

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik

Klinik der Universität München

Direktor: Prof Dr. Günter U. Höglinger, FEAN

vormals Direktorin: Prof. Dr. M. Dieterich

Quantifizierung der Herzratenvariabilität und der motorischen Aktivität über den Migräne-Zyklus

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Martina Metzloff

aus

Auerbach in der Oberpfalz

2023

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Straube

Mitberichterstatter: PD Dr. Mirjam Landgraf
Prof. Dr. Tobias Freilinger

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Ozan Eren

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.06.2023

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	3
ZUSAMMENFASSUNG	6
ABSTRACT	8
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	9
SYMBOLVERZEICHNIS	10
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	12
1 EINLEITUNG	14
1.1 Migräne	14
1.1.1 Epidemiologische Betrachtung	14
1.1.2 Klinisches Erscheinungsbild.....	14
1.1.2.1 Symptomkonstellation einer Migräneattacke.....	14
1.1.2.2 Unterform: Migräne mit Aura	16
1.1.2.3 Differenzierung zwischen akuter und chronischer Migräne	16
1.1.3 Pathogenese einer Migräneattacke	17
1.1.3.1 Subjektive Attackenauslöser	17
1.1.3.2 Pathophysiologische Prozesse.....	17
1.1.4 Therapeutische Optionen.....	19
1.2 Autonomes Nervensystem	21
1.2.1 Anatomie und Organisation des autonomen Nervensystems.....	21
1.2.2 Durch Sympathikus und Parasympathikus vermittelte Wirkungen	22
1.3 Herzratenvariabilität	24
1.3.1 Kardiale Physiologie.....	24
1.3.2 EKG und PPG als Methoden zur Erfassung der NN-Intervalle	25
1.3.3 Analyseverfahren und Parameter der HRV	26
1.3.3.1 Zeitbezogene Parameter.....	26
1.3.3.2 Frequenzbezogene Parameter	27
1.3.3.3 Nichtlineare Parameter	29
1.4 Zielsetzung	29
2 MATERIAL UND METHODEN	31
2.1 Studienplanung und Datenschutz	31
2.2 Patientenkollektiv	31
2.3 Ablauf der Studie	32
2.4 Messmethoden	34
2.4.1 Screening der Patienten	34
2.4.1.1 EQ-5D-3L	34

2.4.1.2	HADS	34
2.4.1.3	MIDAS	35
2.4.2	Patientendokumentation	36
2.4.2.1	Kopfschmerztagebuch	36
2.4.2.2	Schlafstagebuch	36
2.4.3	Empatica E4	37
2.4.3.1	Technische Eigenschaften des Empatica E4	37
2.4.3.2	Sensorik des Empatica E4	38
2.4.3.3	Handhabung des Empatica E4 einschließlich Datentransfer	40
2.4.3.4	Evaluation des Empatica E4 durch die Patienten	42
2.5	Die statistische Analyse vorbereitende Berechnungen	43
2.5.1	Präprozessierung der Datensätze des Empatica E4	43
2.5.2	Parametrisierung der autonomen und körperlichen Aktivität	44
2.6	Statistische Analyse	45
2.6.1	Methoden der deskriptiven Statistiken	45
2.6.2	Herzratenvariabilitätsanalyse	45
2.6.2.1	Autonome Aktivität im Kollektiv	46
2.6.2.2	Autonome Aktivität im Individuum	47
2.6.3	Analyse der motorischen Aktivität	47
3	ERGEBNISSE	49
3.1	Statistische Deskription des Patientenkollektivs	49
3.1.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	49
3.1.2	Screening der Patienten mittels standardisierter Fragebögen	51
3.1.2.1	Statistische Darstellung des EQ-5D-3L	51
3.1.2.2	Statistische Darstellung der HADS	52
3.1.2.3	Statistische Darstellung des MIDAS	52
3.2	Messmethodik: Evaluation des Empatica E4	53
3.3	Statistische Darstellung des longitudinalen Studienablaufs	55
3.4	Herzratenvariabilitätsanalyse	56
3.4.1	Autonome Homöostase im Kollektiv	56
3.4.2	Autonome Homöostase im Individuum	58
3.5	Analyse der motorischen Aktivität	59
4	DISKUSSION	62
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	62
4.2	Methodenkritik	62
4.2.1	Patientenkollektiv	62
4.2.1.1	Demografische Zusammensetzung des Kollektivs	63
4.2.1.2	Zusammensetzung des Kollektivs hinsichtlich der Gesundheit	63
4.2.2	Empatica E4	65
4.2.2.1	Handhabbarkeit des Armbandes	65
4.2.2.2	Qualität der Datenaufzeichnung	65
4.2.3	Longitudinaler Studienablauf zur Analyse eines Migränezyklus	66
4.2.3.1	24/7-Monitoring	66
4.2.3.2	Dokumentation der Migräneattacken	67
4.3	Ergebniskritik	68
4.3.1	Autonome Aktivität im Kontext einer Migräneattacke	68
4.3.1.1	Bisherige Studienergebnisse	68
4.3.1.2	Autonome Aktivität im Individuum	69

4.3.1.3	Δ SDNN zur Darstellung der Stabilität des autonomen Nervensystems	70
4.3.1.4	Etablierung eines Biomarkers	71
4.3.2	Motorische Aktivität im Kontext einer Migräneattacke	72
4.3.2.1	MIDAS im Kontext von SMA.....	72
4.3.2.2	Δ SMA zur Darstellung von Schwankungen der motorischen Aktivität	73
4.4	Schlussfolgerung	74
4.5	Ausblick	75
LITERATURVERZEICHNIS.....		76
ANHANG		87
DANKSAGUNG.....		96
AFFIDAVIT		97

ZUSAMMENFASSUNG

Migräne stellt eine der häufigsten Formen der primären Kopfschmerzen dar. Neben dem charakteristischen Schmerz an sich beschreiben Migränepatienten regelmäßig Begleitsymptome, die eine Beteiligung des autonomen Nervensystems vermuten lassen. Daher zielte die vorliegende Studie auf die Quantifizierung der autonomen Aktivität ab, um migräne-assoziierte, möglicherweise zyklische Abläufe des sympathischen und/oder parasympathischen Nervensystems zu identifizieren.

Hierzu wurde eine monozentrische, prospektive Studie durchgeführt, an der 15 Patientinnen und fünf Patienten mit episodischer Migräne im Alter von 19 bis 35 Jahren teilnahmen. Diese trugen zur kontinuierlichen Vitalparameteraufzeichnung das E4 Wristband der Firma Empatica (Italien) über eine mittlere Dauer von 28,2 Tagen. Für die akquirierte Herzschlagrate (normal-to-normal-(NN)-Intervalle) wurde die Standardabweichung (SDNN) als Indikator der Herzratenvariabilität (HRV) und somit des kardialen autonomen Nervensystems, aus den Beschleunigungsdaten die Signal Magnitude Area (SMA) als Indikator der motorischen Aktivität berechnet. Um migräne-assoziierte, zyklische Abläufe von SDNN und SMA zu eruieren, wurden diese für präiktale, iktale, postiktale und migränefreie Perioden betrachtet (über das Patientenkollektiv gemittelt und intraindividuell). Zudem wurden die Änderungen der autonomen und der motorischen Aktivität (Δ SDNN und Δ SMA) für Migräne (vor, während und nach) und migränefreie Tage gegenübergestellt.

SDNN zeigte gemittelt über das Patientenkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede; innerhalb der Individuen variierte die Richtung (parasympathische oder sympathische Aktivierung), in welche sich SDNN für konsekutive Migräneattacken verschob. Δ SDNN war in den vor, während und nach einer Migräneattacke berechneten Blöcken signifikant höher als an migränefreien Tagen; am deutlichsten trat Δ SDNN dabei in der Prämigränephase hervor. SMA und Δ SMA verhielten sich analog zu SDNN und Δ SDNN.

Mittels des Parameters SDNN konnte keine eine Migräneattacke begleitende zyklische Regulation der autonomen Aktivität identifiziert werden, da eine derartige aufgrund der inkonsistenten, intraindividuellen Verschiebungen von SDNN zu negieren ist. Wurde dagegen die Änderung des Parameters SDNN (Δ SDNN) betrachtet, ergaben sich statistisch signifikante Anhaltspunkte auf Migräne-assoziierte Instabilitäten im autonomen Nervensystem. Die Höhe von Δ SDNN und damit der Instabilitäten ist von migränefreien Zeitpunkten wie auch für die einzelnen Blöcke einer Migräneattacke verschieden. Dabei eröffnet der sprunghafte Anstieg von Δ SDNN in der Prämigränephase die Möglichkeit, einen Biomarker für die Erkennung einer sich anbahnenden Migräneattacke zu etablieren. Diese präiktalen Veränderungen sind vereinbar mit einer primär hypothalamischen

Störung zu diesem Zeitpunkt, wie es neuere Daten aus der Bildgebung nahelegen. Die Bewegungsdaten (SMA-Daten) und deren Änderung (Δ SMA) legen ferner nahe, dass der Umfang der motorischen Aktivität in den Phasen einer Migräneattacke unterschiedlich starken Schwankungen unterliegt und nicht generell vermindert ist.

ABSTRACT

Objective

Migraine is known as a common primary headache disorder. In addition to the characteristic pain itself, migraine subjects often describe accompanying symptoms which suggest an involvement of the autonomic nervous system in episodic migraine. Advancing the understanding of the pathophysiology behind, the study quantified the autonomic nervous system in order to investigate migraine-associated, possibly cyclic processes.

Methods

A monocentric, prospective study was conducted. 20 patients with episodic migraine aged between 19 and 35 years wore the E4 wristband for an average of 28.2 days to measure blood volume pulse (BVP) and motion-based activity continuously. In consequence, computing the standard deviation of normal-to-normal-intervals (SDNN), heart rate variability (HRV) could be derived as a sign of the autonomic nervous system. Signal Magnitude Area (SMA) computed from the accelerometric data additionally captured the degree of movement. SDNN and SMA were calculated before, during and after a migraine as well as in migraine-free time slots (both intra-individually and averaged over all patients). Besides, the hourly variations of SDNN and SMA (Δ SDNN and Δ SMA) were compared for migraine (before, during, after) and migraine-free days.

Results

Averaged over all patients, no significant differences were found for SDNN. Concerning SDNN intra-individually, the shift of SDNN (towards parasympathetic or sympathetic hyperactivation) varied for consecutive migraine attacks. In contrast, Δ SDNN was significantly higher before, during and after migraine than on migraine-free days, with Δ SDNN being most evident in the pre- and post-migraine phase. SMA and Δ SMA displayed similar results as SDNN and Δ SDNN.

Conclusion

Using SDNN, no cyclic regulation related to a migraine attack could be identified due to the inconsistent, intra-individual changes in SDNN. However, with regard to Δ SDNN, there were statistically significant differences of migraine-associated instabilities in the cardiac autonomic nervous system. During the phases of a migraine attack, the level of Δ SDNN and thus of the autonomic instabilities is higher than on migraine-free days, with the significant change of Δ SDNN in the pre-migraine phase offering the opportunity of a biomarker for advanced attack recognition. Furthermore, the SMA and Δ SMA data suggest that the extent of physical activity changes depending on the phases of a migraine attack.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Zeitliche Abfolge einer Migräneattacke	15
Abbildung 2:	Bisweilen vermutete Pathogenese einer Migräneattacke	18
Abbildung 3:	CGRP-Sekretion entlang der pseudounipolaren, trigeminalen A δ /C-Fasern	19
Abbildung 4:	Dichotome Organisation des autonomen Nervensystems	22
Abbildung 5:	Physiologie der HRV	24
Abbildung 6:	Zusammenhang zwischen EKG und PPG	26
Abbildung 7:	Erster, schematischer Entwurf eines Studiendesigns.....	31
Abbildung 8:	Konkretisierung des Studienprotokolls.....	33
Abbildung 9:	Vorder- und Rückansicht des Empatica E4.....	37
Abbildung 10:	Konzept zur Entstehung des PPG-Signals.....	39
Abbildung 11:	Handhabung des Empatica E4	40
Abbildung 12:	Benutzeroberfläche des E4 Managers zum Datentransfer	41
Abbildung 13:	Visualisierung der Daten in der Cloud-Plattform E4 Connect.....	42
Abbildung 14:	Quantifizierung der autonomen Aktivität, aggregiert über das Kollektiv	46
Abbildung 15:	Quantifizierung der autonomen Aktivität, intraindividuell	47
Abbildung 16:	Statistische Beschreibung des Patientenkollektivs	50
Abbildung 17:	EQ-5D-Dimensionen in Visite (1) und (2)	51
Abbildung 18:	HADS-D und HADS-A in Visite (1) und (2).....	52
Abbildung 19:	MIDAS-Score und MIDAS-A in Visite (1) und (2).....	53
Abbildung 20:	Evaluation des Empatica E4 durch die Patienten	54
Abbildung 21:	Beobachtungszeitraum mit den aufgetretenen Migräneattacken.....	55
Abbildung 22:	SDNN (jeweils gemittelt über das Kollektiv mit Standardabweichungen)	56
Abbildung 23:	Δ SDNN (jeweils gemittelt über das Kollektiv mit Standardabweichungen).....	57
Abbildung 24:	Δ SDNN an Migränetagen und migränefreien Tagen	58
Abbildung 25:	Richtung der autonomen Verschiebung zu Migränebeginn je Patient.....	59
Abbildung 26:	SMA (jeweils gemittelt über das Kollektiv mit Standardabweichungen)	60
Abbildung 27:	Δ SMA (jeweils gemittelt über das Kollektiv mit Standardabweichung).....	60
Abbildung 28:	Δ SMA an Migränetagen und migränefreien Tagen	61

SYMBOLVERZEICHNIS

Lateinische Symbole

(a) Allgemein

KI	Konfidenzintervall
N	Gesamtzahl der Patienten innerhalb des Kollektivs
n	- Teilgruppe des Patientenkollektivs (Abbildung 16) - Anzahl der konsekutiven NN-Intervalle/Beschleunigungswerte (Formeln 2.1, 2.2)
p	Signifikanzniveau
R	Spannweite (als Maß der Dispersion)
SD	Standardabweichung (als Streuungsmaß um das arithmetische Mittel)
t	Zeit
\bar{x}	arithmetisches Mittel (als Maß der Lageverteilung)
\tilde{x}	Median (als Maß der Lageverteilung)
\hat{x}	Modus (als Maß der Lageverteilung)
x_{\min}	Minimum
x_{\max}	Maximum
x, y, z	räumliche Achsen, entlang derer das Accelerometer misst

(b) Tiefe Indices

1B/1D	Serotonin-Rezeptor vom Typ 5-HT ₁ , Subtypen B und D
1	Visite 1 betreffende Maße
2	Visite 2 betreffende Maße
j	j-ter Wert (in Formel 2.1 und 2.2)
m	männlich
w	weiblich

(c) Hohe Indices

+	Ladung von Kationen
---	---------------------

(d) Maßeinheiten

bpm	beats per minute (als Maßeinheit der Herzfrequenz)
°C	Grad Celsius (als Maßeinheit der Temperatur)
d	Tage (als Maßeinheit der Zeit)
g	Erdbeschleunigung (im Mittel $9,81 \frac{m}{s^2}$) (als Maßeinheit der Beschleunigung)
h	Stunde(n) (als Maßeinheit der Zeit)
Hz	Hertz (als Maßeinheit der Frequenz)
J.	Jahre (als inoffizielle Einheit von Zeitmaßen)

k. E.	keine Einheit
(k)g	(Kilo)Gramm (als Maßeinheit der Masse)
(m)m	(Milli)Meter (als Maßeinheit der Länge)
(m)s	(Milli)Sekunden (als Maßeinheit der Zeit)
n. u.	normalized units (als normierte Einheit frequenzbezogener Maße)
S	Siemens (als Maßeinheit des elektrischen Leitwertes [EDA])

Griechische Symbole

Δ	großes Delta als Differenzzeichen
Σ	großes Sigma als Summenzeichen

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
AV	meningeale Arterie
BVP	Blutvolumenpuls
Ca	Calcium
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CNV	Contingent Nervous Variation <i>negatives Oberflächenpotenzial im EEG im Rahmen einer Antizipation</i>
CSD	Cortical Spreading Depression <i>Theorie zur Dysregulation der kortikalen Erregbarkeit</i>
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V.
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e. V.
EDA	elektrodermale Aktivität
EEG	Elektroenzephalografie
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D-3L	EuroQoI Five-dimensional Questionnaire, Three-level version
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
Glu	Glutamat
HA	Histamin
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HF	High Frequency <i>spektrale Leistungsdichte im Frequenzbereich zwischen 0,15 und 0,40 Hz</i>
HR	Herzrate (Herzfrequenz)
HRV	Herzratenvariabilität (Herzfrequenzvariabilität)
IBI	Inter-Beat-Interval <i>Zeitintervall zwischen den aufeinanderfolgenden R-Zacken im EKG</i>
IHS	International Headache Society
k. A.	keine Angabe
LF	Low Frequency <i>spektrale Leistungsdichte im Frequenzbereich zwischen 0,04 und 0,15 Hz</i>
m	männlich
MC	Mastzelle
MEMS	Micro-Electro-Mechanical System <i>Funktionsprinzip des Accelerometers</i>

MIDAS	Migraine Disability Assessment
Mg	Magnesium
N./n.	Nervus/Nervi
Ncl.	Nucleus
NN	Normal-to-Normal-Interval <i>Zeitintervall zwischen den aufeinanderfolgenden R-Zacken im EKG</i>
NN50	Anzahl konsekutiver NN-Intervallpaare, die mehr als 50 ms differieren
n. s.	nicht signifikant
NSAR	nicht-steroidales Antirheumatikum
pNN50	relative Anzahl konsekutiver NN-Intervallpaare, die mehr als 50 ms differieren
PP	Pulse-to-Pulse-Interval <i>Zeitintervall zwischen den aufeinanderfolgenden P-Wellen in der PPG</i>
PPG	Photoplethysmographie <i>Messung der Blutvolumenänderungen im peripheren Gewebe</i>
PTT	Pulswellenlaufzeit <i>Verzögerung der P-Welle zum vorherigen QRS-Komplex</i>
QRS	QRS-Komplex im Elektrokardiogramm
RMSSD	Root Mean Square of successive NN Interval Differences <i>quadratisches Mittel der konsekutiven NN-Intervalldifferenzen</i>
RR	Zeitintervall zwischen den aufeinanderfolgenden R-Zacken im EKG
SDANN	Standard Deviation of the Averages of NN Intervals in 5-min Segments <i>Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle für alle Fünf-Minuten-Abschnitte der Aufzeichnung</i>
SDNN	Standard Deviation of NN Intervals <i>Standardabweichung der NN-Intervalle</i>
SDNN-i	SDNN-Index <i>Mittelwert der Standardabweichung der NN-Intervalle für alle Fünf-Minuten-Abschnitte einer 24-Stunden-Aufzeichnung</i>
SMA	Signal Magnitude Area <i>Maßzahl des Aktivitätslevels</i>
ULF	Ultra-Low Frequency <i>spektrale Leistungsdichte im Frequenzbereich unter 0,003 Hz</i>
VAS	visuelle Analogskala
VLF	Very Low Frequency <i>spektrale Leistungsdichte zwischen 0,003 und 0,04 Hz</i>
w	weiblich

1 EINLEITUNG

1.1 Migräne

1.1.1 Epidemiologische Betrachtung

Bei Migräne handelt es sich um ein neurologisches Krankheitsbild aus der Gruppe der primären Kopfschmerzen mit einer weltweiten Prävalenz von etwa 12 – 14 % unter der weiblichen und 6 – 8 % unter der männlichen Bevölkerung (Rémi, 2015, S. 130). Die höchste Prävalenz ist dabei in der Altersgruppe zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr zu finden (Victor et al., 2010). Die Differenz der geschlechtsspezifischen Prävalenzen ist im Alter von 30 Jahren am deutlichsten ausgeprägt (ebd.). Während einer Migräneattacke fühlen sich Patienten stark in ihrem Alltag beeinträchtigt; oft ziehen sie sich in dunkle Räume zurück und schlafen (Silberstein, 2009). Abgesehen von dieser ikталen Beeinträchtigung werden für das interiktale Intervall Relationen zwischen Migräne und psychischen sowie weiteren neurologischen Krankheitsbildern erforscht (Chen und Wang, 2018; Lampl et al., 2016). Beispielsweise besteht ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen Migräne und Depression (Merikangas und Stevens, 1997): So prädisponiert eine vorbestehende Migräne für eine schwere Depression und umgekehrt (Breslau et al., 2003). Die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems und die verminderte Produktivität sprechen darüber hinaus für eine sozioökonomische Auswirkung der Migräne, insbesondere im Falle einer Chronifizierung (Buse et al., 2012; Munakata et al., 2009; Steiner et al., 2014).

1.1.2 Klinisches Erscheinungsbild

Im Groben unterteilt sich das klinische Erscheinungsbild der Migräne in eine episodische und eine chronische Form; zudem wird bezüglich des Auftretens einer Aura differenziert.

1.1.2.1 Symptomkonstellation einer Migräneattacke

Die definitive Diagnosestellung einer Migräne erfolgt nach mindestens fünf Kopfschmerzattacken, die den Kriterien der *International Headache Society* (IHS) entsprechen und nicht als Symptom auf eine andere Erkrankung zurückzuführen sind (IHS, 2018). Demnach dauert eine Migräneattacke ohne beziehungsweise ohne ausreichende Therapie zwischen vier und 72 Stunden (ebd.). Im Hinblick auf den Kopfschmerz ist sie charakterisiert durch mindestens zwei der folgenden Merkmale: Der Schmerz ist häufig

einseitig lokalisiert, von pulsierender Qualität und mäßiger bis starker Intensität. Er verstärkt sich bei alltäglichen körperlichen Aktivitäten wie Gehen und Treppensteigen oder führt zu einem Meiden derselben (IHS, 2018).

Jedoch zeichnet sich eine Migräne nicht allein durch den Schmerzcharakter, sondern ebenfalls durch die in Assoziation damit auftretenden Beschwerden aus. Entsprechend den IHS-Kriterien sollen ictal mindestens Übelkeit/Erbrechen oder Photophobie/Phonophobie/Osmophobie als Begleitsymptome gegeben sein (ebd.). Klinisch beschreiben Betroffene tatsächlich häufig gastrointestinale Symptome wie Appetitlosigkeit, Nausea und Emesis, oftmals in Kombination mit Licht-, Lärm- und/oder Geruchsempfindlichkeit (Dienner et al., 2018). Miglis (2018) formulierte darüber hinaus Migräne-assoziierte Beschwerden, die den Urogenitaltrakt (Polyurie, gepaart mit Polydipsie) oder das Herz-Kreislaufsystem (Flush, Blässe, Palpitationen, Präsynkope/Synkope) betreffen. Ebenso erweist sich für einen gewissen Anteil der Migränepatienten vestibuläres Unwohlsein, welches bedingt sein kann durch Schwindel, Benommenheit und Gleichgewichtsstörungen (Vuković et al., 2007), als kennzeichnend. Analog zu trigeminoautonomen Kopfschmerzen sind nicht zuletzt kraniale autonome Symptome, in der Regel in geringerem Ausmaß, zu registrieren, so beispielsweise in Form von Rhinorrhoe, Lakrimation, konjunktivaler Injektion, Ptosis und Chemosis (Gupta und Bhatia, 2007; Riesco et al., 2016).

Über diese nun klassifizierte Kopfschmerzphase hinausgehend, können sich eine Prodromal- und eine Erholungsphase manifestieren (s. Abbildung 1).

