

**Klinische Charakterisierung des Eiscremekopfschmerzes bei
Migränepatienten im Rahmen einer experimentellen Provokation durch
Einnahme von Eiswürfeln und Eiswasser**

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

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Miriam Büschleb
geboren am 03.02.1995 in Leinefelde

Betreuer: PD Dr. med. Torsten Kraya
Gutachter: Prof. Dr. med. M. Obermann, Höxter
Prof. Dr. med. M. Marziniak, München

08.03.2022

25.11.2022

Referat

Der Genuss kalter Speisen oder Getränke kann einen sogenannten Eiscremekopfschmerz verursachen, welcher von der International Headache Society als „headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus“ (HICS) bezeichnet wird. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mittels Fragebogen, die Prävalenz und klinische Charakteristik eines experimentell provozierten HICS durch Eiswürfel- und Eiswasserprovokation bei Probanden mit Migräne zu untersuchen. 79 Datensätze wurden ausgewertet. Der verwendete Studienplan und Fragebogen ermöglicht außerdem einen Vergleich von Probanden mit Migräne und Probanden ohne Migräne aus einer historischen Kontrollgruppe von Mages et al. Ein provoziertes HICS konnte bei 48/79 (61%) der Probanden mit Migräne ausgelöst werden. Hierbei trat es nach Eiswürfelprovokation bei 19/79 (24%) und nach Eiswasserprovokation bei 47/79 (59%) auf ($p < 0,001$). Bei 35/45 (78%) der Probanden mit positiver Anamnese für HICS konnte ein provoziertes HICS ausgelöst werden. Ein zweites HICS ohne erneute Kälteprovokation (F-HICS) trat bei 18% der Probanden auf. Der provozierte HICS setzte bei der Eiswürfelprovokation bei 42%, bei der Eiswasserprovokation bei 79% innerhalb von 30 Sekunden ein. Er dauerte bei der Eiswürfelprovokation bei 63%, bei der Eiswasserprovokation bei 83% weniger als 30 Sekunden an. Die Intensität des provozierten HICS lag auf einer Numerischen Rating Skala zwischen drei und fünf, der Charakter war stechend oder drückend. Die Lokalisation des provozierten HICS war unilateral sowie frontal, temporal und hinter den Augen. Lakrimation war das häufigste Begleitsymptom. Anhand der Ergebnisse dieser Studie lässt sich sagen, dass die Eiswasserprovokation signifikant häufiger als die Eiswürfelprovokation einen provozierten HICS auslöst. Ein provoziertes HICS wird deutlich häufiger bei Probanden mit positiver Anamnese ausgelöst. Bei Probanden mit Migräne kann nach der Eiswürfelprovokation weitaus häufiger ein provoziertes HICS ausgelöst werden als bei Probanden ohne Migräne. Der provozierte HICS bei Probanden mit Migräne ist wie der Migränekopfschmerz unilateral. In der Regel liegen Latenz und Dauer des provozierten HICS bei 30 Sekunden. Art der Migräne, Abstand zur letzten Migräneattacke oder eine Migräneprophylaxe haben keinen Einfluss auf die Prävalenz des HICS. Die vorliegende Studie zeigt, dass der provozierte HICS bei Probanden mit Migräne mit den ICHD-3 Kriterien in vielen Punkten übereinstimmt. Mit den gesammelten Daten ist es jedoch möglich, die ICHD-Diagnosekriterien für den HICS anzupassen und zu ergänzen.

Büschleb, Miriam: Klinische Charakterisierung des Eiscremekopfschmerzes bei Migränepatienten im Rahmen einer experimentellen Provokation durch Einnahme von Eiswürfeln und Eiswasser, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 75 Seiten, 2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Migräne	2
1.1.1	Klassifikation	2
1.1.2	Prävalenz, Alters- und Geschlechterverteilung	4
1.1.3	Klinische Merkmale	5
1.1.4	Differentialdiagnosen	6
1.1.5	Pathophysiologie	6
1.2	Headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus (HICS)	7
1.2.1	Klassifikation	7
1.2.2	Prävalenz, Alters- und Geschlechterverteilung	8
1.2.3	Klinische Merkmale	9
1.2.4	Pathophysiologie	10
1.3	HICS und Migräne	11
2	Zielstellung	13
3	Material und Methodik	14
3.1	Studiendesign	14
3.2	Probandenrekrutierung	14
3.3	Probanden	14
3.3.1	Einschlusskriterien	15
3.3.2	Ausschlusskriterien	16
3.3.3	Abbruchkriterien	16
3.4	Vorbereitungen	16
3.5	Untersuchungsablauf	17
3.6	Geräte und Materialien	20
3.7	Datenerhebung	20
3.8	Datenverarbeitung und Statistische Auswertung	20
4	Ergebnisse	22
4.1	Studienpopulation	22
4.2	Prävalenz des provozierten HICS und F-HICS	23
4.3	Klinische Charakteristik des provozierten HICS	25

4.4	Klinische Charakteristik des provozierten F-HICS	30
4.5	Provozierter HICS und Migräne	32
4.5.1	Prävalenz des provozierten HICS in Abhängigkeit der Migränediagnosen	32
4.5.2	Beeinflussung der Prävalenz des provozierten HICS	33
4.5.3	Intensität des provozierten HICS in Abhängigkeit der Migränediagnosen	34
4.5.4	Klinische Charakteristik des provozierten HICS und des Migränekopfschmerzes	34
5	Diskussion	36
5.1	Studienpopulation	36
5.2	Prävalenz	37
5.2.1	Provokation durch Eiswürfel und Eiswasser	37
5.2.2	Probanden mit Migräne und Probanden ohne Migräne	38
5.3	Latenz und Dauer	39
5.4	Schmerzintensität	41
5.5	Lokalisation	41
5.6	Charakter	43
5.7	Begleitsymptome	43
5.8	F-HICS	44
5.9	HICS und Migräne	45
5.10	HICS und ICHD-3	45
5.11	Limitationen der Studie	47
6	Zusammenfassung	49
7	Literatur	51
8	Thesen	54
	Anlagen	55
	Anhänge	IV
	Danksagung	V

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
CT	Computertomographie
F-HICS	Following HICS (erneuter HICS)
HICS	headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus (Kopfschmerzen zurückzuführen auf Einnahme oder Inhalation eines Kältereizes)
ICHD	International Classification of Headache Disorders (Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen)
IHS	International Headache Society (Internationale Kopfschmerzgesellschaft)
KS	Kopfschmerz
M	Mittelwert
MLU	Martin-Luther-Universität
MOH	medication overuse headache (Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch)
MRT	Magnetresonanztomographie
NRS	Numerische Rating Skala
SD	Standardabweichung
TTH	tension type headache (Kopfschmerzen vom Spannungstyp)
WHO	Weltgesundheitsorganisation
X ²	Chi-Quadrat-Test

Bei der vorliegenden Arbeit wird aufgrund der besseren Lesbarkeit im Text das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

1 Einleitung

Nahezu jeder Mensch auf der Welt erfährt einmal einen Kopfschmerz. Die Unterscheidung zwischen einem Kopfschmerz und einer Kopfschmerzerkrankung ist hierbei sehr schwierig (WHO, 2011). Um eine standardisierte Diagnosestellung von Kopfschmerzen möglich zu machen, veröffentlicht die „International Headache Society“ (IHS) 1988 die erste „International Classification of Headache Disorders“ (ICHD-1). Es erfolgt darin eine systematische Darstellung von Kopfschmerzerkrankungen. 2018 ist die aktuell gültige dritte Version der Klassifikation (ICHD-3) veröffentlicht worden.

Vergleichbare Studien zu Kopfschmerzerkrankungen auf der ganzen Welt können anhand der wissenschaftlichen Stratifizierung durchgeführt werden. Die Organisation „Lifting The Burden“ sammelt in Zusammenarbeit mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) weltweit Daten unter anderem über Kopfschmerzen. Kopfschmerzerkrankungen haben laut einer Übersichtsarbeit (Global Burden of Disease studies) weltweit eine Ein-Jahres-Prävalenz von 53% bis 79% (Saylor und Steiner, 2018). In Europa liegt die Lebenszeitprävalenz im Bereich von 66% bis zu über 90% (Stovner et al., 2007; Steiner et al., 2014). Die unterschiedlichen Prävalenzen aus den Studien hängen vor allem von den verschiedenen Methoden der Erhebungen ab und erschweren somit die Vergleichbarkeit (Saylor und Steiner, 2018).

Die IHS teilt Kopfschmerzerkrankungen in drei Obergruppen ein: primäre Kopfschmerzen, sekundäre Kopfschmerzen und schmerzhaft kraniale Neuropathien und andere Gesichts- und Kopfschmerzen (The International Classification of Headache Disorders 3rd edition, 2019). Die zwei häufigsten Kopfschmerzerkrankungen sind Kopfschmerzen vom Spannungstyp (tension type headache: TTH) und Migräne. Sie zählen nach Zahnkaries zu den weit verbreitetsten Krankheiten auf der Welt (Steiner et al., 2013). Kategorisiert werden sie in der ICHD-3 unter den primären Kopfschmerzen (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018). Der TTH tritt häufiger auf als die Migräne. Bei einer Übersichtsarbeit von 2018 liegen die Prävalenzen in Europa von TTH bei 31% bis 42% und von Migräne bei 16% bis 20% (Saylor und Steiner, 2018). Sekundäre Kopfschmerzen beruhen auf einer vorbestehenden Erkrankung. Sie sind zwar seltener als primäre Kopfschmerzen, können aber bei 5% aller Patienten durchaus Symptom einer lebensbedrohlichen Erkrankung sein (Michl und Michl, 2017). Der häufigste sekundäre Kopfschmerz ist Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch (medication overuse headache: MOH) (WHO, 2011). Er zählt neben Migräne und TTH zu den häufigsten Kopfschmerzerkrankungen weltweit (Saylor und Steiner, 2018).

Kopfschmerzen haben eine immer größere gesellschaftliche Bedeutung, aufgrund der mit der Krankheit verbundenen Belastung. Hierzu gehören z.B. verminderte Lebensqualität und Einschränkungen in der familiären Funktion (Göbel, 2012). Soziale Kosten entstehen durch Kopfschmerzen bei der Bevölkerung z.B. durch Arbeitsunfähigkeit und verringerte Produktivität (Stovner et al., 2006). Migräne und TTH, sowie MOH verzeichnen die größte Belastung in der Weltbevölkerung (WHO, 2011).

Daher kommt der Diagnostik von Kopfschmerzerkrankungen und der damit verbundenen Möglichkeit einer entsprechenden Therapie eine große Bedeutung zu. Hierbei spielen vor allem eine ausführliche Anamnese und die körperliche Untersuchung eine große Rolle. Apparative Zusatzdiagnostik, z.B. CT oder MRT, erfolgt in erster Linie zum Ausschluss einer sekundären Kopfschmerzerkrankung (DGN, 2012). Wie in dem Buch von Göbel treffend dargestellt, ist die Erfassung genauer klinischer Merkmale und der Abgleich dieser mit den Diagnosekriterien der ICHD für die Diagnose einer Kopfschmerzerkrankung unabdingbar (Göbel, 2012). Nur eine Minderheit der Menschen mit Kopfschmerzen weltweit bekommt die Möglichkeit einer professionellen Diagnostik. Bei Migräne und TTH sind lediglich 40% der Betroffenen diagnostiziert (WHO, 2011). Die Forschung auf dem breiten Gebiet der Kopfschmerzen zu klinischen und epidemiologischen Daten ist wichtig und man sollte nicht nur die häufigsten Kopfschmerzerkrankungen dabei fokussieren, sondern auch Forschung in Bereichen seltener Kopfschmerzen vorantreiben.

1.1 Migräne

1.1.1 Klassifikation

Die Migräne (ICHD-3, 1.) ist eine primäre Kopfschmerzerkrankung und wird in der ICHD-3 in Migräne ohne Aura, Migräne mit Aura, sowie chronische Migräne klassifiziert. In Abbildung 1 sind die ausführlichen Diagnosekriterien der Migräne ohne Aura der ICHD-3, ins Deutsche übersetzt, aufgeführt (Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen 3. Auflage). Die Migräne ohne Aura ist definiert als wiederkehrende Kopfschmerzerkrankung (mindestens fünf Attacken) mit einer Attackendauer von vier bis 72 Stunden. Typische Charakteristika sind einseitige Lokalisation, pulsierender Charakter, mäßige bis starke Intensität, Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten und das begleitende Auftreten von Übelkeit und / oder Licht- und Lärmüberempfindlichkeit (Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen 3. Auflage).

Migräne ohne Aura

- 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:
 - einseitige Lokalisation
 - pulsierender Charakter
 - mittlere oder starke Schmerzintensität
 - Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
- D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:
 - 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 - 2. Photophobie und Phonophobie
- E. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.

Abbildung 1: Diagnosekriterien von Punkt 1.1 der ICHD-3: Migräne ohne Aura (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018), Übersetzung (Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen 3. Auflage)

Die Migräne mit Aura ist im Unterschied zu der Migräne ohne Aura durch das Auftreten eines neurologischen Symptomkomplexes charakterisiert. Eine Aura entwickelt sich in der Regel allmählich, beginnt typischerweise vor den Kopfschmerzen, kann aber auch während oder sogar am Ende der Kopfschmerzphase auftreten. Es erfolgen wiederkehrende, für Minuten anhaltende Attacken mit einseitigen, komplett reversiblen visuellen, sensorischen oder sonstigen Symptomen des Zentralnervensystems. Für die Diagnose sind mindestens zwei Migräneattacken mit Aura erforderlich (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018). Die visuelle Aura ist der häufigste Auratyp, der bei mehr als 90% der Patienten auftritt (Göbel et al., 1994; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018). Dies können z.B. Flimmerskotome sein. Als zweithäufigste Aura treten sensorische Symptome auf, wie z.B. nadelstichartige Parästhesien. Die Dauer der Symptome beträgt meist eine Stunde, motorische Symptome können auch länger anhalten (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018).

Treten für eine Dauer von mehr als drei Monaten Kopfschmerzen an 15 oder mehr Tagen pro Monat auf und erfüllen an mindestens acht Tagen pro Monat die Kriterien einer Migräne mit oder ohne Aura, so bezeichnet man dies als chronische Migräne (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018).

Weitere Untergruppen der Migräne findet man im Anhang der ICHD-3. Zu diesen Erkrankungen existieren insgesamt weniger Daten. Dazu zählt unter anderem die menstruelle bzw. menstruationsassoziierte Migräne mit und ohne Aura (ICHD-3, A1.1 und A1.2). Bei der menstruellen Migräne treten die Attacken ausschließlich am Tage 1 ± 2

(d. h. Tag -2 bis +3) der Menstruation auf und zu keiner anderen Zeit des Zyklus, wobei bei der menstruationsassoziierten Migräne Attacken auch zu anderen Zeiten des Zyklus auftreten können. Menstruation wird hier als endometriale Blutung als Folge des endogenen Menstruationszyklus oder eines Entzuges von externen Gestagenen angesehen. Eine weitere in diesem Zusammenhang zu erwähnende Entität bildet der Östrogenentzugskopfschmerz (ICHD-3, 8.3.3), der zu den sekundären Kopfschmerzen zählt (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018).

Die vestibuläre Migräne, die früher unter den Begriffen Migräne-assoziiierter Schwindel, migränebedingte Vestibulopathie oder migränöser Schwindel bekannt war (ICHD-3, A1.6.6), zählt ebenfalls zu seltenen Untergruppen der Migräne. Sie ist charakterisiert durch vestibuläre Symptome mit einer Dauer von fünf Minuten bis 72 Stunden und dem Auftreten von Kopfschmerzen mit migränösen Merkmalen (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018).

1.1.2 Prävalenz, Alters- und Geschlechterverteilung

Mehr als 10% der Menschen weltweit leiden an Migräne (Robbins und Lipton, 2010). Die Lebenszeitprävalenz variiert in europäischen Studien zwischen 16% bis 20% (Saylor und Steiner, 2018). Der Beginn der Migräne fällt meist in das zweite und dritte Lebensjahrzehnt. Studien zeigen, dass die Prävalenz der Migräne mit steigendem Lebensalter zunimmt, jedoch ab dem vierten bis fünften Lebensjahrzehnt abnimmt (Rasmussen, 1995). Frauen leiden häufiger an Migräne als Männer. Der Geschlechterunterschied erreicht den Höhepunkt während der reproduktiven Phase der Frau und liegt im Verhältnis Frau zu Mann bei 3:1 (Leonardi et al., 2005; Bigal und Lipton, 2009). In einer Übersichtsarbeit werden für Jungen und Mädchen in der Präadoleszenz nahezu gleiche Prävalenzen beschrieben (ungefähr 5%). Mit der Pubertät steigt die Prävalenz bei Frauen stärker als bei Männern an und liegt in der dritten bis vierten Lebensdekade bei Frauen bei 20% und bei Männern bei 10%. Ab dem mittleren Lebensalter sinkt die Prävalenz wieder ab (Kahrman und Zhu, 2018). Eine wichtige Rolle scheinen dabei die Unterschiede in den männlichen und weiblichen Sexualhormonen zu spielen (Vetvik und MacGregor, 2017). Bei Frauen stellt sich häufiger die Diagnose Migräne ohne Aura, wohingegen bei Männern beide Typen der Migräne nahezu gleich oft zu finden sind (Rasmussen, 1995). Etwa 2% der Population leiden an chronischer Migräne (Kahrman und Zhu, 2018).

1.1.3 Klinische Merkmale

Migränekopfschmerzen können in ihrer Symptomatik stark variieren (Marmura, 2018). Sie können sowohl von Patient zu Patient als auch von Attacke zu Attacke sehr unterschiedlich sein. Auch die Begleitsymptome einer Migräneattacke können sich unterscheiden (Kahriman und Zhu, 2018).

Die Migräne verläuft in unterschiedlichen Phasen. Die Phasen können sich überlappen und variieren (Charles, 2018). Bevor es zum Kopfschmerz kommt, können Vorboten- oder Prodromalsymptome bis zu mehreren Tagen vorher auftreten. Diese umfassen z.B. Müdigkeit, vermehrtes Gähnen und Gereiztheit. Solch eine Prodromalphase kann bei bis zu 30% der Migränepatienten auftreten (Göbel, 2012). Die Prodromalphase und ihre Symptome sind nicht gleichzusetzen mit der Auraphase, die bei ca. 30% der Patienten mit Migräne auftreten kann. Eine Aura dauert meist fünf bis 20 Minuten an, kann aber auch bis zu 60 Minuten andauern (Kahriman und Zhu, 2018). Die Kopfschmerzphase mit den typischen Migränesymptomen, sowie Begleitsymptomen dauert meist ohne medikamentöse Behandlung vier bis 72 Stunden an (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018). Klingt der Kopfschmerz ab, wird dies als Remissionsphase bezeichnet. Sie kann z.B. von Erschöpfung oder erhöhter Schmerzempfindlichkeit des Kopfes (Allodynie) gekennzeichnet sein und ebenfalls bis zu zwei Tage andauern. Im Migräneintervall haben die Patienten keine Kopfschmerzen, diese kopfschmerzfremde Zeit variiert nach jeder Attacke (Göbel, 2012).

Bei etwa zwei Drittel der Betroffenen treten die Migränekopfschmerzen einseitig auf. Es kann dabei auch vorkommen, dass innerhalb einer Attacke die Seite wechselt (Diener H.-C., Gaul C., Kropp P. et al., 2018). Häufig zeigen sich Migränekopfschmerzen in einem pulsierenden oder stechenden Charakter (Kahriman und Zhu, 2018). In der Regel ist die Migräne frontotemporal lokalisiert, selten fazial oder okzipital (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018). In einer Studie von Kelman sind die häufigsten Lokalisationen des Migränekopfschmerzes die Augen und eine frontale oder temporale Lokalisation in verschiedenen Kombinationen (Kelman, 2005).

Begleitsymptome können auftreten. Dabei findet man häufig Übelkeit (80%), sowie fast immer Appetitlosigkeit. Weitere Nebensymptome können sein: Erbrechen (40–50%), Lichtscheue (60%), Lärmempfindlichkeit (50%) und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10%) (Diener H.-C., Gaul C., Kropp P. et al., 2018). Weiterhin treten bei ca. 56% trigeminoautonome Begleitsymptome auf (Goadsby, 2009). Der häufigste Vertreter ist hier die Lakrimation mit 49% (Riesco et al., 2016). Der Kopfschmerz kann außerdem von Allodynie und Empfindlichkeit von Muskeln begleitet sein (Charles, 2018).

1.1.4 Differentialdiagnosen

Um die Kopfschmerzphänomenologie genau zu erfassen, stellen Kopfschmerztagebücher und Kopfschmerzfragebögen wichtige diagnostische Mittel dar (Göbel, 2012). Erschwert wird die Diagnosefindung durch Koexistenz von Kopfschmerzen, die die Kriterien unterschiedlicher Kopfschmerzerkrankungen erfüllen.

Die Differenzierung zwischen TTH und vor allem milden Formen der Migräne ist oft schwierig (Kahriman und Zhu, 2018). Die IHS führt auf, dass Patienten mit episodischem Kopfschmerz an beiden Erkrankungen leiden können (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018). Begleitsymptome, die typischerweise bei der Migräne auftreten, wie z.B. Licht- und Lärmempfindlichkeit oder Übelkeit können auch bei TTH auftreten (Kahriman und Zhu, 2018).

Patienten mit Migräne entwickeln häufig als Nebenerkrankung einen MOH. Mehr als die Hälfte der Menschen mit chronischer Migräne haben zusätzlich einen MOH. Diese Tatsache ist wichtig, da eine Reduktion der Medikation oder eine Medikamentenpause zu einem Rückgang der Kopfschmerzfrequenz führen kann (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018).

1.1.5 Pathophysiologie

Bei der Entstehung der Migräne spielen zahlreiche Faktoren eine Rolle. Wie im Folgenden dargestellt, gehören dazu genetische Faktoren, verschiedene Umweltfaktoren und biochemische und neurophysiologische Besonderheiten bei Patienten mit Migräne. Üblicherweise wird die Migräne als neurovaskuläre Erkrankung bezeichnet (Goadsby et al., 2017). Bis heute bestehen allerdings zahlreiche Theorien zur Pathophysiologie der Migräne, die noch nicht zu einer einheitlichen Theorie zusammengesetzt werden konnten (Göbel, 2012).

In genetischen Studien sind über 38 Polymorphismen gefunden worden, die mit Migräne assoziiert sind (Charles, 2018). Burstein et al. stellen die Hypothese auf, dass durch bestimmte genetische Veränderungen bei Migränepatienten eine vermehrte Sensitivierung spezifischer Gehirnregionen vorliegt (Burstein et al., 2015). Auch Goadsby et al. erwähnen in der Übersichtsarbeit, dass es sein kann, dass das Gehirn bei Migränepatienten auf Reize anders reagiert. Die Diversität der Klinik lässt Migräne als komplexe neurologische Erkrankung erkennen, bei der zahlreiche Regionen und Mechanismen in die Entstehung involviert sind. Es kommt zur Aktivierung und Sensitivierung von peripheren sowie zentralen nozizeptiven Neuronen (Goadsby et al., 2017).

Vor und während der Migräneattacken kommt es zu Veränderungen der Konnektivität verschiedener Hirnregionen, darunter Kortex, Hypothalamus, Thalamus, Hirnstamm, Amygdala und Kleinhirn. In der Prodromalphase sollen Veränderungen im Thalamus und

in Thalamo-Kortikalen Bereichen ursächlich sein (Burstein et al., 2015). Ausgehend von der Aktivierung zentraler Mechanismen werden während der Kopfschmerzphase Hirnstamm und trigeminovaskuläres System aktiviert (Rapoport und Edvinsson, 2019). Bei der Migräneattacke wird eine pathologische Aktivierung des trigeminovaskulären Komplexes angenommen. Er übermittelt nozizeptive Informationen der Meningen in verschiedenste Hirnregionen, die zur spezifischen Symptomatik der Migräne beitragen (Burstein et al., 2015). Eine Aktivierung des trigeminovaskulären Komplexes kann durch Aktivierung nozizeptiver Fasern z.B. durch mechanische oder chemische Stimulation zustande kommen. Die vaskuläre Theorie von Goadsby et al. stützt sich auf die Hypothese, dass durch Veränderung der meningealen Gefäße eine Aktivierung des trigeminovaskulären Systems hervorgerufen wird. In Studien zeigt sich, dass CGRP als Vasodilatator bei einer Migräneattacke ausgeschüttet wird. Andere neuromodulatorische Peptide, wie Substanz P oder Neurokinin A sind nicht vermehrt nachzuweisen während der Migräneattacke (Goadsby et al., 2017). Unterstützt wird die Theorie aufgrund der Tatsache, dass seit 2018 erfolgversprechende neue Therapiemethoden mit Antikörpern gegen CGRP oder dessen Rezeptor zugelassen sind (Kahrman und Zhu, 2018).

