend zeigt sich, dass der in der ersten Messung provozierte HICS bei chronischen Migränepatient:innen hinsichtlich seiner Prävalenz und klinischen Charakteristik mit anderen Veröffentlichungen übereinstimmend ist. Es fand ein Vergleich sowohl zu den voran gegangenen Arbeiten der Arbeitsgruppe (Mages 2018; Büschleb 2022), als auch zur allgemein Literatur zu HICS statt.

Prävalenz und klinische Charakteristik von HICS im Vergleich vor und nach Antikörpergabe

Die Prävalenz des aufgetretenen HICS reduzierte sich von 47,1% (8 von 17 Patient:innen) während der ersten Messung auf 35,3% (6 von 17 Patient:innen) bei der zweiten Messung ($p=0,5$). Die ARR beträgt dabei 11,8% (KI95%: 5,2% - 26,5%). Daraus resultiert eine NNT von 9, um die Auslösung von HICS bei einer Versuchsperson zu verhindern. In dem Review von Schoenen et. al., welcher 2020 erschien, werden die verschiedenen Studienergebnisse von Erenumab verglichen. Dabei zeigt sich eine NNT von 5 bis 8, um eine Reduktion von 50% der monatlichen Migränetage zu erreichen. In den Zulassungsstudien für Erenumab machte die 50% Responder-Rate bezüglich der Reduktion der Migränetage pro Monat (MMD) den häufigsten primären Endpunkt aus (Schoenen et al. 2020). Weiterhin ist die 50%-Reduktion der MMD nach den DGN-Leitlinien von 2018 als Therapieerfolg definiert (Diener et al. 2018). Auf dieser Grundlage wurde die 50%-Reduktion der MMD in der vorliegenden Studie genutzt, um ein klinisches Ansprechen der Migräne auf den Antikörper Erenumab festzustellen.

Für den HICS existieren Bezeichnungen wie ‚Kopfschmerz tage pro Monat‘ und ‚50%-Responder-Rate‘ bisher nicht. Zur Messung des Therapieerfolges, die Reduktion der Prävalenz von HICS durch die Gabe von Erenumab, lässt sich am ehesten die ARR oder die NNT verwenden. Die NNT von Erenumab in den Zulassungsstudien zur Migränetherapie ist aufgrund der Differenz des Studiendesigns und der Populationsgröße nicht vergleichbar zu der in dieser Studie ermittelten NNT.

Vor der Antikörpergabe zeigte die Kohorte von neun Patient:innen, bei denen ein HICS ausgelöst werden konnte, ein Durchschnittsalter von 51 ± 13 Jahren (Median: 48 J.). In der zweiten Messung zeichnete sich eine geringe Reduktion des Durchschnittsalters auf 50 ± 9 Jahre (Median: 48 J., $p=0,7$) ab.

Der Frauenanteil, bei dem ein HICS ausgelöst werden konnte, sinkt im Vergleich von der ersten zur zweiten Messung um 33,3% (erste Messung: 6 von 14 Frauen, zweite Messung: 4 von 14 Frauen), während der Männeranteil konstant bleibt (2 von 3 Männern) ($p=0,7$). Dieses Ergebnis könnte ein Hinweis darauf geben, dass es eine Geschlechtsabhängigkeit des Profitierens durch Erenumab bezüglich der Verhinderung des Auftretens von HICS gibt.

Die Dauer des Kopfschmerzes wurde in beiden Messungen von 50% (Erste Messung 4 von 8; zweite Messung: 3 von 6) der Patient:innen mit einer Zeitspanne von unter 10 Sekunden beschrieben. Insgesamt kam es zu einer leichten Zunahme der Dauer des Kopfschmerzes von 27,3s in der ersten Messung auf 37,7s in der zweiten Messung (s. Abb. 10., $p=1$). Ein Grund für dieses Ergebnis kann die Reduktion der Prävalenz sein, da v.a. Patient:innen mit kurzen Dauer des HICS von einem verminderten Auftreten des HICS in der zweiten Messung profitierten. Die Patient:innen beschrieben einen Anstieg der Schmerzstärke um 4,4% im Vergleich beider Untersuchungen (von $5,2 \pm 2,6/10$ NRS auf $5,4 \pm 2,8/10$ NRS, $p=1$). Die leichte Zunahme der Schmerzstärke lässt sich a. e. dadurch erklären, dass die drei Patient:innen, bei denen bei der zweiten Messung kein HICS provoziert werden konnte, in der ersten Messung ihren Kopfschmerz mit leichter oder mittlerer Intensität angeben hatten. Währenddessen blieb die Schmerzstärke bei den anderen Patient:innen konstant. Bei einer Versuchsperson ließ sich nur in der zweiten Messung ein Kopfschmerz auslösen. Dieses Phänomen lässt sich am ehesten durch die Versuchsbedingungen erklären (s. Limitationen). Eine mögliche tagesformabhängige Sensitivität für die Auslösbarkeit von HICS ist bisher noch nicht in der Literatur beschrieben.

Die Lokalisation des Kopfschmerzes wurde während beiden Messungen am häufigsten in die Stirn oder die Schläfe lokalisiert. Der vorherrschende Schmerzcharakter (stechend und drückend) bleibt in der absoluten Anzahl konstant (s. Abb. 12, $p=0,4$).

Bei der ersten Messung gaben 75% (6 von 8) der Patient:innen Begleitsymptome während des Kopfschmerzes an. Währenddessen trat bei keinem der Patient:innen in der 2. Messung Begleitsymptome auf ($p= 0,005$). Dies könnte darauf hinweisen, dass CGRP einen Einfluss auf das Auftreten trigemino-autonomer Symptome hat. Eine genaue Einordnung des Ergebnisses erfolgt bei dem Unterpunkt ‚Die Rolle von CGRP‘.

Zusammenfassend zeigt sich klinisch eine Reduktion der Prävalenz und der trigemino-autonomen Begleitsymptome. Alle Patient:innen, bei denen nur in einer Messung ein HICS ausgelöst werden konnte, sind dem weiblichen Geschlecht zugehörig und gaben an, während der anderen Messung einen HICS mit schwacher Schmerzintensität verspürt zu haben. Dieses Ergebnis könnte dafürsprechen, dass die CGRP-Blockade durch Erenumab vor allem bei weiblichen Patientinnen mit einer leichten Schmerzintensität helfen könnte, das Auftreten eines HICS zu verhindern.

Dauer, Lokalisation, Schmerzintensität und -charakter stellten sich in beiden Messungen konstant dar.

Subgruppenanalyse

Die Subgruppenanalyse erbrachte das Ergebnis, dass in der vorliegenden Arbeit 33,3% (3 von 9) der Patient:innen, bei denen ein HICS ausgelöst werden konnte, zu den 50%-Respondern unter der Erenumabtherapie gehörten. Es wird in den Studien von Diener H.-C. et. al. und Schoenen et. al. eine 50%-Responderrate von 33-41% bei chronischen Migränepatient:innen mit einer Migräneprophylaxe mit Erenumab beschrieben (Diener et al. 2018; Schoenen et al. 2020).

66,7% (2 von 3) der 50%-Responder in der vorliegenden Studie gaben nur in einer der beiden Messungen das Auftreten eines Kälte-induzierten Kopfschmerzes an. Patient:innen mit klinischem Ansprechen auf Erenumab, in Form einer Reduktion der MMD um 50%, zeigten im Vergleich zur verbleibenden Kopfschmerzpopulation der vorliegenden Studie eine absolute Risikoreduktion von 46,7% (KI 95%: 29,4% - 74,1%), dass ein HICS auftritt. Daraus resultiert statistisch, dass beim Ansprechen von zwei Patient:innen auf Erenumab in Form einer Halbierung der monatlichen Migränetage, bei einem/einer dritten Patient:in die Auslösung von HICS verhindert werden kann.

Barbanti et. al. legten in ihrer Untersuchung dar, dass ein Ansprechen auf die monoklonalen Antikörper mit einer Reduktion der MMD um 50% bei chronischer Migräne mit unilateralen Schmerzen und autonomen Symptomen assoziiert ist (Barbanti et al. 2022). 2 von 3 (66,7%) Patient:innen in der vorliegenden Arbeit, welche klinisch auf Erenumab angesprochen hatten mit einer Reduktion der MMD um 50%, gaben einen unilateralen Migräne- und Kälte-induzierten Kopfschmerz an. Bei 3 von 3 (100%) Patient:innen trat eine Lakrimation bei der ersten Messung begleitend zur HICS-Attacke auf. Die Lakrimation trat jedoch nicht bei der zweiten Messung auf. Alle 50%-Responder gaben einen kurzen Schmerz mit einer milden oder moderaten Intensität an. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben einen Hinweis darauf, dass es verschiedene Entstehungsmechanismen für verschiedene Arten des HICS gibt. Die am häufigsten auftretende Form des HICS scheint durch eine Dauer von unter 30 Sekunden und einer Schmerzstärke von unter NRS 5/10 gekennzeichnet zu sein.