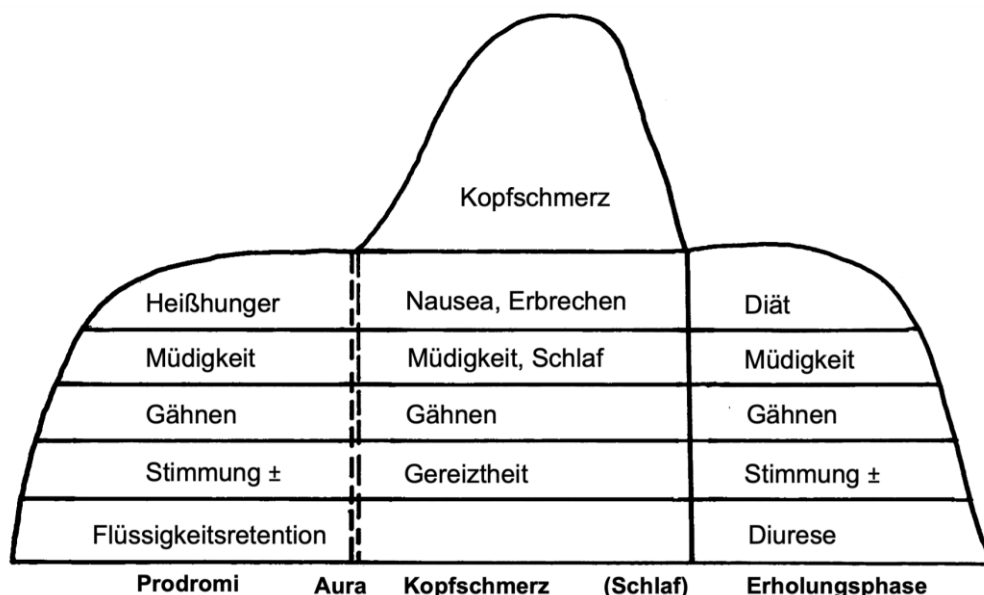


Abbildung 1: Zeitliche Abfolge einer Migräneattacke

Eine Migräneattacke kann unterteilt werden in verschiedene Phasen, markiert durch jeweils charakteristische Symptomkonstellationen.

Quelle: Blau, 1984, modifiziert

So treten erste Symptome wie Heißhunger, Flüssigkeitsretention, starkes Müdigkeitsgefühl (Blau, 1984), Konzentrationsschwierigkeiten und Nackensteifheit (Silberstein, 2009) bei 20 bis 60 % der Migränepatienten bereits Stunden bis Tage vor der Kopfschmerzphase auf (ebd.). 90 % der Patienten berichten wiederum über eine sich an den Kopfschmerz anschließende Erholungsphase (Blau, 1992) mit Auswirkungen auf Stimmung, Konzentration, Empfindlichkeit der Kopfhaut (Silberstein, 2004a), Nahrungsaufnahme und Diurese (Blau, 1984).

1.1.2.2 Unterform: Migräne mit Aura

Etwa ein Drittel der Migränepatienten beschreibt fokalneurologische Symptome, welche dem Kopfschmerz vorausgehen, diesen begleiten oder diesem selten auch folgen (IHS, 2018). Subsumiert werden solche Symptome unter dem Begriff der Migräne-Aura. Dabei hat eine Aura jedoch nicht stereotyp bei jeder Migräneattacke aufzutreten sowie Fälle von Aura mit weniger deutlich ausgeprägtem oder gar ausbleibendem Kopfschmerz bekannt sind (ebd.). Die Positiv- oder Negativsymptome einer Aura sind typischerweise visueller und/oder sensorischer und/oder dysarthrischer Natur, entwickeln sich graduell innerhalb von fünf bis 20 Minuten mit einer Gesamtdauer von weniger als 60 Minuten für die einzelne Symptomatik und sind vollständig reversibel (IHS, 2018; Silberstein, 2009). In circa 99 % bestehen im Rahmen der Aurasymptomatik visuelle Auren mit sowohl negativen als auch positiven Reizerscheinungen (IHS, 2018). Als typischer Befund werden hier Flimmerskotome erhoben (ebd.).

1.1.2.3 Differenzierung zwischen akuter und chronischer Migräne

Episodische und chronische Migräne werden anhand der Attackenfrequenz voneinander abgegrenzt. Von einer chronischen Migräne ist bei mindestens 15 Kopfschmerztagen pro Monat über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten auszugehen; mindestens acht der monatlichen Kopfschmerztage müssen die Kriterien einer Migräne erfüllen (IHS, 2018). Damit bedingt die chronische Migräne, die schätzungsweise 1,4 bis 2,2 % der Weltbevölkerung betrifft (Natoli et al., 2010), für die Betroffenen eine starke Beeinträchtigung im Alltag und eine reduzierte Lebensqualität (Buse et al., 2012). Therapeutisch stellt die chronische Migräne eine besondere Herausforderung dar, da sie häufig mit dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs vergesellschaftet ist und dadurch verkompliziert wird (Straube et al., 2010). Komorbid findet sich bei Patienten mit chronischer Migräne häufig eine Depression: Die Prävalenz einer Depression ist bei chronischer Migräne doppelt so hoch wie bei episodischer Migräne (Buse et al., 2012).

1.1.3 Pathogenese einer Migräneattacke

1.1.3.1 Subjektive Attackenauslöser

Migränepatienten selbst assoziieren ihre Attacken oftmals mit verschiedenen Auslösern. Beispielsweise häufen sich die Kopfschmerztag sowohl in Stress- als auch Erholungsphasen, infolge ungenügenden oder unregelmäßigen Schlafes sowie bei Vorliegen verschiedener Umweltfaktoren (Wetter, Licht, Hitze, Gerüche, Rauch) (Andress-Rothrock et al., 2010; Blau, 1992; Kelman, 2007). Eine Assoziation wird auch berichtet zum Konsum alkoholischer Getränke und ausgewählter Nahrungsmittel sowie zur generell unzureichenden oder unregelmäßigen Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme (Andress-Rothrock et al., 2010; Blau, 1984; Kelman, 2007). Ob es sich dabei wirklich um Auslöser oder nicht doch um eine konditionierte Reaktion handelt, ist umstritten. Weiterhin scheint eine starke hormonelle Komponente vorzuliegen (Kelman, 2007; Martin und Lipton, 2008). So berichten 50 bis 60 % der weiblichen Migränepatienten von zyklusabhängigen Attacken (Loder, 2006; Martin und Lipton, 2008). Zu differenzieren ist zwischen einer menstruellen Migräne, die ausschließlich in einem Zeitfenster von zwei Tagen vor bis zu drei Tagen nach dem Einsetzen der Menstruation in mindestens zwei von drei Zyklen auftritt, und einer menstruationsassoziierten Migräne, bei der zusätzliche, zyklusunabhängige Attacken vorliegen (IHS, 2018; MacGregor et al., 2010).

1.1.3.2 Pathophysiologische Prozesse

Die Objektivierung jener subjektiven Krankheitstheorien erweist sich als komplex, zumal die pathophysiologischen Mechanismen der Migräne noch nicht vollständig geklärt sind. Bestehende Hypothesen und Forschungsergebnisse gehen von einem neurovaskulären Schmerzsyndrom aus (Pietrobon und Striessnig, 2003; Silberstein, 2004b).

Verschiedene Faktoren, beispielsweise genetischer, hormoneller oder neurochemischer Natur, bewirken im Kortex eine Dysregulation der Erregbarkeit (Charles und Brennan, 2010), die phasisch zu Veränderungen des extrazellulären Ionenmilieus und der Neurotransmitter führt (Silberstein, 2004a, 2004b). Diese veränderte kortikale Erregbarkeit wird zumeist mit der von Leão im Jahre 1944 erstmals am Tiermodell beschriebenen *Cortical Spreading Depression* (CSD) in Verbindung gebracht (s. Abbildung 2). Charakterisiert ist die CSD als anhaltende und sich vom Ort der Stimulation ausbreitende Erregungswelle mit nachfolgender Reduktion der elektrischen Spontanaktivität des zerebralen Kortex (Leão, 1947), was funktioneller Bildgebung zufolge das elektrophysiologische Korrelat der Aura darstellt und mit konsekutiven Änderungen des zerebralen Blutflusses einhergeht (Hadjikhani et al., 2001). Infolgedessen wurde der Pathomechanismus einer

Migräneattacke, besonders die fokalneurologische Symptomatik einer Aura betreffend, als okzipital beginnende CSD erläutert (Cui et al., 2014; Silberstein, 2004b). Fraglich erscheint weiterhin, inwiefern die Genese einer Migräne überhaupt als sequentiell ablaufender Prozess zu verstehen ist, bei dem die Aura als eine Art Initiator des folgenden Kopfschmerzes fungiert (Charles, 2018; Charles und Brennan, 2010; Ganser und Leis, 2020; Goadsby, 2001). Ergänzend werden auch episodische Veränderungen auf Hirnstammebene als beteiligt oder sogar für eine Migräne ursächlich diskutiert (s. Abbildung 2) (Charles und Brennan, 2010; May und Goadsby, 1999). Auch weitere Hirnstrukturen, etwa der Hypothalamus, rücken hinsichtlich der Pathophysiologie in den Fokus (Ganser und Leis, 2020). So lassen sich viele der prodromalen Symptome (s. Abschnitt 1.1.2.1) mit einer geänderten Funktion von hypothalamischen Regelkreisen in Verbindung bringen (Schulte und May, 2016).

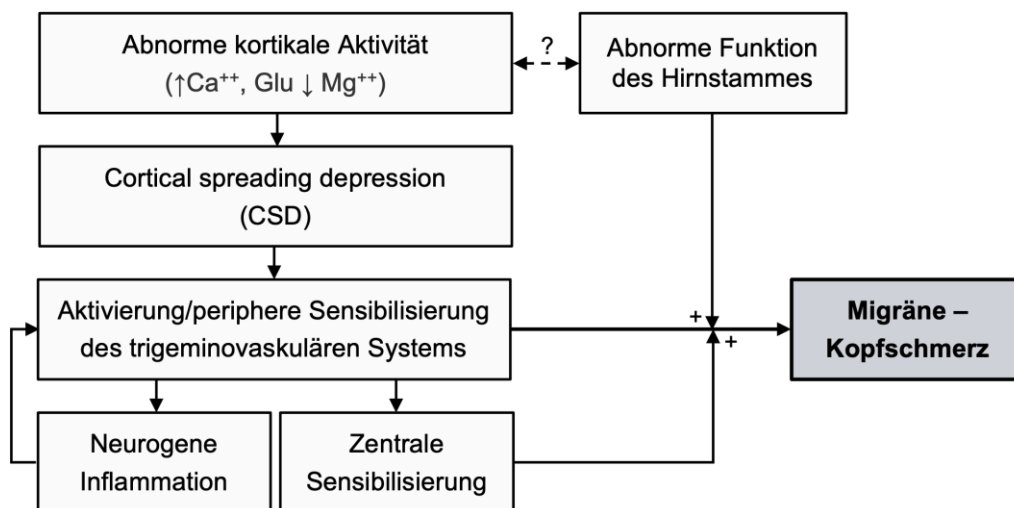


Abbildung 2: Bisweilen vermutete Pathogenese einer Migräneattacke

Bei einer Migräne mit Aura, möglicherweise aber auch bei einer Migräne ohne Aura kommt der CSD eine zentrale Rolle bei der Aktivierung des trigeminovaskulären Systems zu. Dysfunktionen auf Hirnstammebene können darüber hinaus permissiv wirken, indem sie die zentrale Sensibilisierung des trigeminalen Systems begünstigen.

Quelle: In Anlehnung an Pietrobon und Striessnig, 2003, und Silberstein, 2004b

Bezüglich der Schmerzentstehung werden zwei womöglich interagierende Mechanismen in Betracht gezogen (s. Abbildung 2): zum einen die neurogene Inflammation im Bereich der Meningen (trigemino-vaskuläre Aktivierung) (Moskowitz und Macfarlane, 1993), zum anderen die periphere und zentrale Sensibilisierung des N. trigeminus (Pietrobon und Striessnig, 2003). Konkret heißt dies: Die Meningen und deren Blutgefäße werden von nozizeptiven trigeminalen Afferenzen (A δ /C-Fasern gemäß der Klassifikation nach Erlanger und Gasser) innerviert (Charles und Brennan, 2010; Messlinger et al., 2011; Silberstein, 2009). Aus diesen trigeminalen A δ /C-Fasern werden nach Aktivierung – gegebenenfalls infolge der CSD (Ganser und Leis, 2020; Silberstein, 2004a)

– neuromodulatorisch wirkende Peptide wie Neurokinin A, Substanz P und CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) retrograd ausgeschüttet (s. Abbildung 3) (Edvinsson und Goadsby, 1995; Messlinger et al., 2011). Als entscheidend mutet hierbei das CGRP an (Charles, 2018; Lassen et al., 2002), das maßgeblich an einer arteriellen Vasodilatation, Mastzelldegranulation sowie Plasmaextravasation beteiligt ist (Messlinger et al., 2011). Um die meningealen Blutgefäße wird demnach eine neurogene Entzündung getriggert, wodurch die trigeminalen A δ /C-Fasern wiederum peripher sensibilisiert werden (Ganser und Leis, 2020) und an sich harmlose Stimuli als Schmerzreiz wahrnehmen (Cui et al., 2014; Silberstein, 2009). Die nozizeptiven Reize werden über die pseudounipolaren A δ /C-Fasern (s. Abbildung 3) nach zentral geleitet und können in den nachgeschalteten Neuronen des Ncl. spinalis N. trigemini, des Thalamus sowie des Kortex zu einer zentralen Sensibilisierung führen (Charles und Brennan, 2010; Ganser und Leis, 2020).

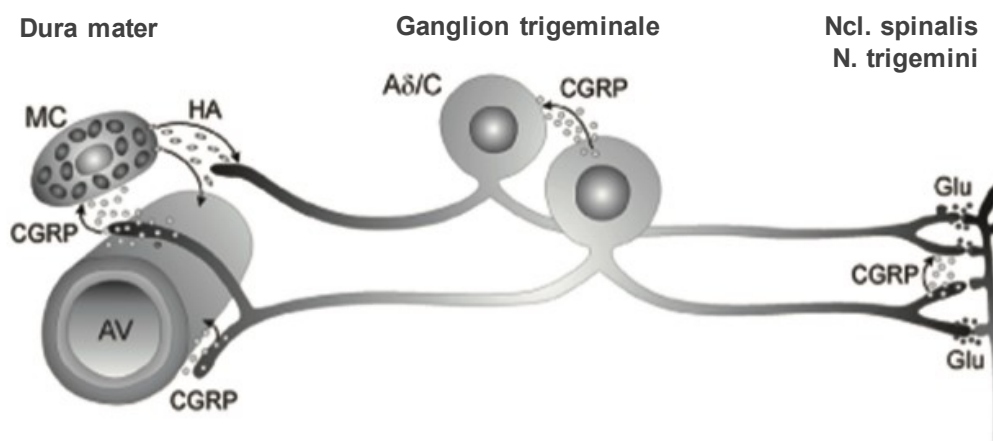


Abbildung 3: CGRP-Sekretion entlang der pseudounipolaren, trigeminalen A δ /C-Fasern

CGRP ist an der Dilatation der meningealen Arterien (AV) und der Sekretion von Histamin (HA) aus Mastzellen (MC) beteiligt; HA wirkt dabei die Dilatation verstärkend. Entlang der A δ -Fasern findet eine Signalübertragung über das Ganglion hin zum trigeminalen Kerngebiet statt. Im Kern erleichtert CGRP die nozizeptive Transmission auf das zweite Neuron durch eine vermutlich erhöhte Transmitterfreisetzung (Glu: Glutamat).

Quelle: Messlinger et al., 2011, modifiziert

1.1.4 Therapeutische Optionen

Dank umfangreicher Forschung eröffnen sich mittlerweile vielfältige therapeutische Optionen, um die Dauer einer akuten Migräneattacke zu limitieren oder prophylaktisch Frequenz und Stärke häufiger Migräneattacken zu reduzieren (Diener et al., 2020). Herausforderungen ergeben sich bei einer Chronifizierung, gewissen Patientengruppen (etwa

Schwangeren) (Diener et al. 2018) sowie aufgrund des häufigen Wiederkehrkopfschmerzes bei menstruationsassoziierten Migräneattacken (Granello et al., 2004; MacGregor et al., 2010).

Iktal stehen verschiedene Akutmedikamente in teils unterschiedlichen Applikationsformen zur Verfügung. Je nach Schmerzstärke und persönlicher Verträglichkeit kommen Triptane (5-HT_{1B/1D}-Agonisten), die klassischen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) sowie ferner Analgetika wie Paracetamol oder Metamizol in Frage, mitunter auch in Kombination untereinander beziehungsweise mit Koffein (Diener et al., 2018; Marmura et al., 2015). Die optimale Wirksamkeit wird vor allem bei möglichst frühzeitiger Gabe der Akutmedikation erreicht (Charles, 2018). Darüber hinaus kann bei einer Migräneattacke auch die Behandlung der Begleitsymptomatik, beispielsweise von Nausea und Emesis mithilfe eines Antiemetikums, erfolgen (Diener et al., 2018).

Liegt seitens des Patienten eine Häufung der Migräneattacken, schwere und nicht medikamentös behandelbare Attacken oder ein zunehmender Gebrauch von Schmerzmitteln vor, ist die Indikation einer medikamentösen Prophylaxe gegeben (Diener et al., 2018). Als erfolgreich gilt solch eine prophylaktische Therapie bei einer Reduktion der Kopfschmerz- beziehungsweise Migränetage um mindestens 50 % (Diener et al., 2020; Diener et al., 2018). Gemäß der aktuellen Evidenzlage eignen sich hierzu Antihypertensiva, Antikonvulsiva und Antidepressiva, jedoch in weitaus geringerer Konzentration als im üblichen Indikationsgebiet (Diener et al., 2018; Silberstein et al., 2012). Aufgrund deren Nebenwirkungsprofils wurden respektive werden aber wiederholt alternative Ansätze erprobt (Diener et al., 2020). Die pathophysiologischen Erkenntnisse zur Bedeutung von CGRP hinsichtlich der Genese einer Migräneattacke stützend (s. Abschnitt 1.1.3.2), weisen Studien etwa auf den prophylaktischen Effekt sowohl von CGRP-Antikörpern als auch von CGRP-Rezeptorantagonisten hin (Diener et al., 2020; Tepper, 2018). Noch unklar ist, ob mit Langzeitnebenwirkungen unter anderem kardiovaskulärer Art zu rechnen ist (Deen et al., 2017). Bisher haben sich aber keine Risikoanzeichen ergeben. Konkret für den Fall einer chronischen Migräne mit oder ohne Übergebrauch an Schmerz- oder Migränemitteln wird die regelmäßige Injektion von Onabotulinumtoxin A empfohlen (Diener et al., 2018; Guerzoni et al., 2016). Analog führen neuromodulierende Verfahren – hierzu zählt unter anderem die transkutane Stimulation des aurikulären Astes des N. vagus – zu einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage (Gaul et al., 2016; Straube et al., 2015). Abgesehen von diesen medikamentösen und interventionellen Ansätzen sind immer auch nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Änderung des Lebensstils, Ausdauersport und Entspannungsübungen zu beginnen (Diener et al., 2018).

1.2 Autonomes Nervensystem

Begleitsymptome einer Migräne, Aspekte der bisher angenommenen Pathogenese und neuromodulierende Therapieansätze lassen für das Krankheitsbild der Migräne eine Involvement des autonomen Nervensystems vermuten. Auch umgekehrt gibt es eine gewisse Schnittmenge zwischen Migräne und primären autonomen Funktionsstörungen – insbesondere solchen, die sich symptomatisch als Kreislaufstörung äußern (Miglis, 2018). So findet sich für Synkopen, welche auch als Begleitsymptom einer Migräneattacke auftreten können (synkopale Migräne) (Curfman et al., 2012), eine hohe Prävalenz unter Migränepatienten (Thijs et al., 2006). Oft sind jene Synkopen durch eine orthostatische Intoleranz (Thijs et al., 2006), etwa im Rahmen eines komorbiden posturalen Tachykardiesyndroms (Ramesh und Eisenberg, 2010; Thieben et al., 2007), zu erklären.

1.2.1 Anatomie und Organisation des autonomen Nervensystems

Basierend auf den Informationen viszeraler Afferenzen moduliert das autonome Nervensystem unwillkürlich ablaufende, homöostatische Vorgänge im menschlichen Organismus, inklusive der physiologischen Schmerzreaktionen (Ernst, 2017; Miglis, 2018). Dies geschieht entsprechend einer dichotomen Organisation zum einen durch sympathische, zum anderen durch parasympathische Efferenzen (Linden und Diehl, 2011, S. 482), wobei das zumeist als Drittes hinzugezählte enterische Nervensystem (Langley, 1921, S. 9 f.) vorliegend ausgeklammert wird. Anatomisch sind jene Efferenzen anteilig sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem vorzufinden (ebd., S. 15 ff.), da sie je bineuronale von zentral gelegenen Kerngebieten zu diversen Effektoren in der Peripherie verlaufen (s. Abbildung 4) (Drenckhahn und Waschke, 2008, S. 384). Gemäß der Lokalisation der Somata der zentralen Neurone im Rückenmark und/oder Hirnstamm wird der Sympathikus auch als thorakolumbales, der Parasympathikus als kraniosakrales System bezeichnet (Langley, 1921, S. 10). Diese zentralen Neurone projizieren auf die in sogenannten Ganglien aggregierten Somata der peripheren Neurone (Jänig, 2005, S. 426). Die Erregungsübertragung in solchen Ganglien erfolgt durch den Neurotransmitter Acetylcholin sowie nikotinerge Rezeptoren und geht für den Sympathikus zumeist rückenmarksnah in den Grenzsträngen, für den Parasympathikus nah am oder im Endorgan vonstatten. Postganglionär verfügt das parasympathische System ebenfalls über den Transmitter Acetylcholin, aber muskarinerge Rezeptoren, während der Sympathikus an den Effektoren, mit Ausnahme des sudomotorischen Systems, noradrenerg wirkt (Drenckhahn und Waschke, 2008, S. 384; Jänig, 2005, S. 426 ff.; Linden und Diehl, 2011, S. 482 f.).

Neben den autonomen Neuronen des Rückenmarks und der parasympathischen Hirnnervenkerne besteht das zentrale autonome Netzwerk aus weiteren komplex verschalteten Strukturen, wozu das periaquäduktale Grau im Mittelhirn, die Raphe-Kerne des Pons und die rostroventrolaterale Medulla gehören (Benarroch, 2006; Gupta und Bhatia, 2007; Miglis, 2018). Diese Regionen des Hirnstamms stehen wiederum im Austausch mit weiteren Arealen des Kortex und des Hypothalamus (Benarroch, 2006; Ernst, 2017).

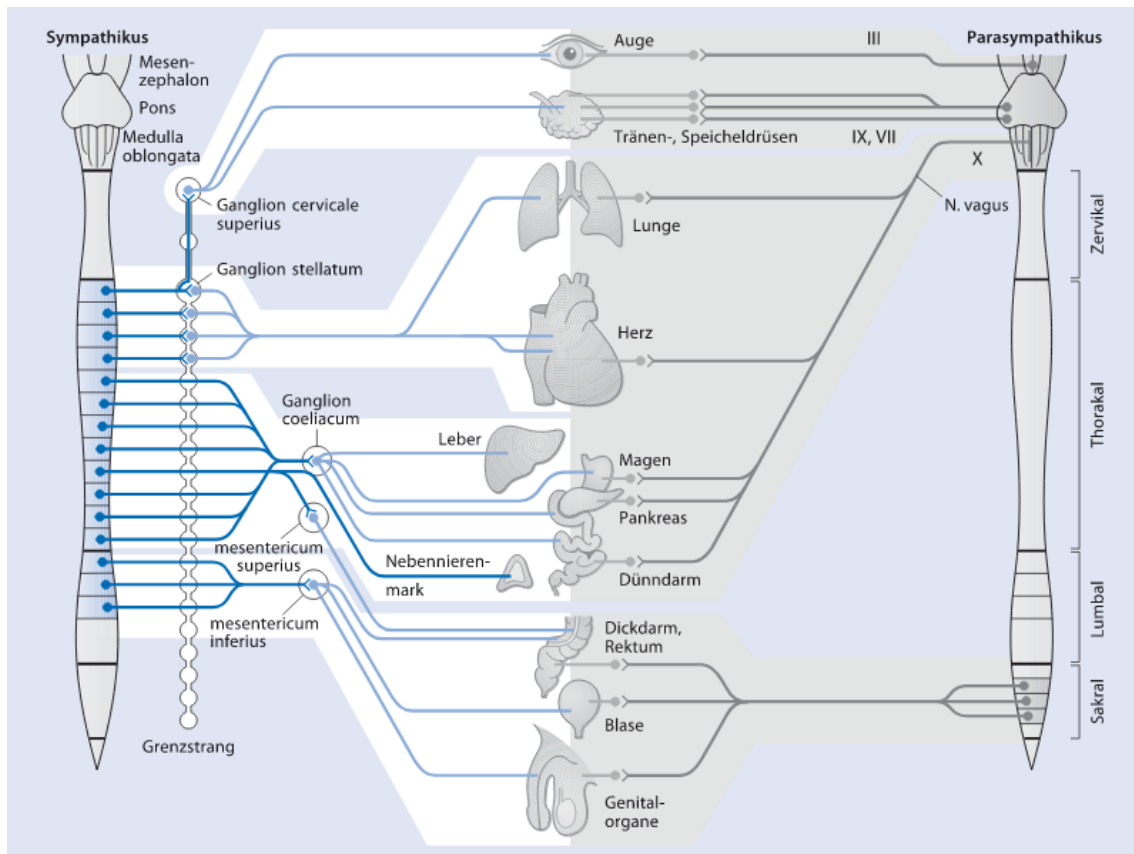


Abbildung 4: Dichotome Organisation des autonomen Nervensystems

Sympathische (thorakolumbales System) und parasympathische (kraniosakrales System) Efferenzen verlaufen je bineuronal von Kerngebieten des zentralen Nervensystems zu diversen Endorganen der Peripherie.