Aufgrund der komplexen Pathophysiologie der Migräne, die noch nicht vollständig geklärt ist, wird für eine adäquate Therapie der Migräne ein multimodaler Therapieansatz angestrebt (Göbel, 2012).

1.2 Headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus (HICS)

1.2.1 Klassifikation

Der Genuss kalter Speisen oder Getränke kann einen sogenannten Eiscremekopfschmerz verursachen. Er ist ein allgemein bekanntes Phänomen und ist wie von der IHS beschrieben, umgangssprachlich auch unter den Begriffen „Hirnfrost“ oder „Ice-cream headache“ bekannt. Nach der aktuellen Kopfschmerzklassifikation (ICHD-3) zählt der HICS zu dem „Cold-stimulus headache“ und wird unter der Rubrik primäre Kopfschmerzen klassifiziert. Dieser Kopfschmerz im Englischen als „headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus“ (HICS) bezeichnet und bedeutet übersetzt: „Kopfschmerzen zurückzuführen auf Einnahme oder Inhalation eines Kältereizes“ (ICHD-3, 4.5.2) (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018; Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen 3. Auflage). Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird die Abkürzung HICS verwendet. In Abbildung 2 sind die ausführlichen Diagnosekriterien der ICHD-3, ins Deutsche übersetzt, aufgeführt (Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen 3. Auflage). Der HICS ist demnach ein Kopfschmerz, der während oder direkt nach der Aufnahme eines kalten Stimulus mit

Kontakt zum Gaumen bzw. der Rachenwand auftritt und innerhalb von zehn Minuten nach Entfernung des Stimulus aufhört.

**HICS: Headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus /
Kopfschmerzen zurückzuführen auf Einnahme oder Inhalation eines
Kältereizes**

Früher verwendete Begriffe: Ice-cream Headache; Hirnfrost.

Beschreibung:

Kurz anhaltender frontaler oder temporaler Schmerz, der intensiv sein kann und bei hierfür anfälligen Personen dadurch ausgelöst wird, dass eine kalte Substanz (fest, flüssig oder gasförmig) in Berührung mit dem Gaumen und/oder der Rachenhinterwand kommt.

Diagnosekriterien:

- A. Mindestens 2 Episoden eines akuten frontalen oder temporalen Kopfschmerzes, der die Kriterien B und C erfüllt
- B. Der Schmerz wird ausgelöst durch den Kontakt des Gaumens und/oder der Rachenhinterwand mit kalten Speisen oder Getränken oder das Einatmen von kalter Luft und tritt unmittelbar danach auf
- C. Der Kopfschmerz legt sich innerhalb von 10 Minuten nach Beseitigung des Kältereizes
- D. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.

Kommentar:

In der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet, besonders jedoch unter Menschen mit Migräne. Eine besonders hohe Wahrscheinlichkeit dafür, dass dieser Kopfschmerz ausgelöst wird, besteht beim hastigen Verzehr von Slush-Eis, doch selbst der langsame Verzehr von normalem Speiseeis kann diese Wirkung zeigen. Die Kopfschmerzen sind frontal oder temporal lokalisiert und treten meist beidseitig auf (können jedoch auch auf der Seite auftreten, auf der Personen mit einseitigen Kopfschmerzen als Bestandteil einer Migräne gewöhnlich Migränekopfschmerzen erleben).

Abbildung 2: Diagnosekriterien von Punkt 4.5.2 der ICHD-3: Headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018), Übersetzung (Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen 3. Auflage), in Anlehnung an Mages et al., 2017

1.2.2 Prävalenz, Alters- und Geschlechterverteilung

Es gibt zahlreiche Studien, mit unterschiedlichen Designs, die die Prävalenz des HICS analysieren. Die Häufigkeiten sind laut Sjaastad und Bakketeig stark von der Fragestellung und Methodik abhängig (Sjaastad und Bakketeig, 2006).

Zur standardisierten Erhebung von Prävalenzen und klinischen Merkmalen des HICS sind Studien durchgeführt worden, die mit Hilfe einer experimentellen Provokation mit einem kalten Stimulus einen HICS auslösen. Bei der Provokation durch Einnahme eines Eiswürfels bei einer gemischten Population aus Probanden ohne primäre Kopfschmerzen, mit TTH und mit Migräne tritt bei 37% der Patienten ein Kopfschmerz auf, der jedoch

nur bei 50,3% der ICHD-II-Definition des HICS entspricht (Oliveira und Valença, 2012). Bei der Provokation mit kaltem Wasser bei 669 Frauen tritt bei 7,6% ein schmerzhaftes Ereignis auf. Es wird keine Aussage getroffen, ob die Probanden an Migräne oder anderen primären Kopfschmerzen leiden. In dieser Studie sind nach der Einnahme von Eiswasser schmerzhafte (7,6%), nicht schmerzhafte (22,7%) und keine Ereignisse (69,7%) erfasst worden (Mattsson, 2001). Die geringe Prävalenz könnte darauf zurückzuführen sein, dass einige Patienten den HICS, der meist eine geringe Intensität aufweist, als nicht schmerzhaftes Ereignis angesehen haben. Außerdem wird in einer Studie als kalter Stimulus Eiscreme verwendet, wobei die Lebenszeitprävalenz 79% ergibt (Kaczorowski und Kaczorowski, 2002). Mages et al. untersuchen in ihrer experimentellen Studie die Auslösung von HICS bei Probanden ohne Migräne oder anderen primären Kopfschmerzerkrankungen durch zwei Provokationen, um diese beiden miteinander zu vergleichen. Dabei sind die Prävalenzen des HICS nach der Provokation mit einem Eiswürfel 12% und mit Eiswasser 51% (Mages et al., 2017). In einer fragebogenbasierten Erhebung von erwachsenen Probanden mit verschiedenen primären Kopfschmerzen ist die Prävalenz des HICS 51,3% (Kraya et al., 2020).

Bei Mages et al. und Kraya et al. ergeben sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede (Mages et al., 2017; Kraya et al., 2020). Zur Altersverteilung des HICS gibt es wenige Daten. In einigen Studien wird das Auftreten von HICS bei Kindern untersucht. In der fragebogenbasierten Studie von Fuh et al. tritt bei 40,6% der Schulkinder HICS auf (häufiger bei Jungen 43,4% als Mädchen 37,5%) (Fuh et al., 2003). Eine Fragebogenstudie stellt einen Vergleich zwischen Kindern und Erwachsenen auf. Hier ist die Prävalenz von HICS bei Schulkindern 62% im Gegensatz zu der Prävalenz des weiblichen Elternteils von 36% und des männlichen Elternteils von 22%. Die Studie zeigt auf, dass ein erhöhtes Risiko für HICS besteht, wenn die Eltern eine andere primäre Kopfschmerzerkrankung, vor allem HICS, haben (Zierz et al., 2016).

1.2.3 Klinische Merkmale

Der HICS ist von kurzer Dauer und hält bei der Mehrzahl der Probanden weniger als 30 Sekunden an (Zierz et al., 2016; Mages et al., 2017; Schulz-Ehlbeck, 2018). Bei einigen Studien findet man bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer eine Dauer des HICS von weniger als zehn Sekunden (Kaczorowski und Kaczorowski, 2002; Zierz et al., 2016). Die Intensität reicht von leicht bis mittelschwer, aber auch bis zu starken Intensitäten (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018). Der HICS tritt sowohl bilateral als auch unilateral auf. Häufiger ist er bilateral zu finden (Zierz et al., 2016; Mages et al., 2017). Die Lokalisation ist meist frontal oder temporal (Headache Classification Committee of the International Headache Society

(IHS), 2018), was zahlreiche Studien belegen können (Mattsson, 2001; Mages et al., 2017; Schulz-Ehlbeck, 2018). Der HICS kann aber auch okzipital auftreten (Bird et al., 1992; Fuh et al., 2003; Selekler und Budak, 2004; Mages et al., 2017). Meist findet man den HICS als stechenden Kopfschmerz (Schulz-Ehlbeck, 2018). Während dem HICS treten Begleitsymptome, wie Lakrimation, auf (Mages et al., 2017).

Als Auslöser in der Allgemeinbevölkerung findet man Speiseeis und Slush-Eis (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018). Experimentelle Studien verwenden Eiscreme, Eiswürfel oder Eiswasser als Kältestimulus. Dabei löst Eiswasser im direkten Vergleich zu Eiswürfel häufiger HICS aus (Mages et al., 2017). Die experimentellen Provokationen zeigen, dass die Auslösung des HICS und dessen Charakteristik vom Auslösemedium, seiner Beschaffenheit und Temperatur, sowie von der Dauer der Einnahme des Kältereizes (Kaczorowski und Kaczorowski, 2002; Mages et al., 2017) abhängig ist.

Aufgrund der benignen Natur des HICS wird selten der Arzt aufgesucht. Die Menschen lernen, durch Reduktion der eingenommenen Menge bzw. Verlangsamung der Einnahme den HICS zu vermeiden (Schulz-Ehlbeck, 2018).

1.2.4 Pathophysiologie

Die zugrundeliegenden Mechanismen zur Auslösung des HICS sind, aufgrund geringer Studienlage, noch weitgehend ungeklärt. Es gibt jedoch einige Hypothesen, die in den bisherigen Studien aufgestellt worden sind. Ebenso wie bei der Migräne, gibt es Vermutungen darüber, dass der HICS durch Aktivierung des trigeminovaskulären Systems hervorgerufen wird. Die begrenzte Lokalisation des HICS auf vorwiegend frontale und temporale Bereiche weist laut Selekler und Budak darauf hin, dass das trigeminale System durch den Kältereiz nur in bestimmten Bereichen aktiviert wird (Selekler und Budak, 2004). Mages et al. führen auf, dass Lakrimation als Begleitsymptom auf die Beteiligung des trigeminovaskulären Systems hinweisen kann (Mages et al., 2017). Selekler et al. heben in ihrer Studie außerdem hervor, dass Defekte in zentralen Schmerzkontrollmechanismen eine Schlüsselrolle in der Entstehung von HICS spielen (Selekler und Budak, 2004).

Mages et al. greifen in ihrer Arbeit, die bereits von Bird et al. aufgestellte Theorie auf, dass es unterschiedliche Formen des HICS gebe. Sie beschreiben die Theorie, dass es einen früh einsetzenden HICS und einen spät einsetzenden HICS gebe (Bird et al., 1992; Mages et al., 2017). Dies stützt sich darauf, dass in der Studie Unterschiede in der Charakteristik des HICS auftreten. Werden bei einem Probanden nach einer Kältestimulation zwei HICS ohne erneute Provokation ausgelöst, so wird dies von Mages et al. als Following HICS (F-HICS) beschrieben. Es ist möglich, dass der erste HICS durch Reizung

des Trigemini ausgelöst wird, wobei der F-HICS möglicherweise auf Vasokonstriktion oder Muskelkontraktionen beruht, vermuten Mages et al. (Mages et al., 2017).

1.3 HICS und Migräne

HICS ist, wie in der aktuellen ICDH-3 erwähnt, in der Allgemeinbevölkerung, vor allem unter Menschen mit Migräne weit verbreitet (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018). Diese Aussage kann durch einige Studien untermauert werden. So haben 93% der Migränepatienten im Vergleich zu 31% der gesunden Studienteilnehmer (Raskin und Knittle, 1976), als auch 55,2% der Migränepatienten im Vergleich zur gesunden Population mit 45,5% (Fuh et al., 2003) bei Befragungen von einem HICS berichtet. Bei einer Studie zu HICS bei Frauen zeigt sich eine zweimal so hohe Prävalenz des HICS bei Probanden mit aktiver Migräne als bei Probanden ohne Migräne (Mattsson, 2001). Im Gegensatz dazu tritt bei einer experimentellen Provokation von HICS mit Eiscreme bei 27% der Probanden mit Migräne und bei 40% der Kontrollgruppe HICS auf (Bird et al., 1992). Untersucht man die Prävalenz von HICS im Vergleich zu anderen primären Kopfschmerzen, wie TTH, zeigt sich bei Seleker und Budak, dass der HICS häufiger bei Migräne (74%) als bei TTH (32%) auftritt (Seleker und Budak, 2004). Oliveira und Valença bestätigen dies. Sie lösen den HICS durch Provokation durch einen Eiswürfel aus. Hier tritt HICS bei 48% der Probanden mit Migräne und 23% mit TTH auf (Oliveira und Valença, 2012). Bei einer fragebogenbasierten Erhebung von Kraya et al. kann keine höhere Prävalenz des HICS bei Probanden mit Migräne und TTH festgestellt werden (Kraya et al., 2020).

Unterschiede bei Probanden mit Migräne findet man nicht nur bei der Häufigkeit des HICS, sondern auch bei der klinischen Charakteristik. Probanden mit Migräne erfahren einen HICS mit höherer Schmerzintensität als Probanden ohne Migräne (Fuh et al., 2003). Auch die Lokalisationen und Schmerzqualitäten des HICS können sich unterscheiden (Seleker et al., 2004). Die Anzahl der Migränesymptome ist laut Drummond et al. und Fuh et al. assoziiert mit dem Auftreten von HICS (Drummond und Lance, 1984; Fuh et al., 2003).

Die höhere Prävalenz bei Menschen mit Migräne wird bei Drummond und Lance damit begründet, dass neurovaskuläre Reflexe übererregbar sind und Schmerzzentren im Gehirn schneller aktiviert werden. Da teilweise bei Probanden mit Migräne der Schmerz des HICS an derselben Seite auftritt wie der Migränekopfschmerz, kann man vermuten, dass bestimmte Schmerzbahnen durch einen Kältestimulus schneller erregt werden als bei Probanden ohne Migräne. Diese Anfälligkeit für den HICS beschreiben Drummond und Lance als eine Form der Allodynie (Drummond und Lance, 1984).

Die genauen Pathomechanismen für HICS sind jedoch noch weitestgehend unbekannt. Ebenso wie der genaue Zusammenhang zwischen der Migräne und dem HICS. Es ist daher wichtig, die Merkmale des HICS vor allem bei Probanden mit Migräne genauer zu erforschen. Die durchgeführten Studien haben bisher keine standardisierte experimentelle Auslösung des HICS ausschließlich bei Probanden mit Migräne durchgeführt. Es gibt Erhebungen mit unterschiedlichen Methoden und es ist nicht abschließend geklärt, welche Methode sich besser eignet, um HICS auszulösen. Mages et al. haben bereits eine experimentelle Provokation bei Probanden ohne Migräne oder anderen primären Kopfschmerzerkrankungen mit zwei Provokationsprotokollen durchgeführt (Eiswürfel, Eiswasser) (Mages et al., 2017). Im Rahmen dieser Studie sollen ebendiese Provokationen bei Probanden mit Migräne untersucht werden.

2 Zielstellung

Die folgende Studie soll die Prävalenz und die klinische Charakteristik eines experimentell provozierten HICS bei Probanden mit Migräne untersuchen. Die genutzte Methodik erlaubt einen Vergleich zweier Provokationsprotokolle.

Außerdem ermöglicht die verwendete Methodik einen Vergleich von Probanden mit Migräne und einer historischen Kontrollgruppe von Probanden ohne Migräne aus der Studie von Mages et al. (Mages et al., 2017).

Es ergeben sich die folgenden Zielstellungen für die Studie in Einbeziehung des Vergleichs der Probanden mit Migräne und der Probanden ohne Migräne:

- 1) Wie ist die Prävalenz des provozierten HICS durch die Auslöser Eiswürfel und Eiswasser bei Probanden mit Migräne und ohne Migräne?
- 2) Gibt es Unterschiede in der klinischen Charakteristik des provozierten HICS nach Eiswürfel- und Eiswasserprovokation bei Probanden mit oder ohne Migräne?
- 3) Finden sich Gemeinsamkeiten zwischen den Charakteristika des bekannten Migränekopfschmerzes und des provozierten HICS?
- 4) Entsprechen die Charakteristika des provozierten HICS bei Probanden mit Migräne denen der Internationalen Kopfschmerz-Klassifikation (ICHD-3)?

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Die Durchführung der prospektiven, klinischen Studie erfolgte nach positivem Votum durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität (MLU) Halle-Wittenberg (Bearbeitungsnummer 2017-155). Es handelt sich hierbei um eine offene, konfirmatorische, nicht randomisierte, pseudonymisierte Studie. Ziel der Untersuchung war es, einen HICS bei den Probanden mit Migräne auszulösen. Als möglicher HICS wurde das Auftreten von Schmerzen im Kopf- und Halsbereich im Anschluss an den Kältereiz gewertet. Der Studienplan orientierte sich an dem in der Dissertation von Mages verwendeten Studienprotokoll (Mages, 2017). Damit sollte eine Vergleichbarkeit der Daten erreicht werden. Der Studienablauf ist ausführlich unter 3.5 dargestellt.

3.2 Probandenrekrutierung

Zielgruppe der vorliegenden Studie waren Männer und Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit einer diagnostizierten Migräne.

Die Probanden wurden größtenteils über das Kopfschmerzzentrum der Neurologischen Ambulanz in der Universitätsklinik Halle (Saale) rekrutiert (Tertiäres Zentrum). Die Patienten wurden telefonisch kontaktiert sowie persönlich durch die Studienverantwortlichen im Kopfschmerzzentrum angesprochen. Dabei erhielten sie ein Informationsblatt zu der Studie, welches auch die Kontaktdaten der Untersucher enthielt (siehe Anlage 1). Weiterhin erfolgte der Kontakt zu Probanden über öffentliche Aushänge z.B. in neurologischen Praxen. Neben dem Kontakt über das Kopfschmerzzentrum wurde über Mailinglisten oder soziale Netzwerke, wie z.B. Facebook oder StudIP der MLU Halle-Wittenberg das Informationsblatt veröffentlicht. Eine weitere Möglichkeit zur Rekrutierung war der Kontakt zu Mitarbeitern der Universitätsklinik Halle über interne Mailinglisten.

3.3 Probanden

Vor Beginn der Rekrutierung wurde bezüglich der Probandenzahl eine statistisch begründete Fallzahlschätzung durch das Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität (MLU) Halle-Wittenberg durchgeführt. Grundlage der Fallzahlberechnung war die separate Berechnung der Häufigkeit des HICS nach Eiswürfel- und Eiswasserprovokation jeweils mit 95% Konfidenzintervall. Dabei wird bei Eiswürfel-induziertem HICS von 30% und bei Eiswasser-induzierten HICS von 70% Häufigkeit ausgegangen (Mages et al., 2017). Bei einer gewünschten Länge

der Konfidenzintervalle von 0,2 (20 Prozentpunkte) ergibt sich für jede Gruppe eine notwendige Fallzahl von 81 Probanden.

Nach Beendigung des 12-monatigen Rekrutierungszeitraumes wurden 84 Probanden eingeschlossen. Fünf Probanden wurden nachträglich von der Studie ausgeschlossen. Davon gaben drei Probanden erst nach Beendigung des Versuches das Auftreten von HICS an, sodass keine Auswertung möglich war. Bei einem Probanden traten Übelkeit und Erbrechen auf. Ein Proband wurde ausgeschlossen, weil im weiteren Krankheitsverlauf die Diagnose geändert wurde und somit nicht mehr Migräne die Hauptdiagnose war. Die Anzahl der ausgewerteten Datensätze von Probanden mit Migräne beträgt 79/84 (94%).

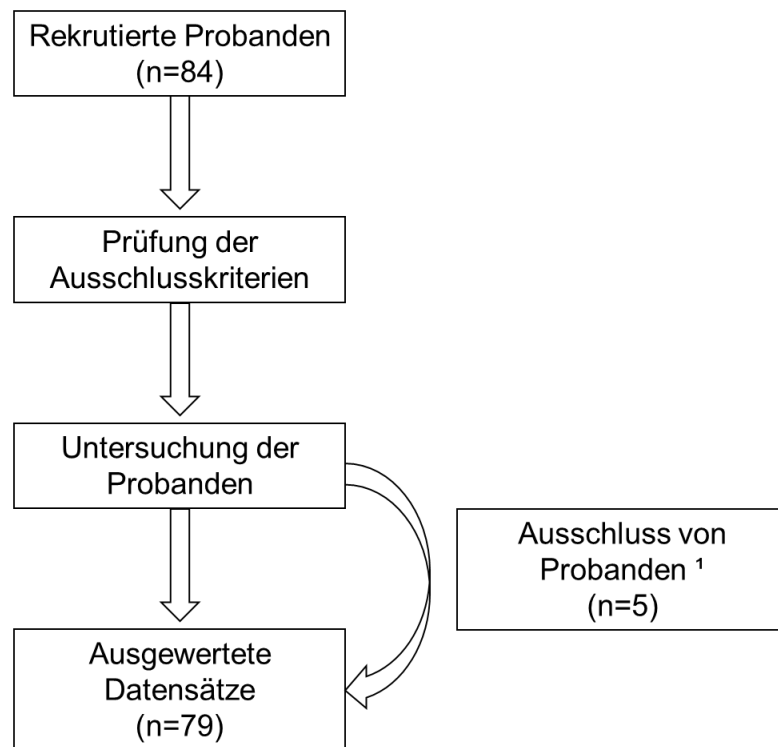


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Probandenrekrutierung

¹ Ursachen für den Ausschluss: Drei Probanden gaben erst nach Beendigung der Studienprotokolle das Auftreten von HICS an, bei einem Probanden traten Übelkeit und Erbrechen auf, ein Proband wurde ausgeschlossen, weil die Diagnose im weiteren Verlauf geändert wurde

3.3.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle einwilligungsfähigen Männer und Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit einer diagnostizierten Migräne nach den Kriterien der ICHD-3 (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018).

3.3.2 Ausschlusskriterien

Zum Ausschluss von der Studie führten folgende Umstände

- nicht einwilligungsfähige Probanden
- koronare Herzerkrankung
- bekannte Stenose (>75%) der Halsgefäße (Arteria carotis interna oder Arteria vertebralis)
- vorbekannter Kopfschmerz vom Spannungstyp (TTH), Cluster-Kopfschmerz oder andere primäre Kopfschmerzen (außer Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch) neben der Migräne
- eine Migräneattacke zum Untersuchungszeitpunkt
- Kopfschmerzen zum Untersuchungszeitpunkt, die eine Stärke von zwei überschreiten (NRS von 0 bis 10)
- Trigger einer Migräneattacke durch den Verzehr von kalten Speisen in der Vorgeschichte
- eine stationäre Behandlung wegen Synkopen in der Vorgeschichte
- Konsum von Kaffee, schwarzem Tee, Nikotin oder Alkohol weniger als eine Stunde vor der möglichen Untersuchung
- bestehende Schwangerschaft

3.3.3 Abbruchkriterien

Studienteilnehmer konnten jederzeit und ohne Angaben von Gründen ihre Einverständniserklärung zurückziehen und so eine vorzeitige Beendigung ihrer Studienteilnahme veranlassen. Weiterhin führte das Auftreten von Erbrechen oder das Einsetzen starker, migräneartiger Kopfschmerzen zum Abbruch der Untersuchung. Sollte es zum Auftreten einer Migräneattacke kommen, wurde eine entsprechende Notfallmedikation bereitgestellt.

3.4 Vorbereitungen

Die Probanden wurden am Untersuchungstermin ausführlich aufgeklärt. Weiterhin wurden erneut, wie auch bei der Probandenrekrutierung, die Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt. Im Anschluss daran füllten die Probanden die Einwilligungserklärung (siehe Anlage 2) aus. Jedem Probanden wurde eine Probandennummer zugeteilt, durch die die Daten einschließlich der Informationen aus dem Fragebogen und die erhobenen Messwerte pseudonymisiert wurden. Die Probanden fanden sich dann im Untersuchungsraum ein und nahmen auf dem Untersuchungsstuhl eine bequeme Sitzposition ein. In Abbildung 4 ist der Versuchsaufbau dargestellt. Der genaue Ablauf der Studie

wurde erklärt. Es wurde die Möglichkeit gegeben, Fragen zu stellen und es wurde erörtert, dass die Probanden den Versuch jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen können. Im nächsten Schritt wurden die Geräte angebracht. Parallel zur Datenerhebung für die vorliegende Studie wurde der Blutfluss über eine Dopplersonographie und der Blutdruck, sowie Puls und Sauerstoffsättigung für eine andere wissenschaftliche Arbeit gemessen.