In Summe stellt sich dar, dass mit einem klinischen Ansprechen der Migräne auf den Antikörper Erenumab eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, dass die Auslösung des HICS verhindert werden kann, im Vergleich zu einem Nichtansprechen. Faktoren, die dies positiv beeinflussen zu scheinen, stellen das Auftreten von trigemino-autonomen Symptomen, sowie die Lateralisation des Kopfschmerzes auf eine Seite dar. Weiterhin konnte herausgefunden werden, dass weibliche Versuchspersonen mit einer bestimmten klinischen Charakteristik des HICS besonders gut mit

ihrem HICS auf den Antikörper Erenumab angesprochen haben. Diese beiden Faktoren, klinisches Ansprechen der Migräne und bestimmte klinische Präsentation des HICS, scheinen maßgeblich ausschlaggebend dafür zu sein, ob Patient:innen von der Applikation von Erenumab bezüglich einer Reduktion der Auslösung des HICS profitieren oder nicht. Folglich können daraus Schlüsse für die Pathogenese des HICS abgeleitet werden (s. Pathogenese des Kälte-induzierten Kopfschmerzes). Ein weiterer interessanter Ansatzpunkt für die zukünftige Forschung wäre, ob das klinische Ansprechen der Migräne auf Erenumab auch mit einer Reduktion von trigeminoautonomen Begleitsymptomen der Migräne einhergeht.

Dopplersonographisch erhobene Daten vor Antikörpergabe

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine Abnahme der MFV, des linkseitig gemessenen RI und der Werte für beide Seiten des RI. Für den rechtsseitig gemessenen RI war ein leichter Anstieg zu vermerken (s. Tab. 7). Diese Ergebnisse stehen diametral zu den Daten aus der Studie nach Hensel et. al. In der Arbeit von Hensel et. al. wird eine Abnahme des RI und eine Zunahme der MFV in der ACM durch die Stimulation von 200ml Eiswasser unabhängig von dem Auftreten eines HICS beschrieben (Hensel et al. 2019).

Betrachtet man nun die Teilnehmenden in der vorliegenden Arbeit, bei denen ein HICS provoziert werden konnte, fällt auf, dass es bei dieser Population zu einer Zunahme der relativen Änderung der MFV während der Kopfschmerzattacke kommt (s. Tab. 8). Ein ähnliches Phänomen legen Hensel et. al. dar: Patient:innen, bei denen ein HICS ausgelöst werden konnte, hatten eine höhere MFV als Patient:innen bei denen kein HICS auftrat (Hensel et al. 2019).

In der vorliegenden Studie offenbarte sich, dass die MFV der Patient:innen mit Lakrimation während des HICS vor der Gabe des Antikörpers höher war, als die MFV des Gesamtdurchschnitts aller Patient:innen. Hensel et. al. beobachteten ebenfalls, dass beim gleichzeitigen Auftreten eines HICS und einer Lakrimation, es zu einem noch höheren MFVAnstieg kam als bei Patient:innen ohne Lakrimation (Hensel et al. 2019).

Der fehlende Anstieg der MFV der Gesamtpopulation kann durch die kleine Studiengröße bedingt sein. Studien von Özyürek und Sleigh mit geringer Populationsgröße, welche ebenfalls Patient:innen mit und ohne HICS-Auftreten untersuchten, konnten ebenfalls keine signifikanten Änderungen im zerebralen Blutfluss finden (Sleigh 1997; Özyürek et al. 2021). Um eine signifikante Aussage bezüglich der Veränderungen des intrakraniellen Blutflusses treffen zu können, bedarf es einer Populationsgröße wie zum Beispiel bei Mages et. al, welche signifikante Ergebnisse erzielen konnten (Mages et al. 2017).

Die Zu- und Abnahme der Werte in den Studien, welche ebenfalls das Verfahren der Dopplersonographie nutzten, um während der Aufnahme von kalten Nahrungsmitteln oder Flüssigkeiten den zerebralen Blutfluss zu monitoren, werden auf verschiedene Ursachen

zurückgeführt. 1997 kam Sleigh zu der Überzeugung, dass es aufgrund einer Vasokonstriktion, welche mit einer Blutflussabnahme einhergeht, für die Entwicklung eines HICS wichtig sei (Sleigh 1997). Özyürek et. al. beschreiben in ihrer Studie mit drei Patient:innen eine Abnahme des zerebralen Blutflusses bei Patient:innen mit HICS und einen unveränderten Blutfluss bei Patient:innen ohne Kopfschmerz während der Provokation mit kalten Nahrungsmitteln. Die Folgerungen der Autoren entsprechen der von Sleigh 1997 (Sleigh 1997; Özyürek et al. 2021). Es erfolgte jedoch in keiner der beiden Studien eine Untersuchung von Migränepatient:innen. Drummond und Granston beobachteten, dass es bei Migränepatient:innen bereits vor der ersten Eis-Applikation zur Gefäßdilatation der extrakraniellen Gefäße gekommen war. Währenddessen die eigentliche Eis-Applikation keine weitere Gefäßerweiterung provozierte. Drummond und Granston werteten die Angst vor dem zu erwartenden Schmerz als die wahrscheinlichste Ursache für die Gefäßdilatation (Drummond & Granston 2005).

Für diesen Teil der Studie lässt sich subsummieren, dass es am ehesten aufgrund der geringen Populationsgröße zu unterschiedlichen Werten der MFV im Vergleich zu den Vorgängerstudien gekommen ist (Mages et al. 2017; Hensel et al. 2019). Auch andere Studien mit geringen Populationsgrößen hatten Probleme signifikante Ergebnisse mithilfe der Dopplersonographie zu erheben.

Die Trendentwicklungen der Daten bei der Kopfschmerzkohorte und bei Patient:innen mit gleichzeitiger Lakrimation beim HICS verhielten sich jedoch wie die Daten von Hensel und Mages.

Vergleich der dopplersonographischen Daten vor und nach Antikörpergabe

Beim Vergleich der Werte aus beiden Messreihen, fällt auf, dass es in beiden Messungen zu einer Abnahme der MFV beim Vergleich der Werte von lauwarmem zu Eiswasser kommt. Jedoch ist im Vergleich der Werte für Eiswasser vor und nach Antikörpergabe eine Zunahme von 8,3% für die MFV und 107,8% für den RI (Werte von beiden Seiten, n=27) von der ersten Messung zur zweiten Messung zu verzeichnen. Die Differenz zeigt im Paar-t-Test jedoch einen p-Wert von über 0,05. Bei CGRP handelt es sich um einen starken Vasodilatator. Somit kommt es bei der Blockade seines Rezeptors zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses (Russell et al. 2014). Auf Basis dieses Sachverhalts kann eine Ursache für die minimale Zunahme der MFV und den starken Anstieg des RI die Wirkung des CGRP-Rezeptor-Antikörpers sein.

Bei der Betrachtung der Wertänderungen während des Auftretens von HICS im Vergleich zur Ruhephase vor und nach Antikörpergabe fällt auf, dass die Werte für relative Änderung der MFV um 38,9% abgenommen haben, während die des RI um 46,9% zugenommen haben. Diese Wertänderungen weisen ebenfalls keinen p-Wert von unter 0,05 auf. Mages et. al.

veranschaulichten mit ihren Daten, dass vor allem Patient:innen, bei denen ein HICS ausgelöst werden konnte, einen starken Anstieg der MFV und einen starken Abfall des RI hatten (Mages et al. 2017). In der vorliegenden Arbeit profitiert die Kopfschmerzkohorte von einer stärkeren Abnahme der MFV im Vergleich zur Gesamtpopulation. Dieses Resultat kann ein Hinweis sein, dass CGRP maßgeblich an der Blutflusserhöhung während einer HICS-Attacke beteiligt ist. Eine genauere Untersuchung der Population mit HICS und gleichzeitiger Lakrimation nach der Gabe von Erenumab zeigt eine Reduktion des Auftretens der Lakrimation um 100%, sowie eine Abnahme der MFV (um 348,4%), während die Gesamtpopulation einen Anstieg der MFV aufwies. Gleichzeitig steigt der RI bei der Population mit HICS und begleitender Lakrimation stärker an gegenüber der Gesamtpopulation (707,5% vs. 108%). Auf Basis der Daten erscheint naheliegend, dass das Auftreten einer Lakrimation einen Einfluss auf den zerebralen Blutfluss hat, sowie dass ein Ausbleiben der Lakrimation nach Gabe des Antikörpers ein Hinweis für die Wirkung von Erenumab sein könnte.