Quelle: Linden und Diehl, 2011, S. 482

1.2.2 Durch Sympathikus und Parasympathikus vermittelte Wirkungen

Für das autonome Nervensystem wird oftmals ein bestimmtes Aktivitätslevel konstatiert, bei dem Sympathikus und Parasympathikus in einer Art Gleichgewicht vorliegen (Ernst, 2017). Jener Annahme folgend, könnte aus einer hohen Sympathikusaktivität eine geringe Parasympathikusaktivität abgeleitet werden und umgekehrt (ebd.), was durch die Darstellung beider Akteure als Antagonisten gestützt wird. So werden deren Funktionsbereiche oftmals auf die Schlagworte *fright, fight and flight* (Sympathikus) (Jänig und

McLachlan, 1992) und *rest and digest* (Parasympathikus) reduziert (Behrends, 2012, S. 562). Allerdings ist die reziproke, antagonistische Darstellung von Sympathikus und Parasympathikus als Vereinfachung zu sehen (Ernst, 2017). In situ reagieren einige Organe generell nur auf einen der beiden Akteure (Jänig, 2005, S. 428), wohingegen andere Organe von einem funktionellen Synergismus beider profitieren (Linden und Diehl, 2011, S. 483). Letzteres ist möglich, da das sympathische und parasympathische Systems gleichzeitig aktiviert werden können (Ernst, 2017; Shaffer et al., 2014). Im Folgenden werden einige Symptome der sympathischen und parasympathischen Aktivierung genannt (Jänig, 2005, S. 429; Jänig und McLachlan, 1992; Peroutka, 1997, 2004):

Sympathisches System

- Kardiovaskuläres System: Tachykardie und Hypertonie
- Gastrointestinal- und Harntrakt: Nausea und Emesis, Abnahme der Motilität und Kontraktion der Sphinktere (Stase), Kontinenz
- Stoffwechsel: Katabolismus (Lipolyse, Glykogenolyse und Gluconeogenese, reduzierte Insulinsekretion)
- Muskulatur und Haut: verbesserte Durchblutung der Skelettmuskulatur, Piloerektion, Schweißsekretion
- Kopfbereich: Mydriasis, Ptosis

Parasympathisches System

- Kardiovaskuläres System: Bradykardie und Hypotonie
- Gastrointestinal- und Harntrakt: Sekretion von Speichel und Verdauungsssekret, Zunahme der Motilität und Relaxation der Sphinktere (Defäkation), Miktion
- Kopfbereich: Miosis, Nahakkommodation, konjunktivale Injektion und Chemosis, Lidödem, Lakrimation, nasale Kongestion/Rhinorrhoe

An dieser Stelle ist auf den vermuteten Zusammenhang zwischen autonomem Nervensystem und Migräne zurückzukommen. So sind klinische Symptome einer sympathischen und/oder parasympathischen Aktivierung auch im Rahmen einer Migräneattacke zu finden. Beispielsweise zeigen viele Patienten (nahezu 75 %) während einer Migräneattacke eine parasympathische Aktivierung mit kranialen, meist unilateralen Symptomen (Gupta und Bhatia, 2006; Riesco et al., 2016). Auch wenn der den kranialen Symptomen zugrunde liegende trigemino-parasympathische-Reflex vielfach beforscht ist (Projektion zum Ncl. spinalis N. trigemini (Afferenz), parasympathische Projektion zu den kranialen Effektoren (Efferenz)) (Goadsby, 2009; May und Goadsby, 1999), sind viele Aspekte der Migräne-assoziierten autonomen Regulation noch ungeklärt. Von Interesse ist daher die Quantifizierung der autonomen Aktivität während einer Migräneattacke. Darum wird in Abschnitt 1.3 das Herz als sympathisches und parasympathisches Effektororgan und eine darauf gründende Möglichkeit der autonomen Funktionsdiagnostik vorgestellt.

1.3 Herzratenvariabilität

1.3.1 Kardiale Physiologie

Inmitten der komplexen kardialen Physiologie ist der Fokus explizit auf die chronotrope Herzfunktion zu legen, welche gemeinhin durch die Herzfrequenz, definiert als Anzahl der Herzaktionen pro Minute, beschrieben wird (Sammito et al., 2014). Ebendiese Herzfrequenz resultiert aus der Automatie der elektrischen Herzerregung mit dem nicht innervierten Sinusknoten als primärem Erregungsbildungszentrum (Hoth und Wischmeyer, 2012, S. 74 f.; Piper, 2007, S. 572 f.). Vom Sinusknoten ausgehend wird unter Ruhebedingungen seiner Eigenfrequenz entsprechend ein Takt von etwa 60 bis 80 Herzaktionen pro Minute generiert (Piper, 2007, S. 573). Werden nun aber die Zeitabstände konsekutiver Herzaktionen untereinander verglichen, fällt auch bei konstanter Belastung eine gewisse physiologische Variabilität auf (Sammito et al., 2014): So sind für jene Zeitabstände, die im Mittel den Kehrwert der Herzfrequenz bilden (ebd.), unterschiedliche Dauern (in ms) zu verzeichnen (s. Abbildung 5). Diese Beobachtung stellt die Grundlage der *Herzratenvariabilität* (HRV) dar, welche die intermediären Zeitabstände aufeinanderfolgender Herzaktionen hinsichtlich der Varianz, Rhythmik und Komplexität mathematisch auswertet (Malik et al., 1996; Sammito et al., 2014). Bezeichnet werden die Zeitabstände zwischen den Herzaktionen, die im EKG durch den Abstand zweier R-Zacken markiert sind, als RR-Intervalle (Löllgen, 1999). Synonym hierfür stehen die Begrifflichkeiten IBI (inter-beat-interval) und NN-Intervall (normal-to-normal-interval) (Sammito et al., 2014). Nachfolgend wird der Begriff der *NN-Intervalle* gebraucht.

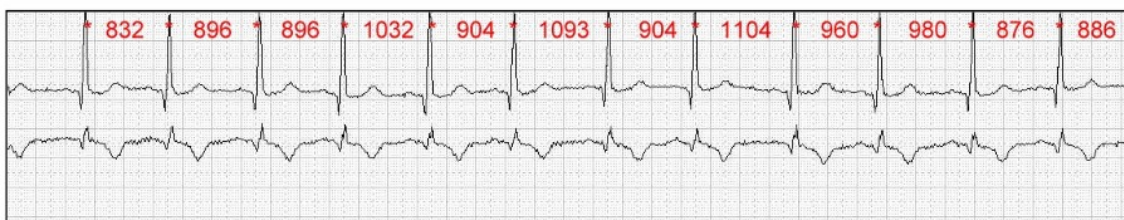


Abbildung 5: Physiologie der HRV

Die Abstände konsekutiver Herzaktionen (R-Zacken) variieren in ihren Dauern (in ms). Ebendiese NN-Intervalle stellen die Grundlage für die Berechnung der HRV dar.

Quelle: Sammito et al., 2014

Als für die Variabilität der Herzfrequenz und NN-Intervalle ursächlich gelten Kontrollmechanismen, die der intrinsischen Herzerregung nochmals übergeordnet sind (Budde, 2011, S. 1395). Diesbezüglich scheint die Rolle des autonomen Nervensystems maßgeblich (Budde, 2011, S. 1395; Ernst, 2017; Piper, 2007, S. 572). Stress, positiver und negativer gleichermaßen, triggert den Sympathikus und ruft mittels einer Adrenalin- und

Noradrenalinfreisetzung eine positiv chronotrope Wirkung am Sinusknoten hervor (Berntson et al., 1997; Budde, 2011, S. 1395; Ernst, 2017). Daraufhin erhöht sich die Herzfrequenz, während die HRV sinkt (Tarvainen et al., 2018). Demgegenüber überwiegt unter Ruhebedingungen die parasympathische Aktivierung durch Efferenzen des N. Vagus (Budde, 2011, S. 1395), sodass die Herzfrequenz fällt, die HRV allerdings steigt (Sammito et al., 2014; Tarvainen et al., 2018). Die parasympathisch verursachte hohe HRV ist mitunter auf dessen schnelleren Wirkbeginn zurückzuführen. So reagiert der Parasympathikus binnen einer Sekunde und damit deutlich rascher als der Sympathikus, dessen Wirkbeginn mit mehr als fünf Sekunden beziffert wird (Berntson et al., 1997; Ernst, 2017; Nunan et al., 2010). Überdies weist das parasympathische System aufgrund des hohen Gewebegehalts an Acetylcholinesterasen eine kurze Wirkdauer am Sinusknoten auf (Budde, 2011, S. 1395).

In Abhängigkeit der aktuellen Regulation des autonomen Nervensystems können sich neben größeren Schwankungen der Herzfrequenz somit auch kurzfristige Änderungen der NN-Intervalle ergeben (Budde, 2011, S. 1395). Ebendiese HRV kann demzufolge Auskunft geben über Aktivität und Interaktion des sympathischen und parasympathischen Systems, weshalb sie als wichtige und vor allem non-invasive Methode der autonomen Funktionsdiagnostik fungiert (Miglis, 2018).

1.3.2 EKG und PPG als Methoden zur Erfassung der NN-Intervalle

Im Rahmen der autonomen Funktionsdiagnostik können Herzfrequenz und HRV aus den konsekutiven NN-Intervallen des gewünschten Zeitfensters berechnet werden, sofern ebendiese mit hoher zeitlicher Präzision erfasst wurden (Sammito et al., 2014). Zu entnehmen sind die NN-Intervalle einem EKG durch die Visualisierung der kardialen Erregungsabläufe oder einer Photoplethysmographie (PPG) (Tarvainen et al., 2018), welche die Pulsfrequenz, definiert als Anzahl der Pulswellen pro Minute, wiedergibt (Sammito et al., 2014). Jene Pulswellen werden im mikrovaskulären Stromgebiet durch die systolischen und diastolischen Änderungen des Blutvolumens generiert und mithilfe der PPG optisch detektiert (Sun und Thakor, 2016). Analog zu den NN-Intervallen wird der zeitliche Abstand konsekutiver Pulswellen als PP-Intervall (pulse to pulse) bezeichnet. Die vom Blutfluss und der zurückgelegten Gefäßstrecke abhängige Verzögerung zum vorherigen QRS-Komplex entspricht der Pulswellenlaufzeit (pulse transit time, PTT) (Tarvainen et al., 2018) und drückt den Zusammenhang zum EKG aus (s. Abbildung 6). Auch wenn die PTT negativ korreliert ist mit Blutdruck, Gefäßelastizität und Alter (Tarvainen et al., 2014), stellen Pulsfrequenz und Pulsratenvariabilität gute Näherungen für Herzfrequenz und HRV dar. Voraussetzung sind die Abwesenheit ineffektiver Herzkontraktionen (Sammito et al., 2014) und ein junges, gesundes Patientenkollektiv (Schäfer

und Vagedes, 2013). Nachfolgend wird zwischen NN- und PP-Intervallen beziehungsweise Herz- und Pulsratenvariabilität nicht differenziert.

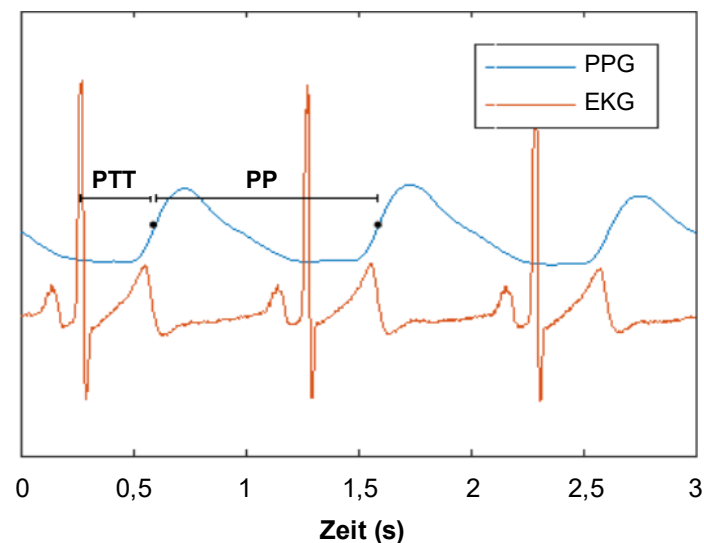


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen EKG und PPG

Die zeitlichen Abstände konsekutiver PP-Wellen werden als PP-Intervalle bezeichnet. Die zeitliche Verzögerung der Pulswelle zum vorherigen QRS-Komplex entspricht der PTT.

Quelle: Tarvainen et al, 2018, modifiziert

1.3.3 Analyseverfahren und Parameter der HRV

Im Anschluss an EKG oder PPG bedarf es einer Quantifizierung der NN-Intervalle mittels zeit-, frequenzbezogener oder nichtlinearer Methoden. Die resultierenden Parameter bilden in ihrer je eigenen Weise die HRV und damit die aktuelle autonome Regulation ab.

1.3.3.1 Zeitbezogene Parameter

Zeitbezogene Ansätze genießen Berechtigung, da EKG und PPG die NN-Intervalle über die Zeit aufzeichnen (s. Abschnitt 1.3.2). Dementsprechend kann die HRV auch direkt über die Zeit parametrisiert werden (Löllgen, 1999), indem die Verteilung der konsekutiven NN-Intervalle mittels verschiedener Variabilitätsmaße mathematisch dargelegt wird (Sammito et al., 2014; Tarvainen et al., 2018). Als grundlegende Parameter sind der Mittelwert der NN-Intervalle sowie die daraus zu bestimmende mittlere Herzfrequenz anzuführen (Tarvainen et al., 2018). Zusätzliche Informationen bieten weitere statistische Maße sowie die Darstellung der HRV anhand geometrischer Formen (Sammito et al., 2014). Eine Auswahl an statistischen Parametern mit der jeweiligen Aussagekraft hinsichtlich der autonomen Aktivität wird im Folgenden skizziert, wobei es sich – sofern

nicht explizit angegeben – um eine Zusammenschau verschiedener Publikationen handelt (Löllgen, 1999; Malik et al., 1996; Sammito et al., 2014; Tarvainen et al., 2018):

SDNN: *Standardabweichung der NN-Intervalle* (in ms)
– Indikator der Gesamtvariabilität (Malik et al., 1996; Sammito et al., 2014)
– keine einheitliche Zuordnung zum autonomen Nervensystem (Sammito et al., 2014; Tarvainen et al., 2018)

SDNN-i: *Mittelwert der Standardabweichungen der NN-Intervalle für alle Fünf-Minuten-Segmente einer 24-Stunden-Aufzeichnung* (in ms)
– Indikator der Langzeitvariabilität (Sammito et al., 2014)
– keine klare Zuordnung zum autonomen Nervensystem (ebd.)

SDANN: *Standardabweichung der Mittelwerte konsekutiver NN-Intervalle für alle Fünf-Minuten-Segmente einer Aufzeichnung* (in ms)
– Indikator der Kurz- und Langzeitvariabilität (Sammito et al., 2014)
– keine klare Zuordnung zum autonomen Nervensystem (ebd.)

RMSSD: *Quadratisches Mittel der konsekutiven NN-Intervalldifferenzen* (in ms)
– Indikator der Kurzzeitvariabilität (Sammito et al., 2014)
– Zuordnung zum Parasympathikus (Sammito et al., 2014; Tarvainen et al., 2018)

NN50: *Anzahl konsekutiver NN-Intervallpaare, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden* (k. E.)
– Indikator der Spontanvariabilität (Sammito et al., 2014)
– Zuordnung zum Parasympathikus (ebd.)

pNN50: *Relative Anzahl konsekutiver NN-Intervallpaare, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden* (in %)
– Indikator der Spontanvariabilität (Sammito et al., 2014)
– Zuordnung zum Parasympathikus (ebd.)

Die Parameter RMSSD, pNN50 und NN50 quantifizieren somit die parasymphatische Aktivität, wohingegen der Parameter SDNN nicht eindeutig zugeordnet wird.

1.3.3.2 Frequenzbezogene Parameter

Angewandt werden gängige Verfahren der Spektralanalyse, so etwa die *Fast Fourier Transformation* oder das *Autoregressive Modell* (Berntson et al., 1997; Sammito et al.,

2014; Tarvainen et al., 2018). Diese ermöglichen die Analyse der periodischen Komponenten der HRV, welche sich innerhalb gewisser Frequenzbänder zu aggregieren tendieren und auf physiologische Prozesse und Regelkreise hinweisen (Berntson et al., 1997; Sammito et al., 2014; Tarvainen et al., 2018). Mehrheitlichen Literaturangaben zufolge sind diese Frequenzbänder, die den frequenzbezogenen HRV-Parametern gleichkommen, und die zugehörigen physiologischen Prozesse dabei dergestalt festgelegt (Berntson et al., 1997; Ernst, 2017; Sammito et al., 2014; Tarvainen et al., 2018):

ULF: *Ultra-Low Frequency* (in ms^2)

- Frequenzbereich von 0 – 0,003 Hz
- Differenzierung zwischen ULF und VLF vielmehr von pragmatischer als funktioneller Natur (Berntson et al., 1997)

VLF: *Very Low Frequency* (in ms^2)

- Frequenzbereich von 0,003 – 0,04 Hz
- Indikator für humorale, thermoregulatorische, zum Renin-Angiotensin-System gehörige Prozesse (Berntson et al., 1997; Tarvainen et al., 2018)
- teils Zuordnung zum Sympathikus (Ernst, 2017; Sammito et al., 2014)

LF: *Low Frequency* (in ms^2 oder n. u.)

- Frequenzbereich von 0,04 – 0,15 Hz
- Indikator des vagal und sympathisch vermittelten Baroreflexes (Miglis, 2018; Shaffer et al., 2014)
- kontrovers diskutierte Zuordnung zum Sympathikus (Berntson et al., 1997; Malik et al., 1996; Sammito et al., 2014)

HF: *High Frequency* (in ms^2 oder n. u.)

- Frequenzbereich von 0,15 – 0,40 Hz
- Indikator der respiratorisch bedingten Oszillationen (Miglis, 2018)
- Zuordnung zum Parasympathikus (N. vagus) (Malik et al., 1996; Miglis, 2018; Sammito et al., 2014)

LF/HF: *Quotient aus LF und HF* (k. E.)

- Indikator des Zusammenspiels von Sympathikus und Parasympathikus (Sammito et al., 2014)
- Zuordnung in Abhängigkeit des Wertes der LF/HF-Ratio (Miglis, 2018)

Zusammenfassend lässt der Parameter HF die parasympathische Aktivität abschätzen; die Parameter VLF und LF werden am ehesten mit dem sympathischen Einfluss auf das Herz und damit der sympathischen Aktivität assoziiert.

1.3.3.3 Nichtlineare Parameter

Da die Genese der HRV einem komplexen Zusammenspiel diverser Einflüsse entstammt (s. Abschnitt 1.3.1), wird auch die Beteiligung nichtlinearer Prozesse angenommen (Malik et al., 1996; Tarvainen et al., 2018). Diesbezüglich tun sich hämodynamische, elektrophysiologische, humorale Prozesse wie auch die autonome und zentralnervöse Regulation als modulierend hervor (Malik et al., 1996). Für deren Analyse eignen sich verschiedenste Methoden: *Rekurrenz-Plot*, *Poincaré-Plot*, *Approximate Entropy*, *Sample Entropy*, *trendbereinigende Fluktuationsanalyse*, *Korrelationsdimension* (Sammito et al., 2014; Tarvainen et al., 2018). Trotz der vermuteten Stärke wirken nichtlineare Parameter in der Herzratenvariabilitätsanalyse wenig verbreitet (Malik et al., 1996). So spiegeln diese im Kontrast zu zeit- und frequenzbezogenen Methoden vielmehr qualitative statt quantitative Aspekte wider (Sammito et al., 2014); die physiologische Interpretation der Resultate erweist sich daher als problematisch (Tarvainen et al., 2018).

1.4 Zielsetzung

Bereits mehrfach wurde die HRV herangezogen, um die autonome Regulation für Migränepatienten zu spezifizieren und den Hinweisen auf eine autonome Dysbalance nachzugehen. Die Rezension der bisherigen Publikationen ergibt jedoch ein heterogenes Bild: Die Studienresultate streuen weit und sind gar kontrovers, was durch die variierende Studienmethodik (mit-)verursacht ist (Koenig et al., 2016; Miglis, 2018; Rauschel et al., 2015). Die mangelnde Standardisierung der Studienmethodik erweist sich dahingehend als problematisch, dass für HRV-Parameter nur Referenzwerte existieren und Einzelmessungen in ihrer Aussagekraft demnach limitiert sind (Sammito et al., 2014). Zudem waren die bisherigen Studien häufig auf eine punktuelle, zumeist interiktale Quantifizierung der autonomen Aktivität ausgelegt; eine Verlaufsdarstellung der autonomen Aktivität über eine Migräneattacke beziehungsweise einen Migränezyklus hinweg fand sich bisher nicht.

Deshalb war das Ziel der vorliegenden Studie, die autonome Aktivität zu quantifizieren und damit zu klären, ob die iktale und interiktale Regulation nach einem konsistenten Muster erfolgt und ein Migränezyklus, wie er von Blau (1992) beschrieben wurde, nachvollzogen werden kann. Dadurch sollte die Studie zu einem verbesserten pathophysiologischen Verständnis der Migräne beitragen und langfristig die Möglichkeit einer Therapieoptimierung bieten. Als vorrangig tat sich dabei die Definition eines Biomarkers hervor, der sich für das Patientensetting zur Prädikation von Migräneattacken qualifiziert.

Eine solche Prädizierbarkeit von Migräneattacken würde eine frühzeitige Intervention noch vor dem Auftreten der klassischen Symptome erlauben.

Um dies zu erreichen, trugen junge Erwachsene, bei denen entsprechend den IHS-Kriterien eine episodische Migräne diagnostiziert war, kontinuierlich (24 Stunden an sieben Tagen die Woche) ein Wearable zur Detektion der NN-Intervalle. Als Kernstück vorliegender Studie wurde darauf basierend die HRV als Indikator der jeweils aktuellen Regulation der autonomen Aktivität ermittelt. Das klinische Bild komplettierend, wurden zudem die accelerometrischen Daten desselben Wearables analysiert. Hieraus ergab sich ergänzend zur HRV die Möglichkeit, die motorische Aktivität während einer Migräneattacke der motorischen Aktivität migränefreier Zeitspannen gegenüberzustellen.

Die konkreten Fragestellungen, welche durch die Studie zu beantworten waren, wurden wie folgt formuliert:

Wie verhält sich das autonome Nervensystem im Kontext einer Migräneattacke?

- Zeigen HRV-Parameter – wenn systematisch zu definierten, in Relation zur Migräneattacke stehenden Zeitpunkten berechnet – über die Zeit statistisch signifikante Veränderungen?
- Lässt sich, basierend auf den Veränderungen der HRV, ein Zyklus im autonomen Nervensystem eruieren, welcher einer Migräne zugrunde liegt oder diese begleitet?
- Ist, basierend auf der HRV, die Prädiktion einer bevorstehenden Migräneattacke möglich?