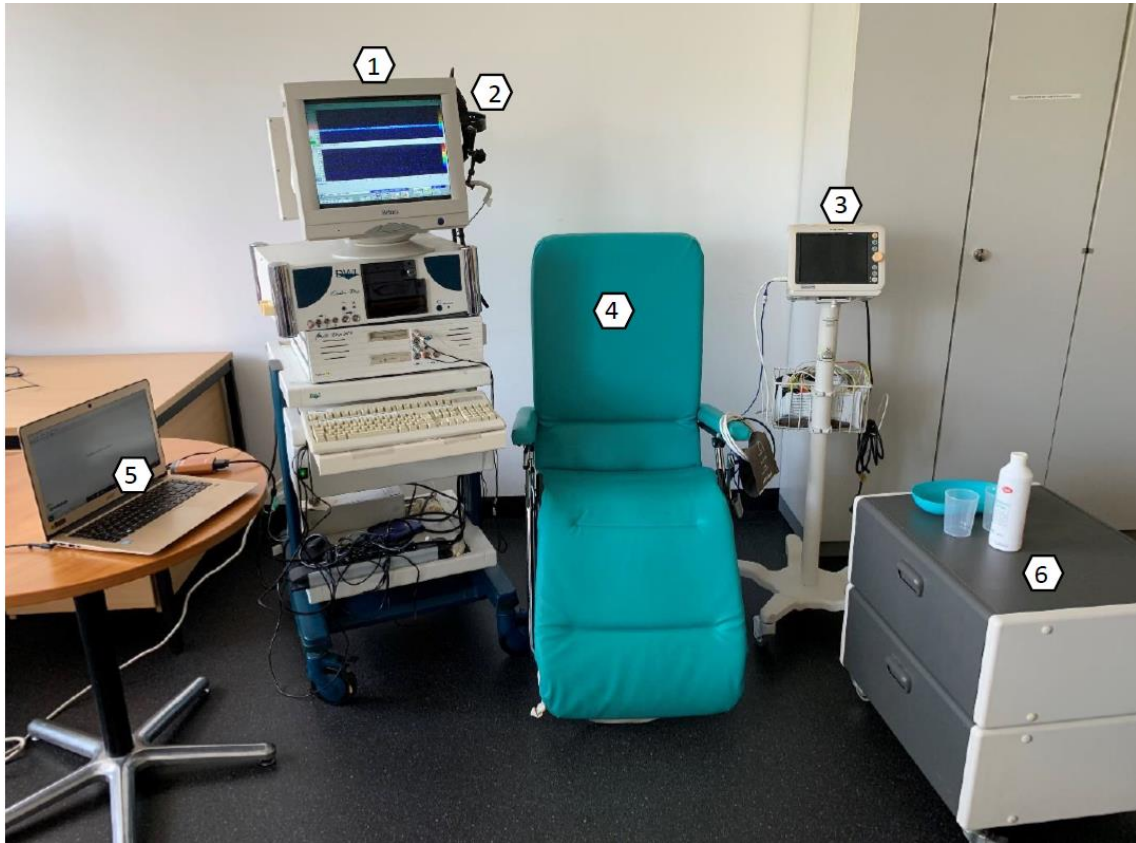


Abbildung 4: Versuchsaufbau

1. Gerät zur Erfassung dopplersonographischer Daten
2. Kopfhalterung mit Ultraschallsonden
3. Blutdruckmonitor mit Blutdruckmanschette und Sonde zur Messung der Sauerstoffsättigung
4. Untersuchungsstuhl
5. Laptop mit Verbindung zum Dopplergerät
6. Tisch zur Ablage von Materialien

3.5 Untersuchungsablauf

Zunächst bekamen die Probanden den ersten Teil des Fragebogens zum Ausfüllen ausgehändigt (siehe Anlage 3). Anschließend wurden die Provokationsprotokolle zur Auslösung des HICS durch Eiswürfel und durch Eiswasser nach der Studie von Mages durchgeführt (Mages, 2017). Die Versuche begannen jeweils mit einer Simulation, gefolgt von einer Pause, nach welcher die Provokation mit dem kalten Stimulus erfolgte.

Zwischen der Eiswürfel- und Eiswasserprovokation folgte eine Ruhephase für 180 Sekunden, während der die Vorbereitungen für den Folgeversuch getroffen wurden. Abbildung 5 zeigt eine schematische Darstellung des Versuchsablaufs. Nach jedem Provokationsprotokoll wurde während der Ruhephase eine Nachbefragung durchgeführt (Teil zwei bzw. Teil drei des Fragebogens, siehe Anlage 3). Folgend werden die Provokationsprotokolle beschrieben, beginnend mit dem Eiswürfelversuch.

Es erfolgte ein Startsignal, welches den Probanden signalisierte, als Simulation die Zunge an den hinteren Gaumen zu drücken. Diese Stellung der Zunge sollten die Probanden für 90 Sekunden beibehalten, bis das Stoppsignal ertönte. Die folgende Pause dauerte ebenfalls 90 Sekunden an. Mit dem Ende der Pause, begann die Provokationsphase. Die Probanden sollten bei Beginn einen Eiswürfel in den Mund nehmen und ihn mit der Zunge an den hinteren Gaumen drücken. Diese Phase dauerte 90 Sekunden an. Anschließend wurde der Eiswürfel durch die Probanden entfernt. Während der Provokation sollte der Eiswürfel möglichst an der gleichen Stelle gedrückt bleiben und möglichst kein Schlucken erfolgen. Nach der Provokationsphase begann die Ruhephase. Der Eiswasserversuch begann ebenfalls mit einer Simulation, bei der die Probanden 200 ml lauwarmes Wasser so schnell wie möglich in maximal 90 Sekunden austrinken sollten. Anschließend folgte eine Pause. Nach 180 Sekunden, gemessen von Beginn der Simulation, folgte die Provokationsphase. Die Probanden sollten das Eiswasser wie bei der Simulation so schnell wie möglich austrinken, um eine schnelle und starke Kühlung durch das Eiswasser hervorzurufen. Maximal hatten die Probanden dafür 90 Sekunden Zeit. Auch hiernach folgte eine Ruhephase.

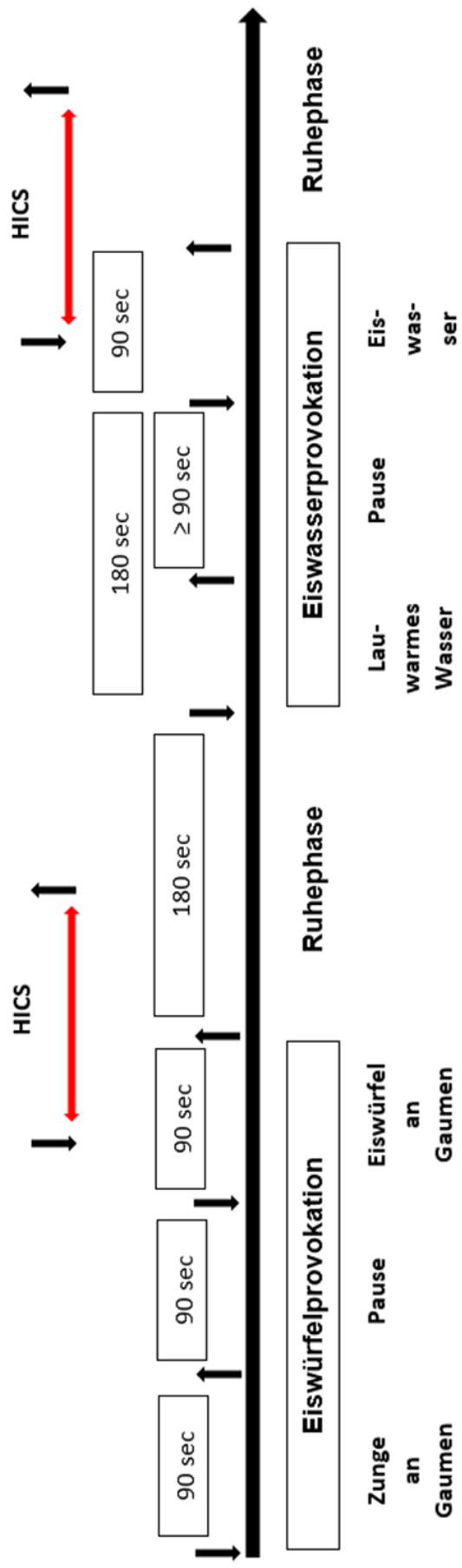


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs

3.6 Geräte und Materialien

Die Abmessungen des Eiswürfels betragen wie bei Mages 3,0 mal 2,5 cm erste Auflagefläche und 2,5 mal 2,0 cm zweite Auflagefläche und wurden in einem Gefrierfach mit einer Temperatur von -16 °C gelagert (Mages, 2017).

Das Eiswasser wurde am Tag der Untersuchung vorbereitet. 200 ml Leitungswasser wurden in einem Plastikbecher abgefüllt und mit Crushed Ice versetzt. Es wurde vor Untersuchungsbeginn im Gefrierfach bei -16 °C gelagert. In der Ruhephase wurde das vorbereitete Eiswasser von Eisstücken befreit. Während der Simulation wurde stichprobenhaft die Temperatur des Eiswassers mittels eines elektrischen Thermometers gemessen.

3.7 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte mittels eines Fragebogens bestehend aus drei Teilen (siehe Anlage 3). Der für diese Studie verwendete Fragebogen beruht auf dem Fragebogen aus der Arbeit von Mages (Mages, 2017). Der erste Teil des Fragebogens wurde um die Abfrage der Ausschlusskriterien, sowie um die Migräneanamnese erweitert.

Aus der ärztlichen Dokumentation (Arztbriefe oder Verlaufsdokumentation) des Kopfschmerzzentrums des Universitätsklinikums Halle wurden Informationen über die Migräneerkrankung der Probanden gewonnen und fehlende Angaben anschließend im Fragebogen ergänzt. Hinsichtlich der Migränediagnose wurden die Angaben aus den ärztlichen Dokumenten verwendet. Waren keine Patientenakten vorhanden oder die Dokumentation unvollständig, wurden die Probanden telefonisch oder per E-Mail kontaktiert und die fehlenden Informationen mit einer Checkliste erhoben. Die abschließende Diagnose einer Migräne erfolgte dann durch den Studienarzt.

Die Dauer und Latenz des HICS wurden anhand der dopplersonographischen Daten, die für eine Ultraschall-Studie parallel erhoben wurden, ermittelt. Bei je zwei Probanden wurden aufgrund von fehlenden Dopplerdaten die Zeiten mittels Stoppuhr während der Untersuchung erfasst.

3.8 Datenverarbeitung und Statistische Auswertung

Die Fragebögen wurden elektronisch mit Hilfe eines Scanners der Fotostelle der Universitätsklinik Halle eingelezen und als PDF-Dateien gespeichert. Die Fragebögen und die erhobenen Daten wurden unter einer Codenummer gespeichert.

Die extrahierten Daten aus den Fragebögen (Rohdaten) der Probanden mit Migräne wurden in ein Excel-Dokument eingefügt und ausgewertet. Wurden bei der Intensität des HICS oder des Kopfschmerzes bei Migräne eine Spanne an Werten angegeben, so wurde zur einheitlichen Auswertung der Mittelwert gebildet. Bei der Frage, seit wann die Probanden an einer Migräne leiden (siehe Anlage 3, Frage 3.1.), wurden die Angaben von Monaten in Jahre umgewandelt. Bei der Frage, wann die letzte Migräneattacke stattgefunden habe (siehe Anlage 3, Frage 3.9.), wurden die Angaben von Monaten oder Wochen in Tage umgewandelt.

Die Daten der Vergleichsgruppe ohne Migräne, die in der Diskussion Erwähnung finden, wurden aus der Publikation von Mages et al., (Mages et al., 2017) sowie aus der Dissertation von Mages (Mages, 2017) verwendet und mit Hilfe der zur Verfügung gestellten Rohdaten ergänzt.

Zur genauen Planung und Beratung bezüglich der statistischen Auswertung, wurde bereits im Vorfeld sowie im Verlauf der Auswertung eine statistische Beratung zur Verwendung der statistischen Tests bei apl. Prof. Dr. A. Wienke von dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der MLU Halle-Wittenberg vorgenommen. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel 2016, Origin 2019 und IBM SPSS. Vor der Datenerhebung wurde ein Signifikanzniveau festgelegt, welches den Fehler erster Art, also die Nullhypothese abzulehnen, obwohl sie zutrifft, begrenzt (Bender und Lange, 2007). In der Studie war das Hauptzielkriterium, anhand dessen eine Fallzahlschätzung durchgeführt wurde, die Prävalenz des provozierten HICS durch die Auslöser Eiswürfel und Eiswasser bei Probanden mit Migräne. Im Rahmen der Signifikanztestung des Hauptzielkriteriums ging man bei einem p-Wert kleiner als 0,05 davon aus, dass eine statistische Signifikanz vorlag. In der vorliegenden Studie wurde der McNemar-Test und der Chi-Quadrat-Test (χ^2) für das Hauptzielkriterium angewandt. Weitere Tests zur Analyse der Daten waren t-Test, die exakte Errechnung nach Fisher (Fisher-Exakt-Test) und die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA).

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

79 Datensätze wurden im Rahmen dieser Studie ausgewertet. Eine Flow Chart zur Probandenrekrutierung ist in Kapitel 3.3 zu finden. 70/79 (89%) der Probanden waren weiblich und 9/79 (11%) der Probanden waren männlich. Das mittlere Alter der Probanden betrug 39 ± 13 Jahre, der Median war 40 Jahre (Spannweite 18 bis 65 Jahre). 45/79 (57%) der Probanden hatten bereits in der Vorgeschichte der Studie einen HICS verspürt, wiesen also eine positive Anamnese für HICS auf.

Abbildung 6 zeigt, dass an einer episodischen Migräne 68/79 (86%) der Probanden (62 Frauen und 6 Männer) und an einer chronischen Migräne 11/79 (14%) der Probanden (8 Frauen und 3 Männer) litten.

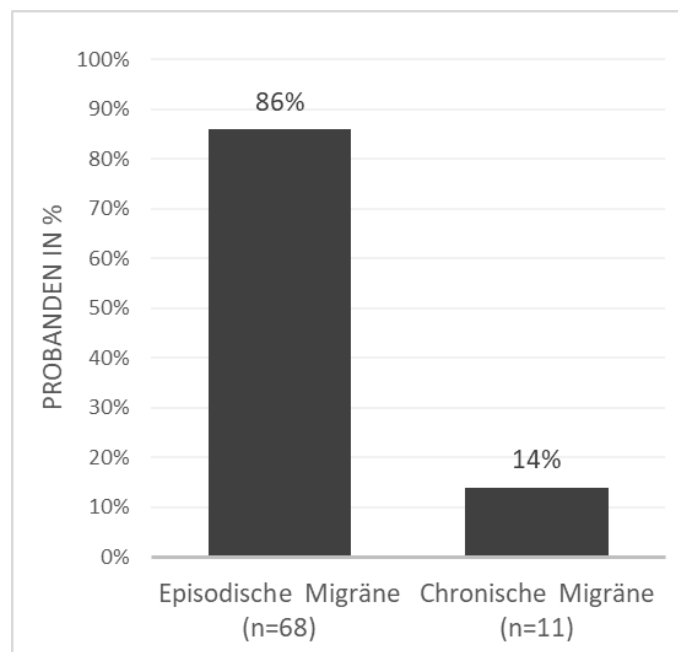


Abbildung 6: Anteil der Probanden (%) mit episodischer und chronischer Migräne

Unter den Probanden hatten 47/79 (59%) eine Migräne ohne Aura (42 Frauen, 5 Männer), 11/79 (14%) Migräne mit und ohne Aura (9 Frauen, 2 Männer) und 19/79 (24%) Migräne mit Aura (17 Frauen, 2 Männer). 6/79 (8%) der Probanden litten an einer anderen Form der Migräne (6 Frauen, 0 Männer), worunter menstruelle Migräne (n=4) und vestibuläre Migräne (n=2) vertreten waren. Diese Angaben sind in Abbildung 7 grafisch dargestellt. Bei den Diagnosen waren Mehrfachangaben möglich. Dadurch hatten drei Probanden mit der Diagnose menstruelle Migräne außerdem eine Migräne ohne Aura und ein Proband mit menstrueller Migräne hatte außerdem die Nebendiagnose Migräne mit und ohne Aura. Alle Probanden mit chronischer Migräne litten an einer Migräne ohne Aura.

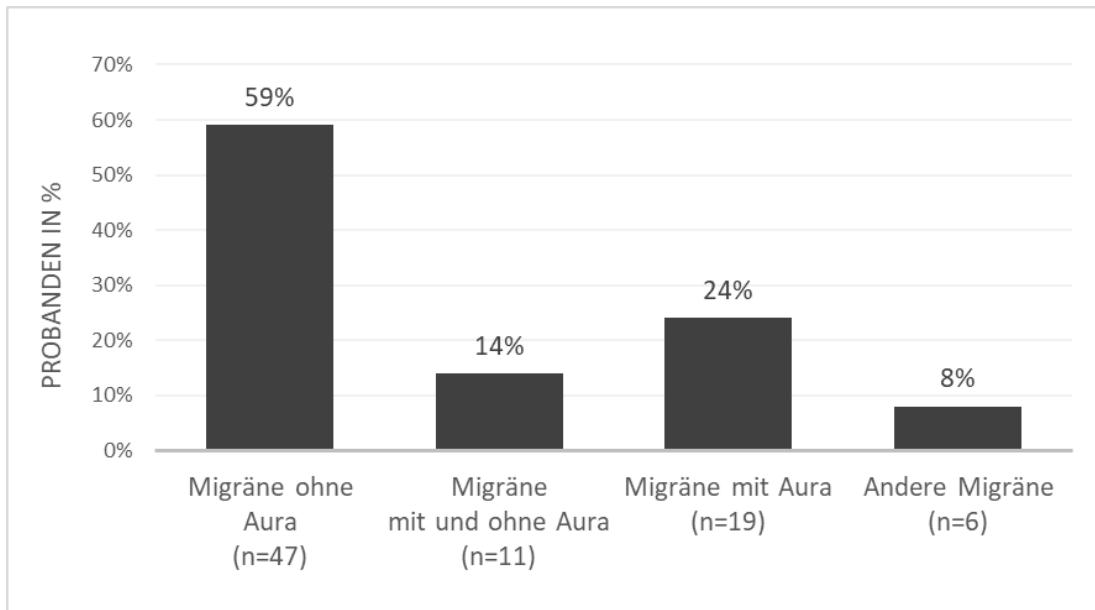


Abbildung 7: Anteil der Probanden (%) mit den Diagnosen Migräne ohne Aura, Migräne mit und ohne Aura und Migräne mit Aura, sowie andere Migräne (menstruelle Migräne [n=4] und vestibuläre Migräne [n=2]).

4.2 Prävalenz des provozierten HICS und F-HICS

Bei 48/79 (61%) der Probanden wurde mindestens nach einer Provokation ein provoziertes HICS ausgelöst. Abbildung 8 zeigt die Prävalenzen der Probanden bei denen kein HICS, ein HICS nach einer Provokation (Eiswürfel- oder Eiswasserprovokation) oder ein HICS nach beiden Provokationen ausgelöst wurde, graphisch dargestellt. Es zeigte sich, dass bei 31/79 (39%) der Probanden kein HICS ausgelöst werden konnte (27/70 Frauen, 4/9 Männer). Bei 30/79 (38%) der Probanden trat ein HICS bei einer der beiden Provokationen auf (28/70 Frauen, 2/9 Männer). Hingegen konnte bei 18/79 (23%) der Probanden ein HICS nach beiden Provokationen (Eiswürfel und Eiswasser) ausgelöst werden (15/70 Frauen, 3/9 Männer).

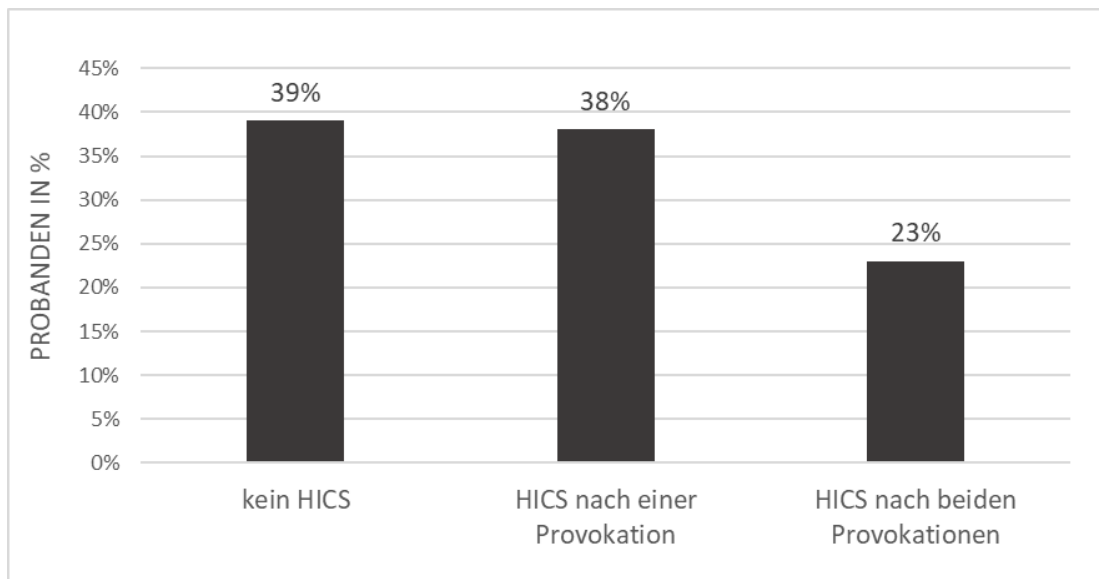


Abbildung 8: Anteil der Probanden (%) bei denen kein HICS, HICS nach einer Provokation oder HICS nach beiden Provokationen (Eiswürfel und Eiswasser) auftrat

Betrachtet man die Provokationen getrennt voneinander, wie dies in Abbildung 9 gezeigt wird, war die Prävalenz des provozierten HICS bei Probanden nach Eiswürfelprovokation 19/79 (24%) und nach Eiswasserprovokation 47/79 (59%). Im Vergleich der Provokationen Eiswürfel und Eiswasser löste Eiswasser signifikant häufiger einen HICS aus ($p < 0,001$).

Ein provoziertes F-HICS, also ein zweiter HICS ohne erneute Kälteprovokation der sich nach einer gewissen Latenz manifestierte, konnte bei 14/79 (18%) der Probanden ausgelöst werden (12/70 Frauen, 2/9 Männer). Die Prävalenz des provozierten F-HICS, wird ebenfalls in Abbildung 9 aufgezeigt. Nach der Eiswürfelprovokation trat dieser bei 5/79 (6%) der Probanden auf und nach der Eiswasserprovokation bei 10/79 (13%) der Probanden ($p = 0,267$). Bei einem Probanden konnte ein F-HICS sowohl nach der Provokation mit Eiswürfel als auch nach Eiswasser ausgelöst werden.

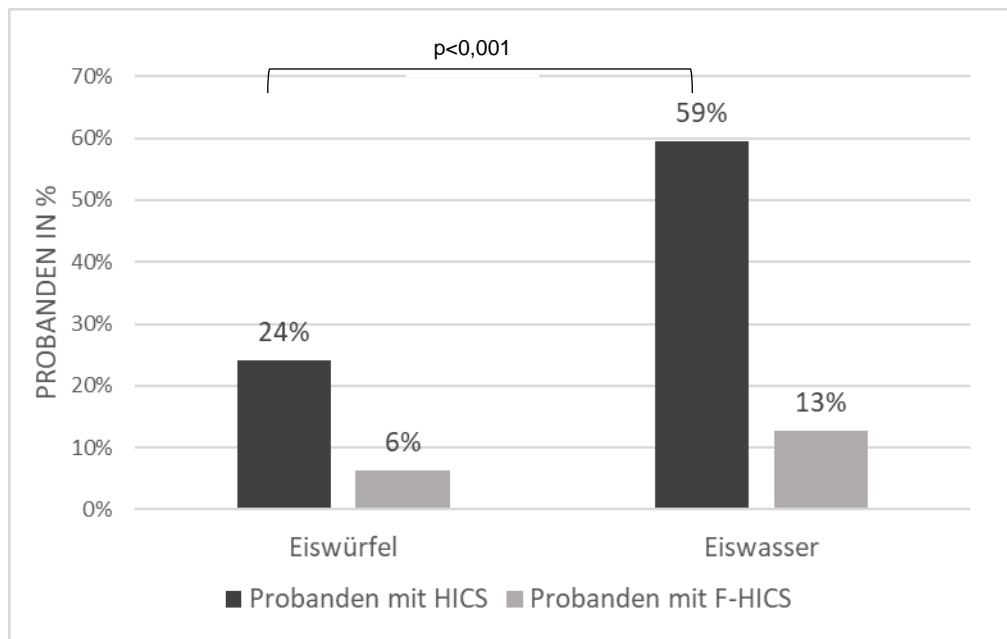


Abbildung 9: Prävalenz des provozierten HICS bzw. F-HICS (%) nach den Provokationen Eiswürfel und Eiswasser
 p-Wert bei Probanden mit HICS $p < 0,001$, p-Wert bei Probanden mit F-HICS $p=0,267$ (McNemar-Test)

Ein provoziertes HICS konnte bei Probanden mit positiver Anamnese für HICS bei 35/45 (78%) der Probanden ausgelöst werden. Die Auslösung eines provozierten HICS bei Probanden ohne eine positive Anamnese erfolgte bei 13/34 (38%) der Probanden. Vergleicht man die Häufigkeit des provozierten HICS bei Probanden mit positiver Anamnese und ohne positive Anamnese, trat er deutlich häufiger bei Probanden mit positiver Anamnese auf ($p < 0,001$, χ^2).