Abschließend lässt sich festhalten, dass es bei der zweiten Messung zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses im Vergleich zur ersten Messung gekommen war. Dieses Resultat ist am ehesten auf die verminderte Wirkung des Moleküls CGRP, beziehungsweise den Einsatz des CGRP-Rezeptor-Antikörper Erenumab, zurück zu führen. Zusätzlich scheint das Auftreten einer Lakrimation während der HICS Attacke ebenfalls Auswirkungen auf den zerebralen Blutfluss zu haben.

Einfluss von CGRP auf der Sauerstoffsättigung beim Trinken von Eiswasser

Beim Trinken von Eiswasser kam es im Vergleich zum Trinken von lauwarmem Wasser zu einer Zunahme der prozentualen Sauerstoffsättigung, die sich im Paar-t-Test mit einem p-Wert $> 0,05$ präsentierte. Dieses Phänomen lässt sich am ehesten mit dem Tauchreflex erklären. Der Tauchreflex stellt einen weiteren Einflussfaktor auf den zerebralen Blutfluss und die periphere Sauerstoffsättigung dar. Er ist durch eine physiologische Reaktion gekennzeichnet, welche bei Säugetieren auftritt, wenn diese mit dem Gesicht in Wasser eintauchen. Dadurch kommt es zur Auslösung einer Apnoe-Phase, einer Reflexbradykardie und einem erhöhten vaskulären peripheren Widerstand. Zweck des Reflexes ist es, den Sauerstoffverbrauch zu reduzieren (Godek & Freeman 2022). Zusätzlich postulierten AlSalahi et. al, dass es während der Auslösung des Tauchreflexes zur Erhöhung des zerebralen Blutflusses kommen kann (AlSalahi et al. 2020). In der Studie von Argacha et. al. konnte gezeigt werden, dass wenn eine Hypoxie und gleichzeitig eine trigeminale Kältestimulation auftreten, es zu einem Anstieg der Sauerstoffsättigung kommen kann. Währenddessen bleibt bei Normoxie und trigeminaler Kältestimulation die Sauerstoffsättigung konstant (Argacha et al. 2008). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von AlSalahi et. al., die postulierten, dass der

Tauchreflex eher durch die Hypoxie bedingt ist als durch die trigeminale Stimulation durch Kälte (AlSalahi et al. 2020).

In der vorliegenden Arbeit scheint eine Kälte-abhängige Hypoxie während des Trinkprozesses ausgelöst zu werden, da eine Veränderung der Sauerstoffsättigung nur bei Eiswasser, jedoch nicht bei lauwarmem Wasser, beobachtet wurde. Der Anstieg der Sauerstoffsättigung wurde von Argacha et. al. als eine Reaktion peripherer Chemorezeptoren auf trigeminale Kältestimulation gewertet (Argacha et al. 2008). Diese Hypothese würde die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen lauwarmem und eiskaltem Wasser erklären. Lauwarmes Wasser scheint keinen ausreichenden Reiz für den Trigeminus darzustellen.

Beim Vergleich der prozentualen Änderung der Sauerstoffsättigungen zwischen dem Trinken von lauwarmem und Eiswasser fällt auf, dass der p-Wert vor und nach Antikörpergabe einen Wert von unter 0,05 annimmt. Dies ist als ein Hinweis für das Vorliegen des Tauchreflexes zu werten. Werden nur die Veränderungen der Sauerstoffsättigungen beim Trinken von Eiswasser vor und nach Antikörpergabe betrachtet, kann zwar ein Unterschied im Mittelwert der prozentualen Änderung der Sauerstoffsättigung gesehen werden, welcher jedoch einen p-Wert von über 0,05 hat. Dieses Ergebnis kann darauf hindeuten, dass CGRP keinen Einfluss auf die Veränderungen, welche sich durch den Tauchreflex ergeben, hat.

Die genaue Ursache für die Zunahme der Sauerstoffsättigung beim Trinken von Eiswasser kann nicht abschließend gefunden werden. Für die Überprüfung der Hypothese, dass sie auf den Tauchreflex zurück zu führen ist, werden weitere confirmatorische Studien benötigt, welche sich tiefergehend mit dem Thema auseinandersetzen.

5.4 Einordnung der Ergebnisse

Die Rolle von CGRP

Der Einfluss von CGRP auf nervale Strukturen im Kopfbereich stellt sich als sehr komplex dar. Lassen et. al. infundierten CGRP intravenös bei Migränepatient:innen im Rahmen einer Studie. Dabei zeigte sich, neben der Auslösung von Migräneattacken, dass bei allen Patient:innen zudem facial Flushing (Erröten im Bereich des Gesichtes) auslösbar war (Lassen et al. 2002). Es handelt sich laut ICHD-3 bei facial Flushing um ein trigemino-autonomes Begleitsymptom (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). 2010 wurde durch Hansen et. al eine ähnliche Studie durchgeführt. Die Patient:innen erhielten ebenfalls Infusionen mit CGRP. Bei dieser Studie wurden Migränepatient:innen und gesunden Kontrollen untersucht. Bei 12 von 14 Migränepatient:innen konnten Migräne-ähnliche Attacken und bei 8 von 12 Patient:innen Flushing-Symptome als trigemino-autonome Symptome getriggert werden (Hansen

et al. 2010). Diese beiden Studien postulieren, dass eine Auslösung von trigemino-autonomen Symptomen durch die Applikation von CGRP möglich ist.

Ein Zusammenhang zwischen dem Nervus Trigeminus, CGRP und primären Kopfschmerzen wird auch bei Edvinsson et. al. 2017 postuliert. Das Ganglion des Nervus Trigeminus stellt einen maßgeblichen Einflussfaktor auf primäre Kopfschmerzen dar, da es dort zur Bildung und Expression von CGRP und dessen Rezeptor kommt. Dies geschieht vor allem in Neuronen, welche C- bzw. A-Fasern bilden und an der Schmerzentstehung und -weiterleitung beteiligt sind (Edvinsson 2017). Iyengar et al. stellten 2019 die These auf, dass der Trigeminus das Bindeglied zwischen peripheren und zentralen Nervensystem darstellt und sich damit die Wirksamkeit von bestimmten Medikamenten und der Effekt der zentralen Sensibilisierung erklären lassen (Iyengar et al. 2019).

Die Verschaltungen, denen der Einfluss von CGRP auf die trigemino-autonomen Symptome zugrunde liegen, wurden bereits 2003 durch Yarnitsky et. al. untersucht. Die Ergebnisse von Yarnitsky et. al. legen nahe, dass es eine Verbindung zwischen den trigeminalen Kernen im Hirnstamm und den peripheren parasymphatischen Ganglien gibt. Sie zeigen, dass die parasymphatische Aktivierung zum Migräneschmerz durch Aktivierung und Sensibilisierung von intrakraniellen Nozizeptoren beiträgt, was durch die Sensibilisierung der zentralen nozizeptiven Neurone im spinalen Trigeminskern zu einer Allodynie führt (Yarnitsky et al. 2003).

Die Arbeitsgruppe um Barbanti publizierte Daten zu Patient:innen mit Migräne und unilateralen autonomen Symptomen. Diese Population sprach besser auf Medikamente an, die am trigeminalen System ansetzten (z.B. Triptane, Botox) als Patient:innen mit klassischer Migräne. Patient:innen mit unilateralen autonomen Symptomen hatten häufiger Prodromi, längere Schmerzen, häufig Photophobie und Allodynie, sodass auch von einer Verschaltung parasymphatische Ganglien mit trigeminalen Kernen ausgegangen wurde. Barbanti et. al. folgerten daraus, dass bei Auftreten von trigemino-autonomen Symptomen, eine Involvierung des peripheren und zentralen Trigeminiussystems erfolgt (Barbanti et al. 2012; Barbanti & Egeo 2015; Barbanti et al. 2016).