Wie verhält sich die motorische Aktivität in Phasen mit und ohne Migräne?

Liegt während einer Migräneattacke ein Defizit an motorischer Aktivität vor?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienplanung und Datenschutz

Durchgeführt wurde eine monozentrische, prospektive Studie, deren Vorbereitung im November 2016 mit dem Entwurf des Studiendesigns und der Organisation der technischen Gerätschaften begann. Die Grundidee sah vor, Patienten mit episodischer Migräne zu rekrutieren und diesen das E4 Wristband von Empatica (Italien) über einen Beobachtungszeitraum von rund 28 Tagen zur kontinuierlichen (24 h/7 Tage) Vitalparameteraufzeichnung auszuhändigen. Gesäumt wurde dieser Beobachtungszeitraum von je einer klinischen Visite des Patienten (s. Abbildung 7). Die Datensätze des Empatica E4 wurden anschließend der Auswertung und der statistischen Analyse zugeführt.

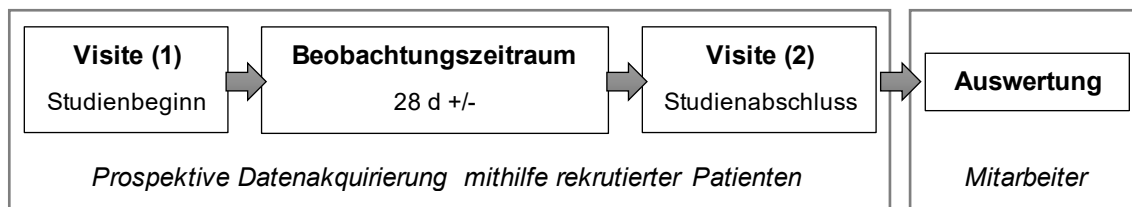


Abbildung 7: Erster, schematischer Entwurf eines Studiendesigns

Quelle: Eigene Darstellung

Nach positivem Ethikvotum (Projektnummer 17-270/LMU) erfolgte von Oktober 2017 bis September 2018 die Rekrutierung und Testung der Patienten. Alle Patienten unterschrieben die Patientenaufklärung und die Datenschutzerklärung.

Abgesehen von den unmittelbaren Studienergebnissen wurden von den Studienteilnehmern anamnestische Angaben, welche Geschlecht, Alter, die Migränediagnose und weitere (insbesondere kardiale) Vorerkrankungen implizierten, sowie klinische Befunde erhoben. Jeder teilnehmende Patient erhielt dabei eine Nummer zur Pseudonymisierung, unter welcher die weitere Verarbeitung der Daten vorstättenging und die lediglich den Projektleitern (Prof. Dr. Andreas Straube, Dr. Ozan E. Eren) sowie den an der Durchführung direkt beteiligten wissenschaftlichen Mitarbeitern zugänglich war.

2.2 Patientenkollektiv

Gemäß dem Ethikvotum durfte das Patientenkollektiv maximal 25 Patienten mit episodischer Migräne, diagnostiziert nach den IHS-Kriterien (s. Abschnitt 1.1.2.1), umfassen. Ziel war die Rekrutierung von mindestens 20 Patienten. Auf ein gesundes Kontrollkollektiv wurde verzichtet, da ein solches bereits in der Literatur beschrieben worden war

und innerhalb des Individuums selbst iktale und interiktale Phasen in Relation zueinander gesetzt werden sollten. Darüber hinaus ergibt sich die Schwierigkeit, dass Probanden, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses an keiner Migräne leiden, im weiteren Verlauf erkranken können, da sich eine Migräne bis zum 60. Lebensjahr manifestieren kann.

Der Einschluss eines Patienten erfolgte bei einem Alter von 18 bis 40 Jahren sowie einem Minimum von einer Migräneattacke pro Monat. Erforderlich war die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

Für einen Ausschluss verantwortlich waren all jene Faktoren, die im Hinblick auf das Alter und die Häufigkeit der Migräne mit oben genannten Einschlusskriterien nicht übereinstimmten. Zu den Ausschlusskriterien zählten überdies eine chronische Migräne und weitere Komorbiditäten, welche die Psyche oder Kognition, das Herz-Kreislauf- oder Nervensystem betrafen und einer laufenden medikamentösen Therapie mit Antihypertensiva, Antikonvulsiva oder Antidepressiva bedurften. Zudem galt es, Schwangerschaft und Laktation, akuten Drogen- oder Substanzmissbrauch sowie die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den vorangegangenen 30 Tagen auszuschließen.

2.3 Ablauf der Studie

Aus Patientensicht implizierte der Studienablauf zwei Visiten sowie den intermediären Beobachtungszeitraum zur Datenakquirierung mittels Empatica E4 (s. Abbildung 8).

Visite (1) begann mit der Erläuterung der Studie. Erklärte der Patient daraufhin sein Einverständnis zur Teilnahme, wurden anamnestische Daten exploriert und ein Untersuchungsbefund erhoben. Anamnestisch gesichert wurde dabei auch die Diagnose einer episodischen Migräne mit der Frequenz von mindestens einer Attacke pro Monat. Zudem erfolgte ein Screening des Patienten mittels standardisierter Fragebögen (s. Abschnitt 2.4.1), um den tagesaktuellen Gesundheitszustand (EQ-5D-3L), eventuell vorliegende Depressivität und Ängstlichkeit (HADS) sowie die Beeinträchtigung durch die Migräne (MIDAS) zu eruieren. Damit ermöglichte Visite (1) eine Darstellung der Ausgangssituation, auf deren Basis für jeden Patienten die Eignung zur Studienteilnahme beurteilt werden konnte.

Nach einer Geräteeinweisung wurden dem Patienten das Empatica E4 und ein für den zeitnahen Datentransfer erforderlicher Laptop ausgegeben. Es schloss sich der Beobachtungszeitraum an, in dem das Empatica E4 zur Aufzeichnung der gewünschten Daten durchgehend am Körper getragen wurde. Ausgenommen waren alle Aktivitäten, bei denen ein Schaden durch Kontakt mit Wasser oder Erschütterung zu fürchten war.

In solchen Pausen empfahl es sich, den Akku zu laden und die auf dem Empatica E4 zwischengespeicherten Daten über entsprechende Software in eine Cloudplattform zu übertragen (s. Abschnitt 2.4.3.3). Um den Beobachtungszeitraum später rekonstruieren zu können, wurden zudem Schlafhygiene wie auch Kopfschmerzfrequenz und -charakteristik in ausgehändigten Tagebüchern dokumentiert (s. Abschnitt 2.4.2).

Der Termin für Visite (2) lag 28 Tage nach Visite (1) und dem Beginn des Beobachtungszeitraumes. Durch einen Austausch mit dem Patienten konnte die Zweitvorstellung oftmals aber vorverlegt werden, sofern bei guter Adhärenz und bisher ordentlicher Datenaufzeichnung schon vor Ablauf der 28 Tage mindestens zwei Migräneattacken aufgetreten waren. Gegebenenfalls war der Beobachtungszeitraum jedoch auch zu verlängern. In Visite (2) wurde sich zunächst nach dem Befinden des Patienten, dem Auftreten unerwünschter Ereignisse und eventuellen Änderungen erkundigt. Außerdem fanden die standardisierten Fragebögen EQ-5D-3L, HADS und MIDAS erneut Anwendung, um einen aktuellen Vergleich zur Momentaufnahme in Visite (1) zu erhalten. Auch stand es dem Patienten offen, das Empatica E4 hinsichtlich der Benutzerfreundlichkeit zu evaluieren. Nach Sicherstellung von Unversehrtheit und Vollständigkeit wurden der Laptop, das Empatica E4 und die ausgefüllten Tagebücher zurückgenommen.

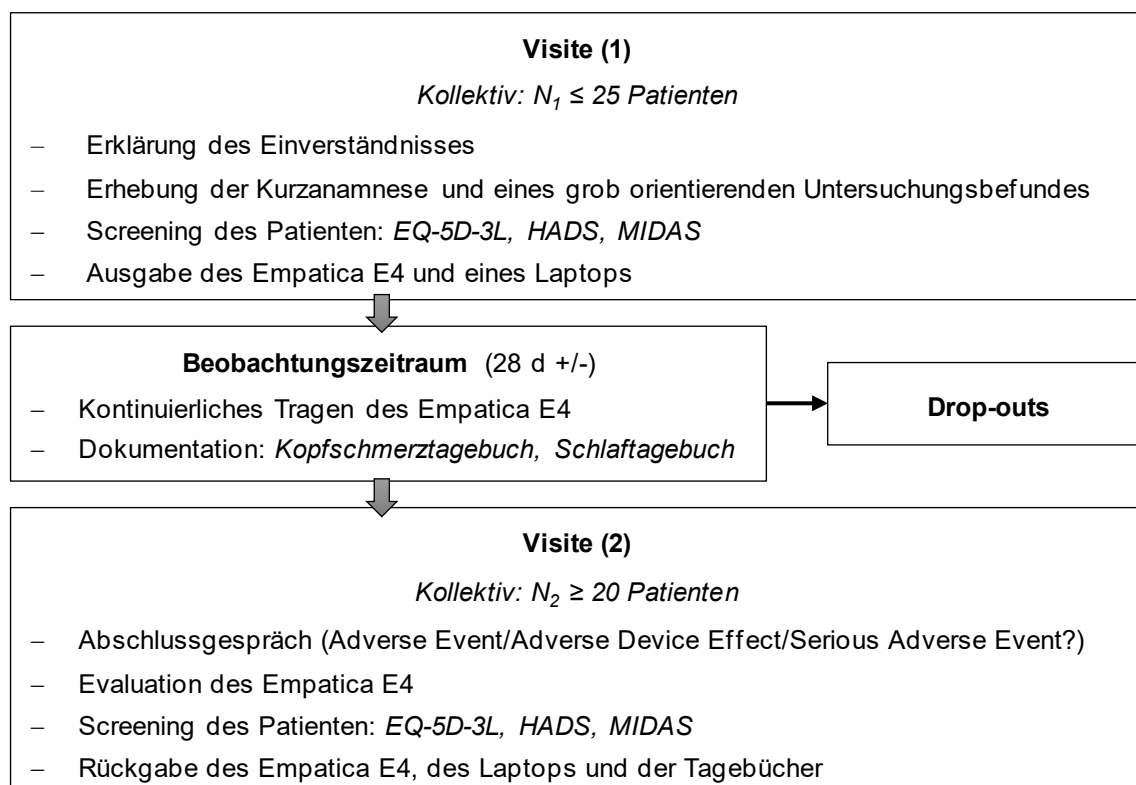


Abbildung 8: Konkretisierung des Studienprotokolls

Definiert wurden Kriterien für das Patientenkollektiv, Inhalte für Visite (1) und (2) sowie der Rahmen des Beobachtungszeitraumes.

Quelle: Eigene Darstellung

2.4 Messmethoden

2.4.1 Screening der Patienten

2.4.1.1 EQ-5D-3L

EQ-5D-3L fungiert als Abkürzung für *EuroQol Five-dimensional Questionnaire, Three-level Version*. Darunter zu verstehen ist ein standardisiertes Messinstrument, das im Jahre 1990 von EuroQol, einer Gruppe aus multidisziplinären Forschern, zur Beschreibung des Gesundheitszustandes am jeweiligen Visitentag erstellt wurde (van Reenen und Oppe, 2015). Hierzu sieht die Konzeption des EQ-5D-3L einen deskriptiven Fragebogen und eine Visuelle Analogskala (VAS) vor (ebd.).

Mithilfe des Fragebogens wurde vorliegend eruiert, ob in fünf Dimensionen (*Mobilität, Selbstversorgung, Alltagsaktivität, Schmerzen und Angst/Depressivität*) keine, einige oder schwerwiegende Probleme gegeben waren. Dies geschah durch Ankreuzen der entsprechenden Antwortmöglichkeit. Überdies hatte der Patient seinen Gesundheitszustand numerisch auf einer VAS einzuschätzen, wobei der best-denkbare Zustand mit 100, der schlechteste mit 0 markiert wurde.

Die Auswertung des EQ-5D-3L erfolgte vereinfacht, sodass sich anstelle eines einzelnen Indexwertes zwei isoliert zu betrachtende Maßzahlen ergaben: Zum einen resultierte aus dem EQ-5D-Fragebogen eine den angekreuzten Abstufungen entsprechende Punktzahl, indem bei Negation von Problemen 0 Punkte, bei Auftreten von Problemen je nach Schweregrad 1 Punkt respektive 2 Punkte zugewiesen wurden. Nach Addition bot sich als eine Art Gesundheitsprofil ein Score von minimal 0 und maximal 10 Punkten. Zum anderen entsprach der persönlich auf der VAS bezifferte Gesundheitszustand schlicht der dort angekreuzten Zahl.

2.4.1.2 HADS

HADS stellt das Akronym für *Hospital Anxiety and Depression Scale* dar. Dieser patientenfreundliche und binnen weniger Minuten auszufüllende Fragebogen (Snaith und Zigmond, 1986; Snaith, 2003) wurde 1983 von Zigmond und Snaith erarbeitet, um Symptome von Angst und Depression nicht primär psychiatrisch hospitalisierter Patienten zu identifizieren (Bjelland et al., 2002; Zigmond und Snaith, 1983). Um dabei Verzerrungen zu vermeiden, wurden somatische und auf eine schwere psychische Störung verweisende Symptome nicht inkludiert (Bjelland et al., 2002).

Der Patient war dazu aufgefordert, für 14 Single-Choice-Fragen die Antworten auszuwählen, welche für die vergangene Woche auf Anhieb am zutreffendsten erschienen.

Differenziert wurde zwischen zwei Subskalen: Sieben Items gaben Hinweis auf das Vorliegen von Depressivität (HADS-D), die übrigen sieben Items gingen auf das Thema Angst (HADS-A) ein. Als Antwortmöglichkeiten standen je Item vier Abstufungen bezüglich Symptommhäufigkeit oder -ausprägung zur Verfügung. Bei Abwesenheit eines Symptoms wurden 0 Punkte, im Übrigen graduell bis zu 3 Punkte vergeben. Dementsprechend war auf jeder Subskala ein Score von minimal 0 und maximal 21 Punkten zu erzielen bei einem anhand der Sensitivität und Spezifität begründeten Cut-off-Wert von ≥ 8 Punkten (Bjelland et al., 2002). Dabei spiegelte der Punktwert die Schwere der Symptomatik orientierend wider (Bjelland et al., 2002; Snaith, 2003): Je stärker der Score den Cut-off-Wert auf der jeweiligen Subskala überschritt, desto mehr reduzierte sich das Risiko eines falsch positiven Ergebnisses und – im Gegenzug – erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit einer psychischen Erkrankung (Zigmond und Snaith, 1983).

2.4.1.3 MIDAS

Der Fragebogen *Migraine Disability Assessment*, abgekürzt MIDAS, wird in der Klinik mit der Intention eingesetzt, die Migräne-assoziierte Beeinträchtigung zu thematisieren und darauf basierend Patienten mit hohem Behandlungsbedarf zu identifizieren (Stewart et al., 1999a). Hintergrund dessen ist der teils erheblich differierende Schweregrad einer Migräne, verknüpft mit einem unterschiedlichen Maß an funktionellen Einschränkungen (Lipton et al., 2001; Stewart et al., 1994).

Für den Patienten wurden anhand von fünf Freitext-Fragen die durch Kopfschmerz bedingten Fehltage sowie Tage mit einer um mindestens 50 % reduzierten Leistungsfähigkeit gezählt. Bezogen war dies auf den Zeitraum der letzten drei Monate und die drei Teilbereiche der schulischen oder beruflichen Leistung, der Hausarbeit sowie der Freizeitaktivität. Die Summe jener „versäumten Tage“ – ebender MIDAS-Score im engeren Sinne – skizzierte infolgedessen solch eine funktionelle Einschränkung durch die Migräne. Hieran kann sich im Rahmen der Patientenbetreuung und Therapieplanung die Einteilung in vier Grade (I bis IV) und damit der Umfang der medizinischen Versorgung orientieren (Lipton et al., 2001).

Zusätzlich zum MIDAS-Score wurden MIDAS-A und MIDAS-B betrachtet:

- MIDAS-A: Gesamtzahl der Kopfschmerztage innerhalb der letzten drei Monate,
- MIDAS-B: Intensität des Schmerzes auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (unerträgliche Schmerzen).

Dabei erwies sich MIDAS-A bezüglich der Interpretation des MIDAS-Scores als bedeutend: Eine deutliche Divergenz zwischen beiden Maßzahlen legte eine Fehlschätzung des MIDAS-Scores nahe (Lipton et al., 2001).

2.4.2 Patientendokumentation

2.4.2.1 Kopfschmerztagebuch

Das Kopfschmerztagebuch wurde, angelehnt an die Vorgaben der *Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e. V.* (DMKG), als Tabelle erstellt (s. Abbildungen A1 und A2). Der Patient war aufgefordert, während des Beobachtungszeitraumes sämtliche Kopfschmerzepisoden – Migräneattacken wie auch, sofern relevant, Episoden anderer Kopfschmerzentitäten – prospektiv und akkurat zu dokumentieren, damit diese für die Auswertung nachvollzogen werden konnten. Zunächst lag das Augenmerk auf den zeitlichen Charakteristika: Für jede Attacke waren das jeweilige Datum, der Beginn als konkrete Uhrzeit sowie die Dauer in Stunden festzulegen. Um Migräneattacken eindeutig identifizieren zu können, wurden weitere Aspekte, welche das Vorliegen einer Aura, die Schmerzcharakteristik und die Begleitsymptomatik inkludierten, erhoben. Dies geschah durch Ankreuzen oder Auswahl des Vorgegebenen. Bezüglich des Schmerzes interessierte die Intensität (leicht, mittel, stark) sowie dessen Qualität. Letztere implizierte die Differenzierung zwischen pulsierend-pochenden und dumpf-drückenden Schmerzen, die einseitig und/oder beidseitig lokalisiert sein und sich bei körperlicher Aktivität verstärken konnten. Das Repertoire der Begleiterscheinungen umfasste Übelkeit/Erbrechen, Ruhebedürfnis, Lärmscheu, Lichtscheu und Sehstörungen. Darüber hinaus wurde dem Patienten ermöglicht, die Migräneattacke im Kontext seines Alltages zu betrachten, indem verschiedene, häufig angeführte Auslöser zur Auswahl des subjektiv vermuteten dargeboten wurden: Aufregung und Stress, Stressabfall und Erholungsphase sowie Änderung des Schlafrhythmus. Bei weiblichen Patienten erfolgte hier außerdem die Datierung der Menstruation. Zuletzt fand die Akutschmerzmedikation Beachtung, wobei nach Einnahme das Präparat, die Dosis sowie die Wirksamkeit in das Tagebuch einzutragen waren.

2.4.2.2 Schlaftagebuch

Das Schlaftagebuch war dem Material der *Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V.* (DGSM) nachempfunden (s. Abbildung A3) und sollte vor allem der Abgrenzung von Ruhe- und Schlafphasen gegenüber Wachzeiten dienlich sein. Im Wesentlichen bestand dieses Tagebuch aus zwei Teilen, wobei der erste jeweils am Abend, der zweite am darauffolgenden Morgen auszufüllen war. Abendlich wurde gefragt nach der durchschnittlichen Leistungsfähigkeit und möglichen Erschöpfung im Tagesverlauf sowie dem augenblicklichen Gemütszustand. Zudem interessierte, ob und gegebenenfalls wie lange der Patient tagsüber bereits geschlafen hatte und wann er sich nun zu Bett begab. Morgendlich galt es, die vergangene Nacht zu bewerten. So wurde

zum einen die Qualität, zum anderen der zeitliche Rahmen des Schlafes thematisiert. Letzteres enthielt Fragen nach der Einschlafdauer, dem nächtlichen Erwachen, der Schlafdauer insgesamt sowie der endgültigen Aufstehzeit. Dabei erfolgte das Führen des Tagebuches durch die Auswahl vorgegebener Antwortmöglichkeiten beziehungsweise durch das Eintragen der entsprechenden Zeitangaben.

2.4.3 Empatica E4

2.4.3.1 Technische Eigenschaften des Empatica E4

Als Wearable wurde das E4 Wristband der Firma Empatica S.r.l. (Mailand, Italien) ausgewählt, welches nach europäischer Richtlinie (93/42/ECC Directive) als Medizinprodukt der Klasse II a deklariert ist (Empatica, 2018b). Handelsüblichen Fitness-Trackern ähnelnd, war das Empatica E4 um das Handgelenk zu tragen (s. Abbildung 9). Das Gehäuse maß dabei 44x40x16 mm bei anpassbarem Umfang des Armbandes und einem Gewicht von insgesamt 25 g (Empatica, 2018b).



Abbildung 9: Vorder- und Rückansicht des Empatica E4

Vorderansicht (links): Zu sehen ist der runde Knopf, über den das Empatica E4 bedient wurde, sowie die (hier grün leuchtende) LED-Lampe, welche Auskunft gab über den Status des Gerätes. An der Innenseite des Armbandes waren die EDA-Elektroden angebracht.

Rückansicht (rechts): An der Rückseite des Gehäuses befanden sich (sichtbar) die Sensoren für Temperatur und PPG.

Quelle: Empatica, o. J., modifiziert

Gemäß Herstellerangaben funktionierte das Empatica E4 in zwei Modi: Der Streaming-Modus mittels Bluetooth gewährleistete die Datensichtung auf einem Mobilfunkgerät in Echtzeit mit anschließendem Transfer der Daten in eine Speicherplattform. Für die eingehende Analyse im Rahmen der vorliegenden longitudinalen Studie empfahl es sich jedoch, die Daten auf dem intrinsischen Speicher temporär zu protokollieren und nach

dem Transfer in die Speicherplattform aufzubereiten (Empatica, 2018b, o. J.). Befand sich das Empatica E4 rein in zuletzt erwähntem Aufnahmemodus, betrug die Akkulaufzeit mehr als 48 Stunden, die Speicherkapazität über 60 Stunden (Empatica, 2018b). Für jene von Zeit zu Zeit notwendigen Vorgänge des Ladens und des Datentransfers war an der Unterseite des Gehäuses eine schalenförmige Ladestation zu befestigen, über deren USB-Port 2.0 die Verbindung zu einem Computer oder handelsüblichem Ladegerät erfolgte (ebd.).

2.4.3.2 Sensorik des Empatica E4

Die Aufzeichnung physiologischer Daten durch das Empatica E4 fußte auf folgenden vier Sensoren:

(a) Infrarottemperatursensor mit einer Abtastrate von 4 Hz:

Über den Infrarottemperatursensor an der Rückseite des Gehäuses (s. Abbildung 9) wurde die Hauttemperatur (in °C) ermittelt (Empatica, 2018b).

(b) EDA-Sensor mit einer Abtastrate von 4 Hz:

Dieser Sensor gab Aufschluss über die ständig schwankenden Änderungen des elektrischen Leitungswiderstandes der Haut, auch bezeichnet als elektrodermale Aktivität (EDA, in μS) (Empatica, o. J.). Lokalisiert waren die mit Silber überzogenen knopfförmigen Elektroden an der Innenseite des Armbandes (s. Abbildung 9), wodurch sie Kontakt zum palmaren Handgelenk hatten.

(c) 3-Achsen-Accelerometer mit einer Abtastrate von 32 Hz:

Die körperliche Aktivität des Patienten wurde durch ein Accelerometer registriert, welches in das Gehäuse des Empatica E4 integriert war. Kontinuierlich wurde die in den drei Raumrichtungen (x, y und z) wirkende Beschleunigung (in g) im Bereich von [-2 g, 2 g] gemessen (Empatica, 2018b, 2018c). Als Accelerometer vom MEMS-Typ (Micro-Electro-Mechanical System) basierte es auf dem piezoresistiven Effekt, welcher, die belastungsabhängige Änderung des elektrischen Widerstandes nutzend (Barlian et al., 2009), häufig in Sensoren zu finden ist (Khir et al., 2011).