Betrachtet man die Provokationen erneut getrennt voneinander, war die Prävalenz des provozierten HICS bei Probanden mit positiver Anamnese nach Eiswürfelprovokation 15/45 (33%) und nach Eiswasserprovokation 35/45 (78%). Eiswasser löste häufiger einen HICS bei Probanden mit positiver Anamnese aus als Eiswürfel ($p < 0,001$, McNemar-Test).

4.3 Klinische Charakteristik des provozierten HICS

Im Folgenden ist die klinische Charakteristik des provozierten HICS nach Eiswürfel- und Eiswasserprovokation analysiert worden. Auf eine Analyse der Unterschiede zwischen den Geschlechtern ist aufgrund der geringen männlichen Probandenzahl verzichtet worden. Eine Analyse der Daten zur klinischen Charakteristik des anamnestisch bekannten HICS hat ebenfalls nicht stattgefunden, da die Mehrheit der Probanden diesbezüglich keine Angaben machte.

Die klinischen Charakteristika Latenz, Dauer und Intensität des provozierten HICS sind in Tabelle 1 bei Probanden nach Eiswürfel- und Eiswasserprovokation in Mittelwert \pm Standardabweichung ($M \pm SD$) aufgezeigt. Dabei wurden die Probanden betrachtet, bei denen ein HICS sowohl mit Eiswürfel als auch mit Eiswasser ausgelöst werden konnte ($n=18$). Es zeigte sich, dass es einen starken Unterschied bei Latenz und Intensität des HICS nach Eiswürfel- und Eiswasserstimulation gab. Die Dauer des HICS nach Eiswürfel- und Eiswasserstimulation unterschied sich nicht stark.

Tabelle 1: Latenz, Dauer und Intensität des provozierten HICS bei Probanden nach Eiswürfel- und Eiswasserprovokation

Klinische Charakteristik	Eiswürfel ($n=18$)	Eiswasser ($n=18$)	p-Wert Eiswürfel, Eis- wasser ³
Latenz ¹ in s ($M \pm SD$)	35,3 \pm 18,9	19,5 \pm 15,1	0,019
Dauer in s ($M \pm SD$)	27,8 \pm 21,9	26,9 \pm 20,0	0,889
Intensität ² ($M \pm SD$)	3,6 \pm 1,4	5,5 \pm 5,8	<0,0001

¹Zeitspanne von Beginn Stimulation bis Beginn HICS, ²NRS 0-10, ³paired t-Test,

In Ergänzung zur Tabelle 1 zeigen Abbildung 10 und Abbildung 11 Latenz und Dauer des provozierten HICS nach Eiswürfel- und Eiswasserprovokation grafisch dargestellt. Latenz und Dauer des HICS wurden in 10-Sekunden Abschnitten betrachtet. Bei den Probanden nach Eiswürfelprovokation setzte bei 8/19 (42%) der HICS innerhalb von 30 Sekunden ein. Bei den Probanden nach Eiswasserprovokation setzte der HICS bei 37/47 (79%) der Probanden innerhalb von 30 Sekunden ein. Die Dauer des provozierten HICS war bei 12/19 (63%) der Probanden nach Eiswürfelprovokation und bei 39/47 (83%) der Probanden nach Eiswasserprovokation weniger als 30 Sekunden.

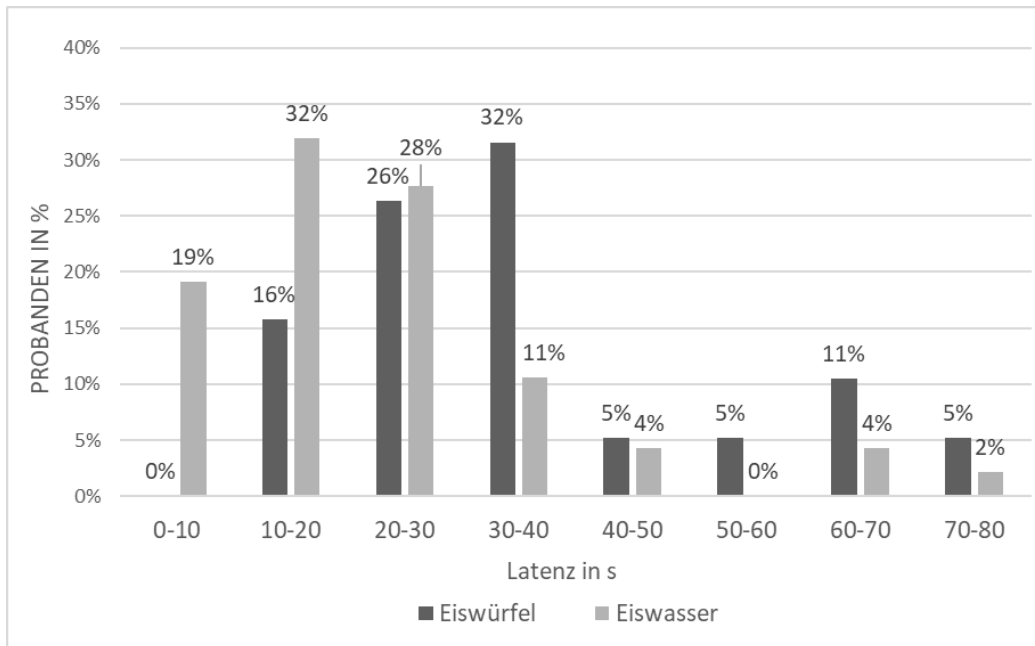


Abbildung 10: Latenz des provozierten HICS (in Sekunden) nach Anzahl der Probanden (%) bei Eiswürfel- (dunkelgrau) und Eiswasserprovokation (hellgrau)

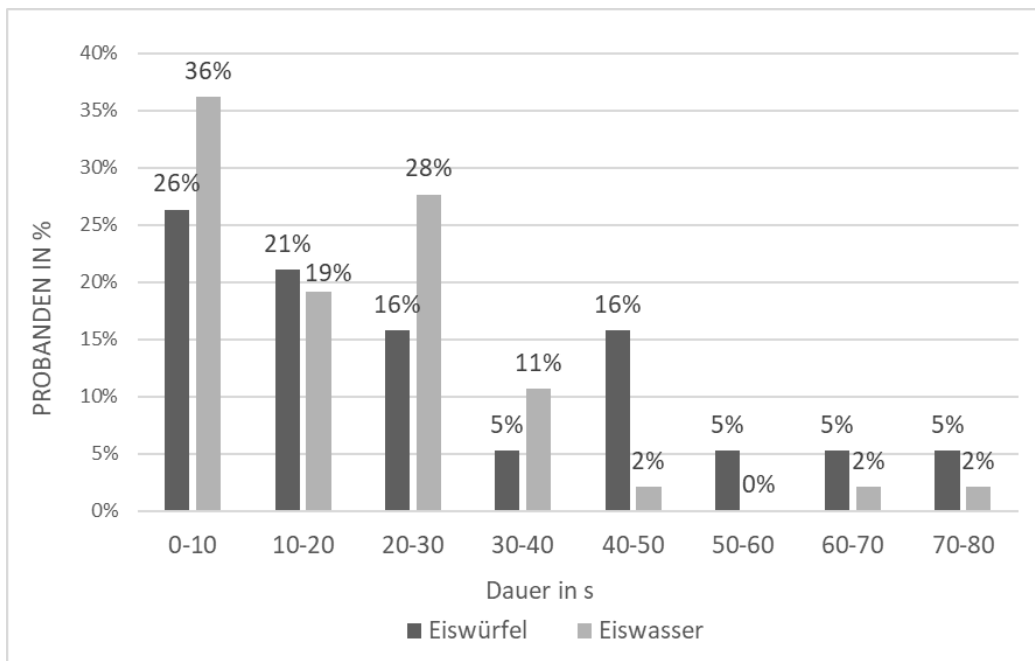


Abbildung 11: Dauer des provozierten HICS (in Sekunden) nach Anzahl der Probanden (%) bei Eiswürfel- (dunkelgrau) und Eiswasserprovokation (hellgrau)

Die klinischen Charakteristika Lokalisation und Schmerzcharakter des provozierten HICS nach Eiswürfel- und Eiswasserprovokation sind in Tabelle 2 aufgezeigt. Der Einfluss der Provokationsmethoden auf die einzelnen Faktoren wurde nicht untersucht, da eine statistische Auswertung für abhängige Stichproben nur bei Probanden möglich ist, die sowohl nach Eiswürfel- und Eiswasserprovokation einen HICS empfunden haben,

sodass die Stichprobengröße sich deutlich verringern würde. Weiterhin konnten die Probanden Mehrfachangaben machen. Die Analyse der Charakteristik zeigte, dass bei beiden Gruppen der HICS am häufigsten unilateral lokalisiert war. Bei den Probanden mit unilateraler Lokalisation trat er am häufigsten rechts auf. Der Charakter war stechend.

Tabelle 2: Klinische Charakteristik des provozierten HICS nach Eiswürfel- und Eiswasserprovokation

Klinische Charakteristik	Eiswürfel (n=19)	Eiswasser (n=47)
Lokalisation ³		
Bilateral	3/19 (16%)	8/47 (17%)
Mittig	7/19 (37%)	18/47 (38%)
Unilateral (rechts/links)	12/19 (63%)	26/47 (55%)
Rechts	8/12 (67%)	22/26 (85%)
Links	4/12 (33%)	4/26 (15%)
Schmerzcharakter ³		
pochend	1/19 (5%)	5/47 (11%)
stechend	11/19 (58%)	25/47 (53%)
pulsierend	3/19 (16%)	6/47 (13%)
drückend	9/19 (47%)	16/47 (34%)
spannend	1/19 (5%)	8/47 (17%)
andere ⁴	5/19 (26%)	6/47 (13%)

³Mehrfachauswahl möglich, ⁴anderer Charakter Eiswürfel: dumpf (n=3), ziehend, kribbelnd; anderer Charakter Eiswasser: ziehend (n=5), dumpf

Abbildung 12 zeigt die detaillierten Lokalisationen des provozierten HICS bei den Probanden. In Abbildung 12A sind die Lokalisationen nach Eiswürfelprovokation und in Abbildung 12B nach Eiswasserprovokation abgebildet. Lokalisationen mit Häufigkeiten von 21-40% sind in der Abbildung dunkelgrau markiert, Lokalisationen, die weniger häufig angegeben wurden in hellgrau. Der HICS nach Eiswürfelprovokation war am häufigsten bei den Probanden an der Schläfe rechts (21%) und Stirn rechts (37%) sowie hinter den Augen rechts (32%) und links (21%) lokalisiert. Der HICS war nach Eiswasser am häufigsten an der Schläfe rechts (34%), an der Stirn rechts (28%) und mittig (26%) sowie hinter den Augen rechts (23%) lokalisiert.

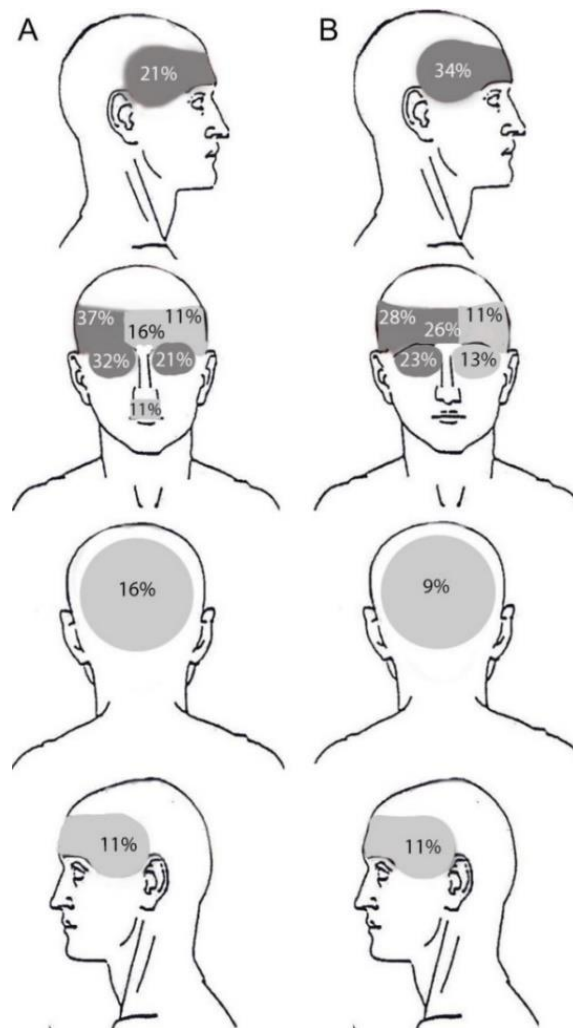


Abbildung 12: Lokalisation des HICS A) nach Eiswürfelprovokation und B) nach Eiswasserstimulation

Häufigkeiten wurden in zwei unterschiedliche Grauintensitäten gruppiert (<20% hellgrau, 21-40% dunkelgrau), zum Zweck der besseren Übersicht wurden Lokalisationen mit einer Häufigkeit <9% weggelassen

Alle Begleitsymptome, die nach den beiden Provokationsprotokollen bei Probanden mit provoziertem HICS auftraten, sind in Tabelle 3 dargestellt. Während der **Eiswürfelprovokation** trat bei 7/19 (37%) der Probanden mit HICS Lakrimation (Augentränen) als Begleitsymptom auf. Außerdem trat Lakrimation auch bei 2/60 (3%) der Probanden ohne HICS nach Eiswürfelprovokation auf. Lakrimation trat deutlich häufiger bei Probanden mit HICS auf als bei Probanden ohne HICS nach Eiswürfelprovokation ($p < 0,001$, Fisher-Exakt-Test). Probanden mit HICS empfanden den Kältestimulus Eiswürfel im Mundbereich häufiger als unangenehm als Probanden ohne HICS (8/19 (42%) mit HICS, 3/60 (5%) ohne HICS). Die Probanden mit HICS empfanden den Eiswürfel im Mundbereich häufiger als schmerzhaft als Probanden ohne HICS (4/19 (21%) mit HICS, 1/60 (2%) ohne HICS). Bei der **Eiswasserprovokation** kam es bei 15/47 (32%) der Probanden mit HICS zur Lakrimation als Begleitsymptom. Auch bei 1/32 (3%) der Probanden ohne

HICS trat nach der Provokation Lakrimation auf. Somit zeigte sich Lakrimation nach Eiswasserprovokation wesentlich häufiger bei Probanden mit HICS als bei Probanden ohne HICS ($p=0,002$, Fisher-Exakt-Test). Unter den Probanden mit HICS empfanden 15/47 (32%) das Eiswasser beim Trinken als unangenehm. 5/32 (16%) der Probanden ohne HICS empfanden das Eiswasser beim Trinken als unangenehm. Die Probanden mit HICS empfanden das Eiswasser beim Trinken häufiger als schmerzhaft als Probanden ohne HICS (11/47 (23%) der Probanden mit HICS und 1/60 (2%) der Probanden ohne HICS). Ein Proband trank nicht den gesamten Becherinhalt aus, aufgrund des Einsetzens von starkem HICS. Ca. 70 ml Flüssigkeit verblieben in dem Becher.

Tabelle 3: Begleitsymptome des provozierten HICS bei Probanden mit Migräne nach Eiswürfel- und Eiswasserprovokation

Begleitsymptome	Eiswürfel	Eiswasser
Lakrimation	7/19 (37%)	15/47 (32%)
Kribbeln	3/19 (16%)	0
andere	2/19 (11%) ¹	8/47 (17%) ²
Unruhe	2/19 (11%)	5/47 (11%)
Schwitzen	1/19 (5%)	2/47 (4%)
Herzrasen	0	2/47 (4%)
laufende Nase	1/19 (5%)	1/47 (2%)

¹ andere Eiswürfel: Augenbrennen, Augendruck ($n=1$), Gefühl rot zu werden im Gesicht ($n=1$); ² andere Eiswasser: Schleiersehen ($n=1$), Wärmegefühl ($n=1$), Hitzegefühl ($n=2$), Augenbrennen, Augendruck ($n=1$), Gefühl rot zu werden im Gesicht ($n=1$), Hustenreiz ($n=1$), Wärmegefühl im Oberkörper ($n=1$)

4.4 Klinische Charakteristik des provozierten F-HICS

Im Rahmen der Analyse des F-HICS zeigt Tabelle 4 Latenz 1 und Latenz 2 sowie Dauer des HICS und F-HICS bei Probanden mit F-HICS. In der Tabelle sind die Mittelwerte mit entsprechender Standardabweichung des provozierten HICS und des provozierten F-HICS dargestellt. Der Einfluss der Provokationsmethoden auf die einzelnen Faktoren wurde nicht untersucht, da es sich um abhängige Stichproben handelt und nur bei einem Probanden ein F-HICS bei Eiswürfel und Eiswasser auftrat. Es zeigte sich dass die Latenz 1 und 2 nach Eiswürfelprovokation länger als nach Eiswasserprovokation ist und die Dauer des HICS und F-HICS nach Eiswürfelprovokation kürzer ist als nach Eiswasserprovokation.

Tabelle 4: Latenz und Dauer des provozierten HICS und F-HICS bei Probanden mit F-HICS nach Eiswürfel- und Eiswasserprovokation

Klinische Charakteristik	Eiswürfel (n=5)	Eiswasser (n=10)
Latenz 1 ¹ in s (M ± SD)	26,0 ± 7,9	20,3 ± 12,1
Dauer HICS in s (M ± SD)	13,6 ± 7,1	21,3 ± 18,3
Latenz 2 ² in s (M ± SD)	34,4 ± 22,4	28,0 ± 18,8
Dauer F-HICS in s (M ± SD)	9,4 ± 2,7	33,3 ± 51,12

¹Zeitspanne von Beginn Stimulation bis Beginn HICS, ²Zeitspanne von Ende HICS bis Anfang F-HICS,

Abbildung 13 zeigt den zeitlichen Verlauf des provozierten HICS und F-HICS für jeden Probanden mit F-HICS (Eiswürfelprovokation n=5, Eiswasserprovokation n=10) einzeln grafisch dargestellt. Bei einem Probanden trat bei der Eiswürfelprovokation ein weiterer F-HICS ohne erneute Provokation auf (Latenz 3 und Dauer F-HICS 2).

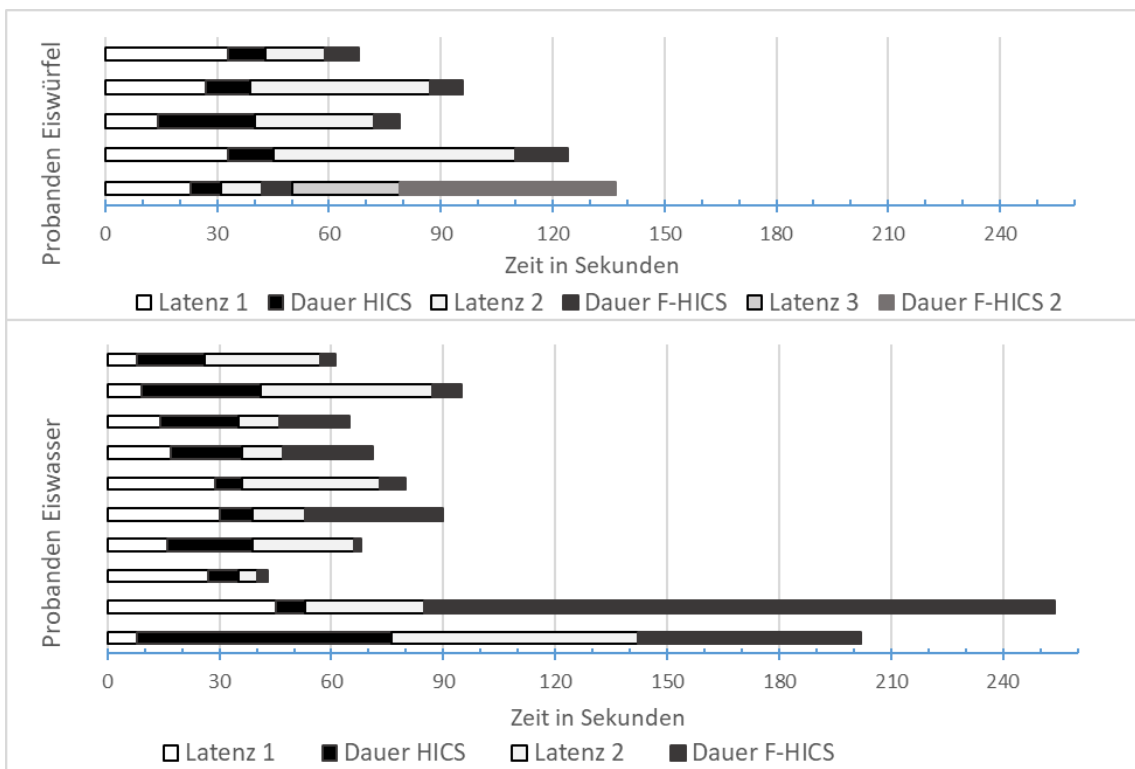


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf des provozierten HICS und F-HICS nach Eiswürfelprovokation (Oben) und Eiswasserprovokation (Unten), jede horizontale Linie stellt einen Probanden mit provoziertem F-HICS dar

Neben dem zeitlichen Verlauf wurden weitere klinische Charakteristika erfasst. Dabei wurde untersucht, ob sich die Charakteristika Intensität, Lokalisation und Charakter des

F-HICS von dem unmittelbar davor empfundenem HICS unterschieden. Es kam zu Veränderungen der Charakteristika bei 1/5 (20%) Probanden mit F-HICS nach der Eiswürfelprovokation. Die Unterschiede betrafen Intensität (HICS vs. F-HICS; NRS 6 vs. 8), Lokalisation (mittig links vs. mittig rechts) und Charakter (pulsierend vs. stechend). Bei diesem Probanden wiederholte sich der F-HICS ebenfalls nach Eiswasserprovokation. Nach der Eiswasserprovokation unterschied sich die klinische Charakteristik des F-HICS vom zuvor empfundenen HICS bei 7/10 (70%) der Probanden. Unterschiede fanden sich zwischen HICS und F-HICS bei der Intensität (n=6): HICS NRS im Mittel 5 ± 2 , F-HICS NRS im Mittel 3 ± 3 . Weiterhin traten Unterschiede bei der Lokalisation auf (n=4): Stirn vs. Oberkopf; mittig, links vs. mittig, rechts; mittig rechts vs. mittig, links; Hinterkopf vs. Schläfe. Bei zwei Probanden unterschied sich der Charakter: pulsierend vs. stechend und spannend vs. pochend und stechend.

4.5 Provozierter HICS und Migräne

4.5.1 Prävalenz des provozierten HICS in Abhängigkeit der Migränediagnosen

Bei Probanden mit episodischer Migräne trat bei 41/68 (60%) und bei Probanden mit chronischer Migräne bei 7/11 (64%) ein provoziertes HICS auf (Abbildung 14). Es zeigte sich kein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit von HICS zwischen Probanden mit episodischer Migräne und chronischer Migräne ($p=1$; Fisher-Exakt-Test).

Die Probanden ohne Aura (27/47, 57%), mit und ohne Aura (6/11, 55%) und mit Aura (13/19, 68%) unterschieden sich kaum bezüglich der Prävalenz des HICS ($p=0,663$, χ^2), wie in Abbildung 15 gezeigt.