Binfalah et. al. beschrieben 2018, dass sich die Blockade des Ganglion Sphenopalatinum mit Lidocain effektiv zur Therapie der akuten Migräneattacke zeigt. Es handelt sich dabei um ein etabliertes Konzept zur Behandlung von Kopfschmerzarten, welche mit einer starken parasymphatischen Aktivierung einhergehen (Migräne, Clusterkopfschmerz etc.). Durch die Injektion kommt es nicht nur zur Reduktion der Begleitsymptome, sondern auch zur Reduktion des Kopfschmerzes, was ebenfalls für eine Verschaltung von N. Trigeminus und parasymphatischen Ganglien spricht (Binfalah et al. 2018).

Zu den genauen Wirkmechanismen von CGRP an den Schmerzrezeptoren führten zunächst Belmonte et. al. 2009 und dann Dux et. al. 2020 Untersuchungen zu Schmerzrezeptoren und

Signalwegen von Kälte und Wärme durch. Dabei zeigte sich, dass schmerzhafte Kälteempfindung v.a. über TRPA 1 Rezeptoren (auch TREK-1, TRAAK, TRPM8) vermittelt wird. Diese Art von Rezeptoren kommt v.a. in trigeminalen Neuronen vor. Als Reaktion auf den Kältestimulus kommt es zur Ausschüttung von CGRP und Substanz P, was zur Auslösung eines Schmerzes führt. Diese Rezeptoren haben eine sehr niedrige Reizschwelle. Daraus resultierte die Folgerung, dass CGRP an Entstehung von Kälte-induzierten Schmerzen im gesamten Kopfbereich (Zahnschmerz und HICS) beteiligt ist (Belmonte et al. 2009; Dux et al. 2020).

Ein zweiter Aspekt, welcher häufiger diskutiert wird, ist die Wirkung von CGRP auf Gefäße. Bei CGRP handelt es sich um einen starken Vasodilatator (Russell et al. 2014). Hensel et. al. veröffentlichten 2019 die Ergebnisse, dass es nicht nur während des Auftretens des HICS, sondern auch beim Trinken von Eiswasser ohne die Auslösung eines HICS, zur Erhöhung des zerebralen Blutflusses kommt (Hensel et al. 2019). AlSalahi et. al. beschreiben ebenfalls einen Anstieg des zerebralen Blutflusses beim Kontakt des Kopfes mit kaltem Wasser aufgrund einer Apnoe durch den Tauchreflex (AlSalahi et al. 2020).

In dem zuvor aufgeführten Forschungshintergrund werden verschiedene Aspekte hervorgehoben. Einerseits wird beleuchtet, dass von einem Einfluss von CGRP auf den Nervus Trigemimus ausgegangen werden muss, und, dass es mit hoher Wahrscheinlichkeit Verbindungen zwischen dem Nervus Trigemimus und den parasympathischen Ganglien gibt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, welche eine Reduktion der trigemino-autonomen Begleitsymptome des HICS nach der Applikation des Antikörpers Erenumab zeigen konnten, lassen sich durch das Vorliegen von diesen Interaktionen erklären.

Andererseits wird die Wirkweise von CGRP veranschaulicht und wie es zur Ausschüttung des Moleküls kommt. Anders als durch AlSalahi et. al. vermutet, ist der Anstieg des zerebralen Blutflusses nach dem Trinken von Eiswasser nicht auf die Apnoe, welche beim Tauchreflex ausgelöst wird, zurück zu führen, sondern wahrscheinlich durch das Molekül CGRP bedingt, welches aufgrund des Kältereizes durch die trigeminale Neurone freigesetzt wird (AlSalahi et al. 2020). Diese Hypothese wird dadurch verdeutlicht, dass es in der zweiten Messung nach Blockade der CGRP-Rezeptoren zur Reduktion des Blutflusses im Vergleich zur Kontrollmessung gekommen ist. Währenddessen zeigte sich der Tauchreflex, anhand der prozentualen Änderung der Sauerstoffsättigung gemessen, weiterhin konstant auslösbar.

Der Einfluss von CGRP auf andere primäre Kopfschmerzarten außer der Migräne wurde bisher noch nicht untersucht. Die Studienergebnisse der vorliegenden Arbeit veranschaulichen jedoch, dass durch die Blockade des CGRP-Rezeptors mittels Erenumab das Auftreten trigeminoautonomer Begleitsymptome wie z.B. die Lakrimation maßgeblich beeinflusst werden können. Die Resultate der vorliegenden Arbeit könnten darauf hinweisen, dass CGRP nicht nur

für das Auftreten der trigemino-autonomen Begleitsymptome und der Erhöhung des zerebralen Blutflusses zuständig ist, sondern auch maßgeblich zur Entstehung des Kälte-induzierten Kopfschmerzes beiträgt.

Pathogenese des Kälte-induzierter Kopfschmerzes

Es ist davon auszugehen, dass dem HICS eine multifaktorielle Pathogenese zugrunde liegt. 1992 beobachteten Bird et. al. das Auftreten von bilateralen oder occipitalen Schmerzen, welches von den Autoren für occipito-frontale Muskelspasmen als einen möglichen Pathomechanismus für den HICS gewertet wurde (Bird et al. 1992). 2001 stellte Mattsson aufgrund der Korrelation zwischen aktiver Migräne und dem Auftreten von HICS die These auf, dass Aktivierungsprozesse bzw. Disinhibition in schmerzverarbeitenden Hirnregionen mit dem Auftreten von HICS einhergehen (Mattsson 2001). 2017 schlossen Mages et al. aufgrund der klinischen Charakteristika, eines anterioren Kopfschmerzes, der zeitnah nach dem Kältestimulus auftritt, von kurzer Dauer ist, teilweise mit einem Zahnschmerz und dem Auftreten einer Lakrimation korreliert ist, auf die Involvement des Nervus trigeminus in die Pathogenese des HICS (Mages et al. 2017).

In der aktuellen ICHD-3 ist nur der Auslösungsmechanismus (Kältereiz) und die Dauer des Kopfschmerzes als ‚wenige Minuten‘ beschrieben. Informationen zur Latenz, Schmerzstärke, Verlauf, Pathogenese etc. enthält die Definition nicht (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Büscheleb diskutierte in ihrer Arbeit bereits den Sachverhalt, dass verschiedene Arten des HICS mit unterschiedlichen klinischen Charakteristika und ggf. auch unterschiedlichen Pathomechanismen auftreten können (Büschleb 2022). 2019 standen zwei Hypothesen zur Entstehung des HICS im Vordergrund. Einerseits wurde bei Chebini und Dilli diskutiert, ob lokale und cerebrale Gefäßveränderungen für die Schmerzentwicklung verantwortlich sind und andererseits, ob es zur direkten Reizung von KälteRezeptoren kommt (Chebini & Dilli 2019). Hensel et. al stützten diese Hypothesen, indem sie die Veränderung des Blutflusses in den zerebralen Arterien als möglichen Pathomechanismus präsentierten. Sie zeigten in ihrer Arbeit, dass Patient:innen, bei denen ein HICS ausgelöst werden konnte, eine höhere MFV hatten als Patient:innen, bei denen kein HICS auftrat. Beim gleichzeitigen Auftreten einer Lakrimation kam es zu einem noch höheren MFV-Anstieg (Hensel et al. 2019). Währenddessen veranschaulichten Dux et. al., dass die Nozizeptor Aktivierung in die periphere und zentrale Sensibilisierung des Trigemini involviert ist und es deshalb eine Bedeutung für die Entstehung primärer Kopfschmerzen hat (Dux et al. 2020).

Zusammenfassend weisen die oben aufgeführten Daten auf zwei Hypothesen zur Entstehung des HICS hin: Die Beteiligung trigemino-autonomer Reflexbögen in Kombination mit

vasodilatierenden Substanzen und die über Nozizeptoren initiierte periphere und zentrale Sensibilisierung und Verschaltung über trigeminale Kerne.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, Reduktion der Prävalenz des HICS, des cerebralen Blutflusses und der trigemino-autonomen Begleitsymptome, stützen diese Hypothesen, da sie daraufhin deuten, dass CGRP einen Einfluss auf die lokale Vasomotorik und auf die trigeminalen Rezeptoren zu haben scheint und somit über eine komplexe Kaskade pathophysiologischer Vorgänge maßgeblich zur Induktion des HICS beiträgt.