(d) PPG-Sensor mit einer Abtastrate von 64 Hz:

Für die vorliegende Herzratenvariabilitätsanalyse war der an der Rückseite des Gehäuses befindliche PPG-Sensor (s. Abbildung 9) von zentraler Relevanz (Empatica, o. J.). Der Sensor bestand aus einer Lichtquelle, konkret einer Kombination aus grünen und roten Leuchtdioden (Empatica, 2016, 2019), sowie einem Lichtempfänger. Das allgemeine Funktionsprinzip der PPG sieht vor, dass Lichtstrahlen bei Hautkontakt in das

Gewebe eindringen, wo sie – entsprechend ihrer Wellenlänge und der daraus resultierenden Penetrationstiefe – von der arteriellen Pulsation und den damit einhergehenden Veränderungen im mikrovaskulären Stromgebiet der Dermis moduliert werden (Allen, 2007; Kamshilin und Margaryants, 2017; Sun und Thakor, 2016). Da in der systolischen Phase die Kapillardichte und damit das Blutvolumen der Dermis zunehmen, wird das Licht vermehrt absorbiert, jedoch weniger reflektiert beziehungsweise transmittiert (Kamshilin und Margaryants, 2017; Sun und Thakor, 2016). Hingegen zeichnet sich die diastolische Phase aufgrund der geringeren Kompression des Kapillarbettes (s. Abbildung 10) durch eine starke Reflektion und Transmission des Lichtes bei verminderter Absorption aus (Kamshilin und Margaryants, 2017; Sun und Thakor, 2016). Voraussetzung eines guten PPG-Signals ist ein guter Hautkontakt des Sensors (s. Abbildung 10) (Kamshilin und Margaryants, 2017; Sun und Thakor, 2016; Teng und Zhang, 2006).

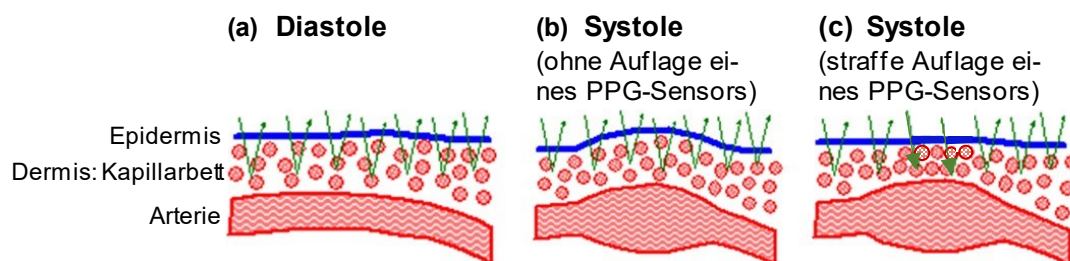


Abbildung 10: Konzept zur Entstehung des PPG-Signals

- Diastole: geringe Absorption und starke Reflektion des Lichtsignals (grüne Pfeile) durch eine fehlende Kompression der Dermis
- Systole ohne Auflage eines PPG-Sensors: ein der Diastole ähnelndes Lichtsignal durch eine fehlende Kompression der Dermis
- Systole bei straffer Auflage eines PPG-Sensors: starke Absorption und geringe Reflektion des Lichtsignals durch die Kompression der Dermis

Quelle: Kamshilin und Margaryants, 2017, modifiziert

Das reflektierte Licht wurde vom Lichtempfänger des Empatica E4 in kleinsten Größenordnungen erfasst (Empatica, 2016; Kamshilin und Margaryants, 2017) und als sogenannter *Blood Volume Pulse* (BVP) wiedergegeben (Empatica, 2018b). Hieraus wurden die NN-Intervalle algorithmisch prozessiert, sodass galt:

$GRÜN, ROT \rightarrow [Algorithmus\ 1] \rightarrow PPG: BVP \rightarrow [Algorithmus\ 2] \rightarrow NN\text{-Intervalle}$
(Empatica, 2016, 2019).

Wiederum ableiten ließ sich auch die Herzfrequenz: Aus den NN-Intervallen wurden momentane (Empatica, 2019), aus dem BVP durchschnittliche Herzfrequenzwerte berechnet (Empatica, 2020). Für jede Aufzeichnung wurden daher mehrere Datensätze hinsichtlich der kardiovaskulären Funktion zur Verfügung gestellt: zum einen die Daten der PPG (BVP) selbst, zum anderen die NN-Intervalle und die Herzfrequenz.

2.4.3.3 Handhabung des Empatica E4 einschließlich Datentransfer

Um einen reibungslosen Ablauf des Beobachtungszeitraumes zu ermöglichen, wurde der Patient in Visite (1) über das Handling des Empatica E4 informiert. Die grundsätzliche Handhabung ging über einen Knopf auf der Vorderseite des Gehäuses vonstatten (s. Abbildung 11). Dieser wurde zum Start des Empatica E4 zwei Sekunden lang gedrückt, bis die kleine, neben dem Knopf befindliche LED-Lampe zunächst 40 Sekunden lang grün aufblinkte (Empatica, 2018b). Ohne Aktivierung einer Bluetooth-Verbindung während dieser Einschaltphase wechselte das Empatica E4 automatisch in den Aufnahmemodus, was durch ein etwa 20 Sekunden andauerndes, rotes Leuchten der LED-Lampe bestätigt wurde (ebd.).

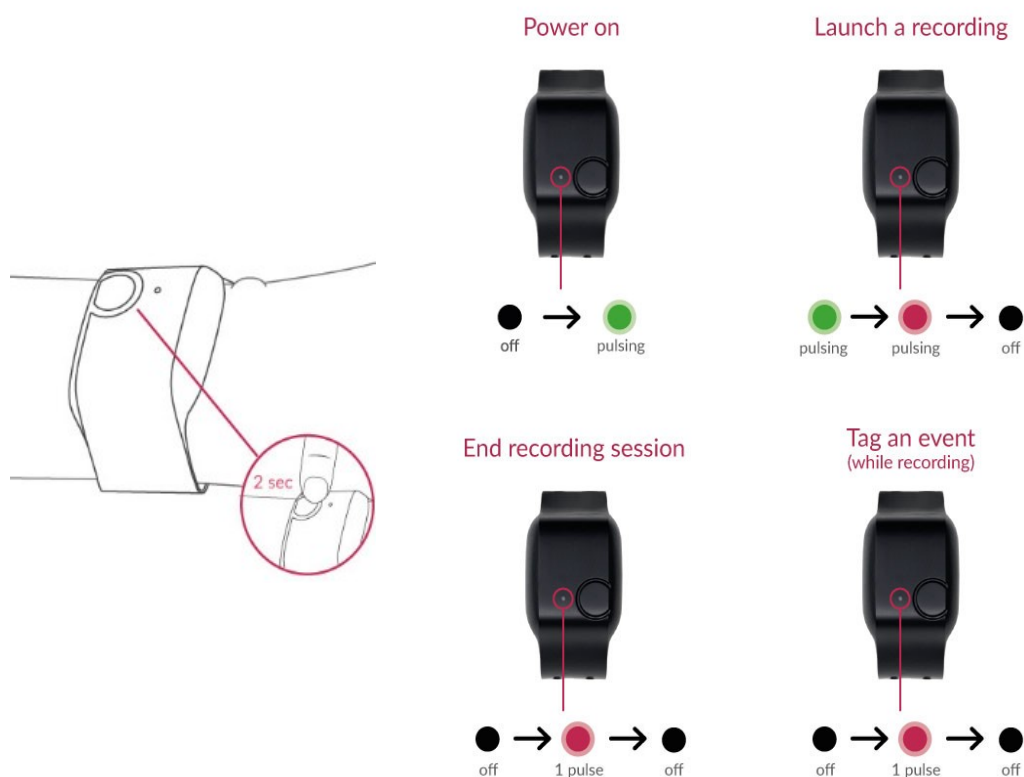


Abbildung 11: Handhabung des Empatica E4

Durch einen zwei Sekunden langen Knopfdruck wurde das Gerät sowohl gestartet als auch beendet. Ein kurzes Antippen des Knopfes während der Aufzeichnung führte zum Setzen einer Markierung. Begleitet wurden die Knopfdrücke von einem Blinken der LED-Lampe.

Quelle: Empatica, 2018a, modifiziert

Auch zwei weitere Abläufe wurden über denselben Knopf getätigt und jeweils durch ein rotes Aufblinken der im Übrigen deaktivierten LED-Lampe signalisiert (s. Abbildung 11): Trat zum einen während des Beobachtungszeitraumes eine Migräneattacke auf, war zu deren Beginn und Ende eine Markierung in der Aufzeichnung zu setzen. Dies geschah

durch einmaliges kurzes Antippen des Knopfes (Empatica, 2018a, 2018b). Das Ausschalten – etwa um das Empatica E4 zu laden oder die zwischengespeicherten Daten zu transferieren – erforderte einen zwei Sekunden langen Knopfdruck (Empatica, 2018a, 2018b).

Da das Empatica E4 kontinuierlich zu tragen, die Kapazität des intrinsischen Speichers jedoch begrenzt war (s. Abschnitt 2.4.3.1), hatte der Datentransfer in regelmäßigen Abständen, möglichst täglich, zu erfolgen. Dieser fand mithilfe des zur Verfügung gestellten YOGA Books (Lenovo Group Limited, Hongkong, China) – betrieben mit Microsoft Windows 10 – und dem sogenannten E4 Manager statt. Letzterer stellte eine Art Schnittstelle zwischen dem Empatica E4 und einer Cloud-Plattform dar (Empatica, 2018b). Der Patient erhielt für ebendiesen E4 Manager einen ihm zugeordneten Account. Dort angemeldet, hatte der Patient für eine gute WLAN-Verbindung und den Anschluss des Empatica E4 an das YOGA Book mittels USB zu sorgen. Daraufhin lief der Datentransfer im Wesentlichen vollständig automatisiert ab, wobei dem E4 Manager der aktuelle Progress, aber auch mögliche Fehlerquellen und nächste Arbeitsschritte direkt zu entnehmen waren (s. Abbildung 12).

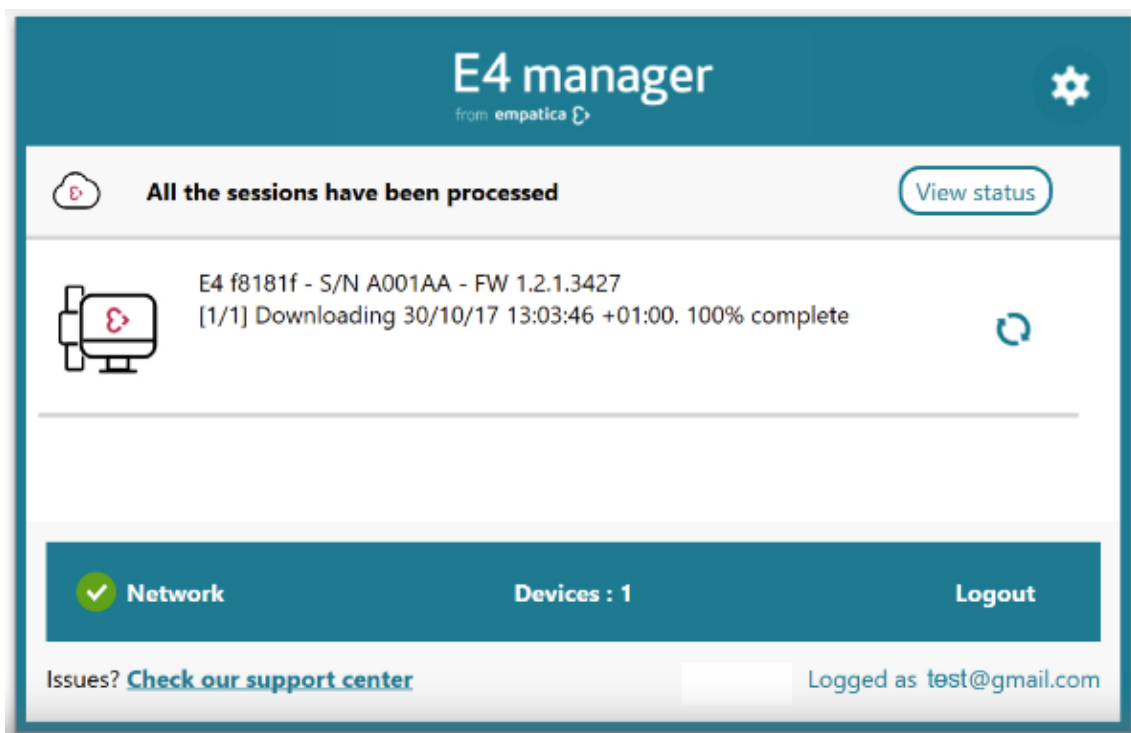


Abbildung 12: Benutzeroberfläche des E4 Managers zum Datentransfer

Zu sehen ist die Benutzeroberfläche bei verbundenem Empatica E4 (daher: „Devices: 1“) und gerade vollzogenem Datentransfer (daher: „100 % complete“, „All the sessions have been processed“). Die Daten sind nun transferiert in die Cloud-Plattform E4 Connect und benannt nach dem Startpunkt der Aufzeichnung (hier: 30/10/17 13:03:46).

Quelle: Empatica, o. J.

Bei E4 Connect handelte es sich um die zugehörige Cloud-Plattform, in welcher die Daten durch den E4 Manager – vollständig anonym, ohne Geodaten und dem jeweiligen Account zugeordnet – gespeichert (Empatica, 2018b) und damit für die Mitarbeiter zur Durchschau und zum Download zugänglich wurden. Online war der Verlauf der einzelnen Parameter visuell anschaulich in Form verschiedenfarbiger Kurven zu verfolgen sowie die zu Beginn oder Ende einer Migräneattacke durch Knopfdruck gesetzten Markierungen einsehbar waren (s. Abbildung 13).

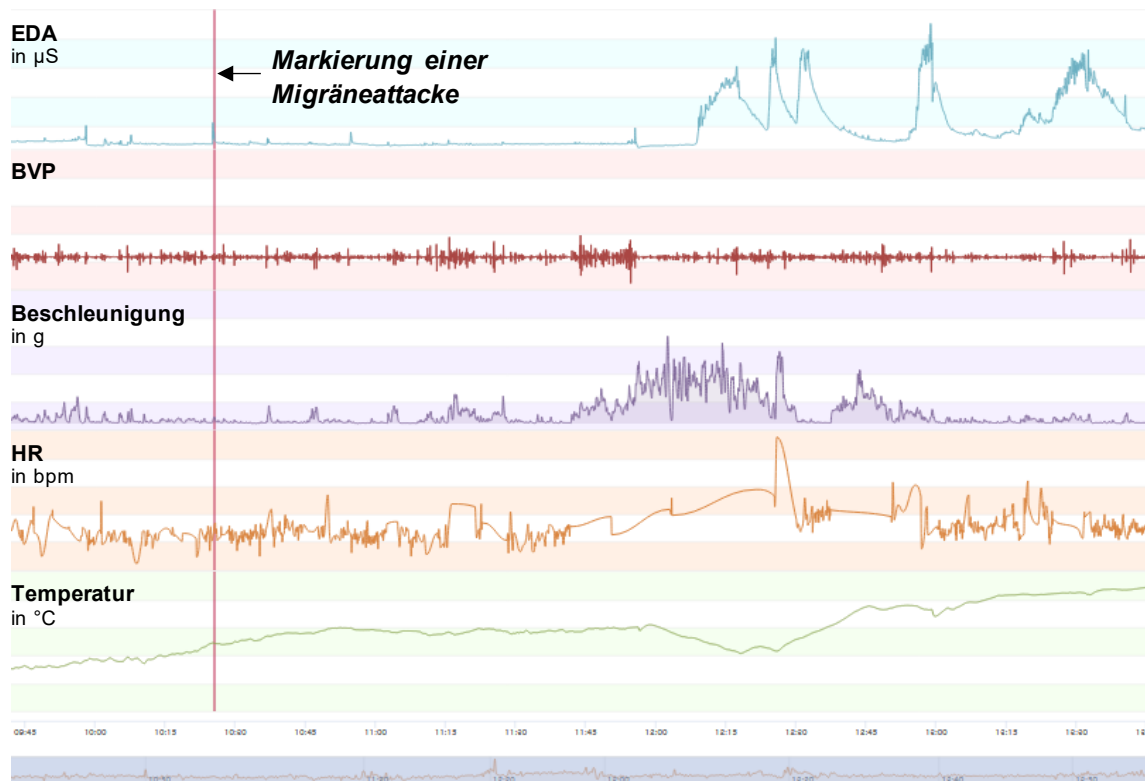


Abbildung 13: Visualisierung der Daten in der Cloud-Plattform E4 Connect

Von oben nach unten sind folgende Informationen (aufgetragen über die Zeit) dargestellt:

- Blaue Kurve: elektrodermale Aktivität (EDA)/Hautleitfähigkeit
- Dunkelrote Kurve: Blutvolumenpuls (BVP)
- Violette Kurve: Beschleunigung
- Orangefarbene Kurve: momentane Herzfrequenz, berechnet aus den NN-Intervallen
- Grüne Kurve: Temperatur

Quelle: Screenshot der Cloudplattform Empatica Connect, modifiziert

2.4.3.4 Evaluation des Empatica E4 durch die Patienten

Nach absolviertem Beobachtungszeitraum erhielt jeder Patient in Visite (2) die Gelegenheit, das Empatica E4 hinsichtlich seiner Erfahrungen zu evaluieren, wozu drei Items erarbeitet wurden. Für das erste und zweite Item waren jeweils verschiedene Antwortmöglichkeiten gegeben, mithilfe derer der Patient die Benutzerfreundlichkeit und seine

Zufriedenheit graduell einstufen konnte. Das dritte Item ließ als Entscheidungsfrage die Antwortoptionen *Ja* oder *Nein* zu.

Die drei Items einschließlich der zugehörigen Antwortmöglichkeiten lauteten:

- (1) Patienteneinschätzung zur Benutzerfreundlichkeit des Gerätes
einfach – einigermaßen einfach – einigermaßen schwer – schwer
- (2) Wie zufrieden war der Patient mit der Vitalparameterüberwachung mittels eines Wearables (Empatica E4)?
extrem zufrieden – sehr zufrieden – zufrieden – etwas zufrieden – unzufrieden
- (3) Würde der Patient diese Art der Vitalparameterüberwachung mittels eines Wearables (Empatica E4) Freunden oder Familie weiterempfehlen?
Ja – Nein

Wurde die Benutzerfreundlichkeit als „schwierig“ oder „sehr schwierig“ beurteilt (Item 1) beziehungsweise das Empatica E4 nicht weiterempfohlen (Item 3), war im Freitext eine Begründung der Bewertung möglich.

2.5 Die statistische Analyse vorbereitende Berechnungen

2.5.1 Präprozessierung der Datensätze des Empatica E4

Nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes durch Visite (2) (s. Abschnitt 2.3) bestand der nächste Schritt im Download der auf E4 Connect gespeicherten Rohdaten, sodass diese im CSV-Format für die Auswertung zur Verfügung standen. Von Interesse waren die Daten der Accelerometrie zur Darstellung der körperlichen Aktivität sowie die Daten der PPG zur Darstellung der NN-Intervalle und zur Berechnung der HRV. Die über die EDA und Temperatur informierenden Datensätze blieben in der hier gezeigten Auswertung unberücksichtigt.

Die Präprozessierung der Daten erfolgte in Excel-Tabellen und implizierte eine vorbereitende Sichtung durch die Autorin. Ziel dieses Arbeitsschrittes war es, die Excel-Sheets derart zu strukturieren, dass im Zuge der weiteren Analyse Migräneattacken sowie Schlaf- und Wachphasen leicht ausfindig gemacht werden konnten. Zum einen wurde daher der zeitliche Rahmen der Migräneattacken mit Beginn, Ende sowie gegebenenfalls nächtlichen Phasen abgegrenzt, wobei sich die Definition dieser Zeitpunkte in den Kopfschmerztagebüchern und den in E4 Connect gesetzten Markierungen fand. Zum anderen galt es, Ruhe- beziehungsweise Schlafphasen von Aktivität und Wachheit zu unterscheiden, indem die Informationen des Accelerometers und der Schlaftagebücher

ausgearbeitet wurden. Alle relevanten Zeitpunkte und -spannen wurden in den Excel-Sheets systematisch notiert.

2.5.2 Parametrisierung der autonomen und körperlichen Aktivität

Die weitere Auswertung fand in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe PD Dr. F. Schöberl und C. Pradhan (MBBS, PhD) statt. Als Grundlage dienten die vorbereiteten tabellarischen Excel-Sheets (s. Abschnitt 2.5.1). Für die Parametrisierung wie auch die statistische Analyse wurden die Softwareprodukte MATLAB (MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) und SPSS (IBM, Armonk, New York, USA) verwendet.

Zunächst wurde festgelegt, durch welche(n) Parameter die HRV zu quantifizieren war (s. Abschnitt 1.3.3). Dies geschah basierend auf einer Zusammenschau verschiedener Publikationen und implizierte für vorliegende Studie, SDNN als vorrangigen Parameter zu nutzen. Zeitbezogene Parameter wie dieser werden aufgrund der simplen Erhebung und geringeren Artefaktanfälligkeit empfohlen (Bigger et al., 1989), um die Verzerrung zu minimieren (Koenig et al., 2016) und die Reliabilität zu erhöhen (Tannus et al., 2013). Als Standardabweichung der NN-Intervalle wurde SDNN entsprechend der Formel

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^n (RR_j - \overline{RR})^2} \text{ ms} \quad (2.1)$$

berechnet. RR_j bezeichnet hierin das j -te NN-Intervall und n die Gesamtzahl der konsekutiven NN-Intervalle innerhalb des jeweiligen Zeitfensters (Tarvainen et al., 2018).

Zur Parametrisierung der motorischen Aktivität wurde die *Signal Magnitude Area* (SMA) herangezogen. Ausgeführt in Formel (2.2), wurde durch den Parameter SMA die Aktivität in den drei Raumachsen des Accelerometers abgebildet:

$$\begin{aligned} SMA &= \frac{1}{n} \left(\int_0^n |x(t)| dt + \int_0^n |y(t)| dt + \int_0^n |z(t)| dt \right) g \\ &= \frac{1}{n} \sum_{j=0}^n (|x_j| + |y_j| + |z_j|) g, \end{aligned} \quad (2.2)$$

Dabei beschreiben x_j , y_j und z_j den j -ten Beschleunigungswert auf der jeweiligen Achse und n die Gesamtzahl der Beschleunigungswerte innerhalb des gewählten Zeitfensters (Khusainov et al., 2013). Durch den Vergleich der berechneten SMA-Werte mit einem Schwellenwert (Karantonis et al., 2006) bot sich die Möglichkeit der Differenzierung zwischen Aktivität und Inaktivität (Karantonis et al., 2006; Khusainov et al., 2013).

2.6 Statistische Analyse

2.6.1 Methoden der deskriptiven Statistiken

Um die Lageverteilung und Dispersion verschiedener Parameter zu beschreiben, taten sich folgende Maße hervor:

- arithmetisches Mittel \bar{x} mit der Standardabweichung SD als Streuungsmaß,
- Median \tilde{x} ,
- Modus \hat{x} ,
- Spannweite R mit x_{\min} (minimaler Messwert) und x_{\max} (maximaler Messwert),
- Konfidenzintervall KI mit dem Konfidenzniveau 95 %.

Die deskriptiven Maße für das Alter und das Geschlecht sind übersichtsmäßig in Tabelle 1 und Abbildung 16 abgebildet. Die Verteilung weiterer Parameter wurde grafisch durch Diagramme hervorgehoben, wobei sich in Abhängigkeit des Skalenniveaus folgende Diagrammtypen als hilfreich erwiesen (Spriestersbach et al., 2009):

Box-Plots

Box-Plots veranschaulichen den Interquartilsabstand als Box; in ebendiese integriert ist der Median als durchgezogene Linie (Spriestersbach et al., 2009). Beidseitig an die Box angrenzend markieren Whiskers den Bereich des anderthalbfachen Interquartilsabstandes, über den hinaus allenfalls sogenannte Ausreißer reichen (Microsoft Support, o. J.). In die vorliegend angefertigten Box-Plots wurden zudem die konstitutiven Einzelwerte punktförmig beziehungsweise kreuzförmig (extreme Ausreißer) eingetragen. Dies geschah für die Scores der Screening-Fragebögen (HADS in Abbildung 18, MIDAS in Abbildung 19) sowie Δ SDNN (Abbildung 24) und Δ SMA (Abbildung 28).