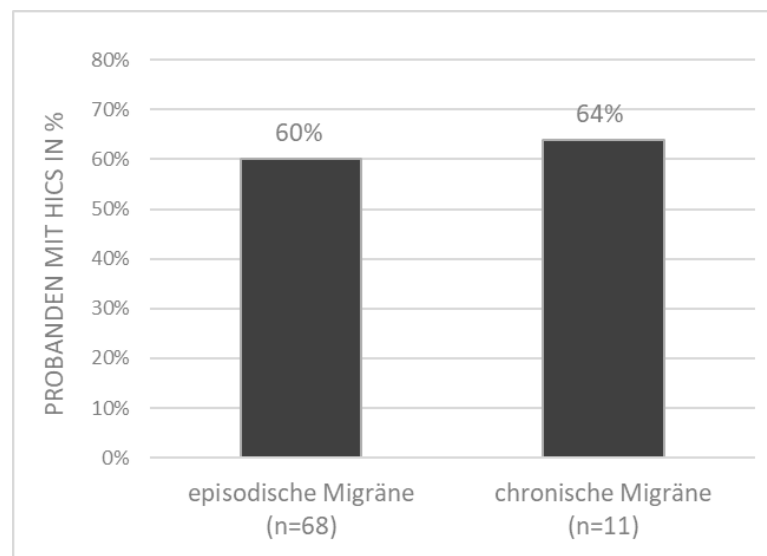


Abbildung 14: Prävalenz des provozierten HICS (%) bei Probanden mit episodischer und chronischer Migräne

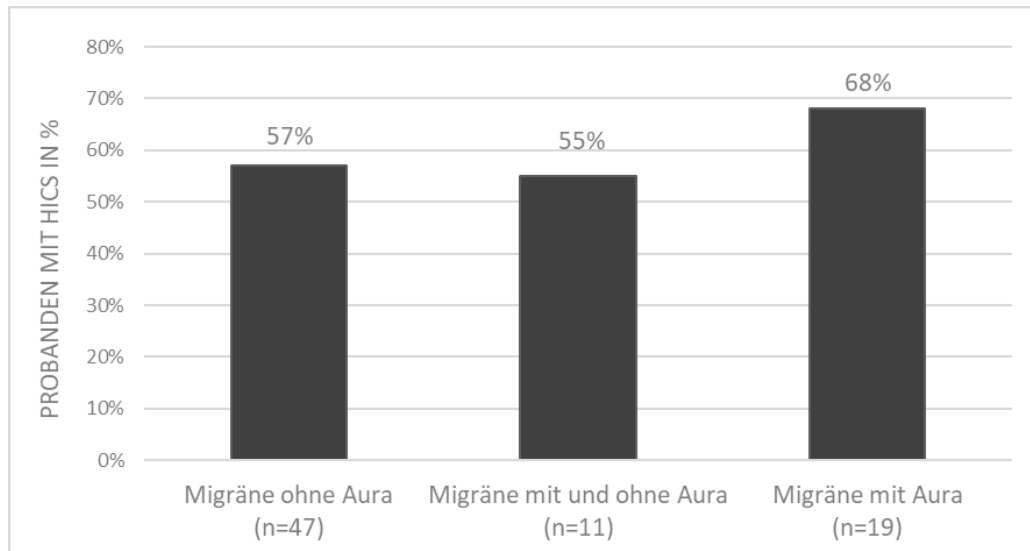


Abbildung 15: Prävalenz des provozierten HICS (%) bei Probanden mit Migräne ohne Aura, mit und ohne Aura und mit Aura, Probandenanzahl n=77 (zur besseren Übersicht wurden Probanden mit ausschließlich Migräne anderer Art nicht dargestellt n=2)

4.5.2 Beeinflussung der Prävalenz des provozierten HICS

Es gaben 26/79 (33%) der Probanden mit Migräne an, regelmäßig eine Migräneprophylaxe einzunehmen. Die Prävalenz des provozierten HICS unterschied sich kaum zwischen Probanden, die eine Migräneprophylaxe einnahmen und Probanden ohne Medikation ($p=0,378$, χ^2).

Ein Proband nahm am Tag der Untersuchung ein Triptan gegen Kopfschmerzen ein. Dies erfolgte 2,5 Stunden vor Untersuchungsbeginn. Zum Untersuchungszeitpunkt war kein Kopfschmerz mehr vorhanden. Die Einnahme der Akutmedikation verhinderte nicht die Auslösung eines HICS, da der Proband nach der Einnahme von Eiswasser einen HICS verspürte.

Der Abstand vom Tag der Studiendurchführung zur letzten Migräneattacke der Probanden wurde erfasst. In Tabelle 5 werden die Anzahl der Probanden mit HICS sowie die Anzahl der Probanden ohne HICS gruppiert nach dem Abstand zur letzten Migräneattacke vor weniger als zwei Tagen, vor zwei bis sieben Tagen und länger als sieben Tage dargestellt.

Tabelle 5: Abstand zur letzten Migräneattacke in Tagen bei Probanden mit und ohne provoziertem HICS

Abstand zur letzten Migräneattacke in Tagen (d)	Probanden mit HICS	Probanden ohne HICS
≤ 2	11/17 (65%)	6/17 (35%)
2-7	12/21 (57%)	9/21 (43%)
>7	24/40 (60%)	16/40 (40%)

4.5.3 Intensität des provozierten HICS in Abhängigkeit der Migränediagnosen

Die Probanden wurden anhand der Merkmale Migräne ohne Aura, Migräne mit und ohne Aura und Migräne mit Aura gruppiert. Die Intensität des HICS auf einer NRS betrug bei Probanden ohne Aura im Mittel $3,8 \pm 2,2$. Bei Probanden mit und ohne Aura war die Intensität im Mittel $4,2 \pm 1,7$ und Probanden mit Aura gaben im Mittel eine Intensität von $3,8 \pm 1,8$ an. Die Gruppen unterschieden sich bezüglich der Intensität des ausgelösten HICS nicht wesentlich voneinander ($p=0,878$, ANOVA).

4.5.4 Klinische Charakteristik des provozierten HICS und des Migränekopfschmerzes

Die in den Diagnosekriterien erwähnten Charakteristika für den Migränekopfschmerz (siehe Abbildung 1, Seite 3) unilaterale Lokalisation, pochender Charakter und mittlere oder starke Schmerzintensität wurden bei den Probanden abgefragt. Hierbei zeigte sich, dass bei 57/79 (72%) der Probanden die Migräne eine einseitige Lokalisation zeigte, bei 56/79 (71%) einen pochenden Charakter aufwies und bei 66/79 (84%) die Intensität mittel oder stark war. Dabei war die Intensität des Migränekopfschmerzes auf einer NRS im Mittel $6,4 \pm 1,5$ ($M \pm SD$).

Zum Vergleich der Charakteristik des provozierten HICS und des Migränekopfschmerzes wurden die Probanden ausgewählt, die einen HICS nach Eiswasserprovokation aufwiesen. In Tabelle 6 werden die oben genannten klinischen Charakteristika bei Probanden mit HICS nach Eiswasserprovokation ($n=47$) für den Migränekopfschmerz und den provozierten HICS nach Eiswasser gegenübergestellt. Es zeigte sich, dass sich der provozierte HICS in Charakter und Intensität deutlich von dem Migränekopfschmerz unterscheidet. Hinsichtlich der Lokalisation gab es keinen Unterschied.

Tabelle 6: Klinische Charakteristik des provozierten HICS nach Eiswasserprovokation und des Migränekopfschmerzes bei Probanden mit HICS nach Eiswasserprovokation

Klinische Charakteristik	Migränekopfschmerz	HICS nach Eiswasser	p-Wert Migräne, HICS
Unilaterale Lokalisation	35/47 (74%)	26/47 (55%)	0,064 ²
Charakter pochend	33/47 (70%)	5/47 (11%)	<0,001 ²
Intensität ¹ (M ± SD)	6,6±1,5	4,3±2,3	<0,001 ³

¹NRS 0-10, ²McNemar-Test, ³paired t-Test

Bei Probanden mit provoziertem HICS nach **Eiswürfelprovokation** trat bei 12/19 (63%) eine unilaterale Lokalisation auf. 8/12 (66%) der Probanden mit unilateralem HICS berichteten von einer einseitigen Lokalisation der Migräne. Auf der Gleichen Seite wie die Migräne trat der HICS bei 2/8 (25%) der Probanden auf, auf der anderen Seite bei 2/8 (25%) der Probanden und bei 4/8 (50%) der Probanden wechselte die Seite der Migräne. Der provozierte HICS bei Probanden nach **Eiswasserprovokation** war bei 26/47 (55%) unilateral lokalisiert. Der Migränekopfschmerz bei ebendiesen Probanden war bei 35/47 (74%) unilateral lokalisiert. 21/26 (81%) der Probanden mit einseitigem HICS nach Eiswasserprovokation berichteten auch von einer einseitigen Lokalisation der Migräne. Dabei trat der HICS bei 8/21 (38%) der Probanden auf der gleichen Seite wie die Migräne auf, bei 2/21 (10%) auf der anderen Seite und bei 11/21 (52%) wechselte die Seite der Migräne.

5 Diskussion

5.1 Studienpopulation

In der vorliegenden Studie beträgt das mittlere Alter der Probanden 39 ± 13 Jahre, der Median ist 40 Jahre. Das Lebensalter entspricht den Daten von Studien aus anderen tertiären Kopfschmerzzentren (Gaul et al., 2011; Peres et al., 2019; Delussi et al., 2020). Die Prävalenz der Migräne nimmt zunächst mit steigendem Lebensalter zu und erreicht im vierten bis fünften Lebensjahrzehnt ihren Höhepunkt. Die erhobenen Daten aus dieser Studienpopulation ermöglichen durch eine große Altersspanne von 18 bis 65 Jahren Aussagen über den HICS im Erwachsenenalter allgemein.

Vorarbeiten von Mages et al. und Kraya et al. finden sowohl in einer experimentellen Studie als auch bei einer Längsschnittstudie mittels Fragebogen keinen Alters- oder Geschlechterunterschied hinsichtlich der Prävalenz des HICS (Mages, 2017; Kraya et al., 2020).

Weibliche Probanden sind in der vorliegenden Studie mit 89% deutlich häufiger vertreten als männliche Probanden mit 11%. Frauen leiden häufiger an einer Migräne als Männer. Das Verhältnis von Frauen zu Männern ist in bevölkerungsbasierten Studien 3:1 (Leonardi et al., 2005; Bigal und Lipton, 2009). Daraus ergibt sich die Annahme, dass die in dieser Studie sehr deutliche weibliche Geschlechterdominanz darauf zurückzuführen ist, dass bei Frauen die Migräne eine höhere Prävalenz zeigt. Die Rekrutierung der Probanden mit Migräne ist über das tertiäre Kopfschmerzzentrum der Universitätsklinik Halle (Saale) erfolgt, sodass die teilnehmenden Probanden dieser Studie vorwiegend regelmäßige ärztliche Konsultationen in Anspruch nehmen. Weiterhin zeigt sich, dass Migräne bei Männern weniger oft diagnostiziert ist und daher kann man annehmen, dass Männer seltener ärztliche Konsultationen aufgrund von Kopfschmerzen in Anspruch nehmen als Frauen (Vetvik und MacGregor, 2017). In aktuellen Studien zur Wirksamkeit von Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, die ebenfalls in tertiären Kopfschmerzzentren durchgeführt wurden, beträgt der Anteil an weiblichen Probanden 82,7% und 87% (Tepper et al., 2017; Detke et al., 2018).

Die Probanden in der vorliegenden Studie haben am häufigsten eine episodische Migräne (86%). Seltener sind Probanden mit chronischer Migräne vertreten (14%). In der Allgemeinbevölkerung leiden lediglich 2% an einer chronischen Migräne (Kahrman und Zhu, 2018). Frauen zeigen häufiger einen Übergang von episodischer zu chronischer Migräne und es wird angenommen, dass Frauen häufiger Migräneattacken haben als Männer (Vetvik und MacGregor, 2017). Ebenso findet sich in einer anderen Erhebung eines tertiären Kopfschmerzzentrums eine relevant höhere Zahl von Probanden mit chronischer Migräne (Gaul et al., 2011). Frauen zeigen häufiger Migräne mit Aura als

Männer (Peres et al., 2019). In der Studie haben 24% der Probanden Migräne mit Aura. Der Unterschied zur Häufigkeit der Migräne mit Aura zu Bevölkerungsbasierten Studien lässt sich ebenfalls mit der weiblichen Geschlechterdominanz erklären.

Es ist also davon auszugehen, dass es sich bei der Studienpopulation hinsichtlich des Alters und Geschlechterverhältnisses sowie hinsichtlich der Verteilung der Migränediagnosen um eine repräsentative Stichprobe aus einem tertiären Kopfschmerzzentrum handelt.

5.2 Prävalenz

5.2.1 Provokation durch Eiswürfel und Eiswasser

Bei 61% der Probanden wird nach mindestens einer der Provokationen ein provoziertes HICS ausgelöst. Dies deckt sich nahezu mit der Prävalenz des HICS, die anhand der Angaben der Probanden zur positiven Anamnese des HICS erhoben wurde (57%). Bei 23% der Probanden kann ein provoziertes HICS sowohl nach Eiswürfel- als auch nach Eiswasserprovokation ausgelöst werden, bei 38% der Probanden wird ein provoziertes HICS nach Eiswürfel oder Eiswasser ausgelöst. Bei 39% der Probanden zeigt sich kein provoziertes HICS. Die Prävalenz des provozierten HICS ist nach Eiswasserprovokation (59%) signifikant höher als nach Eiswürfelprovokation (24%). Es zeigt sich weiterhin, dass bei Probanden mit positiver Anamnese die Eiswasserprovokation ebenfalls häufiger einen provozierten HICS auslöst als die Eiswürfelprovokation. Nach Interpretation der vorliegenden Studie, ist Eiswasser ein adäquater Kältestimulus, der häufiger einen provozierten HICS auslöst als Eiswürfel. Mages et al. werfen die Hypothese auf, dass die großflächige Kältereizung in der gesamten Mundhöhle durch das Eiswasser eine stärkere Reizung von Nozizeptoren herbeiführt und somit die höhere Prävalenz gegenüber der Eiswürfelprovokation verursacht (Mages et al., 2017).

Der provozierte HICS tritt deutlich häufiger bei Probanden mit positiver Anamnese auf als bei Probanden ohne positive Anamnese. Eine mögliche Ursache ist, dass Probanden, die bereits einen HICS erlebt haben, die Symptome des HICS besser erkennen. Weiterhin könnte pathophysiologisch eine erhöhte Erregbarkeit bei Probanden mit vorbekanntem HICS vorliegen. Bei 38% der Probanden ohne positive Anamnese kann durch die Kälteprovokationen erstmalig ein HICS ausgelöst werden. Hierfür könnte ursächlich sein, dass einige Probanden bisher durch langsamen Verzehr von kalten Speisen oder Getränken einen HICS vermieden haben und somit durch die Provokationen ein erstmaliger HICS ausgelöst wird. Weiterhin erfolgt bei den Probanden mit Migräne die Erhebung der Prävalenz des provozierten HICS für die verschiedenen Migränediagnosen. Der Vergleich episodische und chronische Migräne sowie Migräne ohne Aura,

Migräne mit und ohne Aura und Migräne mit Aura zeigt kaum einen Unterschied zwischen der Prävalenz in den jeweiligen Gruppen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Prävalenz des provozierten HICS bei Probanden mit Migräne 61% beträgt. Die Prävalenz des provozierten HICS ist abhängig vom Kältestimulus, dabei zeigen sowohl Mages et al. als auch die vorliegende Studie, dass die Prävalenz durch den Stimulus Eiswasser signifikant höher ist. Bei Probanden mit positiver Anamnese bezüglich des HICS kann deutlich häufiger ein HICS ausgelöst werden als bei Probanden ohne positive Anamnese. Bezüglich der Prävalenz des HICS ergibt sich kaum ein Unterschied zwischen den unterschiedlichen Migränediagnosen.

5.2.2 Probanden mit Migräne und Probanden ohne Migräne

Die in dieser Studie verwendeten Provokationsprotokolle werden ebenfalls bei der Studie von Mages et al. angewandt. In Tabelle 7 werden die Daten zur Prävalenz von Probanden ohne Migräne, aus der historischen Kontrollgruppe (Mages et al., 2017; Mages, 2017) mit Probanden mit Migräne aus dieser Studie verglichen. Dort zeigt sich ein deutlicher Unterschied der Prävalenz des provozierten HICS bei Probanden mit Migräne im Vergleich zu Probanden ohne Migräne nach Eiswürfelprovokation. Zu vermuten ist, dass der Eiswürfel bei Probanden ohne Migräne ein zu geringer Stimulus ist, um die Schmerzschwelle zu übersteigen. Im Gegensatz dazu, ist der Stimulus Eiswasser ein stärkerer Stimulus und löst zwar bei Probanden mit Migräne häufiger HICS aus als bei Probanden ohne Migräne, jedoch ist der Unterschied nicht wesentlich.

Bisher aufgestellte Hypothesen zur Pathophysiologie der Migräne können auch zur Erklärung der Unterschiede bei der Provokation des HICS bei Probanden mit und ohne Migräne herangezogen werden. So geht man davon aus, dass bei Menschen mit Migräne eine vermehrte Sensitivierung spezifischer Regionen des Gehirns und eine verstärkte Schmerztransmission vorliegen. Es wird außerdem vermutet, dass neurovaskuläre Reflexe bei Menschen mit Migräne übererregbar sind und Schmerzzentren im Gehirn schneller aktiviert werden (Burstein et al., 2015; Goadsby et al., 2017). Aufgrund der eben genannten Hypothesen ist es möglich, dass der Eiswürfel in dieser Population häufiger HICS auslösen kann als bei Probanden ohne Migräne. Man sollte jedoch beachten, dass die Anzahl an Probanden mit HICS nach Eiswürfelprovokation bei Probanden mit und ohne Migräne gering ist. Trotz der geringen Anzahl der Probanden zeigt sich jedoch anhand der erhobenen Daten ein robuster Unterschied bzgl. der Prävalenz sowohl bei Betrachtung der gesamten Probandenzahl als auch der Subgruppe mit positiver Anamnese.

Tabelle 7: Prävalenz des provozierten HICS bei Probanden mit und ohne Migräne

Prävalenz des provozierten HICS	Probanden mit Migräne		Probanden ohne Migräne ¹		p-Wert mit Migräne, ohne Migräne ²	
	Eiswürfel	Eiswasser	Eiswürfel	Eiswasser	Eiswürfel	Eiswasser
alle	19/79 (24%)	47/79 (59%)	9/77 (12%)	39/77 (51%)	0,044	0,267
mit positiver Anamnese	15/45 (33%)	35/45 (78%)	7/44 (16%)	34/44 (77%)	0,057	0,954

¹Quelle: (Mages, 2017), ²Chi-Quadrat-Test

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Prävalenz des provozierten HICS nach Eiswürfelprovokation bei Probanden mit Migräne wesentlich höher als bei Probanden ohne Migräne ist. Die Prävalenz des provozierten HICS nach Eiswasserprovokation unterscheidet sich nicht wesentlich bei Probanden mit und ohne Migräne. Die bisherige Literatur zeigt verschiedene Prävalenzen des HICS, die abhängig vom Studiendesign sowie der Studienpopulation sind. Aufgrund der unterschiedlich verwendeten Versuchsprotokolle ist es nur eingeschränkt möglich, die bisher erfassten Daten zu vergleichen. Werden jedoch zur experimentellen Auslösung des HICS die gleichen Kältestimuli verwendet und die Erhebung standardisiert, so ist eine Vergleichbarkeit gegeben.

5.3 Latenz und Dauer

Betrachtet man die Latenz des provozierten HICS so tritt er bei 42% nach Eiswürfelprovokation und bei 79% nach Eiswasserprovokation innerhalb von 30 Sekunden ein. In dieser Studie ist die Latenz des provozierten HICS bei keinem Probanden länger als 80s. Die Latenz des provozierten HICS ist nach Eiswasserprovokation deutlich geringer als nach Eiswürfelprovokation bei Probanden mit Migräne in dieser Studie. In der bisherigen Literatur finden sich bei Mages et al. ebenfalls Daten zur Latenz des provozierten HICS. Hier zeigt sich die Latenz nach Eiswasserprovokation ebenfalls kürzer als nach Eiswürfelprovokation. Bereits Mages et al. haben die unterschiedlichen Charaktereigenschaften der Kältestimuli betrachtet und sehen den Stimulus Eiswasser als stärkeren Aktivator für Schmerzsensoren, aufgrund der großflächigen Kühlung der Mundhöhle und des Pharynx im Gegensatz zur lokalen Reizung durch den Eiswürfel (Mages et al., 2017; Mages, 2017). Bei dem Eiswürfelstimulus nimmt der Schmelzprozess längere Zeit in Anspruch und erklärt womöglich die längere Latenz. Da die Kühlung bei dem Eiswasserstimulus sofort eintritt, könnte die kürzere Latenz daraus folgen.

Die Dauer des provozierten HICS nach Eiswürfelprovokation ist bei 63% der Probanden kleiner als 30 Sekunden. Bei Probanden nach Eiswasserprovokation liegt die Dauer bei 83% unter 30 Sekunden. In anderen fragebogenbasierten Studien wird ebenfalls erhoben, bei wie vielen Probanden die Dauer des HICS weniger als 30 Sekunden beträgt. Die Häufigkeiten variieren zwischen 72,3%, 77% und 92,7% der Befragten (Fuh et al., 2003; Zierz et al., 2016; Kraya et al., 2017). Bei Kraya et al. dauert der HICS bei 46% der Befragten 15 bis 30 Sekunden an (Kraya et al., 2020). Weiterhin kann man anhand der erhobenen Studiendaten bei Probanden mit Migräne aufzeigen, dass die Dauer des provozierten HICS bei keinem Probanden länger als 80s ist. Bei anderen Studien ist die Dauer bei 4% bzw. 1,3% der Probanden über 10 Minuten (Fuh et al., 2003; Kraya et al., 2020). Bei Zierz et al. dauert der HICS bei 6% länger als eine Minute. Ein längere Dauer wird nicht erfasst (Zierz et al., 2016). Anhand der Mittelwerte bezüglich der Dauer des provozierten HICS kann man erkennen, dass sie nach Eiswasserprovokation bei Probanden mit Migräne kürzer ist als nach Eiswürfelprovokation, dieser Unterschied ist jedoch nicht deutlich. Die Signifikanztestung erfolgt für eine abhängige Stichprobe und daher werden nur die Werte betrachtet, die sowohl nach Eiswürfel- als auch nach Eiswasserprovokation einen HICS empfunden haben. Bei den Studienergebnissen von Mages et al. die ebenfalls die beiden Provokationsmethoden anwenden, zeigt sich bei der Dauer des provozierten HICS ein signifikanter Unterschied (Mages et al., 2017). Auch hier kann man aufgrund der längeren Einwirkung des Kältereizes beim Eiswürfel die längere Dauer des provozierten HICS nach Eiswürfelprovokation erklären.

In Anlage 4 ist ein Vergleich der klinischen Charakteristik des HICS bei Probanden ohne Migräne aus der Studie von Mages (Mages et al., 2017; Mages, 2017) mit Probanden mit Migräne dieser Studie zu finden, in der man unter anderem die Latenz und Dauer gegenübergestellt sieht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Latenz und Dauer des HICS großen Schwankungen unterliegen. Die hohen Standardabweichungen in Tabelle 1 zeigen dies. In dieser Studie ist die Latenz bzw. Dauer des provozierten HICS bei keinem Probanden länger als 80s. Somit kann man sagen, dass der provozierte HICS ab Einwirken des Kältestimulus nach Beachtung von Latenz und Dauer nach 160 Sekunden aufhört. Weiterhin lässt sich sagen, dass der HICS bei Probanden mit Migräne bei 42% bzw. 79% der Probanden innerhalb von 30 Sekunden eintritt und bei 63% bzw. 83% der Probanden weniger als 30 Sekunden anhält. Der provozierte HICS setzt nach Eiswasserprovokation schneller ein und dauert kürzer an.

5.4 Schmerzintensität

Die Intensität des HICS zeigt einen deutlichen Unterschied im Vergleich zwischen Eiswürfel- und Eiswasserprovokation. Die Signifikanztestung erfolgt für eine abhängige Stichprobe, also bei Probanden, die sowohl einen HICS nach Eiswürfelprovokation und nach Eiswasserprovokation verspürten. Im direkten Vergleich löst der Stimulus Eiswasser einen HICS mit stärkerer Intensität aus als der Eiswürfel. In anderen Studien werden die Intensitäten häufig nicht auf einer NRS eingeordnet, sodass ein Vergleich nur eingeschränkt möglich ist (Fuh et al., 2003; Oliveira und Valença, 2012). Anhand der Mittelwerte der Intensität des provozierten HICS dieser Studie zeigt sich eine Einordnung zwischen drei und fünf auf einer NRS. Betrachtet man die Intensität des provozierten HICS bei Probanden mit Migräne und bei Probanden ohne Migräne (Mages et al., 2017; Mages, 2017) zeigt sich im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Studien (Schulze-Ehlbeck, 2018; Fuh et al., 2003) nur ein geringer Unterschied (Anlage 4). Die Ergebnisse einer Fragenbogenstudie von Kraya et al. zeigen ebenso wie in dieser Studie keinen Unterschied in der Intensität des HICS bei Befragten mit Migräne oder TTH und Probanden ohne Migräne (Kraya et al., 2017).