Migräne und Kälte-induzierter Kopfschmerz

Bei HICS handelt es sich um eine weit verbreitete Entität, die im Vergleich zu gesunden Kontrollen und zu Patient:innen mit anderen primären Kopfschmerzarten signifikant häufiger bei Migränepatient:innen auftritt (Raskin & Knittle 1976; Fuh et al. 2003; Drummond & Granston 2005; Oliveira & Valença 2012; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Gegensätzlich dazu zeigten Bird et. al 1992, dass Migränepatient:innen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine geringere Prävalenz von Kälte-induziertem Kopf- und Zahnschmerz hatten (Bird et al. 1992). Mattsson beschreibt hingegen eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Gesunden, dass bei Migränepatient:innen ein HICS ausgelöst werden kann (Mattsson 2001). Grund für die unterschiedlichen Resultate der Studien stellen wahrscheinlich die verschiedenen Arten von Stimuli und unterschiedlichen Altersklassen, die untersucht wurden, dar (Chebini & Dilli 2019). Wie bei der Migräne scheint bei dem Auftreten des Kälte-induzierten Kopfschmerzes eine genetische Komponente vorzuliegen (Tommaso et al. 2014; Zierz et al. 2016; Chebini & Dilli 2019). Im Gegensatz zur Migräne, tritt der HICS bei Migränepatient:innen bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf (Oliveira & Valença 2012).

Nur die aktive Migräne stellt einen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten von Kälteinduziertem Kopfschmerz dar. Währenddessen konnte keine Korrelation zwischen einer inaktiven Migräne und dem Auftreten von HICS gefunden werden (Mattsson 2001). Migränepatient:innen gaben eine stärkere Intensität des ausgelösten HICS im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen an (Fuh et al. 2003; Drummond & Granston 2005). Der HICS bei Migränepatient wurde meist begleitet von gastrointestinalen Störungen und fokal-neurologischen Symptomen. Die Prävalenz des HICS stieg proportional zur Anzahl der Migränesymptome (Drummond & Lance 1984; Fuh et al. 2003; Drummond & Granston 2005). Weiterhin kann es bei Migränepatient:innen zur Lateralisation auf die Seite kommen, auf der normalerweise der Migräneschmerz auftritt (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Weiterhin konnte festgestellt werden, dass das Auftreten von

Begleitsymptomen während des HICS, wie die konjunktivale Injektion, Sensibilitätsausfällen im Gesicht und Sehen von Lichtblitzen, signifikant höher bei Patient:innen war, die an gaben auch unter einer primären Kopfschmerzform wie z.B. Migräne oder Kopfschmerz vom Spannungstyp zu leiden (SchulzEhlbeck 2018).

Bei Untersuchung der vaskulären Hypothese der Migräne fiel auf, dass die mittlere Strömungsgeschwindigkeit der zerebralen Arterien bei Migränepatient:innen erhöht ist im Vergleich zu gesunden Kontrollen und es zum Auftreten von Vasospasmen kam. Die transkraniellen Dopplersonographie erwies sich hierbei als geeignet für die Darstellung und Beurteilung vaskulärer Ereignisse wie Erhöhung der mittleren Flussgeschwindigkeit oder Vasospasmen (Alpaidze & Beridze 2014). Ein ähnliches Phänomen konnte bei der dopplersonographischen Untersuchung des Kälte-induzierten Kopfschmerzes beobachtet werden: Patient:innen mit HICS hatten einen starken Anstieg des zerebralen Blutflusses (Hensel et al. 2019), sodass man davon ausgehen kann, dass bei beiden Entitäten eine gestörte Regulation der Vasomotorik ein Rolle spielt.

Abschließend lässt sich resümieren, dass es einen Zusammenhang zwischen beiden Entitäten gibt. Verschiedenste Studien veranschaulichten, dass vor allem Migränepatient:innen von dem Auftreten des Kälte-induzierten Kopfschmerzes betroffen sind. Zudem offenbarte sich, dass die Prävalenz und die klinische Charakteristik des Kälte-induzierten Kopfschmerzes von der Klinik und Aktivität der Migräne der Patient:innen abzuhängen scheinen. Weiterhin gab es Hinweise auf das Vorliegen einer gestörten zerebralen Vasomotorik bei beiden Entitäten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen nun, dass Patienten mit einem klinischen Ansprechen der Migräne auf Erenumab (Reduktion der MMD um 50%), eine stärkere Reduktion des Auftretens von HICS hatten im Vergleich zur restlichen Population mit provozierten HICS. Dieses Resultat könnte ebenfalls dafürsprechen, dass einerseits aktive Migräne mit aktivem HICS einher geht und somit bei Reduktion der Migräneaktivität, auch die Auslösung von HICS reduziert wird. Andererseits könnte es ein Hinweis dafür sein, dass beide Entitäten durch das Molekül CGRP beeinflusst werden.

5.5 Ausblick

Die in der vorliegenden Studie gefundenen Zusammenhänge zwischen der klinischen Charakteristik, der Veränderung der zerebralen Vasomotorik und der Gabe des Antikörpers Erenumab, bzw. dem klinischen Ansprechen der Migräne auf Erenumab, geben wichtige Hinweise auf eine Rolle von CGRP in der Pathophysiologie von HICS und seiner

trigeminoautonomen Begleitsymptome. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass die Fallzahl dieser Studie aufgrund verschiedener Faktoren (s. 5.10 Limitationen) reduziert war. Im nächsten Schritt steht nun eine Objektivierung der gefundenen Zusammenhänge mittels größer angelegter konfirmatorischer Studien an, um zu zeigen, ob die Reduktion der Prävalenz wirklich auf die Blockade des CGRP-Rezeptors durch den monoklonalen Antikörper Erenumab zurück zu führen ist. Für eine konfirmatorische Studie mit einem alpha-Fehler von 5% und einer Power von 80% würde man nach dem Fallzahlrechner von Rosner 272 Patient:innen für eine zweimalige Messung benötigen (Rosner 2011).

Weitere wegweisende Ergebnisse der vorliegenden Studie legen dar, dass CGRP möglicherweise in die Verschaltung des Nervus trigeminus und des Parasympathikus involviert ist. Diesbezüglich sollten weiterführenden Studien zur Erforschung der genauen Verbindungen durchgeführt werden.

In der aktuellen ICHD-3 ist nur der Auslösungsmechanismus (Kältereiz) und die Dauer des Kopfschmerzes als ‚wenige Minuten‘ beschrieben. Informationen zur Latenz, Schmerzstärke, Verlauf, Pathogenese etc. enthält die Definition des HICS nicht (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). In der Arbeit von Büschleeb, sowie in der vorliegenden Arbeit, ergeben sich Hinweise für das Vorliegen verschiedener Arten von HICS (Büschleeb 2022). Es besteht die Notwendigkeit, die verschiedenen Arten von HICS anhand ihrer Eigenschaften genauer zu klassifizieren und getrennt zu untersuchen. Neben der einen Versuchsperson, die in der vorliegenden Arbeit ein zweizeitiges Kopfschmerzereignis angegeben hat, auch F-HICS genannt, zeigten Patient:innen mit einem HICS mit einer Schmerzstärke von NRS $>5/10$, einer Dauer $>30s$ oder dem Auftreten eines zweimaligen Kopfschmerzes kaum bis gar keine Änderung der klinischen Charakteristik des HICS im Vergleich vor und nach der Gabe des CGRP-Rezeptor-Antikörpers. Es besteht die Möglichkeit, dass das Molekül CGRP bei anderen Formen des HICS, welche durch eine längere Dauer, mehrzeitigen Auftreten oder einer stärkeren Schmerzintensität verbunden sind, keinen Einfluss auf die Auslösung hat. Es gibt es wahrscheinlich andere Auslösersubstanzen, welche bei diesen Formen eine vorherrschende Rolle spielen. Eine Durchführung von größer angelegten Studien und danach die Aktualisierung der ICHD-3 wären wegweisend für die genaue Einordnung des Kopfschmerzes.

In der Studie von Raskin und Knittle lag die Prävalenz des HICS bei 93% bei Migränepatient:innen. Es wurde die These formuliert, dass der HICS nicht nur als diagnostisches Instrument zur Diagnose einer Migräne genutzt werden kann, sondern dass er auch ein Modell für die Migräne darstellt, da beides mit einer veränderten Sensorik einher geht (Raskin & Knittle 1976). Die bereits 1976 formulierte These durch Raskin und Knittle zeigt, dass die Erforschung des HICS ein Meilenstein in der Migränerforschung darstellen könnte. Bei ähnlicher

Pathophysiologie könnten sich mit dem HICS als Modell für die Migräne bestimmte Aspekte der klinischen Forschung vereinfachen lassen (Rekrutierung von Patient:innen, Reduktion der Schmerzintensität und –dauer, etc.).

5.6 Limitationen

Bei Einordnung und Interpretation der Studienergebnisse müssen die Limitationen der Studie mitbetrachtet werden. Dazu zählt, dass kein multizentrisches Studiendesign gewählt wurde, sondern die Rekrutierung nur über die universitäre Kopf- und Gesichtsschmerzambulanz Halle erfolgte. Die Übertragung der Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung ist durch diesen Umstand nur eingeschränkt möglich.