Säulen- und Balkendiagramme

Säulen- und Balkendiagramme, auch gestapelt, eignen sich zur vergleichenden Darstellung wie auch zur Wiedergabe absoluter und relativer Anteile kategorialer Variablen (Spriestersbach et al., 2009). Hierdurch wurden die EQ-5D-Dimensionen (Abbildung 17), die Patientenevaluation (Abbildung 20) und die Beobachtungszeiträume (Abbildung 21) illustriert.

2.6.2 Herzratenvariabilitätsanalyse

Entsprechend der Zielsetzung vorliegender Studie wurde zur Spezifikation der autonomen Aktivität folgende Arbeitshypothese H₁ formuliert:

Die autonome Aktivität verändert sich während einer Migräneattacke im Sinne eines Migränezyklus.

Demzufolge lautete die Nullhypothese H_0 für die statistische Analyse:

Die autonome Aktivität zeigt sich im Kontext einer Migräneattacke unverändert.

Das Studiendesign ermöglichte zwei Herangehensweisen zur Prüfung ebendieser Hypothese: Zum einen sollte die Bildung eines Gruppenmittelwertes eine allgemeingültige Aussage über einen Migränezyklus ermöglichen. Zum anderen fand die Analyse ohne Mittelung separat für die einzelnen Patienten statt, wodurch vergleichend die individuellen Migränezyklen zu eruieren waren. Im Folgenden werden beide Ansätze präzisiert.

2.6.2.1 Autonome Aktivität im Kollektiv

Für jede Migräneattacke wurde SDNN gemäß der Formel 2.1 in Abschnitt 2.5.2 berechnet. Skizziert in Abbildung 14, geschah dies

- präiktal in den 120 Minuten vor Beginn der Migräneattacke,
- iktal für die im Kopfschmerztagebuch dargelegte Dauer der Migräneattacke,
- postiktal in den 60 Minuten nach Ende der Migräneattacke und
- in einem migränefreien Intervall 24 Stunden nach Ende der Migräneattacke.

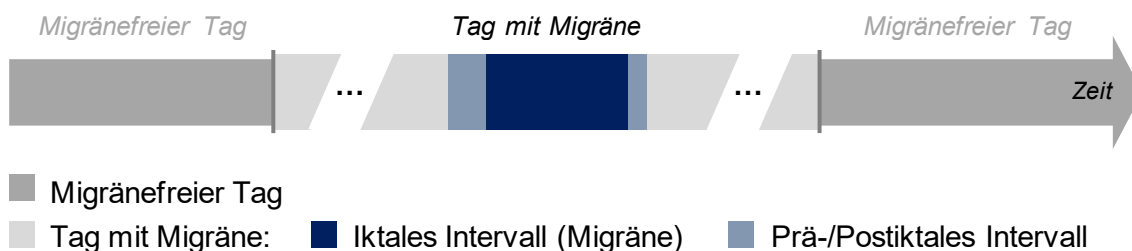


Abbildung 14: Quantifizierung der autonomen Aktivität, aggregiert über das Kollektiv

Unterschieden wurden Tage mit Migräne und migränefreie Tage. Für die Quantifizierung der autonomen Aktivität im Kontext der Migräneattacke wurde SDNN präiktal (120 min vor der Migräneattacke), iktal (Dauer variabel) und postiktal (60 min nach der Migräneattacke) berechnet. Begann oder endete eine Migräneattacke im Schlaf, wurden die prä- und postiktalen Zeitpunkte so gewählt, dass mit hoher Sicherheit kein Kopfschmerz vorlag.

Quelle: Eigene Darstellung

Zusätzlich wurde die Änderung des Parameters SDNN (Δ SDNN) durch den Vergleich konsekutiver SDNN-Werte ermittelt. Als interessant erwies sich folgende Einteilung:

- PRÄ: Änderung von SDNN zwei und eine Stunde vor der Migräneattacke,
- PRÄ-MIG: Änderung des präiktalen SDNN gegenüber dem iktalen SDNN,
- MIG: stündliche Änderungen von SDNN während der Migräneattacken,
- MIG-POST: Änderung des iktalen SDNN gegenüber dem postiktalen SDNN,
- FREI: stündliche Änderungen von SDNN aller migränefreien Tage.

Je Zeitfenster respektive Block wurden die arithmetischen Mittel für SDNN und Δ SDNN innerhalb der Patienten und über dem Patientenkollektiv bestimmt. Letztere gingen in die statistische Analyse ein, welche – da keine Normalverteilung anzunehmen war – einen *Wilcoxon-Test* als nichtparametrisches Testverfahren vorsah. Somit wurden die arithmetischen Mittel für (Δ)SDNN bei einem für die Irrtumswahrscheinlichkeit p festgesetzten Signifikanzniveau von $< 0,05$ paarweise geprüft (Universität Zürich, 2021). Die Software SPSS kennzeichnete die statistisch signifikanten Unterschiede in den zu deren Visualisierung erstellten Box-Plots mit einem Stern für $p \leq 0,05$, mit zwei Sternen für $p \leq 0,01$ und mit drei Sternen für $p \leq 0,001$.

2.6.2.2 Autonome Aktivität im Individuum

Für jeden Patienten war herauszuarbeiten, in welche Richtung sich die autonome Aktivität während der Migräneattacken verschob. Hierzu wurde der präiktale SDNN-Wert in den 120 Minuten vor Migränebeginn als Baseline gesetzt und dem iktales SDNN-Wert gegenübergestellt (s. Abbildung 15). Angesichts der kontrovers diskutierten Zuordnung von SDNN wurde sich auf folgende Konvention geeinigt: Stieg SDNN iktales an, war von einer erhöhten Variabilität der NN-Intervalle und damit einer vorwiegenden Modulation durch den Parasympathikus auszugehen (s. Abschnitt 1.3.1). Eine iktales Abnahme von SDNN wurde hingegen als sympathische Aktivierung gewertet. Angegeben wurden die jeweiligen prozentualen Anteile an der individuellen Gesamtzahl der Migräneattacken.

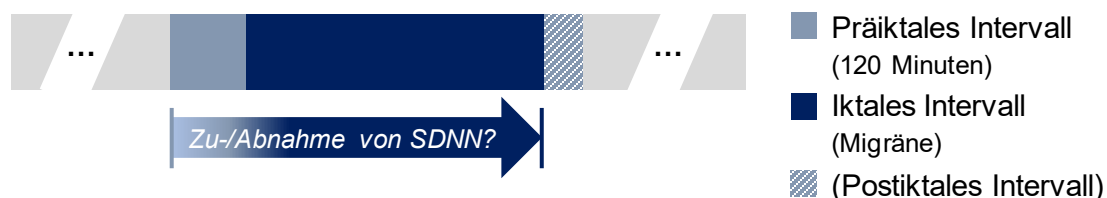


Abbildung 15: Quantifizierung der autonomen Aktivität, intraindividuell

Von Interesse war, in welche Richtung sich die autonome Aktivität während der Migräneattacken veränderte. Gegenübergestellt wurde SDNN für das präiktale und iktales Intervall.

Quelle: Eigene Darstellung

2.6.3 Analyse der motorischen Aktivität

Mittels Bewegungsanalyse war folgende Arbeitshypothese H_1 zu ergründen:

Die Patienten zeigen während einer Migräneattacke eine veränderte motorische Aktivität (verglichen mit migrärefreien Zeiträumen).

Demzufolge war die Nullhypothese H_0 wie folgt zu formulieren:

Die Patienten bewegen sich während einer Migräneattacke genauso viel wie in migränefreien Zeiträumen.

Der Hypothesenprüfung lag die Darstellung der motorischen Aktivität durch SMA gemäß Formel 2.2 (s. Abschnitt 2.5.2) zugrunde. Ebendieses SMA wurde präiktal, iktal, postiktal sowie in einem migränefreien Intervall betrachtet. Die Definition der Zeitfenster war identisch mit den Überlegungen zur autonomen Homöostase im Kollektiv (s. Abbildung 14 in Abschnitt 2.6.2.1). Analog zu Δ SDNN war Δ SMA zu inspizieren. Dahingehend wurden die Variationen für SMA innerhalb der Blöcke PRÄ-MIG, MIG, MIG-POST und FREI ermittelt; abweichend zu Δ SDNN fand der Block PRÄ keine Berücksichtigung.

Nach Berechnung der zugehörigen arithmetischen Mittel innerhalb der Patienten und dem Patientenkollektiv wurde zur Prüfung der statistischen Signifikanz ein *Wilcoxon-Test* durchgeführt. Als Irrtumswahrscheinlichkeit galt $p < 0,05$.

3 ERGEBNISSE

3.1 Statistische Deskription des Patientenkollektivs

3.1.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Tabelle 1 charakterisiert die Patienten anhand der in Visite (1) erhobenen Anamnese. Zusätzlich zu Geschlecht und Alter werden somatische Aspekte, insbesondere die Migräneanamnese betreffend, aufgeführt, wobei die variable Dauer der Migräneattacken durch ungleiches Verhalten hinsichtlich der Medikamenteneinnahme in der Attacke mitbedingt sein kann.

Tabelle 1: Zergliederung des Patientenkollektivs bezüglich anamnestischer Eigenschaften

Demografische Anamnese: Geschlecht (männlich [m], weiblich [w]) und Alter (in Jahren)

Somatische Anamnese einschließlich Migräneanamnese: BMI (in $\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$), Diagnosestellung der Migräne (Jahreszahl), durchschnittliche Attackendauer (in Stunden), Vorliegen einer Aura

	Ge- schlecht	Alter in Jahren	BMI in $\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$	Diagnose- stellung	Dauer in h	Aura
P1	w	23	19,0	2009	>24	
P2	w	22	23,3	2010	4	visuell
P3	w	24	29,3	2014	k. A.	visuell/ sensorisch
P4	w	22	31,5	2008	>24	visuell
P5	w	23	17,9	2004	>24	
P6	w	19	20,7	2005	8	
P7	w	22	17,3	2013	4	
P8	w	26	18,3	1999	>24	
P9	w	26	22,3	1998	6	visuell
P10	m	35	18,1	1993	7	visuell
P11	m	25	20,6	2016	>24	
P12	m	24	21,6	2012	24	
P13	w	27	25,6	2000	24	visuell
P14	w	22	21,2	2010	>24	visuell
P15	w	23	20,4	2008	>24	
P16	w	22	32,9	2010	12	
P17	m	21	18,5	k. A.	k. A.	
P18	w	27	21,0	2000	24	visuell
P19	m	23	23,9	2013	4	
P20	w	24	20,3	2012	4	visuell
Drop - outs	w	28	23,7	2014	10	
	m	23	k. A	k. A.	k. A.	
	w	24	21,0	2010	10	

Die einzelnen Patientendaten aus Tabelle 1 zusammenfassend und angelehnt an das Studienprotokoll (s. Abbildung 8 in Abschnitt 2.3), enthält Abbildung 16 den Ablauf der Studie ex post mit statistischer Beschreibung des Patientenkollektivs.

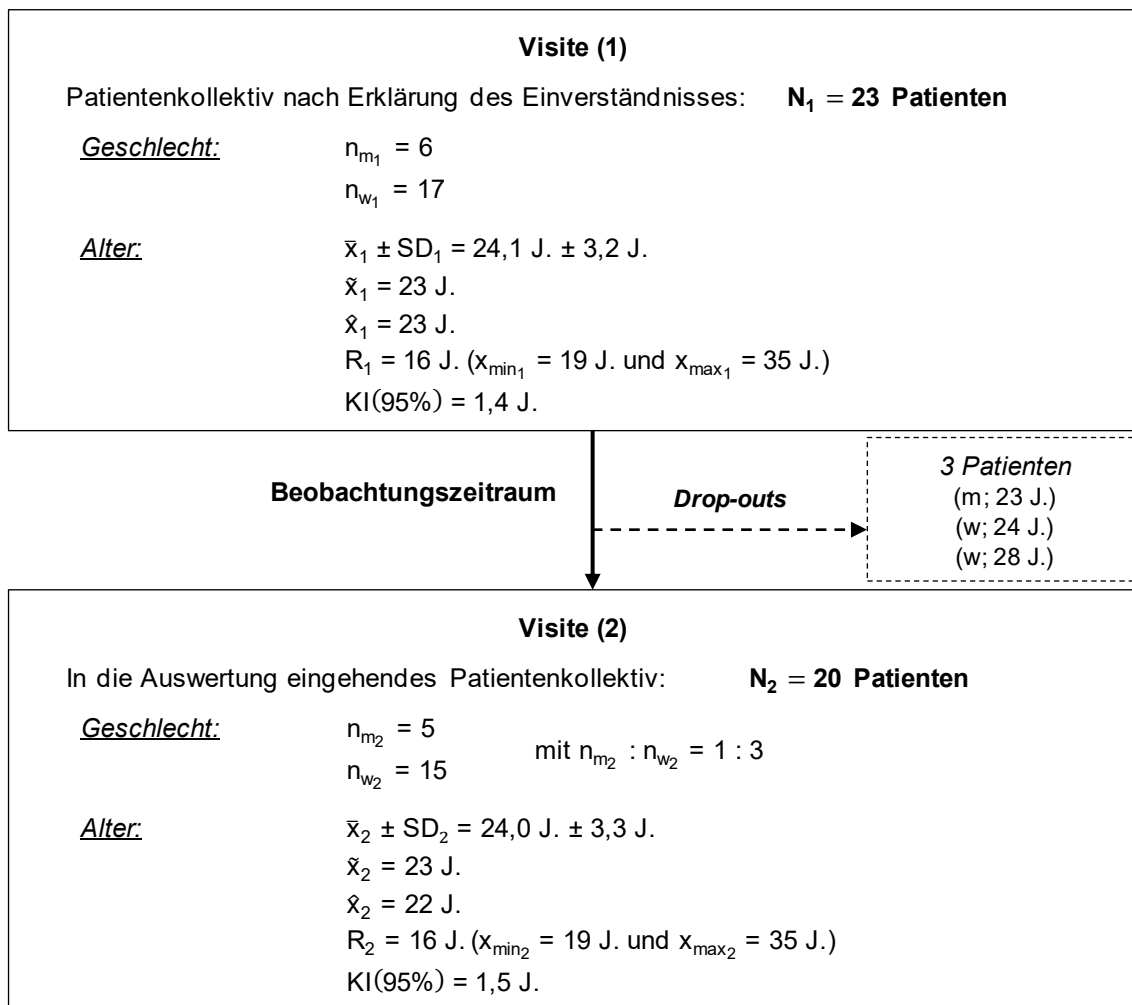


Abbildung 16: Statistische Beschreibung des Patientenkollektivs

Als für die Auswertung relevant erwies sich das für Visite (2) beschriebene Kollektiv mit den dargelegten Merkmalen seiner Zusammensetzung.

Nach Erklärung des Einverständnisses begannen 23 Patienten mit der Studiendurchführung. Drei Patienten entschieden sich jedoch aus unterschiedlichen Gründen für ein vorzeitiges Ende, sodass sich hieraus keine verwertbaren Daten ergaben. Unter Beachtung der Drop-outs inkludierte das in die Auswertung eingehende Kollektiv 20 Patienten: Es nahmen fünf Männer im Alter von 21 bis 35 Jahren und 15 Frauen im Alter von 19 bis 27 Jahren teil. Das mittlere Alter lag bei 24,0 Jahren ($SD_2 = 3,3 \text{ J.}$) (s. Abbildung 16). Die männlichen Patienten waren mit 25,6 Jahren ($SD_2 = 5,5 \text{ J.}$) im Schnitt älter als die weiblichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 23,5 Jahren ($SD_2 = 2,2 \text{ J.}$).

3.1.2 Screening der Patienten mittels standardisierter Fragebögen

In Anhang B sind für die 19 Patienten, welche bereit waren, die in Visite (1) und (2) zum Screening eingesetzten Fragebögen zu beantworten, folgende Scores dargelegt:

- EQ-5D-3L mit dem (Gesundheits-)Profil und dem Gesundheitszustand auf der VAS,
- HADS mit den Subskalen HADS-D und HADS-A,
- MIDAS mit dem MIDAS-Score selbst, MIDAS-A und MIDAS-B.

3.1.2.1 Statistische Darstellung des EQ-5D-3L

Die fünf EQ-5D-Dimensionen betreffend, verneinten in Visite (1) 89,5 %, in Visite (2) 84,2 % der 19 Patienten Probleme. Für die übrigen Patienten waren hingegen in mindestens einer Dimension (schwerwiegende) Probleme zu eruieren, wobei am ehesten Schmerzen ursächlich waren (s. Abbildung 17).

Ergänzend zu diesem Gesundheitsprofil anhand der EQ-5D-Dimensionen wurde der Gesundheitszustand auf der VAS mit im Mittel

- 89,6 Punkten (SD = 9,7; $x_{\min} = 75$ und $x_{\max} = 100$) in Visite (1) und
- 82,8 Punkten (SD = 20,9; $x_{\min} = 20$ und $x_{\max} = 100$) in Visite (2) quantifiziert.

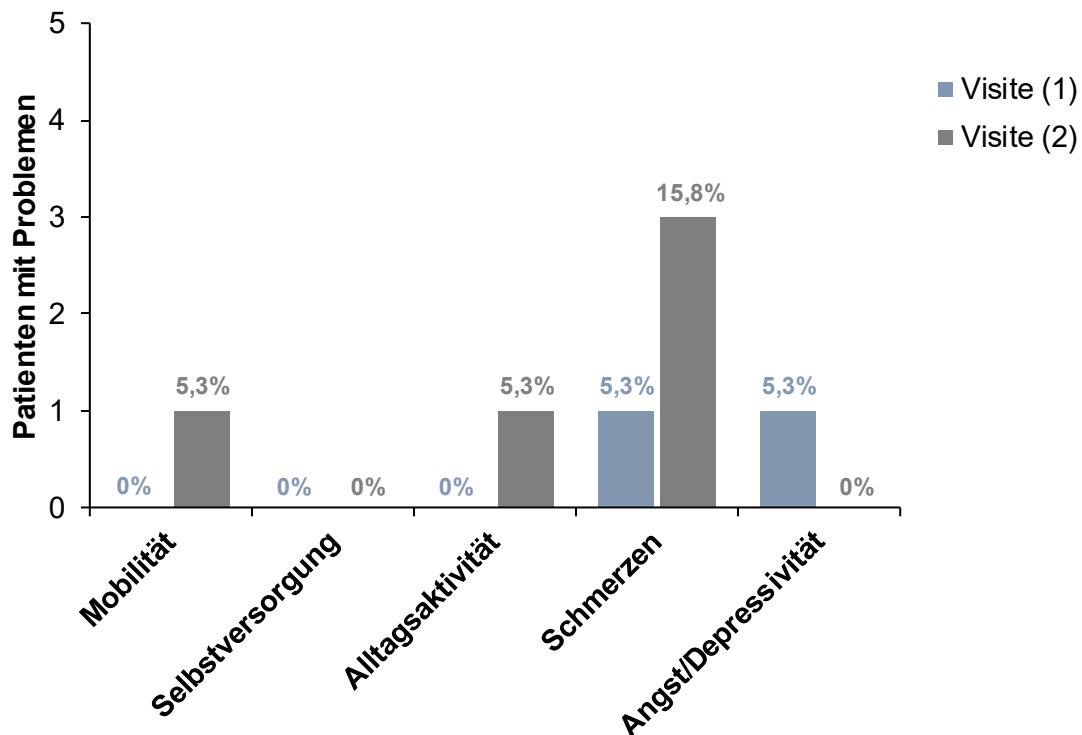


Abbildung 17: EQ-5D-Dimensionen in Visite (1) und (2)

Betrachtet wurde ein Teilkollektiv von 19 Patienten. In Visite (1) gaben zwei Patienten Probleme an, in Visite (2) zwei Patienten in je einer und ein Patient in drei EQ-5D-Dimensionen.

3.1.2.2 Statistische Darstellung der HADS

Lageverteilung und Dispersion für HADS-D und HADS-A werden in Abbildung 18 demonstriert. Ein Score ≥ 8 Punkten (Cut-off) trat in Visite (1), in welcher die Eignung der Patienten für die Studienteilnahme festgestellt wurde, für einen Patienten (5,3 %) (HADS-D) beziehungsweise drei Patienten (15,8 %) (HADS-A) auf.

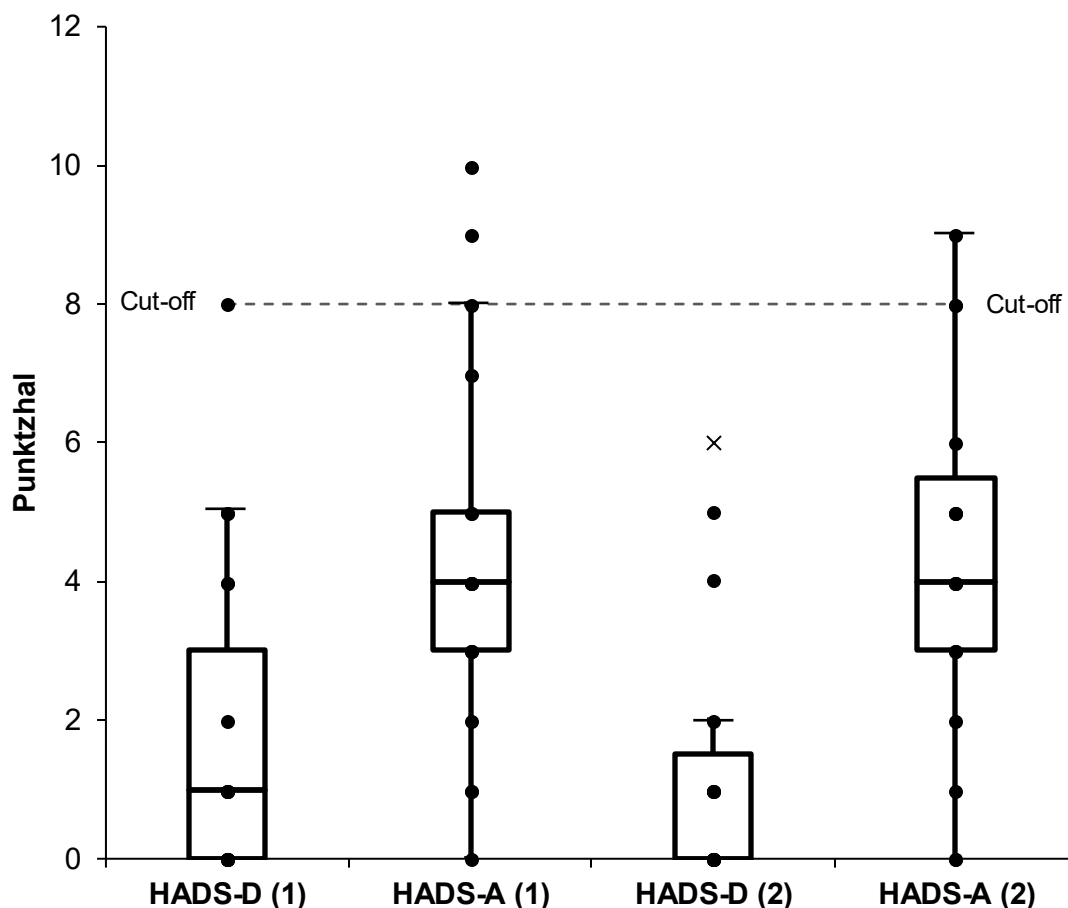


Abbildung 18: HADS-D und HADS-A in Visite (1) und (2)

Betrachtet wurde ein Teilkollektiv von 19 Patienten. Für Visite (1) galt: Ein (HADS-D) respektive drei (HADS-A) Patienten zeigten einen Score ≥ 8 Punkten (Cut-off).

3.1.2.3 Statistische Darstellung des MIDAS

Ferner fand eine Gegenüberstellung von MIDAS-Score und MIDAS-A für die jeweilige Visite statt (s. Abbildung 19):

In Visite (1) betrug der MIDAS-Score im Mittel 19,6 Tage (SD = 13,7; R = 47); MIDAS-A war mit im Mittel 14 Tagen (SD = 7,0; R = 25) niedriger.

In Visite (2) wurden für den MIDAS-Score im Mittel 13,2 Tage (SD = 13,8; R = 61), für MIDAS-A im Mittel 12,4 Tage (SD = 7,0; R = 26) bestimmt.