Der Migränekopfschmerz zeigt in der Regel eine mittlere oder starke Schmerzintensität. Im Vergleich ist die Intensität des Migränekopfschmerzes der Probanden mit im Mittel 6,6 weitaus höher als die des provozierten HICS mit 4,3 auf einer NRS. Es ist möglich, dass Probanden mit Migräne durch die Intensität des Migränekopfschmerzes, im direkten Vergleich mit dem HICS geringere Intensitäten angeben. Die Intensität des provozierten HICS bei Probanden mit Migräne, bei Probanden mit und ohne Migräne und bei Probanden ohne Migräne unterscheidet sich nicht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Intensität des provozierten HICS auf einer NRS zwischen drei und fünf liegt. Der provozierte HICS nach Eiswasserprovokation löst einen HICS mit stärkerer Intensität aus. Bei den verschiedenen Migränediagnosen und im Vergleich von Probanden mit und ohne Migräne unterscheidet sich die Intensität des HICS jedoch nicht. Der provozierte HICS hat eine geringere Intensität als der Migränekopfschmerz.

5.5 Lokalisation

Der provozierte HICS tritt bei Probanden mit Migräne nach Eiswürfel- und Eiswasserprovokation häufiger unilateral als bilateral oder mittig auf. Dabei wird die rechte Seite von den Probanden mit unilateralem HICS deutlich häufiger angegeben als die linke Seite. Der provozierte HICS bei Probanden mit Migräne ist somit ebenso, wie der Migränekopfschmerz häufiger unilateral lokalisiert. Es zeigt sich, dass anamnestisch eine

einseitige Lokalisation des Migränekopfschmerzes von 66% der Probanden mit unilateralem HICS nach Eiswürfelprovokation und von 81% nach Eiswasserprovokation berichtet wird. Die Lokalisation des Migränekopfschmerzes der Probanden dieser Studie zeigt keine eindeutige Seitendominanz. Hier ist jedoch problematisch, dass Probanden oft angegeben haben, einen Wechsel der Seiten beim Migränekopfschmerz zu erfahren. Eine Einschätzung, ob sich die Seite des provozierten HICS mit der Seite des Migränekopfschmerzes deckt, ist anhand der erhobenen Daten dieser Studie nicht möglich.

In der bereits erwähnten Anlage 4 sind außerdem die Lokalisationen von Probanden mit und ohne Migräne aufgezeigt. Es zeigt sich, dass Probanden mit Migräne häufiger einen unilateralen HICS und Probanden ohne Migräne häufiger einen bilateralen HICS aufweisen. Vergleicht man die Daten von weiteren Studien zum HICS, trat dieser meist bilateral auf. In diesen Studien ist keine konkrete Trennung von Probanden mit und ohne primäre Kopfschmerzen vorgenommen wurden (Zierz et al., 2016; Kraya et al., 2020). Bei Drummond und Lance, die in ihrer Studie Probanden mit Migräne befragen, zeigt sich häufiger ein mittiger oder bilateraler HICS als unilateral (Drummond und Lance, 1984). In einer weiteren Studie ist bei Probanden mit Migräne der HICS ebenfalls häufiger bilateral zu finden. Dieses Ergebnis zeigt sich ebenso bei Probanden mit TTH (Oliveira und Valença, 2012). In der aktuellen Studie von Zierz et al. zeigt sich bei den Befragten ohne primäre Kopfschmerzerkrankung der HICS bilateral. Dagegen sieht man bei Befragten mit primären Kopfschmerzen unilaterale und bilaterale Lokalisation etwa gleich häufig (Zierz et al., 2016).

Bezüglich der genauen Lokalisation des provozierten HICS bei Probanden mit Migräne zeigen sich zwischen Eiswürfel- und Eiswasserprovokation keine relevanten Unterschiede. Die häufigsten Lokalisationen des provozierten HICS sind an der Stirn und an der Schläfe. Dies deckt sich mit den häufigsten Lokalisationen der aktuellen Literatur, die in der Einleitung bereits aufgezeigt werden. In dieser Studie wird zusätzlich die Lokalisation „hinter den Augen“ häufig benannt. Auch in anderen Studien wird die Lokalisation hinter den Augen erfasst. Bei Bird et al. wird eine Provokation mittels Eiscreme durchgeführt. Der Kopfschmerz tritt hier in der Gruppe der Studenten und der Migränekopfschmerzpatienten hinter den Augen auf (Bird et al., 1992). Nach der Provokation mittels Eiswürfel treten bei 16,2% der Probanden Schmerzen in der Region der Augen auf. Bei der Probandengruppe mit Migräne sind es 16% und bei Probanden mit TTH 16,6% (Selekler et al., 2004). Bei Mages et al. tritt bei 3% ein HICS bei Probanden ohne Migräne nach Eiswasserprovokation hinter den Augen auf (Mages et al., 2017). In Anlage 5 sind die Lokalisationen bei Probanden mit und ohne Migräne (Mages et al., 2017; Mages, 2017) detailliert zu finden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der provozierte HICS bei Probanden mit Migräne unilateral lokalisiert ist und sich darin von Probanden ohne Migräne unterscheidet. Der provozierte HICS ist somit, wie der Migränekopfschmerz unilateral lokalisiert. Er tritt häufiger auf der rechten Seite des Kopfes auf als links. Lokalisiert ist der provozierte HICS vorrangig frontal und temporal sowie hinter den Augen.

5.6 Charakter

Der Charakter des HICS bei Probanden mit Migräne zeigt sich in dieser Studie nach Eiswürfelprovokation und Eiswasserprovokation am häufigsten als stechend oder drückend. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Mages et al. (Mages et al., 2017). Bei Kraya et al. wird der HICS ebenfalls am häufigsten als stechend beschrieben (Kraya et al., 2020). Andere Schmerzcharaktere, wie pulsierend oder pochend, sind in den bisherigen Studien selten vertreten. Dies kann mit dieser Studie bestätigt werden. Der Migränekopfschmerz zeigt einen pochenden Charakter und unterscheidet sich darin von dem provozierten HICS.

5.7 Begleitsymptome

Am häufigsten tritt bei Probanden während des provozierten HICS sowohl nach Eiswürfel- als auch nach Eiswasserprovokation als Begleitsymptom Lakrimation auf (Eiswürfelprovokation 37%, Eiswasserprovokation 32%). Die Lakrimation wird wie bei Mages als trigeminoautonomes Symptom gewertet und unterstützt die Annahme, dass der trigeminoautonome Reflex in der Pathophysiologie des HICS involviert ist (Mages, 2017). Lakrimation tritt bei Probanden mit HICS deutlich häufiger als bei Probanden ohne HICS auf. Dies kann sowohl bei Probanden mit Migräne als auch bei Probanden ohne Migräne nachgewiesen werden (Mages et al., 2017).

Insgesamt sind sechs verschiedene Begleitsymptome aufgetreten, die erhoben wurden und sieben weitere Begleitsymptome, die von den Probanden selbstständig angegeben wurden. Dies zeigt, dass es vielseitige Symptome gibt, die mit dem HICS auftreten können. Auch in anderen Studien sind Begleitsymptome in Zusammenhang mit dem Auftreten von HICS beschrieben. Bei Mages et al. wird Lakrimation als Begleitsymptom bei 8% nach Eiswürfelprovokation und 34% nach Eiswasserprovokation beschrieben (Mages et al., 2017). Lakrimation und andere trigeminoautonome Symptome (Rhinorrhoe, Konjunktivale Injektionen) treten bei einer fragebogenbasierten Studie bei 22% der Probanden auf. In dieser Studie werden auch visuelle Phänomene bei 18,5% der Probanden beobachtet, die häufiger bei Probanden mit primären Kopfschmerzen auftreten,

als bei den anderen Probanden (Kraya et al., 2020). In der vorliegenden Studie werden visuelle Phänomene von keinem Probanden berichtet.

Die Probanden haben in der vorliegenden Studie angegeben, ob sie den Kältestimulus als unangenehm oder schmerzhaft empfinden. Dabei zeigt sich, dass Probanden mit provoziertem HICS den Kältestimulus Eiswürfel im Mundbereich häufiger als unangenehm und auch schmerzhaft empfinden als Probanden ohne HICS. Bei der Stimulation mit Eiswasser zeigte sich, dass Probanden mit provoziertem HICS den Stimulus Eiswasser häufiger schmerzhaft empfinden als Probanden ohne HICS.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Probanden mit Migräne am häufigsten Lakrimation als Begleitsymptom des provozierten HICS auftritt. Es gibt keinen Unterschied zwischen der Häufigkeit von Lakrimation bei dem Auftreten von HICS nach Eiswürfel- oder Eiswasserprovokation bei Probanden mit Migräne. Lakrimation ist sowohl bei Probanden mit Migräne als auch bei Probanden ohne Migräne das häufigste Begleitsymptom. Es tritt nach einem Kältereiz häufiger bei Probanden mit HICS auf als bei Probanden ohne HICS. Es treten während des provozierten HICS noch weitere Begleitsymptome auf. Ebenfalls ist zu erwähnen, dass Probanden mit provoziertem HICS die Kältestimuli Eiswürfel und Eiswasser häufiger als schmerzhaft empfinden, als Probanden ohne HICS.

5.8 F-HICS

Ein F-HICS tritt bei 18% der Probanden mit Migräne auf. Bei den beiden Provokationsprotokollen Eiswürfel und Eiswasser zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Prävalenz des F-HICS (Eiswürfelprovokation 6%, Eiswasserprovokation 13%). Auch in der Studie von Mages et al. tritt F-HICS auf, jedoch nur nach der Eiswasserprovokation (13%). Der F-HICS ist seltener als der HICS. Da bei der Studie von Mages et al. nur bei wenigen Probanden ein HICS nach Eiswürfelprovokation ausgelöst werden kann, erklärt dies womöglich den fehlenden F-HICS nach Eiswürfel in dessen Studie. Mages greift als Ursache für den F-HICS die von Bird et al. aufgestellte Hypothese auf, dass verschiedene Formen des HICS existieren. Ein früher Kopfschmerz, der durch die direkte Reizung des Nervus trigeminus verantwortlich sei und ein später Kopfschmerz, der durch indirekte Mechanismen aktiviert werde (Mages et al., 2017; Mages, 2017). Auch in dieser Arbeit unterstützt das Auftreten des F-HICS diese Hypothese. In der vorliegenden Untersuchung tritt bei einem Probanden sogar ein dritter Kopfschmerz ohne erneute Kältestimulation auf.

Die Charakteristik des F-HICS nach Eiswürfelprovokation unterscheidet sich nur in 20% der Fälle von dem HICS nach Eiswürfelprovokation. Bei der Eiswasserprovokation

trifft dies auf 70% der Fälle zu. Die Variationen betreffen verschiedene Charakteristika. Die Latenz und Dauer des F-HICS unterscheiden sich genau wie die Latenz und Dauer des HICS stark, dies ist anhand der hohen Standardabweichungen zu erkennen. Der provozierte F-HICS nach Eiswasser setzt schneller ein und dauert länger an als nach Eiswürfel. Bei Mages et. al tritt ein F-HICS nur nach Eiswasserprovokation auf, sodass hier kein Vergleich des F-HICS bei beiden Provokationen möglich ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der F-HICS bei Probanden mit Migräne mit provoziertem HICS selten auftritt. Er kann sich im Charakter vom zuvor aufgetretenen HICS unterscheiden. Die Latenz und Dauer des F-HICS variieren wie die des HICS stark. Aufgrund der geringen Anzahl an Probanden mit F-HICS und der stark variierenden klinischen Charakteristik, kann man keine genauen Schlussfolgerungen zum F-HICS ziehen. Es werden noch weitere Studien benötigt.

5.9 HICS und Migräne

Die Art der Migräne oder der Abstand zur letzten Migräneattacke haben keinen deutlichen Einfluss auf die Prävalenz des HICS. Die Ergebnisse zeigen, dass ein HICS provoziert werden kann, auch wenn eine Migräneattacke weniger als zwei Tage zurückliegt und möglicherweise das Risiko für einen neuen Kopfschmerz reduziert ist. Ebenso können Probanden dieser Studie auch, wenn sie eine Migräneprophylaxe einnehmen, einen HICS empfinden. Die Einnahme einer Akutmedikation aufgrund einer Migräneattacke verhindert nicht die Auslösung eines provozierten HICS.

5.10 HICS und ICHD-3

Anhand der durch diese Studie erhobenen Daten, kann eine Aussage getroffen werden, ob die Diagnosekriterien des HICS in der ICHD-3 auch für Probanden mit Migräne anwendbar sind und es können Empfehlungen bezüglich möglicher Anpassungen gegeben werden. Bereits Schulz-Ehlbeck hat einen Vergleich seiner Studienergebnisse mit den Kriterien der ICHD-3 erstellt (Schulz-Ehlbeck, 2018). Auch bei Oliveira wird analysiert wie häufig bei einem ausgelösten Kopfschmerz nach Kälteprovokation die Kriterien der ICHD zutreffen (Oliveira und Valença, 2012).

Laut ICHD-3 wird ein HICS nach zweimaligem Auftreten diagnostiziert. Da jedoch die Auslösung des HICS durch langsames Trinken oder das Vermeiden von kalten Speisen verhindert werden kann, ist es möglich, dass Probanden den HICS noch nie bzw. nur einmal empfunden haben. Auch bei 13 Probanden mit Migräne konnte in der vorliegenden Studie ein HICS zum ersten Mal ausgelöst werden.

Als Auslöser wird der Kontakt des Gaumens oder Rachenhinterwand mit kalten Speisen oder Getränken oder das Einatmen von kalter Luft genannt. Dies stimmt mit den hier verwendeten Kältestimuli überein.

Bei der Latenz sowie Dauer des HICS legt sich die ICHD-3 nicht genau fest (Latenz: tritt unmittelbar danach auf, Dauer: kurz anhaltend, legt sich innerhalb von 10 Minuten). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der HICS bei Probanden mit Migräne diesen Eigenschaften entspricht. Als Richtwert für die Latenz und Dauer ist zu erwähnen, dass der HICS meist innerhalb von 30 Sekunden einsetzt und innerhalb von 30 Sekunden aufhört. Die maximale Dauer der ICHD-3 von zehn Minuten erreichte keiner der Probanden dieser Studie.

Der HICS könne laut ICHD-3 intensiv sein. Diese Aussage beschreibt, dass die Intensität des HICS variieren und auch hohe Intensitäten erreichen kann. Dies lässt sich durch die vorliegende Studie bestätigen. Jedoch sollte ergänzt werden, dass die Intensität abhängig vom Kältestimulus ist und im Mittel zwischen drei und fünf auf einer NRS liegt.

Die Lokalisation des HICS ist in der ICHD-3 als frontal oder temporal beschrieben. Auch bei Probanden mit Migräne ist diese Lokalisation am häufigsten. Jedoch tritt der HICS auch an anderen Lokalisationen auf, was in der ICHD-3 bisher nicht berücksichtigt wird. In dieser Studie tritt außerdem die Lokalisation hinter den Augen häufig auf. Weiterhin beschreibt die ICHD-3 die Lokalisation meist beidseitig mit der Ergänzung, dass der HICS bei unilateraler Lokalisation auf der Seite der Migräne auftreten kann. Die Daten dieser Studie haben ergeben, dass der HICS bei Probanden mit Migräne am häufigsten unilateral auftritt, ein direkter Zusammenhang zur typischen Seite der Migräneattacke konnte nicht erhoben werden. Nach Prüfung durch weitere Studien sollte dies in den Diagnosekriterien berücksichtigt werden.

Die ICHD-3 erwähnt keine Begleitsymptome oder einen F-HICS, welche nach den Erhebungen der vorliegenden Studie beim HICS auftreten können, daher sollten diese ebenfalls aufgeführt werden.

Im Kommentar zu den Diagnosekriterien wird erwähnt, dass HICS in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet ist, besonders unter Menschen mit Migräne. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass abhängig von dem Auslöser (Eiswasser) des HICS die Prävalenz bei Menschen mit Migräne höher sein kann.

5.11 Limitationen der Studie

Die Studienpopulation dieser Studie ist vorwiegend im Kopfschmerzzentrum der Universitätsklinik Halle, einem tertiären Zentrum, rekrutiert worden und ist somit nur eingeschränkt übertragbar auf die Allgemeinbevölkerung. Die Mehrzahl der im Kopfschmerzzentrum angebundenen Patienten nehmen in regelmäßigen Abständen ärztliche Konsultationen in Anspruch, dafür können eine hohe Attackenfrequenz oder eine mit der Krankheit einhergehende starke Belastung ursächlich sein. Somit kann man annehmen, dass sich die Probanden dieser Studie häufig mit Kopfschmerzen auseinandersetzen und eventuell für Kopfschmerzen stärker sensibilisiert sind und somit eher einen Kopfschmerz nach dem Kältereiz empfinden. Einige der Probanden in dieser Studie nehmen eine regelmäßige Migräneprophylaxe ein. Es gibt keine Daten, ob die Einnahme von einer Prophylaxe Einfluss auf die Auslösung des HICS haben könnte. Es zeigt sich jedoch, dass nach der Einnahme einer Migräneprophylaxe und auch nach Akutmedikation gegen eine Migräneattacke ein HICS ausgelöst werden kann.

Das Eiswasser, welches für die Provokationen verwendet worden ist, hatte unterschiedliche Temperaturen. Es ist anhand einer stichprobenhaften Messung der Temperatur des Eiswassers überprüft worden (bei 68% der Probanden), ob dies Einfluss auf die Prävalenz des provozierten HICS haben konnte. Die Probanden mit und ohne HICS nach der Provokation mit Eiswasser unterscheiden sich nicht bezüglich der Temperatur des Eiswassers ($2,9 \pm 1,3^\circ\text{C}$ bei Probanden mit HICS und $3,3 \pm 1,8^\circ\text{C}$ bei Probanden ohne HICS, $p=0,326$, t-Test). Ein Einfluss der Temperatur auf die klinische Charakteristik kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden.

Der Fragebogen der Studie kann als weitere Limitation angesehen werden. Er ist nach der Vorlage der Studie von Mages entwickelt worden (Mages, 2017). Für diese Studie sind noch relevante Items hinzugefügt worden. Hierdurch kann es sein, dass die Probanden bei den Angaben aufgrund der Fülle der Fragen ungenaue Antworten gegeben haben oder Fragen offengelassen haben. Einige Items verlangen es, eine Zeitspanne z.B. die Dauer einer Attacke anzugeben. Hier kommt es bei der Migräne oder bei Kopfschmerzen allgemein zu starken Schwankungen von Attacke zu Attacke, wodurch auch hier die Angaben ungenau sein können. Weiterhin sind bestimmte Zeitpunkte z.B. der Beginn der Migräneerkrankung abgefragt worden. Diese Daten liegen teilweise weit zurück und es kann sein, dass die Probanden sich nicht oder nur ungenau erinnern. Bei einigen Items des Fragebogens sind Mehrfachangaben möglich. Hier haben jedoch nicht alle Probanden mehrfache Antworten gegeben. Dies ist bei der Auswertung nicht einzeln berücksichtigt worden und kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Weiterhin ist zu beachten, dass die Daten bei Eiswürfel- und Eiswasserprovokation als abhängige Stichproben betrachtet werden. Somit werden bei den Signifikanztests die Ergebnisse betrachtet, die bei beiden Provokationen auftreten und verringern die Gesamtanzahl der Probanden.

In dieser Studie ist bei allen Probanden zuerst das Provokationsprotokoll Eiswürfel und nach einer Pause von 180 Sekunden anschließend Eiswasser durchgeführt worden. Ein Einfluss der Reihenfolge auf die Studienergebnisse ist nicht untersucht worden. Auch ist unklar, ob es einen Einfluss der Pausenzeit gibt. Weiterhin fehlen ausreichend Daten, ob andere Umstände der experimentellen Provokation, wie Jahreszeit oder Tageszeit, Einfluss auf die Prävalenz haben. In dieser Studie sind die Untersuchungen zu verschiedensten Zeitpunkten durchgeführt wurden. Es haben sowohl im Sommer als auch im Winter Untersuchungen stattgefunden. Hier ist unklar, ob die Probanden bei kalten Temperaturen empfindlicher auf einen Kältereiz reagiert haben. Weiterhin sind Untersuchungen zu unterschiedlichen Tageszeiten durchgeführt worden, von 8:00 Uhr morgens bis 20:00 Uhr abends. Es ist unklar, ob der Zeitpunkt am Tag Einfluss auf das Auftreten des HICS hat.

Im Rahmen der Diskussion erfolgt eine Gegenüberstellung der Daten von Mages et al. als historische Kontrollgruppe mit der vorliegenden Studie. Die Studienpopulation der Kontrollgruppe ist ebenfalls vorwiegend im Kopfschmerzzentrum der Universität Halle rekrutiert worden. Das Alter der Probanden liegt im Mittel bei 27 ± 7 und ist damit geringer als das mittlere Alter dieser Studie. Ebenfalls ist der Geschlechterunterschied zwischen Männern und Frauen bei der Kontrollgruppe nicht so stark ausgeprägt (47 Frauen) (Mages et al., 2017). Aufgrund der verwendeten Studienprotokolle ist eine Gegenüberstellung der Daten möglich, jedoch zeigen sich bei den Studienpopulationen Unterschiede.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der experimentellen Provokation eines „headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus“, kurz HICS, durch Eiswürfel und Eiswasser bei Probanden mit Migräne. In dieser Studie konnten 79 Versuchsprotokolle zur Erhebung der Prävalenz und der klinischen Charakteristik des provozierten HICS ausgewertet werden.

Die Prävalenz des provozierten HICS bei Probanden mit Migräne beträgt 61%. Sie ist jedoch abhängig vom Kältestimulus (Eiswürfel oder Eiswasser). Die Prävalenz des provozierten HICS nach der Eiswürfelprovokation beträgt 24%. Die Prävalenz nach der Eiswasserprovokation ist signifikant höher mit 59%. Es zeigt sich bei dem verwendeten Studiendesign, sowohl bei Probanden mit Migräne als auch bei Probanden ohne Migräne, dass zur Provokation eines HICS die Eiswasserprovokation eine höhere Prävalenz hervorruft. Bei Probanden mit anamnestisch vorbekanntem HICS kann ein provozierter HICS häufiger ausgelöst werden als bei negativer Anamnese.

Im Vergleich zwischen Probanden mit und ohne Migräne kann bei Probanden mit Migräne nach der Eiswürfelprovokation deutlich häufiger ein HICS ausgelöst werden. Die Prävalenz nach der Eiswasserprovokation bei beiden Gruppen unterscheidet sich nicht wesentlich.

Die Art der Migräne oder der Abstand zur letzten Migräneattacke haben keinen Einfluss auf die Prävalenz des HICS. Probanden empfinden einen HICS auch, wenn eine Migräneattacke weniger als zwei Tage zurückliegt und möglicherweise das Risiko für einen neuen Kopfschmerz reduziert ist.

Latenz und Dauer des HICS bei Probanden mit Migräne unterliegen Schwankungen. Es lässt sich aber zusammenfassen, dass der HICS in der Regel innerhalb von 30 Sekunden einsetzt und weniger als 30 Sekunden andauert. Der provozierte HICS setzt nach Eiswasserprovokation schneller ein und dauert kürzer an, was man durch die Charaktereigenschaften der verwendeten Kältestimuli begründen kann. Bei dem Eiswürfelstimulus nimmt der Schmelzprozess längere Zeit in Anspruch und erklärt die längere Latenz und Dauer. Die Intensität des HICS bei Probanden mit Migräne liegt auf einer NRS zwischen drei und fünf und ist niedriger als die des Migränekopfschmerzes. Der Stimulus Eiswasser löst einen HICS mit stärkerer Intensität aus als der Eiswürfel. Ein Unterschied zwischen Probanden mit und ohne Migräne bezüglich der Intensität zeigt sich nicht. Der Charakter des HICS bei Probanden mit Migräne ist stechend oder drückend.

Die Auswertung der Lokalisationen ergab, dass der HICS bei Probanden mit Migräne unilateral lokalisiert ist, vorwiegend auf der rechten Seite des Kopfes auftritt und hierbei

bevorzugt frontal, temporal sowie hinter den Augen lokalisiert ist. Zwischen dem HICS und dem Migränekopfschmerz gibt es eine hohe Übereinstimmung hinsichtlich der unilateralen Lokalisation. Der HICS bei Probanden ohne Migräne ist häufiger zentral und bilateral lokalisiert und unterscheidet sich darin von dem provozierten HICS bei Probanden mit Migräne.