Bei allen Teilnehmenden der vorliegenden Studie wurde durch das ärztliche Personal der Gesichts- und Kopfschmerzambulanz der Uniklinik Halle die Diagnose einer chronischen Migräne gestellt. Die Diagnose chronische Migräne mit über 15 Kopfschmerztagen pro Monat führte dazu, dass es bei einigen möglichen Patient:innen zum Ausschluss von der Studie kam, aufgrund dessen, dass sie am Untersuchungstag Kopfschmerzen angaben. Weiterhin handelt es sich bei der vorliegenden Studie um eine Schmerzstudie, bei der die Möglichkeit besteht, dass bei den Patient:innen ein Kopfschmerz ausgelöst wird. Dieser Sachverhalt könnte weitere Patient:innen von der Teilnahme bei dieser Untersuchung abgehalten haben.

Vor Beginn der Studie erfolgte aufgrund der geringen Populationsgröße, (Prävalenz chronische Migräne 1,4-2,2% (Natoli et al. 2010; Burch et al. 2019)) keine Fallzahlschätzung und der Entschluss zu einer explorativen Studie, wodurch die Studienergebnisse als Tendenzen gewertet werden können. Die im Nachhinein durchgeführte Post-hoc-Poweranalyse zeigte, dass 272 Patient:innen benötigt würden, um den wahren Effekt von Erenumab auf die Prävalenz des HICS abschätzen zu können. Außerdem kam es zum vorzeitigen Studienabbruch, da es zum Ausbruch der Covid19-Pandemie kam und somit keine Patient:innen mehr rekrutiert werden konnten. Zusätzlich wurden während des Studienzeitraumes verschiedene neue CGRP-Antikörper zur klinischen Anwendung zugelassen, sodass einige Patient:innen der Kopfschmerzsprechstunde auf andere Antikörper als Erenumab eingestellt wurden (z.B. Galcanezumab). Die neu zugelassenen Antikörper haben einen anderen Wirkmechanismus als Erenumab, weshalb diese Patient:innen für eine Studienteilnahme ausschieden.

Es nahmen überwiegend weibliche Teilnehmende an der Studie teil. Zwar ist auch der Anteil an Patient:innen mit chronischer Migräne überwiegend weiblich, jedoch sind Männer unterrepräsentiert. Weiterhin kam es zu einem loss-to-follow-up, wodurch die Männerquote und die gesamte Studienpopulation sich um eine Versuchsperson verringerte, da nur die Daten von Patient:innen ausgewertet werden konnten, von denen Werte aus beiden Messungen vorlagen. Das verwendete Eiswasser wurde nicht standardmäßig auf seine Temperatur geprüft, somit

können geringe graduelle Unterschiede der Temperatur bestanden haben (Temperaturrange 04°C). Eine mögliche Beeinflussung der Prävalenz und der klinischen Charakteristik des HICS durch Temperaturunterschiede kann hierbei nicht ausgeschlossen werden.

Ein weiterer limitierender Faktor stellte der verwendete Fragebogen dar. Der Fragebogen war durch die Vorgängerstudie von Büschleb auf Grundlage des Fragebogens von Mages et. al. konzipiert worden (Mages et al. 2017; Büschleb 2022). Der Fragebogen besteht aus einer Vielzahl von Fragen mit unterschiedlichen Antwortmodalitäten. Beispielsweise gab es Fragen mit Lücken oder Fragen, bei denen eine Mehrfachantwort möglich war. Teilweise wurden Umstände abgefragt, welche einen längeren Zeitraum zurück lagen. Ähnlich wie bei Büschleb führten diese Faktoren dazu, dass Patient:innen manche Fragen vergaßen auszufüllen oder ungenaue Angaben machten, was ebenfalls die Ergebnisse beeinflussen kann. Es besteht die Möglichkeit der Verzerrung der Studienergebnisse aufgrund der Verwendung eines nicht standardisierten Fragebogens.

Außerdem gehören zur Betrachtung der Limitationen die Messfehler der Geräte, die verwendet wurden.

Faktoren, welche die dopplersonographischen Messungen zusätzlich beeinflusst haben, werden im Folgenden aufgeführt. Durch eine Zunahme der Schädeldicke im Alter, insbesondere bei Frauen, kann es zu einer eingeschränkten dopplersonographischen Untersuchbarkeit kommen. Häufig kann die ACM nur einseitig dargestellt werden (Widder & Hamann 2018). Eine weitere Einschränkung war, dass mehrere Patient:innen Nebendiagnosen hatten, welche die Darstellung des temporalen Schallfensters erschwerten (z.B. Zustand nach offenen SHT), beziehungsweise nur eine Seite untersucht werden konnte. Beispielsweise führte der Druck der Dopplersonden auf der einen Kopfseite bei einer Versuchsperson zur Auslösung einer Trigeminusneuralgieattacke.

6. Zusammenfassung

Aktuell gibt es viele Studien, welche den Zusammenhang zwischen dem Kälte-induzierten Kopfschmerz und der Migräne untersuchen. Diese Studien sind jedoch auf klinische Charakteristika wie z. B. Auftreten beider Schmerzarten auf der gleichen Seite, erhöhte Prävalenz des HICS bei Migränepatient:innen und ähnliches ausgelegt (Fuh et al. 2003; Drummond & Granston 2005; Oliveira & Valença 2012; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018). Ein Vergleich der pathophysiologischen Vorgänge beider Entitäten mittels des Einsatzes eines CGRP-Antikörpers wurde bisher noch nicht durchgeführt. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Hypothesen-generierende Studie, welche Hinweise geben soll, ob das Molekül CGRP eine Rolle in der Pathogenese des Kälte-induzierten Kopfschmerzes spielen könnte.

Es erfolgte die Untersuchung von 17 Patient:innen mit chronischer Migräne, die eine Therapie mittels des Antikörpers Erenumab, welcher gegen den CGRP-Rezeptor gerichtet ist, erhielten. Mittels des Trinkens von Eiswasser sollte bei den Patient:innen ein Kälte-induzierter Kopfschmerz provoziert werde. Währenddessen erfolgte die Aufzeichnung der Vitalparameter und des dopplersonographischen Verlaufs der ACM. Zusätzlich wurden alle Patient:innen bezüglich des Auftretens und der klinischen Charakteristik eines Kälte-induzierten Kopfschmerzes befragt. Die Untersuchung erfolgte zweimalig, zunächst vor Erstapplikation des Antikörpers und dann ca. vier Wochen danach.

Es stellte sich v.a. eine Reduktion der Prävalenz des HICS (ARR: 11,8%, KI 95%: 5,2% - 26,5%) und der trigemino-autonomen Begleitsymptome dar. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich eine noch größere Prävalenzabnahme bei klinischem Ansprechen der Migräne auf Erenumab (ARR: 46,7%, KI 95%: 29,4% - 74,1%). Dopplersonographisch ließ sich bei allen Patient:innen eine Abnahme des zerebralen Blutflusses nachweisen (RI: + 108%). Patient:innen, bei denen ein HICS auftrat, profitierten von einer stärkeren Abnahme der MFV nach Erenumab-Gabe im Vergleich zur Gesamtpopulation.

Die Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, dass das Molekül CGRP maßgeblich an der Entstehung des HICS beteiligt ist. Weiterhin lassen die Daten darauf schließen, dass CGRP den Blutfluss während der HICS-Attacke beeinflusst.

Genaue Kausalitätsaussagen können aufgrund der geringen Fallzahl und des Studiendesigns als explorative Studie nicht getroffen werden. Zur Bestätigung der Existenz eines kausalen Zusammenhangs zwischen CGRP und dem Auftreten des Kälte-induzierten Kopfschmerzes bedarf es größer angelegter Studien.