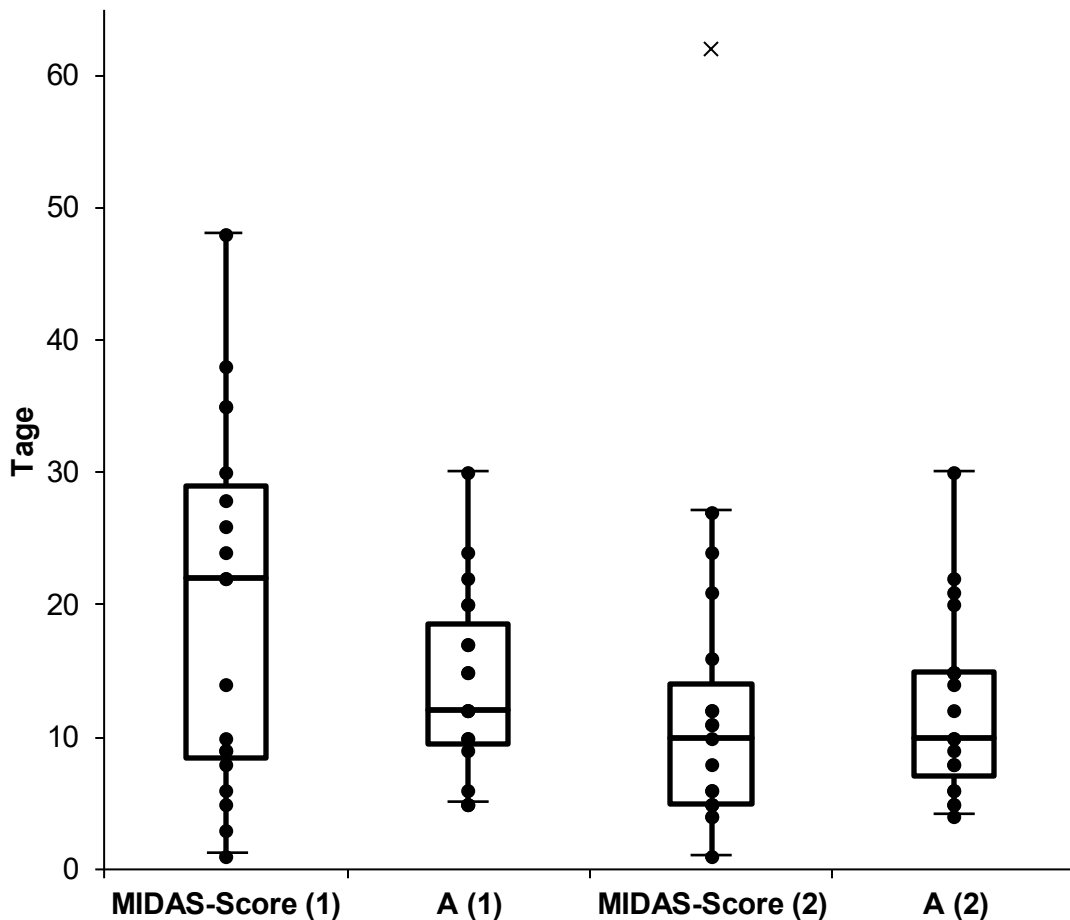


Abbildung 19: MIDAS-Score und MIDAS-A in Visite (1) und (2)

Betrachtet wurde ein Teilkollektiv von 19 Patienten. Es zeigten sich interindividuelle Unterschiede in den Angaben sowie Unterschiede zwischen MIDAS-Score und MIDAS-A.

3.2 Messmethodik: Evaluation des Empatica E4

Fakultativer Bestandteil von Visite (2) war die Evaluation des Empatica E4. Für Item (1) – *Benutzerfreundlichkeit des Empatica E4* – und Item (3) – *Weiterempfehlung des Empatica E4* – lagen jeweils 19 Bewertungen vor. Zwei Patienten enthielten sich bei Item (2) – *Zufriedenheit mit dem Empatica E4*. Die relativen Angaben in Abbildung 20 beziehen sich auf das Gesamtkollektiv von 20 Patienten.

Insgesamt präsentierte sich ein positives Votum zum Empatica E4. Für eine Weiterempfehlung sprachen sich allerdings nur 60,0 % der Patienten aus, da Unannehmlichkeiten beim Tragen sowie bei der Handhabung als Kritikpunkte geäußert wurden. Als störend

wurden die sperrige Bauweise des Empatica E4 und das Material des Bandes empfunden. Weiterhin wurden die fehlende Akku- und Speicheranzeige, die Bedienung über nur einen Knopf sowie Probleme bei der Datenübertragung als erschwerend angeführt, zumal die Patienten selbst keinen Überblick über die aufgezeichneten Werte hatten.

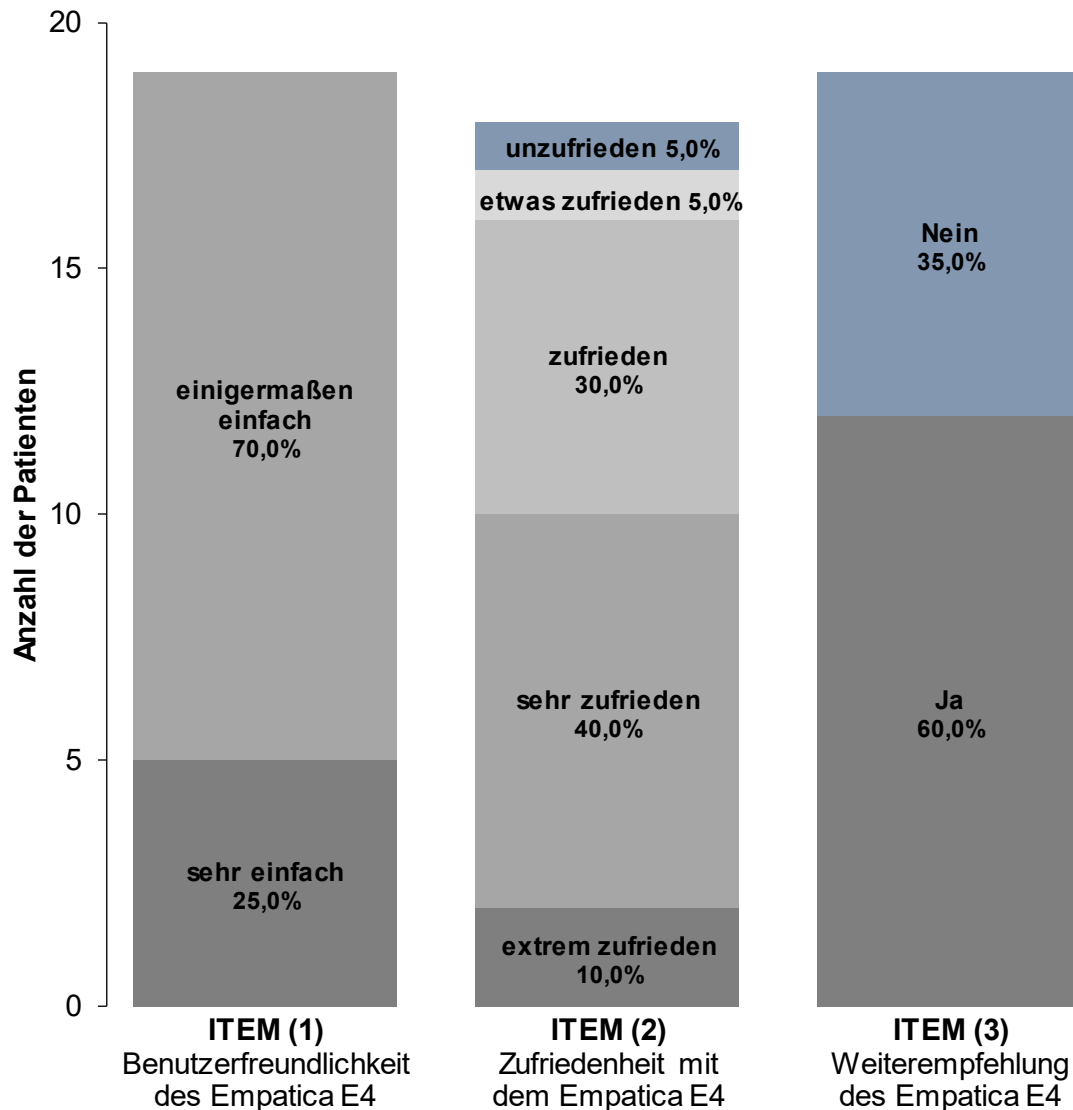


Abbildung 20: Evaluation des Empatica E4 durch die Patienten

- Item (1): 19 der 20 Patienten bewerteten die Benutzerfreundlichkeit des Empatica E4.
- Item (2): 18 der 20 Patienten bewerteten ihre Zufriedenheit mit dem Empatica E4.
- Item (3): 19 der 20 Patienten bewerteten, ob sie das Empatica E4 weiterempfehlen.

3.3 Statistische Darstellung des longitudinalen Studienablaufs

Die 20 Patienten trugen das Empatica E4 über einen mittleren Zeitraum von gerundet 28 Tagen (SD = 10,9 d) (s. Abbildung 21). Angesichts der durch Absprache möglichen Variabilität des Beobachtungsraumes (s. Abschnitt 2.3) war jedoch eine hohe Spannweite von 46 Tagen ($x_{\min} = 14$ d und $x_{\max} = 60$ d) zu verzeichnen.

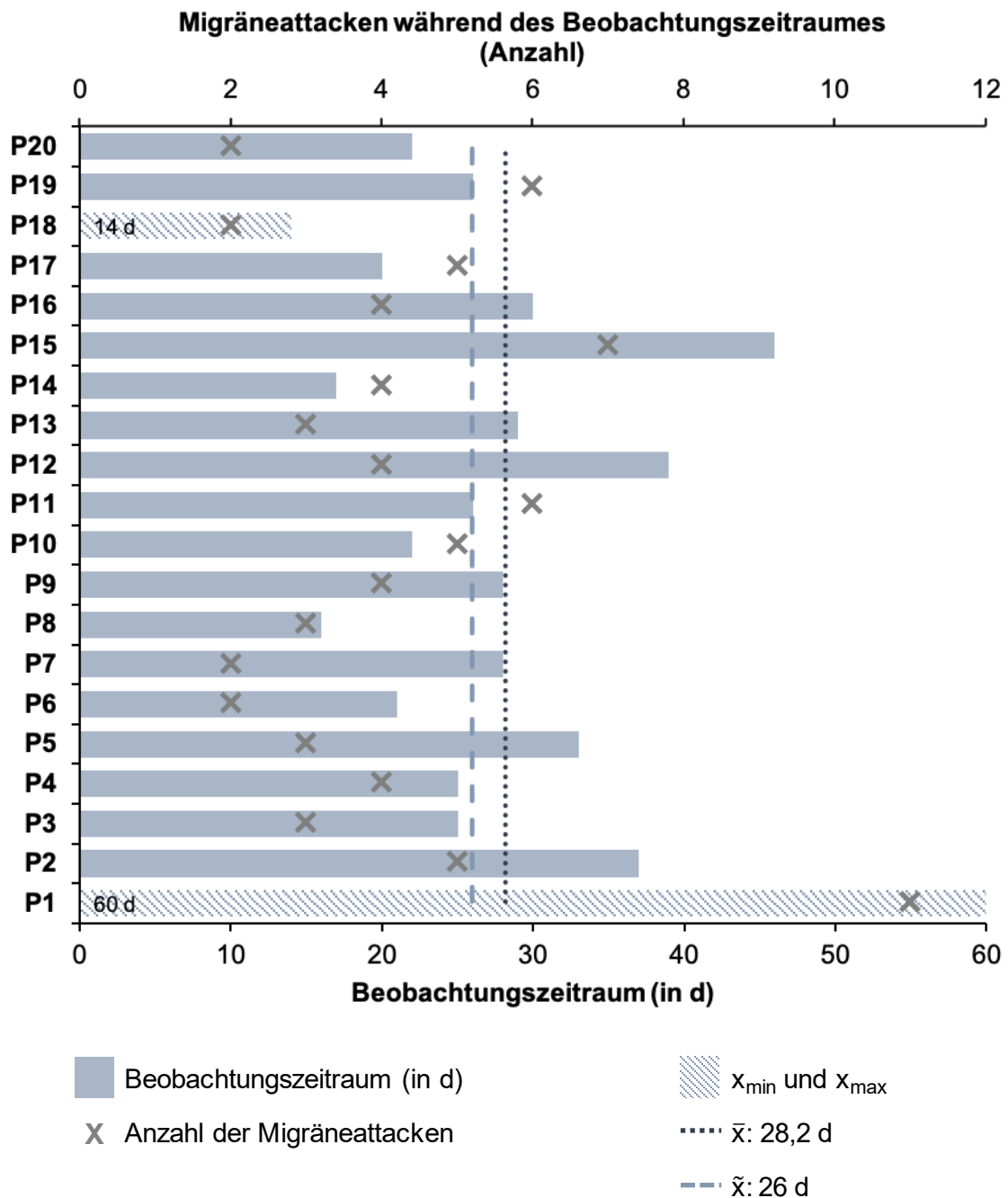


Abbildung 21: Beobachtungszeitraum mit den aufgetretenen Migräneattacken

Die Patienten trugen das Empatica E4 im Mittel 28,2 Tage. Patient 18 (14 Tage, 2 Migräneattacken) und Patient 1 (60 Tage, 11 Migräneattacken) bildeten die Extremwerte.

3.4 Herzratenvariabilitätsanalyse

3.4.1 Autonome Homöostase im Kollektiv

Das Kernstück der vorliegenden Studie betreffend, stellt Abbildung 22 den Parameter SDNN für die definierten Zeitfenster (präiktal, iktal, postiktal, migränefrei) dar. In der paarweisen statistischen Analyse war der Parameter SDNN für ebendiese Zeitfenster nicht-signifikant.

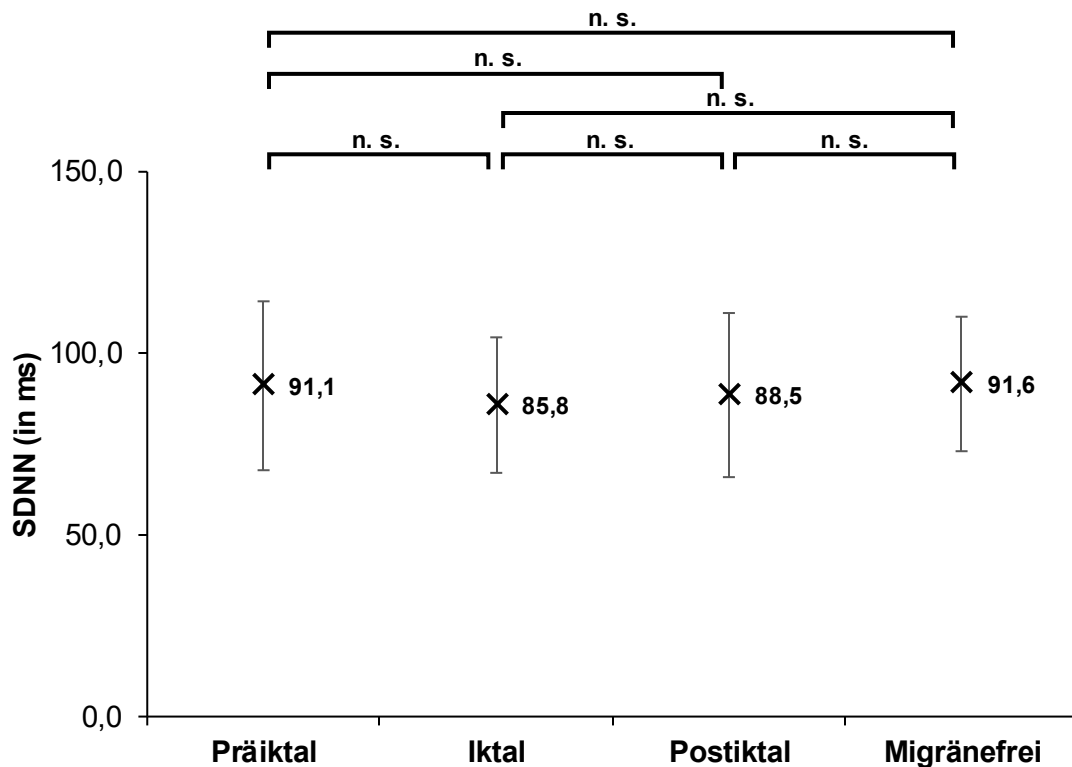


Abbildung 22: SDNN (jeweils gemittelt über das Kollektiv mit Standardabweichungen)

SDNN wurde für ein präiktales, iktales, postiktales und migränefreies Zeitfenster berechnet. Die jeweiligen arithmetischen Mittel wurden paarweise auf statistische Signifikanz geprüft.

In Abbildung 23 folgt Δ SDNN für die Blöcke PRÄ, PRÄ-MIG, MIG, MIG-POST und FREI. Δ SDNN, welches die Änderung des Parameters SDNN und damit das Ausmaß der Schwankungen der autonomen Aktivität abbildete, zeigte – im Gegensatz zu SDNN – signifikante Unterschiede.

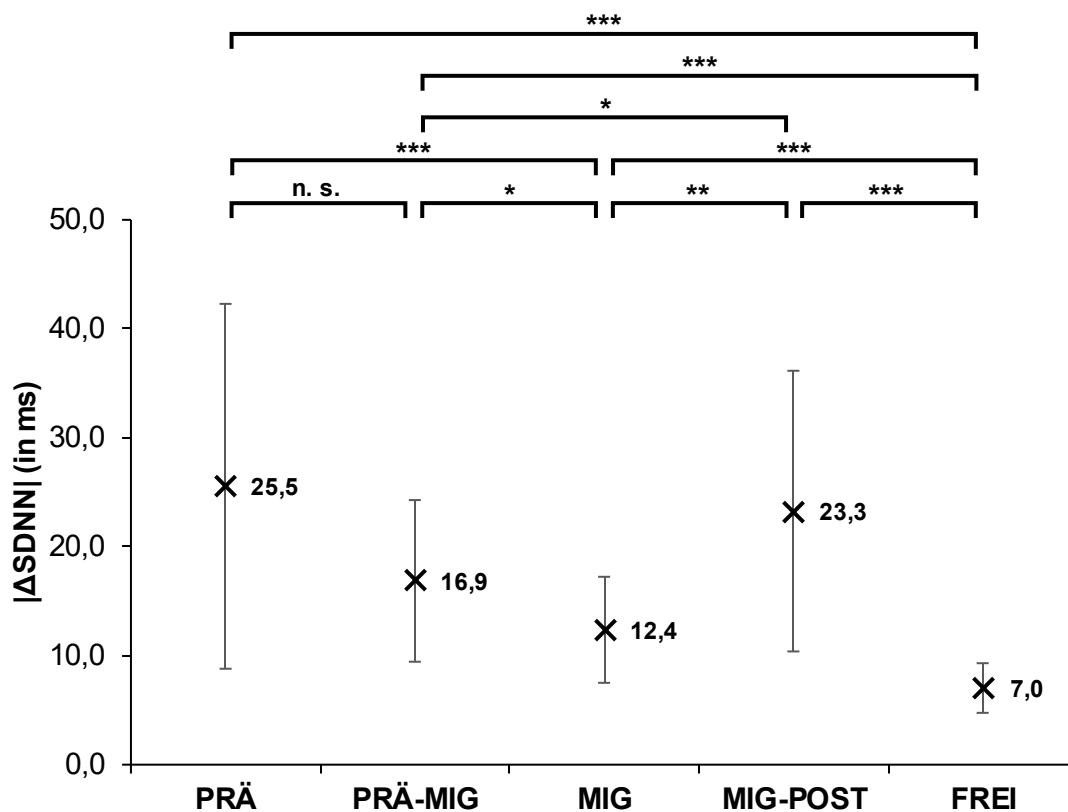


Abbildung 23: Δ SDNN (jeweils gemittelt über das Kollektiv mit Standardabweichungen)
 Δ SDNN wurde für die Blöcke PRÄ, PRÄ-MIG, MIG, MIG-POST und FREI berechnet. Die jeweiligen arithmetischen Mittel wurden paarweise auf statistische Signifikanz geprüft.

In der Gegenüberstellung für Migräne und migränefreie Tage hatte Δ SDNN während der Migräne ein signifikant höheres arithmetisches Mittel für das Patientenkollektiv vorzuweisen ($z = -3,845$; $p = 0,000$) (s. Abbildung 24). Dabei stieg Δ SDNN, ausgehend von der Baseline der migränefreien Tage, bereits in der Prämigränephase (Block PRÄ) signifikant an ($z = 3,883$; $p = 0,000$). Ferner war auffallend, dass Δ SDNN während der Migräne signifikant niedriger war als für PRÄ ($z = -3,435$; $p = 0,001$), PRÄ-MIG ($z = -2,389$; $p = 0,017$) und MIG-Post ($z = -3,173$; $p = 0,002$). Auch PRÄ-MIG und MIG-POST unterschieden sich signifikant ($z = -2,053$, $p = 0,040$).

Konkretisiert werden SDNN und Δ SDNN, individuell nach Patienten, in Tabelle C1 und Tabelle C2.

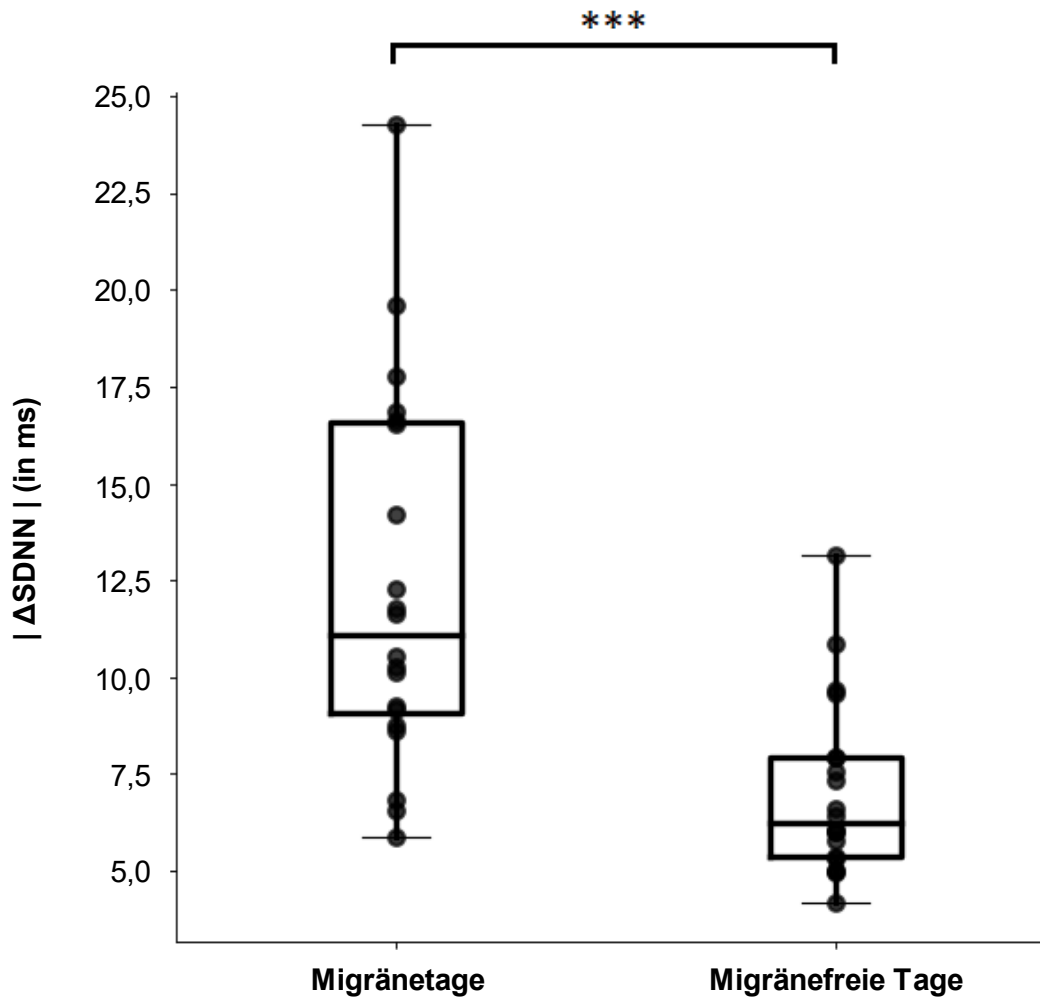


Abbildung 24: Δ SDNN an Migränetagen und migrärefreien Tagen

Δ SDNN (Änderung des Parameters SDNN) hatte an Migränetagen ein signifikant höheres arithmetisches Mittel (über das Patientenkollektiv) vorzuweisen.