Lakrimations ist sowohl bei Probanden mit Migräne als auch bei Probanden ohne Migräne das häufigste Begleitsymptom und unterstützt die Hypothese, dass das Trigemino-autonome System in der Pathophysiologie des HICS involviert ist.

Das Auftreten von F-HICS weist darauf hin, dass verschiedene Formen von HICS im Rahmen von einem frühen und einem späten Kopfschmerz existieren. Der F-HICS kann einen anderen Charakter als der HICS aufzeigen. Die Latenz und Dauer variieren wie die des HICS stark. In dieser Studie tritt bei einem Probanden nach einem HICS und F-HICS ein dritter Kopfschmerz ohne erneute Kältereizung auf.

Anhand der erhobenen Daten dieser Studie und bereits vorangegangener Studien, ist es möglich, die ICHD-Diagnosekriterien für den HICS anzupassen und zu ergänzen. Die ICHD-3 Kriterien stimmen in vielen Punkten mit den gesammelten Daten überein, machen jedoch eine Überprüfung der Diagnosekriterien der ICHD-3 notwendig.

7 Literatur

- Bender R, Lange S (2007). Was ist der p-Wert? Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 132 Suppl 1:e15-6
- Bigal ME, Lipton RB (2009). The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurologic clinics* 27:321–334
- Bird N, MacGregor EA, Wilkinson MI (1992). Ice cream headache--site, duration, and relationship to migraine. *Headache* 32:35–38
- Burstein R, Nosedà R, Borsook D (2015). Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 35:6619–6629
- Charles A (2018). The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet Neurology* 17:174–182
- Delussi M, Vecchio E, Libro G, Quitadamo S, Tommaso M de (2020). Failure of preventive treatments in migraine: an observational retrospective study in a tertiary headache center. *BMC neurology* 20:256
- Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK (2018). Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 91:e2211-e2221
- DGN (2012). Diagnostik und apparative Zusatzuntersuchungen bei Kopfschmerzen, Gültig bis: 29. September 2017. https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2008/archiv/ll08kap_054.pdf. Zugegriffen: 07. Mai 2019
- Diener H.-C., Gaul C., Kropp P. et al. (2018). Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, gültig bis: 31. Januar 2021; Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien/3583-II-030-057-2018-therapie-der-migraeneattacke-und-prophylaxe-der-migraene>. Zugegriffen: 30. April 2019
- Drummond PD, Lance JW (1984). Neurovascular disturbances in headache patients. *Clinical and experimental neurology* 20:93–99
- 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
- Gaul C, van Doorn C, Webering N, Dlugaj M, Katsarava Z, Diener H-C, Fritsche G (2011). Clinical outcome of a headache-specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment recommendations in a tertiary headache center: an observational study. *The journal of headache and pain* 12:475–483
- Goadsby PJ (2009). Lacrimation, conjunctival injection, nasal symptoms... cluster headache, migraine and cranial autonomic symptoms in primary headache disorders -- what's new? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 80:1057–1058
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological Reviews* 97:553–622
- Göbel H. Migräne; Diagnostik Therapie Prävention. Springer, Berlin-Heidelberg, 2012
- Göbel H, Petersen-Braun M, Soyka D (1994). The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia: an international journal of headache* 14:97–106

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (2018). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia: an international journal of headache* 38:1–211
- Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen 3. Auflage. <https://www.ichd-3.org/wp-content/uploads/2018/10/ICHD-3-Deutsche-Übersetzung-German-Translation-2018.pdf>. Zugegriffen: 02. April 2019
- Kaczorowski M, Kaczorowski J (2002). Ice cream evoked headaches (ICE-H) study: randomised trial of accelerated versus cautious ice cream eating regimen. *BMJ: British Medical Journal* 325:1445–1446
- Kahriman A, Zhu S (2018). Migraine and Tension-Type Headache. *Seminars in neurology* 38:608–618
- Kelman L (2005). Migraine pain location: a tertiary care study of 1283 migraineurs. *Headache* 45:1038–1047
- Kraya T, Schulz-Ehlbeck M, Giese F, Watzke S, Zierz S (2017). P 168 Prevalence and characteristics of headache induced by inhalation or ingestion of a cold stimulus (HICS) in a group of adult subjects. *Clinical Neurophysiology* 128:e410-e411
- 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
- Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB (2005). The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *The journal of headache and pain* 6:429–440
- Mages S, Hensel O, Zierz AM, 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
- Mages S. 2017. Klinische und dopplersonographische Charakterisierung des Eiscremekopfschmerzes anhand zweier experimenteller Provokationsprotokolle [Dissertation]. Halle: Universität
- Marmura MJ (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
- Michl M, Michl GM (2017). Kopfschmerzen. *Der Internist* 58:892–899
- Oliveira DA de, Valença MM (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
- Peres MFP, Swerts DB, Oliveira AB de, Silva-Neto RP (2019). Migraine patients' journey until a tertiary headache center: an observational study. *The journal of headache and pain* 20:88
- Rapoport AM, Edvinsson L (2019). Some aspects on the pathophysiology of migraine and a review of device therapies for migraine and cluster headache. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*
- Raskin NH, Knittle SC (1976). Ice cream headache and orthostatic symptoms in patients with migraine. *Headache* 16:222–225
- Rasmussen BK (1995). Epidemiology of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 49:452–455

- Riesco N, Pérez-Alvarez AI, Verano L, García-Cabo C, Martínez-Ramos J, Sánchez-Lozano P, Cernuda-Morollón E, Pascual J (2016). Prevalence of cranial autonomic parasympathetic symptoms in chronic migraine: Usefulness of a new scale. *Cephalalgia: an international journal of headache* 36:346–350
- Robbins MS, Lipton RB (2010). The epidemiology of primary headache disorders. *Seminars in neurology* 30:107–119
- Saylor D, Steiner TJ (2018). The Global Burden of Headache. *Seminars in neurology* 38:182–190
- Schulz-Ehlbeck M. 2018. Prävalenz und Charakteristika von Kopfschmerzen nach Ingestion eines Kaltstimulus [Dissertation]. Halle: Universität
- Selekler HM, Erdogan MS, Budak F (2004). Prevalence and clinical characteristics of an experimental model of 'ice-cream headache' in migraine and episodic tension-type headache patients. *Cephalalgia: an international journal of headache* 24:293–297
- Selekler HM, Budak F (2004). Idiopathic stabbing headache and experimental ice cream headache (short-lived headaches). *European neurology* 51:6–9
- Sjaastad O, Bakketeig LS (2006). Hydrogen sulphide headache and other rare, global headaches: Vågå study. *Cephalalgia: an international journal of headache* 26:466–476
- Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL (2013). Migraine: the seventh disabling. *Cephalalgia: an international journal of headache* 33:289–290
- Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, Rastenyte D, La Ruiz de Torre E, Tassorelli C, Barré J, Andrée C (2014). The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *The journal of headache and pain* 15:31
- Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart J-A (2007). The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia: an international journal of headache* 27:193–210
- Stovner LJ, Zwart J-A, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J (2006). Epidemiology of headache in Europe. *European journal of neurology* 13:333–345
- Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R (2017). Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology* 16:425–434
- The International Classification of Headache Disorders 3rd edition, 2019. <https://www.ichd-3.org/>. Zugegriffen: 05. März 2019
- Vetvik KG, MacGregor EA (2017). Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *The Lancet Neurology* 16:76–87
- WHO Ltb. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. World Health Organisation. Geneva, 2011
- Zierz AM, Mehl T, Kraya T, Wienke A, Zierz S (2016). Ice cream headache in students and family history of headache: a cross-sectional epidemiological study. *Journal of neurology* 263:1106–1110

8 Thesen

- Im Vergleich zwischen Eiswürfel- und Eiswasserprovokation bei Probanden mit Migräne löst die Eiswasserprovokation signifikant häufiger einen provozierten HICS aus ($p < 0,001$).
- Die Prävalenz des provozierten HICS nach Eiswürfelprovokation ist bei Probanden mit Migräne deutlich höher als bei Probanden ohne Migräne.
- Die Prävalenz des provozierten HICS nach Eiswasserprovokation zeigt keinen wesentlichen Unterschied bei Probanden mit und ohne Migräne.
- Der provozierte HICS bei Probanden mit Migräne tritt häufiger bei Probanden mit positiver Anamnese auf als bei Probanden ohne positive Anamnese.
- Die klinische Charakteristik des provozierten HICS bei Probanden mit Migräne unterscheidet sich nicht nach Eiswürfel- und Eiswasserprovokation.
- Der provozierte HICS bei Probanden mit Migräne setzt in der Regel 30s nach dem Kältereiz ein und dauert in der Regel 30s an.
- Die Intensität des HICS unterscheidet sich nicht bei Probanden mit oder ohne Migräne.
- Der provozierte HICS bei Probanden mit Migräne ist wie der Migränekopfschmerz unilateral lokalisiert.
- Lakrimation ist bei Probanden mit und ohne Migräne das häufigste Begleitsymptom des HICS.
- Unsere Daten machen eine Überprüfung der Diagnosekriterien der ICHD-3 notwendig.

Anlagen

Anlage 1: Probandeninformation



Probandeninformation für die Studie

Experimentelle Provokation von Eiscreme-Kopfschmerz durch Einnahme von Eiswasser und Eiswürfeln bei Migränepatienten

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an einer Studie über den Eiscreme-Kopfschmerz teilzunehmen. Die Studie erfolgt an der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie. Die Studie wurde der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberge vorgelegt. Die Kommission hat keine Einwände erhoben. Insgesamt sollen 81 Probanden teilnehmen. Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder im Verlauf aus ihr ausscheiden möchten, haben Sie keine Nachteile.

Wahrscheinlich hat einer der Studienverantwortlichen Ihnen bereits einige Informationen zu der Studie gegeben. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf ausführlich erläutern.

1. Vorbemerkung

Bitte lesen Sie diese Information sorgfältig durch und fragen Sie einen der Studienverantwortlichen, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten.

- Studienleiter:
Dr. med. Torsten Kraya, Leiter der Ambulanz für Kopf- und Gesichtsschmerzen am Universitätsklinikum Halle (Saale)
Prüfarzt
Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40 06097 Halle (Saale)
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- beteiligte Wissenschaftler
 - Ole Hensel, Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, [REDACTED]
 - Miriam Büschleb, Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, [REDACTED]
 - Maria Thiele, Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, [REDACTED]



- Anschrift:
 - o Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle (Saale)

2. Überblick über den derzeitigen Stand der Forschung

Der Genuß kalter Speisen oder Getränke verursacht bei vielen Menschen einen sogenannten Eiscreme-Kopfschmerz. Dieser Kopfschmerz ist von kurzer Dauer und wird meist als leicht bis mittelschwer beschrieben.

Das Gehirn selbst ist nicht schmerzempfindlich, lediglich die Hirnhäute und die Kopfarterien (z.B. Äste der Arteria carotis interna und externa) sind schmerzempfindlich. Als Schlüsselement der Schmerzentstehung wird eine pathologische Aktivierung des sogenannten Trigemino-vaskulären Komplexes angenommen. Dieser führt im Gehirn zu einer Gefäßerweiterung und Entzündung im Bereich der Hirnarterien, was nach aktueller Meinung einen Schmerz verursacht.

Der Eiscremekopfschmerz könnte ebenfalls auf einer Änderung des Blutflusses im Gehirn beruhen. Die aktuelle Studienlage führt zu der Annahme, dass der Eiscremekopfschmerz häufiger bei Patienten mit Migräne auftritt, da bei dieser Personengruppe durch die Kälte bestimmte Schmerzzentren im Gehirn schneller aktiviert werden und somit empfindlicher auf Kälte reagieren.

Zur Entstehung des Eiscreme Kopfschmerzes, sowie zum Verhalten des Kopfschmerzes bei Migränepatienten ist bisher jedoch wenig bekannt.

Die Neurologie der Universitätsklinik in Halle beschäftigt sich bereits seit einiger Zeit mit dem Phänomen des Eiscreme-Kopfschmerzes. Bereits 2015 wurde deshalb eine Studie zu diesem Thema bei 77 Probanden, die keine Kopfschmerzkrankung haben, durchgeführt. Nun sollen weitere Informationen zum Eiscreme-Kopfschmerz gesammelt werden, diesmal bei Patienten mit einer Migräne.

3. Design der Studie

Die Untersuchung wird bei freiwilligen Migränepatienten mit und ohne bekannten Eiscreme-Kopfschmerz durchgeführt. Die Untersucher werden bei Erhebung und Auswertung der Daten nicht wissen, ob Sie einen Eiscreme-Kopfschmerz haben oder nicht. Bitte teilen Sie den Untersuchern vor den Messungen nicht mit, ob Sie einen Eiscreme-Kopfschmerz in der Vergangenheit hatten oder nicht.

4. Zeitplan der Studie

Falls Sie sich für die Teilnahme an der Studie entscheiden, ist das Ausfüllen eines Fragebogens und eine Vorstellung in der neurologischen Ambulanz der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie am Universitätsklinikum Halle (Saale) notwendig. Den Fragebogen senden wir Ihnen gegebenenfalls vor der Untersuchung per Post oder Email zu.



Die Untersuchung sowie die anschließende Auswertung des Fragebogens mit Ihnen zusammen wird maximal 45min dauern. Gegebenenfalls bitten wir Sie, sich für eine zweite Versuchsdurchführung bereit zu erklären, die jedoch nur bei einigen wenigen Probanden durchgeführt werden soll.

5. Geplante Untersuchungen

Zuhause oder vor der Untersuchung füllen Sie bitte den Fragebogen aus.

Wenn bei Ihnen eine Schwangerschaft, eine Gefäßerkrankungen (z.B. der Herzerterien oder der Halsarterien) vorliegt, oder Sie früher einmal eine Ohnmacht hatten, teilen Sie dies bitte frühzeitig den Studienverantwortlichen mit. Falls Sie eine Kopfschmerzkrankung neben der Migräne haben, wie z.B. Spannungs-kopfschmerz, Cluster-Kopfschmerz oder ähnliches vorliegt, oder Sie vor der Untersuchung bereits einen Kopfschmerz empfinden, teilen Sie dies bitte ebenfalls frühzeitig mit.

Für die Untersuchung wird Ihnen am Kopf eine Halterung für die Ultraschallsonden angelegt. Die Sonden werden auf die Hirnarterien ausgerichtet (Dauer 5 min, im Ausnahmefall länger), sie messen nun bis zu Ende der Untersuchung kontinuierlich die Flussgeschwindigkeit.

Zur Blutdruckbestimmung wird Ihnen am rechten Arm eine Blutdruckmanschette angelegt. Weiterhin messen wir Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung während des gesamten Versuches.

Wir werden Sie genau beobachten, um eventuelle Gesichtsrötungen, Augentränen oder Nasenlaufen bei Ihnen zu entdecken. Wir bitten Sie während dem Versuch nicht zu reden.

Bevor der Versuch losgeht führen wir eine Messung in Ruhe durch und bitten Sie dazu Ihre Zunge an den Gaumen zu pressen.

Um einen Eiscreme-Kopfschmerz auszulösen, bitten wir Sie anschließend, einen Eiswürfel in den Mund zu nehmen. Der Eiswürfel soll von Ihnen mit der Zunge an den Gaumen gedrückt werden (Dauer 90 Sekunden, siehe Abbildung 1). Falls ein Kopfschmerz auftritt, heben Sie bitte den rechten Daumen und halten ihn solange wie der Kopfschmerz anhält hoch. Nach Ablauf der 90 Sekunden (oder wenn Sie den Kopfschmerz nicht mehr ertragen) entnehmen Sie bitte den Eiswürfel aus dem Mund. Anschließend haben Sie mindestens 3 Minuten Entspannungszeit.

Falls ein Kopfschmerz eingetreten ist, befragen wir Sie über die Charakteristika des Kopfschmerzes.

Nach der Entspannungszeit messen wir erneut in Ruhe, dazu sollen Sie Wasser mit Zimmertemperatur zu sich nehmen. Anschließend trinken Sie bitte „so rasch es geht“ das Ihnen gereichte Eiswasser (Temperatur ca. 4°C). Blutfluss und Sauerstoffsättigung werden erneut gemessen. Wenn Sie einen Kopfschmerz wahrnehmen, zeigen Sie uns dies bitte, indem Sie den rechten Daumen anheben.



Wir befragen Sie erneut. Anschließend werden alle Messungen beendet und die Kopfhaltung wird Ihnen abgenommen.

Wir besprechen den von Ihnen ausgefüllten Fragebogen und beantworten Ihre Fragen. Eine Nachsorge wird bei Bedarf durchgeführt.

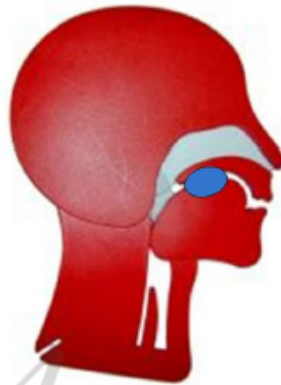


Abbildung 1: Der Eiswürfel (dunkelblau markiert) soll von Ihnen mit der Zunge an den Gaumen gedrückt werden, um dort eine Kühlung auszulösen.

6. Risiko-Nutzen-Abwägung

- Nutzen für die medizinische Wissenschaft bzw. für die Allgemeinheit
Anhand dieser Studie sollen grundlegende Informationen über das Auftreten und die Entstehung des Eiscreme-Kopfschmerzes bei Migränepatienten gewonnen werden.
- Nutzen für Sie persönlich
Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Auch können wir Ihnen keine Aufwandsentschädigung für Ihre Mühen anbieten. Ihre hirnersorgenden Arterien werden im Rahmen der Studie untersucht. Wenn Sie es wünschen, können wir Veränderungen an den hirnersorgenden Arterien dokumentieren und Ihnen individuelle Vorschläge zur Risikominimierung eines Schlaganfalles geben.
- Zu erwartende Risiken für Sie
Unsere Studie zielt darauf ab, bei Ihnen einen Eiscreme-Kopfschmerz hervorrufen. Wird dieser Kopfschmerz bei Ihnen ausgelöst, hält er meist nur wenige Sekunden bis maximal 5 Minuten an. In seltenen Ausnahmefällen kann er bis zu 10 min anhalten. Meist wird der Kopfschmerz als leicht bis mittelstark beschrieben, gelegentlich wird er als sehr stark empfunden.



Wenn Sie den Kopfschmerz nicht mehr ertragen, können Sie die Untersuchung sofort und ohne jegliche Nachteile beenden. Dadurch lässt der Kopfschmerz früher nach.

Sollte der Kopfschmerz nicht nachlassen, oder ähnelt der empfundene Schmerz einer Migräneattacke, kann jederzeit eine Akuttherapie (Triptane) verabreicht werden.

Ähnlich wie ein kalter Reiz an den Halsgefäßen eine Verengung der Halsgefäße verursacht, führt auch die Akuttherapie (Triptane) zu einer Verengung der Hirngefäße. Außerdem wirkt die Kühlung gegen eine Entzündung. Eine Verabreichung der Akuttherapie führt daher zu einer schnellen Abnahme des Schmerzes bei den Probanden.

Als Akuttherapie steht das Medikament Sumatriptan in Tablettenform zum Einnehmen, als Nasenspray und als Spritze in den Arm zur Verfügung. Nach der Injektion mit der Spritze kann es gegebenenfalls zur leichten Rötung an der Einspritzstelle kommen.

Häufige (weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten) Nebenwirkungen der Triptane sind: leichtes, allgemeines Schwächegefühl, Müdigkeit und ein ungerichteter Schwindel, Missempfindungen, Kribbeln, Wärme- oder Hitzegefühl und leichte Übelkeit.

Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 Behandelten) kommt es im Rahmen der Medikamentenverabreichung zu einer Allergischen Reaktion mit Symptomen wie Hautausschlag, bis zu einem allergischen Schock mit Kreislaufzusammenbruch.

Auch sehr selten kommt es zu Engegefühl im Bereich der Brust sowie im Halsbereich, Veränderungen der Leberfunktion, Krampfanfälle, Sehstörungen wie Augenflimmern und Doppeltsehen, Ohnmachtsgefühl, Bradykardie. Falls diese Symptome bei Ihnen eintreten, werden Sie natürlich von uns bis zum vollständigen Abklingen überwacht.

Meistens sind die Nebenwirkungen mild und verschwinden von selbst wieder. Die Fahrtauglichkeit ist nicht beeinträchtigt.

Weiterhin können bei dem Versuch die Kälte des Eiswürfels und des Eiswassers als unangenehm bis schmerzhaft an Gaumen, Zähnen oder Zunge wahrgenommen werden. Daneben kann es zu einer kurzzeitigen Gesichtsrötung, Augentränen oder Nasenlaufen kommen.

Die Kopfhaltung der Ultraschallsonden kann bei zu straffer Einstellung unangenehm sein. Dies lässt sich durch Anpassung der Kopfhaltung vermeiden. Bitte teilen Sie uns frühzeitig mit, wenn die Kopfhaltung unangenehm ist.

Ultraschalluntersuchungen werden oft im Routinebetrieb durchgeführt und sind ausgesprochen nebenwirkungsarm. Eventuell kennen sie den Ultraschall von der Schwangerenuntersuchung. Bei sehr langer Einwirkung des Ultraschalles (z.B. >60 min), kann es zur lokalen Erwärmung der Haut und des darunter liegenden Gewebes kommen. Die Einwirkungszeit des Ultraschalles während der Untersuchung wird jedoch kürzer sein (maximal 20 min). Studien haben gezeigt, dass es dabei zu keiner Erwärmung des Gehirns kommt.

Während der Einnahme des Eiswürfels bzw. beim Trinken des Eiswassers könnte es zum Verschlucken kommen.

**- Risiko-Nutzen-Analyse**

Der von uns induzierte Kopfschmerz wird von vielen Menschen regelmäßig bei Einnahme von kalten Speisen oder Getränken empfunden. Anhand der Studie können Einblicke in die Ursache des Eiscreme-Kopfschmerzes gewonnen werden. Bestätigt sich die Hypothese der Durchblutungsänderung bei oraler Kältestimulation, könnte dies therapeutisch angewendet werden, zum Beispiel in der Kälte-Therapie bei Migräne.

7. Auswertung der erhobenen Daten

Ihre Daten werden in pseudonymisierter Form, elektronisch gespeichert und ausgewertet. Die Informationen aus den Fragebogen und die erhobenen Messwerte werden dabei unter einer Codenummer gespeichert. Der Rückschluss von der Codenummer auf Ihre Person kann nur durch eine Referenzliste erfolgen, auf diese haben nur die Studienverantwortliche Herr Kraya Zugriff. Alle Studienverantwortlichen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Die Daten werden für Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften oder auf Kongressen verwendet. Die Daten werden mindestens 1 Jahr digital archiviert, soweit gesetzliche Vorgaben nicht längere Archivierungspflichten vorsehen. Nach maximal 20 Jahren werden alle Unterlagen gelöscht. Währenddessen sind die Daten und die Videos vor fremden Zugriff geschützt und werden anschließend vollständig gelöscht. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Für die Datenverarbeitung ist Herr Kraya verantwortlich.

8. Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig.

9. Rücktritt

Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen. Nach Beendigung Ihrer Teilnahme werden keine weiteren Daten von Ihnen erhoben. Wenn Sie Einwilligung zur Studienteilnahme widerrufen, werden alle erhobenen Daten und das Video auf Ihr Verlangen hin gelöscht.

10. Aufklärende Ärzte

Torsten Kraya, Leiter der Ambulanz für Kopf- und Gesichtsschmerzen am Universitätsklinikum Halle (Saale)

Ole Hensel, Ambulanz für Kopf- und Gesichtsschmerzen am Universitätsklinikum Halle (Saale)

Anlage 2: Einwilligungserklärung



Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer Studie „Experimentelle Provokation von Eiscreme-Kopfschmerz durch Einnahme von Eiswasser und Eiswürfeln bei Migränepatienten“

Ich (Name, Vorname):

geb.:

erkläre meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie „Experimentelle Provokation von Eiscreme-Kopfschmerz durch Einnahme von Eiswasser und Eiswürfeln bei Migränepatienten“.

Ich erkläre hiermit,

- dass ich die schriftliche Probandeninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden habe. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Behandlung, meine Rechte und Pflichten und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt.
- dass mir bewusst ist, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne jegliche Nachteile für mich meine Teilnahme an der Studie widerrufen kann.

Ich willige ein, dass für den Zweck der oben genannten Studie meine personenbezogenen Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, erhoben und gespeichert werden dürfen. Diese Daten dürfen in pseudonymisierter (d.h. verschlüsselter) Form an der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie am Universitätsklinikum Halle wissenschaftlich ausgewertet werden. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass meine Einwilligung ohne Angabe von Gründen jederzeit widerrufen werden kann. Bei Widerruf werden auf mein Verlangen die erhobenen Daten und Videos gelöscht.