7. Literaturverzeichnis

- Alpaidze, M., Beridze, M. (2014): Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and migraine: Sonography study disorders. *Georgian Medical News* 228, 28–36.
- AlSalahi, S.E., Braz, I.D., Ahmed, A., Junejo, R.T., Fisher, J.P. (2020): Human cerebrovascular responses to diving are not related to facial cooling. *Experimental Physiology* 105, 940–949.
- Argacha, J.F., Xhaët, O., Gujic, M., Boeck, G. de, Dreyfuss, C., Lamotte, M., Adamopoulos, D., van de Borne, P. (2008): Facial cooling and peripheral chemoreflex mechanisms in humans. *Acta physiologica (Oxford, England)* 194, 161–170.
- Barbanti, P., Aurilia, C., Dall'Armi, V., Egeo, G., Fofi, L., Bonassi, S. (2016): The phenotype of migraine with unilateral cranial autonomic symptoms documents increased peripheral and central trigeminal sensitization. A case series of 757 patients. *Cephalalgia: an International Journal of Headache* 36, 1334–1340.
- Barbanti, P., Aurilia, C., Fofi, L., Egeo, G., Ferroni, P. (2017): The role of anti-CGRP antibodies in the pathophysiology of primary headaches. *Neurological Sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 38, 31–35.
- Barbanti, P., Egeo, G. (2015): Pharmacological trials in migraine: it's time to reappraise where the headache is and what the pain is like. *Headache* 55, 439–441.
- Barbanti, P., Egeo, G., Aurilia, C., Altamura, C., d'Onofrio, F., Finocchi, C., Albanese, M., Aguggia, M., Rao, R., Zucco, M., Frediani, F., Filippi, M., Messina, R., Cevoli, S., Carnevale, A., Fiorentini, G., Messina, S., Bono, F., Torelli, P., Proietti, S., Bonassi, S., Vernieri, F. (2022): Predictors of response to anti-CGRP monoclonal antibodies: a 24-week, multicenter, prospective study on 864 migraine patients. *The Journal of Headache and Pain* 23, 138.
- Barbanti, P., Fofi, L., Dall'Armi, V., Aurilia, C., Egeo, G., Vanacore, N., Bonassi, S. (2012): Rizatriptan in migraineurs with unilateral cranial autonomic symptoms: a double-blind trial. *The Journal of Headache and Pain* 13, 407–414.
- Belmonte, C., Brock, J.A., Viana, F. (2009): Converting cold into pain. *Exp Brain Res* 196, 13–30.
- Binfalah, M., Alghawi, E., Shosha, E., Alhilly, A., Bakhiet, M. (2018): Sphenopalatine Ganglion Block for the Treatment of Acute Migraine Headache. *Pain Research and Treatment* 2018, 2516953.
- Bird, N., MacGregor, A., Wilkinson, M.I.R. (1992): Ice Cream Headache - Site, Duration, and Relationship to Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 32, 35–38.
- Burch, R.C., Buse, D.C., Lipton, R.B. (2019): Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurologic Clinics* 37, 631–649.

- Büschleb, M. (2022): Klinische Charakterisierung des Eiscremekopfschmerzes bei Migränapatienten im Rahmen einer experimentellen Provokation durch Einnahme von Eiswürfeln und Eiswasser. Hochschulschrift. Halle-Wittenberg.
- Castrillo Sanz, A., Morollón Sánchez-Mateos, N., Simonet Hernández, C., Fernández Rodríguez, B., Cerdán Santacruz, D., Mendoza Rodríguez, A., Rodríguez Sanz, M.F., Taberero García, C., Guerrero Becerra, P., Ferrero Ros, M., Duate García-Luis, J. (2018): Experiencia con toxina botulínica en la migraña crónica. *Neurología (Barcelona, Spain)* 33, 499–504.
- Chebini, A., Dilli, E. (2019): Cold Stimulus Headache. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 19, 46.
- Coppola, G., Vandenheede, M., Di Clemente, L., Ambrosini, A., Fumal, A., Pasqua, V. de, Schoenen, J. (2005): Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamocortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain*, 98–103.
- Diener, H.-C., Förderreuther, S., Gaul, C., Giese, F., Hamann, T., Holle-Lee, D., Jürgens, T.P., Kamm, K., Kraya, T., Lampl, C., May, A., Reuter, U., Scheffler, A., Tfelt-Hansen, P. (2020): Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor: Addition to the S1 guideline: Therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society. *Neurological Research and Practice* 2, 11.
- Diener, H.-C., Förderreuther S, Kropp P & et al. (2022): Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. URL: <https://dgn.org/leitlinie/214> (Aufruf am 20.12.2022).
- Diener, H.-C., Gaul C. & Kropp P. et al. (2018): Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. S1-Leitlinie. URL: https://dgn.org/wpcontent/uploads/2013/01/030057_LL_Addendum_Migr%C3%A4ne_2019_aktualisiert2.pdf (Aufruf am 05.05.2019).
- Diener, H.-C., May A & et al. (2019): Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor. Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne,. URL: www.dgn.org/leitlinien (Aufruf am 18.05.2021).
- DMKG (2020): Informationen der DMKG zur Zulassung des ersten monoklonalen Antikörpers zur Migräneprophylaxe.URL: http://www.dmkg.de/files/dmkg.de/aktuelles/DMKG_Info%20zu (Aufruf am 02.04.2020)
- Drummond, P.D., Granston, A. (2005): Painful stimulation of the temple induces nausea, headache and extracranial vasodilation in migraine sufferers. *Cephalgia: an International Journal of Headache* 25, 16–22.
- Drummond, P.D., Lance, J.W. (1984): Neurovascular disturbances in headache patients.

- Clinical and Experimental Neurology 20, 93–99.
- Duschek, S., Hellmann, N., Merzoug, K., Reyes del Paso, G.A., Werner, N.S. (2012): Cerebral blood flow dynamics during pain processing investigated by functional transcranial Doppler sonography. *Pain Medicine (Malden, Mass.)* 13, 419–426.
- Dux, M., Rosta, J., Messlinger, K. (2020): TRP Channels in the Focus of Trigeminal Nociceptor Sensitization Contributing to Primary Headaches. *International Journal of Molecular Sciences* 21.
- Edvinsson, L. (2015): CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *British Journal of Clinical Pharmacology* 80, 193–199.
- Edvinsson, L. (2017): The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache* 57 Suppl 2, 47–55.
- Edvinsson, L. (2019): Handbook of experimental pharmacology. Role of CGRP in Migraine 255, 121–130.
- Edvinsson, L., Tfelt-Hansen, P. (2008): The blood-brain barrier in migraine treatment. *Cephalalgia: an International Journal of Headache* 28, 1245–1258.
- European Medicines Agency (2019): Ajovy. fremanezumab. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>. (Aufruf am 19.02.2023)
- European Medicines Agency (2022): Vyepti. eptinezumab. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/vyepti>. (Aufruf am 19.02.2023)
- Fuh, J.-L., Wang, S.-J., Lu, S.-R., Juang, K.-D. (2003): Ice-cream headache--a large survey of 8359 adolescents. *Cephalalgia: an International Journal of Headache* 23, 977–981.
- Garg, S., Vij, M., Edward, N., Vij, B. (2020): Erenumab: A novel calcitonin gene-related peptide receptor antagonist developed specifically for migraine prevention. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology* 36, 104–109.
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016): Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet (London, England)* 388, 1545–1602.
- Goadsby, P.J., Holland, P.R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., Akerman, S. (2017a): Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological Reviews* 97, 553–622.
- Goadsby, P.J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J.H., Zhang, F., Sapra, S., Picard, H., Mikol, D.D., Lenz, R.A. (2017b): A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *The New England Journal of Medicine* 377, 2123–2132.
- Goadsby, P.J., Sprenger, T. (2010): Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *The Lancet Neurology* 9, 285–298.

- Godek, D., Freeman, A.M. (2022): StatPearls. Physiology, Diving Reflex. Treasure Island (FL).
- Hansen, J.M., Hauge, A.W., Olesen, J., Ashina, M. (2010): Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia: an International Journal of Headache* 30, 1179–1186.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia: an International Journal of Headache* 38, 1–211.
- Hemmerich, W. (2022): StatistikGuru: Chi-Quadrat-Test mit Zellhäufigkeiten unter 5 berechnen. URL: <https://statistikguru.de/rechner/chi-quadrat-test.html> (Aufruf am 26.11.2022).
- Hensel, O. (2018): Sonographische Charakterisierung der zerebralen Hämodynamik bei Patienten mit Verschluss der Arteria carotis interna. *Hochschulschrift*. Halle-Wittenberg.
- Hensel, O., Burow, P., Mages, S., Wienke, A., Kraya, T., Zierz, S. (2019): Increased Blood Flow Velocity in Middle Cerebral Artery and Headache Upon Ingestion of Ice Water. *Frontiers in Neurology* 10, 677.
- Ho, T.W., Ferrari, M.D., Dodick, D.W., Galet, V., Kost, J., Fan, X., Leibensperger, H., Froman, S., Assaid, C., Lines, C., Koppen, H., Winner, P.K. (2008): Efficacy and tolerability of MK0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *The Lancet* 372, 2115–2123.
- Hong Deng, Gai-gai Li, Hao Nie, Yang-yang Feng, Guang-yu Guo, Wen-liang Guo, Zhou-ping Tang (2020): Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine – an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 20, 1–12.
- Iyengar, S., Johnson, K.W., Ossipov, M.H., Aurora, S.K. (2019): CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*.
- Jacobs, B., Dussor, G. (2016): Neurovascular contributions to migraine: Moving beyond vasodilation. *Neuroscience* 338, 130–144.
- Kaczorowski, M., Kaczorowski, J. (2002): Ice cream evoked headaches (ICE-H) study: randomised trial of accelerated versus cautious ice cream eating regimen. *BMJ (Clinical research ed.)* 325, 1445–1446.
- Kahriman, A., Zhu, S. (2018): Migraine and Tension-Type Headache. *Seminars in Neurology* 38, 608–618.
- Kraya, T., Schulz-Ehlbeck, M., Burow, P., Watzke, S., Zierz, S. (2020): Prevalence and characteristics of headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus (HICS): A cross-sectional study. *Cephalalgia: an International Journal of Headache* 40, 299–306.