Bei Befunden die meine Gesundheit beeinträchtigen könnten, wünsche ich informiert zu werden: nein ja

Datum und Unterschrift Proband

Aufklärender Arzt

unterschiedenen Bogen erhalten am:

Einwilligungserklärung v3 vom 26.02.2018

Anlage 3: Fragebogen

Datum: _____

Fragebogen im Rahmen der Studie **Experimentelle Provokation von Eiscreme-Kopfschmerz durch Einnahme** **von Eiswasser und Eiswürfeln bei Migränepatienten**

1. Persönliche Daten

Codenummer (wird vom Studienverantwortlichen eingetragen): _____

Alter (Jahren): _____ Geschlecht (m/w): _____

Kontakt (Email oder Telefon): _____

2. Allgemeine Anamnese

2.1 Haben oder hatten Sie eine der folgenden Erkrankungen?

- Koronare Herzerkrankung (1)
- Verengung (=Stenosen) der hirnversorgenden Arterien (2),
wenn ja, welche Seite? _____
- eine andere Gefäßerkrankung (3)
- waren Sie schon einmal wegen Ohnmachtsanfällen in Behandlung? (4)
- Bluthochdruck (5)
- Diabetes mellitus (6)
- Fettstoffwechselstörung (7)
- Schädel-Hirn-Trauma (8), wenn ja, wann? _____
- Schlaganfall (9), wenn ja, wann? _____
welche Ausfälle? _____
- Gedächtnisprobleme (10)
- Herzinsuffizienz (11)
- Herzrhythmusstörung (12)
- Herzinfarkt (13)
- psychische Erkrankung (14), wenn ja, welche? _____
- Tumorleiden (15)
- Zahnprothesenversorgung (16)
- andere (17): _____

2.2 Haben Sie eine andere Kopfschmerzerkrankung neben der Migräne, die von einem Neurologen diagnostiziert wurde oder wegen der Sie in Behandlung sind?

- Clusterkopfschmerz (1)
- Spannungskopfschmerz (2)
- andere (3) : _____

Datum:

2.3 Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? Falls ja, welche und wie oft (falls Sie einen Medikamentenplan besitzen, bringen Sie diesen bitte zur Untersuchung mit)?

2.4 Nur am Untersuchungstag auszufüllen:

Haben Sie aktuell Kopfschmerzen?

Beschreiben Sie die Stärke mit einer Zahl zwischen 0 und 10 (0 kein Kopfschmerz, mit 5 kann man gerade noch so arbeiten und 10 bedeutet „schwerster vorstellbarer Kopfschmerz“).

_____ von 10 möglichen Punkten

Haben Sie aktuell eine beginnende Migräneattacke?

Haben Sie bis zu 12h vor der Untersuchung eines der unten stehenden Dinge zu sich genommen / konsumiert? (Bitte schreiben Sie dahinter wann ungefähr in h)

Kaffee

schwarzer Tee

Nikotin

Alkohol

Kakao

Haben Sie in der Vergangenheit bemerkt, dass bei Ihnen durch den Verzehr von kalten Speisen eine Migräneattacke ausgelöst wurde.

(Dabei dürfen Sie vor dem Verzehr noch keine Kopfschmerzen verspürt haben, die Migräne muss innerhalb einer halben Stunde nach dem Verzehr aufgetreten sein und die aufgetretenen Kopfschmerzen müssen die typischen Kriterien einer Migräneattacke erfüllen)

Wenn ja, wie oft ist dies circa aufgetreten? _____

Sind Sie schwanger?

Datum:

3. Migräne-Anamnese

3.1. Seit wann haben Sie Migräne

3.2. An welcher Art von Migräne leiden Sie

- Migräne mit Aura (1)
- Migräne ohne Aura (2)
- chronische Migräne (3)
- andere (4) : _____

3.4. Welche Migränesymptome treffen bei Ihnen während einer Attacke zu?

- die Schmerzen halten (unbehandelt) 4 bis 72 Stunden an (0)
- einseitige Lokalisation (1)
- pochend oder pulsierender Charakter (2)
- mittlere oder starke Schmerzintensität (3)
- Verstärkung der Schmerzen bei körperlicher Aktivität (4)
- Übelkeit und/oder Erbrechen (5)
- Lichtempfindlichkeit (6)
- Lärmempfindlichkeit (7)

3.5. Treten vor oder während einer Attacke folgende Symptome auf?

- Visuelle Symptome (z.B. flackernde Lichter oder Linien, Sehverlust) (0)
- Sensible Symptome (z.B. Kribbeln, Taubheit) (1)
- Minderung der Sprech- und Sprachfähigkeit (2)
- keine

wenn ja, wie lange halten die Symptome circa an (in Stunden)? _____

3.6. Auf welcher Seite sind die Kopfschmerzen bei Ihnen lokalisiert?

- Wechsel der Seiten (0)
- links (1)
- rechts (2)

Datum:

3.7. Wie oft haben Sie Migräneattacken?

_____ Attacken pro Monat

_____ Attacken im Jahr

3.8. Wie lange hält eine Migräneattacke bei Ihnen in der Regel an?

- ohne Medikament _____

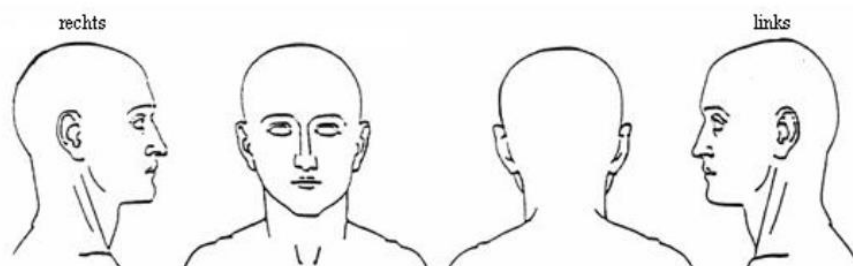
- bei Behandlung _____

3.9. Wann war Ihre letzte Migräneattacke?

3.10. Wo am Kopf tritt der Kopfschmerz bevorzugt auf?

- Schläfe (1)
- Stirn (2)
- Hinterkopf (3)
- hinter den Augen (4)
- diffus im Kopf (5)
- gesamte Kopfhälfte (6)
- andere Lokalisation (7), wo? _____
- weiß nicht (0)

3.11. Bitte zeichnen Sie den Ort Ihres Kopfschmerzes ein!



Datum:

3.12. Wie stark sind die Schmerzen in der Regel? Beschreiben Sie die Stärke mit einer Zahl zwischen 0 und 10 (0 kein Kopfschmerz, mit 5 kann man gerade noch so arbeiten und 10 bedeutet „schwerster vorstellbarer Kopfschmerz“).

_____ von 10 möglichen Punkten

3.13. Welche Medikamente nehmen Sie bei einem akuten Migräneanfall ein? Bitte Medikamentenname, Häufigkeit der Einnahme und Dosierung angeben.

3.14. Nehmen Sie eine Migräneprophylaxe ein? Bitte Medikamentenname, Häufigkeit der Einnahme und Dosierung angeben.

Muster

Datum:

5. Eiscreme-Kopfschmerz

5.1 Hatten Sie schon einmal einen Eiscreme-Kopfschmerz? Dieser tritt typischerweise auf, nachdem Sie kalte Speisen oder Getränke zu sich genommen haben.

- nein (0), dann gehen Sie bitte zu Frage 5.8.
- ja (1),
 - wenn ja, wie oft hatten Sie den Eiscreme-Kopfschmerz in den letzten 12 Monaten? _____
 - vor wieviel Monaten hatten Sie den letzten Eiscreme-Kopfschmerz

5.2 Auf welcher Seite des Kopfes trat der Eiscreme-Kopfschmerz auf?

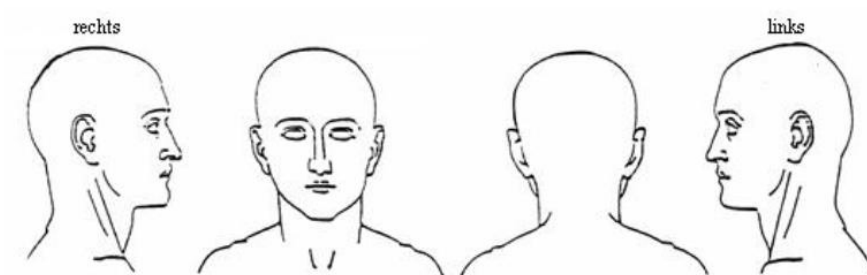
- beidseitig (1)
- mittig (2)
- einseitig: rechts (3) links (4) wechselnd (5)
- weiß nicht (0)

5.3 Wo am Kopf trat der Kopfschmerz auf?

- Schläfe (1)
- Stirn (2)
- Hinterkopf (3)
- hinter den Augen (4)
- diffus im Kopf (5)
- gesamte Kopfhälfte (6)
- andere Lokalisation (7), wo? _____
- weiß nicht (0)

Datum:

5.4 Bitte zeichnen Sie den Ort ein, an dem der Eiscreme-Kopfschmerz in der Regel auftrat.



5.5 Beschreiben Sie die Stärke des Eiscreme-Kopfschmerzes mit einer Zahl zwischen 0 und 10 (0 kein Kopfschmerz, mit 5 kann man gerade noch so arbeiten und 10 bedeutet „schwerster vorstellbarer Kopfschmerz“).

_____ von 10 möglichen Punkten

5.6 Wie lange dauerte der Eiscreme-Kopfschmerz an?

- < 10s (1)
- > 10s (2)
- > 30s (3)
- > 90s (4)
- noch länger (5), wie lange? _____
- weiß nicht (0)

5.7 Welchen Charakter hatte der Kopfschmerz?

- pochend (1)
- stechend (2)
- pulsierend (3)
- drückend (4)
- spannend (5)
- vernichtend (6)
- andere (7): _____
- weiß nicht (0)

7

Datum:

5.8 Haben Sie während dem Verzehr von kalten Speisen oder während einem Kältekopfschmerz einmal folgende Symptome verspürt?

- Tränen der Augen bzw. „feuchte“ Augen (1)
- verstopfte Nase bzw. Laufen der Nase (2)
- Anschwellen des Augenlids (3)
- Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichts (4)
- Verengung der Pupille und/oder hängendes Augenlid (5)
- körperliche Unruhe bzw. Rastlosigkeit (6)
- Herzrasen (7)
- Taubheit (8)
- Kribbeln (9), wo? _____
- andere (10): _____
- weiß nicht (0)

5.9 Ist Ihnen bekannt, ob Familienangehörige einen Eiscreme-Kopfschmerz haben oder hatten?

- nein (0)
- Mutter (1)
- Vater (2)
- Schwester (3)
- Bruder (4)
- andere Verwandte (5), welche? _____
- weiß nicht (6)

Datum:

Nachbefragung Eiswürfel

(bitte erst nach der Untersuchung ausfüllen)

Codenummer: _____

6.1 Trat ein Kopfschmerz auf?

- nein (0), bitte gehen Sie zu Frage 6.8
- ja (1)

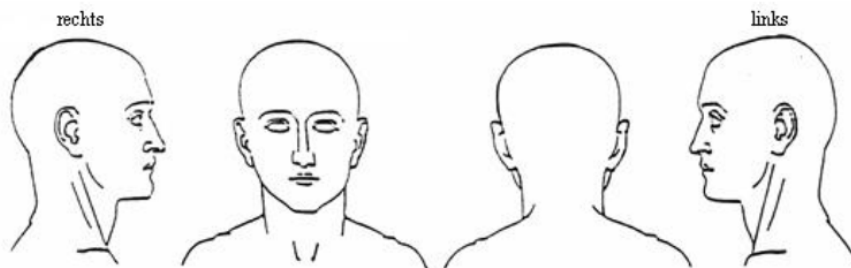
6.2 Auf welcher Seite des Kopfes trat der Eiscreme-Kopfschmerz auf?

- beidseitig (1)
- mittig (2)
- einseitig: rechts (3) links (4) wechselnd (5)
- weiß nicht (0)

6.3 Wo trat der Kopfschmerz auf?

- Schläfe (1)
- Stirn (2)
- Hinterkopf (3)
- hinter den Augen (4)
- diffus im Kopf (5)
- gesamte Kopfhälfte (6)
- andere Lokalisation (7), wo? _____
- weiß nicht (0)

6.4 Bitte zeichnen Sie den Ort Ihres Kopfschmerzes ein!



6.5 Beschreiben Sie die Stärke des Eiscreme-Kopfschmerzes mit einer Zahl zwischen 0 und 10 (0 kein Kopfschmerz, mit 5 kann man gerade noch so arbeiten und 10 bedeutet „schwerster vorstellbarer Kopfschmerz“).

_____ von 10 möglichen Punkten

Datum:

6.6 Wie lange dauerte der Kopfschmerz an?

- < 10s (1)
- > 10s (2)
- > 30s (3)
- > 90s (4)
- noch länger, wie lange? (5) _____ (Zeitdauer)
- weiß nicht (0)

6.7 Welchen Charakter hatte der Kopfschmerz?

- pochend (1)
- stechend (2)
- pulsierend (3)
- drückend (4)
- spannend (5)
- vernichtend (6)
- andere (7): _____
- weiß nicht (0)

6.8 Traten während dem Versuch andere Symptome auf?

- Tränen der Augen bzw. „feuchte“ Augen (1)
- verstopfte Nase bzw. Laufen der Nase (2)
- Anschwellen des Augenlids (3)
- Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichts (4)
- Verengung der Pupille und/oder hängendes Augenlid (5)
- körperliche Unruhe bzw. Rastlosigkeit (6)
- Herzrasen (7)
- Taubheit (8)
- Kribbeln (9), wo? _____
- andere (10): _____
- weiß nicht (0)

6.9 Traten Beschwerden am Gaumen oder an den Zähnen auf?

- nein (0)
- unangenehm (1)
- schmerzhaft (2)

Datum:

Nachbefragung Eiswasser
(bitte erst nach der Untersuchung ausfüllen)

Codenummer: _____

7.1 Trat ein Kopfschmerz auf?

- nein (0), bitte gehen Sie zu Frage 7.8
- ja (1)

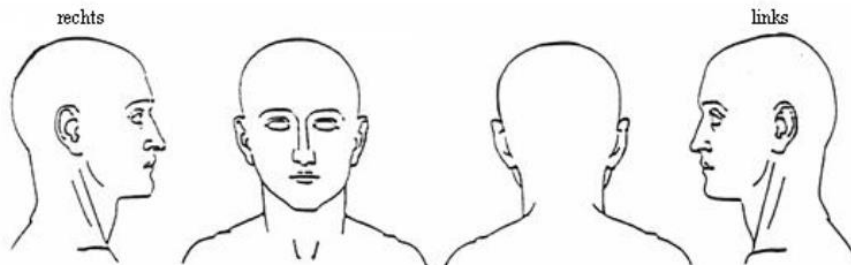
7.2 Auf welcher Seite des Kopfes trat der Eiscreme-Kopfschmerz auf?

- beidseitig (1)
- mittig (2)
- einseitig: rechts (3) links (4) wechselnd (5)
- weiß nicht (0)

7.3 Wo trat der Kopfschmerz auf?

- Schläfe (1)
- Stirn (2)
- Hinterkopf (3)
- hinter den Augen (4)
- diffus im Kopf (5)
- andere Lokalisation (6), wo? _____
- weiß nicht (0)

7.4 Bitte zeichnen Sie den Ort Ihres Kopfschmerzes ein!



7.5 Beschreiben Sie die Stärke des Eiscreme-Kopfschmerzes mit einer Zahl zwischen 0 und 10 (0 kein Kopfschmerz, mit 5 kann man gerade noch so arbeiten und 10 bedeutet „schwerster vorstellbarer Kopfschmerz“).

_____ von 10 möglichen Punkten

Datum:

7.6 Wie lange dauerte der Kopfschmerz an?

- < 10s (1)
- > 10s (2)
- > 30s (3)
- > 90s (4)
- noch länger, wie lange? _____ (Zeitdauer)
- weiß nicht (0)

7.7 Welchen Charakter hatte der Kopfschmerz?

- pochend (1)
- stechend (2)
- pulsierend (3)
- drückend (4)
- spannend (5)
- vernichtend (6)
- andere (7): _____
- weiß nicht (0)

7.8 Traten während dem Versuch andere Symptome auf?

- Tränen der Augen bzw. „feuchte“ Augen (1)
- verstopfte Nase bzw. Laufen der Nase (2)
- Anschwellen des Augenlids (3)
- Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichts (4)
- Verengung der Pupille und/oder hängendes Augenlid (5)
- körperliche Unruhe bzw. Rastlosigkeit (6)
- Herzrasen (7)
- Taubheit (8)
- Kribbeln (9), wo? _____
- andere (10): _____
- weiß nicht (0)

7.9 Traten Beschwerden am Gaumen oder an den Zähnen auf?

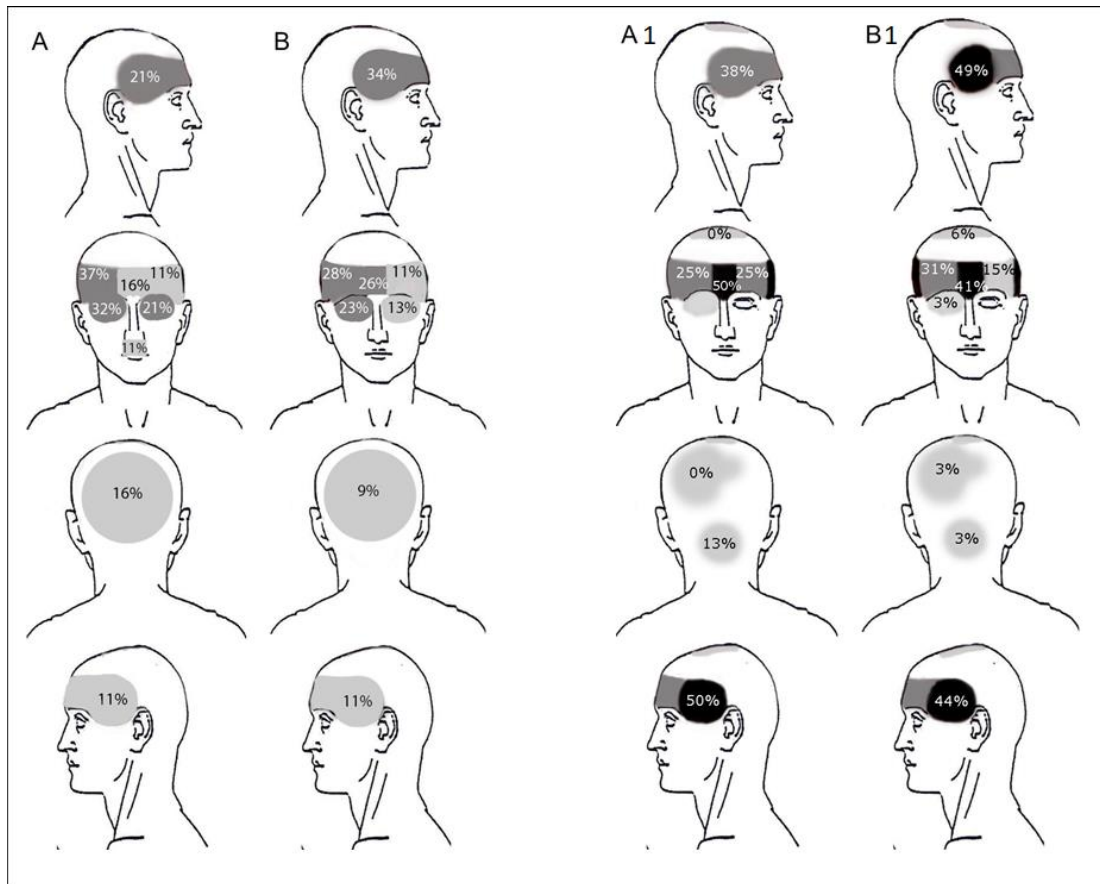
- nein (0)
- unangenehm (1)
- schmerzhaft (2),

Anlage 4: Klinische Charakteristik des provozierten HICS bei Probanden mit Migräne und ohne Migräne¹ nach Eiswürfel- und Eiswasserstimulation

Klinische Charakteristik	Probanden mit Migräne		Probanden ohne Migräne ¹		p-Wert	
	Eiswürfel	Eiswasser	Eiswürfel	Eiswasser	Eiswürfel	Eiswasser
Latenz in s (M ± SD)	35,4 ± 18,4	24,0 ± 15,6				
Latenz in s (Median (Spanne))			68 (27-96)	15 (4-97)		
Dauer in s (M ± SD)	28,9 ± 21,8	19,5 ± 16,0				
Dauer in s (Median (Spanne))			42 (8-125)	10 (2-36)		
Intensität (M ± SD)	3,5 ± 1,4	4,3 ± 2,3	3,0 ± 2,0	4,5 ± 2,2	0,43793 ²	0,6561 ²
Lokalisation						
Bilateral	3/19 (16%)	8/47 (17%)	3/9 (33%)	18/39 (46%)	0,3518 ³	0,0046³
Mittig	7/19 (37%)	18/47 (38%)	4/9 (44%)	11/39 (28%)	1 ³	0,3661 ³
Unilateral (rechts/links)	12/19 (63%)	26/47 (55%)	2/9 (22%)	11/39 (28%)	0,1032 ³	0,016³
Rechts	8/12 (67%)	22/26 (85%)	0	9/11 (82%)	0,0046³	1 ³
Links	4/12 (33%)	4/26 (15%)	2/9 (22%)	2/11 (18%)	0,6594 ³	1 ³
Schmerzcharakter						
pochend	1/19 (5%)	5/47 (11%)	0	5/39 (13%)		
stechend	11/19 (58%)	25/47 (53%)	1/9 (11%)	25/39 (64%)		
pulsierend	3/19 (16%)	6/47 (13%)	0	0		
drückend	9/19 (47%)	16/47 (34%)	7/9 (78%)	11/39 (28%)		
spannend	1/19 (5%)	8/47 (17%)	0	5/39 (13%)		
andere	5/19 (26%)	6/47 (13%)	1/9 (11%)	2/39 (5%)		

¹Quelle: (Mages, 2017), ²sample t-Test, ³Fisher-Exakt-Test,

Anlage 5: Lokalisationen des provozierten HICS nach Eiswürfelprovokation bei Probanden mit Migräne (A) und Probanden ohne Migräne¹ (A1) sowie nach Eiswasserstimulation bei Probanden mit Migräne (B) und Probanden ohne Migräne¹ (B1)



Häufigkeiten wurden in unterschiedliche Grauintensitäten gruppiert (<20%, 21-40%, >40%). Zum Zweck der besseren Übersicht wurden Lokalisationen mit einer Häufigkeit <9% bei A und B weggelassen

Anhänge

Eidesstaatliche Erklärung

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.

Erklärung zum Wahrheitsgehalt der Angaben

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

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich versichere hiermit, dass ich keinen vorausgegangenen Promotionsversuch unternommen habe und dass kein Promotionsversuch an einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung läuft.

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb ist es jetzt an der Zeit, mich bei allen Menschen zu bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Stephan Zierz dafür bedanken, dass ich die vorliegende Arbeit unter seiner Leitung in der Universitäts- und Poliklinik für Neurologie verfassen konnte.

Herrn PD Dr. med. Torsten Kraya danke ich besonders für die Themastellung und die hervorragende Betreuung. Mit seiner fachlichen Kompetenz stand er allzeit als hilfsbereiter Ansprechpartner zur Verfügung.

Darüber hinaus möchte ich Dr. med. Ole Hensel für die freundliche Unterstützung mit wertvollen Tipps und Anregungen während der Erarbeitung meiner Dissertation danken. Weiterhin danke ich ihm und Dr. med. Stephan Mages für die Bereitstellung ihrer Studientaten.

Dank gilt auch Maria Thiele für die Zusammenarbeit in dieser Studie. Diese war stets geprägt von einer angenehmen Atmosphäre, wertvollen Diskussionen und gegenseitiger Unterstützung.

Mein Dank gilt allen freiwilligen Probanden, deren Teilnahme diese Studie erst möglich gemacht und wesentlich zum Ergebnis dieser Arbeit beigetragen hat.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei allen Freunden und Studienkollegen, die mich auch in schwierigen Zeiten unterstützt und immer wieder aufgeheitert haben.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie für die liebevolle und vielseitige Unterstützung während dem Verfassen dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums. Eure Zuversicht, euer Rückhalt und eure Motivation waren und sind für mich unbezahlbar.