- Lassen, L.H., Haderslev, P.A., Jacobsen, V.B., Iversen, H.K., Sperling, B., Olesen, J. (2002): CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia: an International Journal of Headache* 22, 54–61.
- Levine M., E.M. (2001): Post hoc power analysis: an idea whose time has passed? *Pharmacotherapy*, 405–409.
- Mages, S. (2018): Klinische und dopplersonographische Charakterisierung des Eiscremekopfschmerzes anhand zweier experimenteller Provokationsprotokolle. *Hochschulschrift. Halle-Wittenberg*.
- Mages, S., Hensel, O., Zierz, A.M., Kraya, T., Zierz, S. (2017): Experimental provocation of 'ice-cream headache' by ice cubes and ice water. *Cephalalgia: an International Journal of Headache* 37, 464–469.
- Marmura, M.J. (2018): Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Current Pain and Headache Reports* 22, 81.
- Mattsson, P. (2001): Headache caused by drinking cold water is common and related to active migraine. *Cephalalgia: an International Journal of Headache* 21, 230–235.
- Natoli, J.L., Manack, A., Dean, B., Butler, Q., Turkel, C.C., Stovner, L., Lipton, R.B. (2010): Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia: an International Journal of Headache* 30, 599–609.
- Novartis (2019): AIMOVIG® Packungsbeilage.URL: https://www.novartis.com/dede/sites/novartis_de/files/408232_GI_Aimovig.pdf. (Aufruf am 08.08.2019)
- Oliveira, D.A. de, Valença, M.M. (2012): The characteristics of head pain in response to an experimental cold stimulus to the palate: An observational study of 414 volunteers. *Cephalalgia: an International Journal of Headache* 32, 1123–1130.
- Özyürek, H., Koray Bayrak, I., Yayici Köken, Ö. (2021): Ice Cream Headache: Cerebral Blood Flow Evaluation. *Turkish Archives of Pediatrics* 56, 405–406.
- Raskin, N.H., Knittle, S.C. (1976): Ice cream headache and orthostatic symptoms in patients with migraine. *Headache* 16, 222–225.
- Roessler, T., Zschocke, J., Roehrig, A., Friedrichs, M., Friedel, H., Katsarava, Z. (2020): Administrative prevalence and incidence, characteristics and prescription patterns of patients with migraine in Germany: a retrospective claims data analysis. *The Journal of Headache and Pain* 21, 85.
- Rosner, B. (2011): *Fundamentals of Biostatistics*. URL: <https://clincalc.com/Stats/SampleSize.aspx>.(Aufruf am 19.02.2023)
- Russell, F.A., King, R., Smillie, S.-J., Kodji, X., Brain, S.D. (2014): Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews* 94, 1099–1142.

- Russell, M.B., Rasmussen, B.K., Thorvaldsen, P., Olesen, J. (1995): Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *International Journal of Epidemiology* 24, 612–618.
- Schoenen, J., Manise, M., Nonis, R., Gérard, P., Timmermans, G. (2020): Monoclonal antibodies blocking CGRP transmission: An update on their added value in migraine prevention. *Revue Neurologique* 176, 788–803.
- Schulz-Ehlbeck, M.K.H. (2018): Prävalenz und Charakteristika von Kopfschmerzen nach Ingestion eines Kaltstimulus. *Hochschulschrift. Halle-Wittenberg*.
- Shi, L., Lehto, S.G., Zhu, D.X.D., Sun, H., Zhang, J., Smith, B.P., Immke, D.C., Wild, K.D., Xu, C. (2016): Pharmacologic Characterization of AMG 334, a Potent and Selective Human Monoclonal Antibody against the Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 356, 223–231.
- Sleigh, J.W. (1997): Ice cream headache. Cerebral vasoconstriction causing decrease in arterial flow may have role. *BMJ* 315, 609.
- Straube, A., Ruscheweyh, R. (2020): Migräne und der Gastrointestinaltrakt. *Nervenheilkunde* 39, 26–30.
- Tepper, S.J. (2018): History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 58, 238–275.
- Tommaso, M. de, Ambrosini, A., Brighina, F., Coppola, G., Perrotta, A., Pierell, F., Sandrini, G., Valeriani, M., Marinazzo, D., Stramaglia, S., Schoenen, J. (2014): Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews Neurology*, 144–155.
- Victor, T.W., Hu, X., Campbell, J.C., Buse, D.C., Lipton, R.B. (2010): Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia: an International Journal of Headache* 30, 1065–1072.
- Wasserstein, R.L., Schirm, A.L., Lazar, N.A. (2019): Moving to a World Beyond “ $p < 0.05$ ”. *The American Statistician* 73, 1–19.
- Widder, B., Hamann, G. (Hg.) (2018): Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. 7. Aufl. 2018. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Bajwa, Z.H., Ransil, B.I., Cutrer, F.M., Sottile, A., Burstein, R. (2003): 2003 Wolff Award: Possible parasympathetic contributions to peripheral and central sensitization during migraine. *Headache* 43, 704–714.
- Zierz, A.M., Mehl, T., Kraya, T., Wienke, A., Zierz, S. (2016): Ice cream headache in students and family history of headache: a cross-sectional epidemiological study. *J Neurol* 263, 1106–1110.
- Zvan, B., Zaletel, M., Pretnar, J., Pogacnik, T., Kiauta, T. (1998): Influence of the cold pressor test on the middle cerebral artery circulation. *Journal of the Autonomic Nervous System* 74, 175–178.

8. Thesen

1. CGRP scheint maßgeblich an der Pathogenese des HICS beteiligt zu sein.
2. Die Abnahme der Prävalenz des ausgelösten HICS von 12% ist am ehesten durch die Gabe von Erenumab bedingt.
3. Trigemino-autonome Begleitsymptome des HICS scheinen besonders auf Erenumab anzusprechen.
4. Durch die Blockade des CGRP-Rezeptors kann die Auslösung von HICS verhindert werden.
5. Bei klinischem Ansprechen der Migräne auf Erenumab scheint das Risiko einen HICS zu erleiden mehr zu sinken als ohne Ansprechen.
6. CGRP beeinflusst scheinbar den zerebralen Blutfluss während einer HICS-Attacke maßgeblich.
7. Es scheinen verschiedene Arten von HICS mit unterschiedlichen Entstehungsmechanismen zu existieren.
8. Die Zunahme der Sauerstoffsättigung während des Trinkens von Eiswasser ist am ehesten auf den Tauchreflex zurück zu führen.
9. Der Tauchreflex wird wahrscheinlich nicht durch CGRP beeinflusst.

Anhang

Erklärungen

- (1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

- (2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

- (3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Halle, 15.06.2023

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. S. Zierz danken für die Überlassung des Themas.

Herrn PD Dr. T. Kraya danke ich für seine ausgezeichnete Betreuung, sowie die Möglichkeit die Studienergebnisse auf dem Schmerzkongress 2022 und der DGN 2023 vorstellen zu können.

Vor allem möchte ich mich bei Dr. P. Burow und Dr. O. Hensel, sowie den anderen Mitarbeiter:innen der AG Kopfschmerz bedanken für die Betreuung, das Feedback und die Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeiter:innen der Studie in der universitären Kopf- und Gesichtsschmerzambulanz, sowie allen Patient:innen, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Ebenfalls möchte ich Prof. Dr. A. Wienke für die umfassende biometrische Beratung danken. Meinen Freunden, meiner Familie und meinem Freund möchte ich für ihre Unterstützung und Ermutigung während des gesamten Erstellens der Arbeit danken.