3.4.2 Autonome Homöostase im Individuum

Weiterhin wurde die autonome Aktivität im Individuum auf das Vorliegen eines Migränezyklus untersucht. Die Präzisierung der autonomen Verschiebung zu Beginn konsekutiver Migräneattacken verdeutlichte, dass die autonome Regulation intraindividuell bei einem Anteil der Patienten keinem strikten Muster folgte (s. Abbildung 25).

So fanden sich für die Patienten 6, 9, 12 und 13 ausschließlich Migräneattacken mit einer sympathischen Aktivierung, für die Patienten 19 und 20 hingegen ausschließlich Migräneattacken mit einer parasympathischen Aktivierung. Die übrigen Patienten zeigten ein inkonsistentes Muster der autonomen Regulation: In je unterschiedlichem Ausmaß hatten diese Patienten sowohl Migräneattacken, die mit einer Verschiebung der autonomen

Aktivität hin zum Sympathikus verknüpft waren, als auch solche, die durch eine Verschiebung hin zum Parasympathikus gekennzeichnet waren.

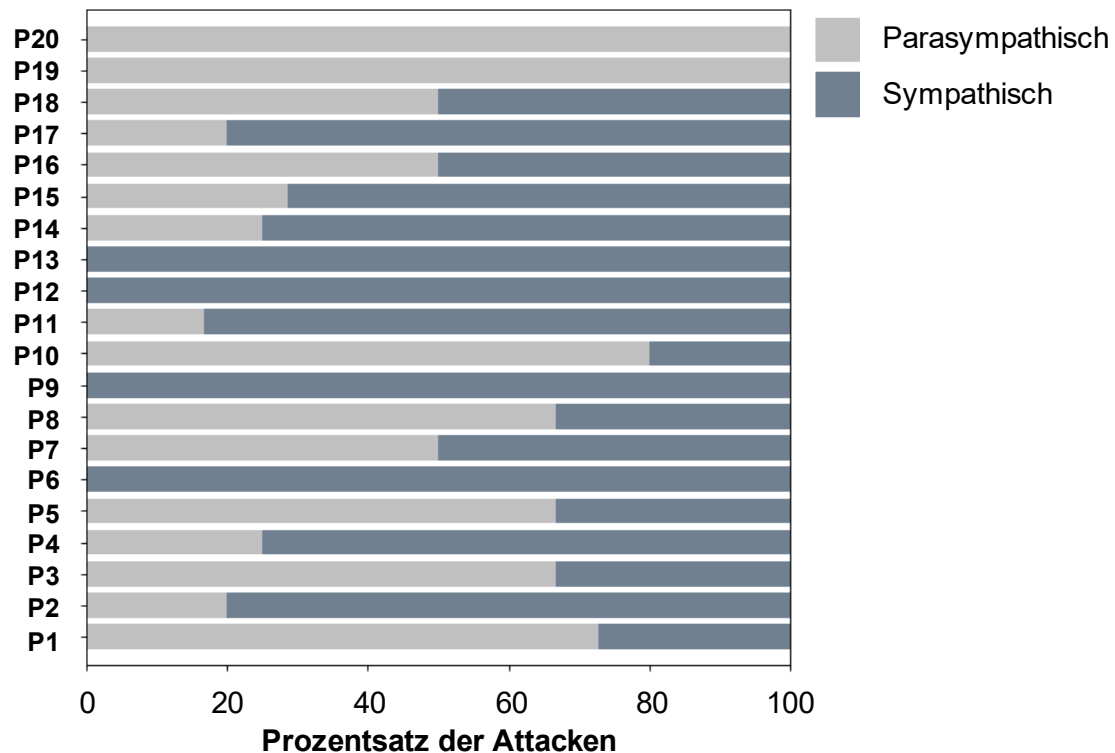


Abbildung 25: Richtung der autonomen Verschiebung zu Migränebeginn je Patient

Die Regulation der autonomen Aktivität musste intraindividuell keinem strikten Muster folgen. Je nach Patient konnten ausschließlich Migräneattacken mit einer parasympathischen Aktivierung, ausschließlich solche mit einer sympathischen Aktivierung oder solche und solche auftreten.

3.5 Analyse der motorischen Aktivität

Die Gruppenmittelwerte für den Parameter SMA (präiktal, iktal, postiktal und migränefrei) werden in Abbildung 26 veranschaulicht. In der paarweisen statistischen Analyse manifestierten sich für den Parameter SMA nicht-signifikante Resultate. Die Gruppenmittelwerte von Δ SMA für die Blöcke PRÄ-MIG, MIG, MIG-POST und FREI sind dahingegen in Abbildung 27 zu sehen.

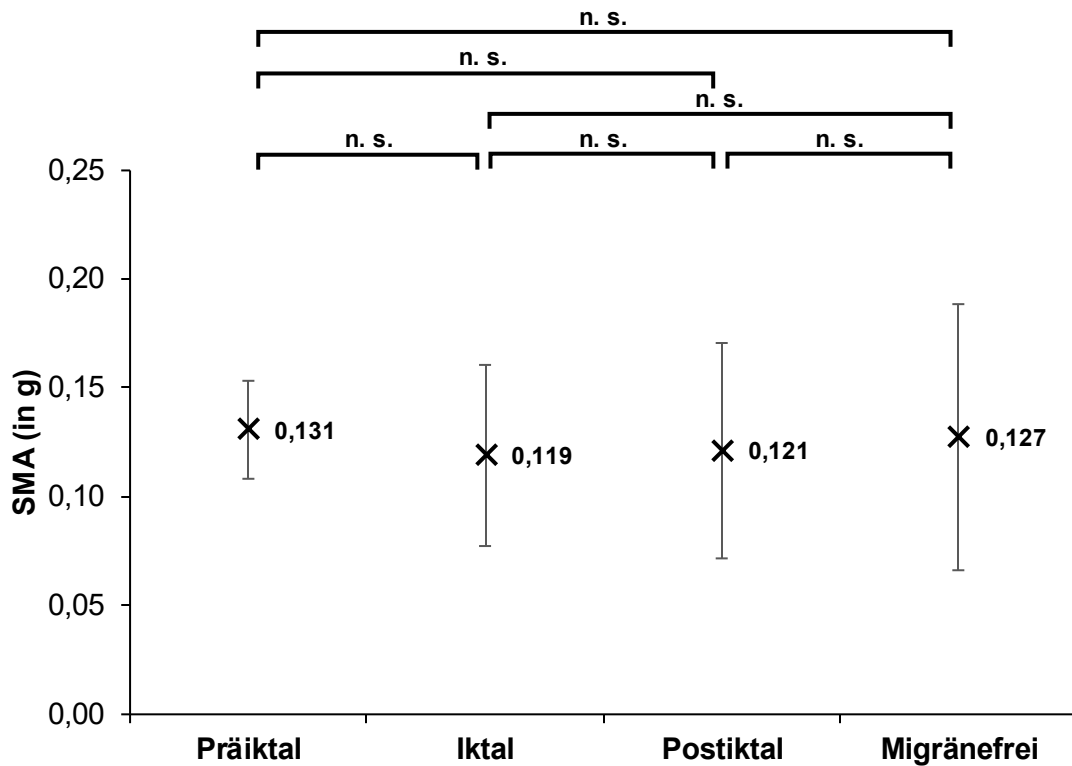


Abbildung 26: SMA (jeweils gemittelt über das Kollektiv mit Standardabweichungen)

SMA wurde für ein präiktales, iktales, postiktales und migrärefreies Zeitfenster berechnet. Die jeweiligen arithmetischen Mittel wurden paarweise auf statistische Signifikanz geprüft.

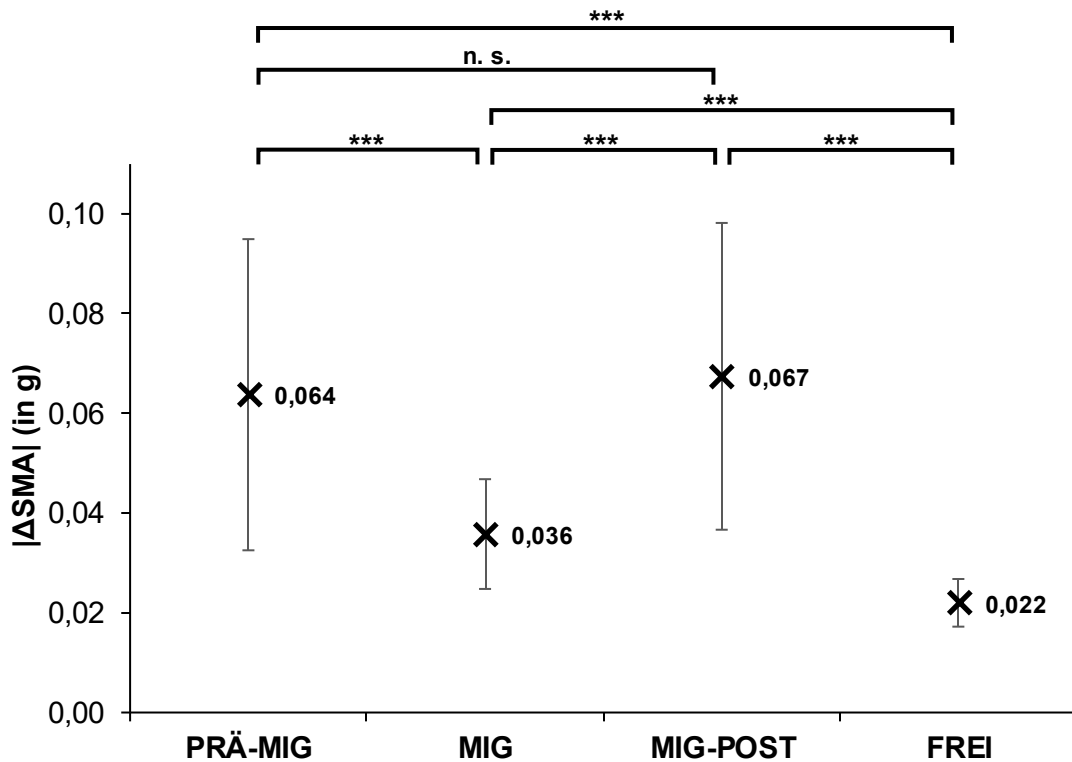


Abbildung 27: ΔSMA (jeweils gemittelt über das Kollektiv mit Standardabweichung)

ΔSMA wurde für die Blöcke PRÄ-MIG, MIG, MIG-POST und FREI berechnet. Die jeweiligen arithmetischen Mittel wurden paarweise auf statistische Signifikanz geprüft.

Δ SMA, welches die Änderung von SMA und damit Schwankungen der motorischen Aktivität identifizierte, bot folgende statistische Zusammenhänge: Ebendiese Schwankungen der motorischen Aktivität, dargestellt durch Δ SMA, waren während der Migräne signifikant höher als an migrärefreien Tagen ($z = -3,845$; $p = 0,000$) (s. Abbildung 28). Werden die über eine Migräneattacke definierten Blöcke betrachtet, war Δ SMA während der Migräne signifikant niedriger als für PRÄ-MIG ($z = -3,248$, $p = 0,001$) und MIG-POST ($z = -3,472$; $p = 0,001$).

Eine präzise Auflistung der Werte für SMA, Δ SMA und die statistische Analyse findet sich in Tabelle C3 respektive Tabelle C4.

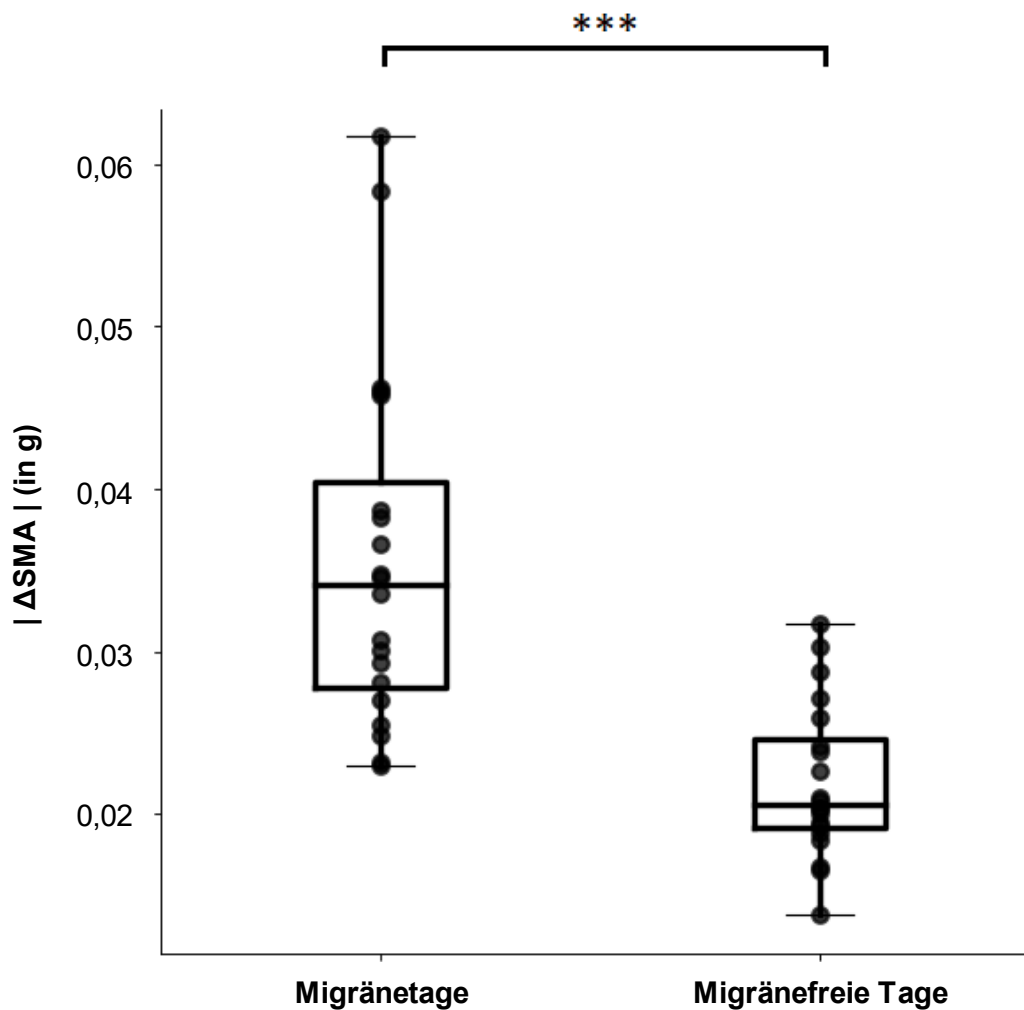


Abbildung 28: Δ SMA an Migränetagen und migrärefreien Tagen

Die Schwankungen der motorischen Aktivität, Δ SMA, waren an Migränetagen signifikant höher als an migrärefreien Tagen (über das Patientenkollektiv gemittelt).

4 DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Studie verfolgte den Ansatz, das autonome Nervensystem über mehrere Migräneattacken hinweg zu quantifizieren und darauf basierend einen Migränezyklus zu identifizieren. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob sich aus den erhobenen Daten die Prädiktion einer anstehenden Migräneattacke ermöglichen lässt. Nach kontinuierlicher Vitalparameteraufzeichnung lagen Ergebnisse von 20 Patienten im Alter von 19 bis 35 Jahren vor, die entsprechend den IHS-Kriterien eine episodische Migräne aufwiesen.

In der durchgeführten Herzratenvariabilitätsanalyse wurde das Augenmerk auf den Parameter SDNN und dessen Änderung (Δ SDNN) gelegt. Während SDNN eine Aussage über die Aktivierung von Sympathikus oder Parasympathikus gab, beschränkte sich Δ SDNN auf das Vorhandensein von Verschiebungen im autonomen Nervensystem (ohne Angabe einer Richtung). Für den Parameter SDNN ergaben sich weder gemittelt über das Patientenkollektiv noch innerhalb der Individuen signifikante, gar zyklische Verschiebungen im Kontext einer Migräneattacke. Anders verhielt es sich für Δ SDNN: Dieses präsentierte sich während der Migräne signifikant höher als an migränefreien Tagen sowie es auch in den Blöcken über eine Migräneattacke hinweg signifikant verschieden war. In der ergänzenden Aktivitätsmessung durch Accelerometrie wurden der Parameter SMA und dessen Änderung (Δ SMA) betrachtet. SMA zeigte für Migräne und migränefreie Zeiträume statistisch nicht-signifikante Ergebnisse, wohingegen Δ SMA während der Migräne signifikant höher war als an migränefreien Tagen.

4.2 Methodenkritik

Diverse Quellen thematisieren die vielschichtigen Einflussfaktoren auf das autonome Nervensystem und die HRV, welche bei Nicht-Beachtung das Risiko einer Ergebnisverzerrung implizieren. Vor diesem Hintergrund sind zunächst die Methoden (Patientenkollektiv, Messmethodik und Longitudinalität) zu diskutieren.

4.2.1 Patientenkollektiv

Die Rekrutierung der Patienten fungierte als wichtiger Arbeitsschritt, um die Repräsentativität des Kollektivs zu gewährleisten.

4.2.1.1 Demografische Zusammensetzung des Kollektivs

Bezugnehmend auf das Alter wartete das in die Auswertung eingehende Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 24 Jahren auf (s. Abschnitt 3.1.1). Dabei schien die Dispersion des Alters von Relevanz, da in der Literatur der Einfluss des Alters auf das autonome Nervensystem hervorgehoben wird. Basierend auf Herzratenvariabilitätsanalysen wird eine geschlechtsunabhängige, nicht-lineare Reduktion der parasympathischen Aktivität mit zunehmendem Alter angenommen (Abhishekh et al., 2013; Agelink et al., 2001; Barantke et al., 2008; Tsuji et al., 1996; Umetani et al., 1998). Dies gilt als Korrelat des abnehmenden respiratorischen Einflusses auf die Herzfrequenz (De Meersman, 1993; O'Brien et al., 1986; Shannon et al., 1987). Werden unter diesem Gesichtspunkt die Altersverteilung im Patientenkollektiv und dahin gehend die die Dispersion wiedergebenden Maßzahlen betrachtet, waren diese mit $SD_2 = 3,3$ J. und $R_2 = 16$ J. gering. Gemäß Koenig et al. (2016) wurde das Alter bei Studiendurchführung demnach als Kovariable beachtet.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung manifestierte sich die Bevorzugung weiblicher Patienten durch ein Verhältnis von 3:1 (s. Abschnitt 3.1.1), was der höheren Prävalenz der Migräne in der weiblichen Bevölkerung geschuldet ist (s. Abschnitt 1.1.1). Allerdings wird in der Literatur eine Divergenz der HRV zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht artikuliert. Diese Divergenz minimiert sich mit zunehmendem Alter, bis sich mit etwa 50 Jahren eine Äquivalenz der Maße einstellt (Kuo et al., 1999; Umetani et al., 1998). In Abhängigkeit der Studienmethodik wird für das weibliche Geschlecht entweder ein verminderter parasympathischer Grundtonus (Umetani et al., 1998), auch interpretiert als Sympathikotonie (Sammito et al., 2014), oder eine Parasympathikotonie angenommen (Abhishekh et al., 2013; Agelink et al., 2001; Barantke et al., 2008; Fagard et al., 1999; Kuo et al., 1999; Sookan und McKune, 2012). Aufgrund der niedrigen Fallzahl der männlichen Patienten erfolgte die vorliegende Auswertung entgegen der Empfehlung von Koenig et al. (2016) nicht geschlechtsspezifisch; darin gründende konfundierende Effekte wurden demnach nicht eliminiert.

4.2.1.2 Zusammensetzung des Kollektivs hinsichtlich der Gesundheit

Im Folgenden werden gesundheitliche Faktoren unter den potentiellen Modulatoren von HRV und autonomem Nervensystem subsumiert.

Vorerkrankungen einschließlich Adipositas

Insbesondere Erkrankungen, die das Herz-Kreislaufsystem oder den Stoffwechsel (beispielsweise Hypertension oder Diabetes mellitus) betreffen, werden in der Literatur mit einer autonomen Dysbalance assoziiert (Sammito et al., 2014; Shaffer et al., 2014). Da

eine Fehlklassifikation als gesund trotz vorliegender Grunderkrankungen diskrepante HRV-Parameter begünstigt (Nunan et al., 2010), wurde dies bei Studienplanung zu verhindern versucht: Demnach galten relevante Vorerkrankungen und Dauermedikation – insbesondere solche mit Einfluss auf das autonome Nervensystem – als Ausschlusskriterium. Zudem wurde das Risiko einer beeinflussenden Grunderkrankung durch die körperliche Untersuchung und Erhebung des EQ-5D-3L in Visite (1) vermindert.

In der Literatur gesondert dargelegt wird Adipositas (Fagard et al., 1999; Felber Dietrich et al., 2006; Laederach-Hofmann et al., 2000; Yi et al., 2013). Die aufgrund erhöhter Katecholaminspiegel vermutete sympathische Überstimulation (Peterson et al., 1988) war mittels HRV bisweilen nicht nachzuweisen (Laederach-Hofmann et al., 2000). In Visite (1) wurden Körpergröße und -gewicht zwar erhoben, aufgrund der unzureichenden Studienlage wurde Adipositas aber nicht als Ausschlusskriterium erachtet.

Psychische Gesundheit

Hinsichtlich der psychischen Gesundheit wird für etwaige psychiatrische Erkrankungen ein Zusammenhang zur HRV und dem autonomen Nervensystem postuliert (Sammito et al., 2014; Vieluf et al., 2019). Da Angst und Depression gleichermaßen als Einflussfaktor der HRV und Komorbidität einer Migräne angeführt werden (Breslau et al., 2003; Lampl et al., 2016), erschien die Anwendung der HADS mit den beiden Subskalen HADS-A und HADS-D als belangvoll. In Visite (1) boten vier Patienten einen Score oberhalb des Cut-off-Wertes und damit außerhalb des Normbereiches. Inwiefern diese vier Scores als pathologisch zu werten waren, wurde nicht weiterverfolgt und die Patienten verblieben in der Kohorte. Davon abgesehen fiel das Screening unauffällig aus.

Körperliche Fitness

Zudem wird in der Literatur der Einfluss des individuellen Trainingszustandes betont (Umetani et al., 1998; Vieluf et al., 2019). So kann bei einem sportlichen Patienten infolge eines auf die individuelle Leistungsfähigkeit abgestimmten Trainings von vornherein eine Parasympathikotonie mit erhöhter HRV bestehen (Aubert et al., 2003; Goldsmith et al., 1992; Hottenrott et al., 2006; Perini und Veicsteinas, 2003; Sacknoff et al., 1994). Beachtung fand der Trainingszustand vorliegend aber nicht.

Abschnitt 4.2.1 zum Patientenkollektiv zusammenfassend, wurden vor dem Hintergrund der Modulation des autonomen Nervensystems und der HRV gute Ansätze zur Vermeidung konfundierender Faktoren verfolgt. Eine gänzliche Elimination dieser Faktoren scheint fraglich: Zum einen ist diese aufgrund der Vielschichtigkeit der Faktoren kaum zu erreichen; zum anderen ist es durchaus von Interesse, ob unabhängig von solchen individuell variierenden Faktoren ein Migränezyklus der autonomen Aktivität und darauf basierend ein Biomarker zu finden ist.

4.2.2 Empatica E4

Als wesentlicher Bestandteil der Methoden ist das Empatica E4 zu beurteilen. Dieses war als Wearable für die Datenaufzeichnung und die Qualität der zu berechnenden Parameter verantwortlich.

4.2.2.1 Handhabbarkeit des Armbandes

Rein aus praktischen Gründen schien das peripher getragene Empatica E4 für die Durchführung einer longitudinalen Studie benutzerfreundlicher als elektrokardiographische Aufzeichnungsmethoden (Bánhalmi et al., 2018). Dies schlug sich in der Patientenevaluation in Visite (2) nieder, da 95,0 % der Patienten das Empatica E4 als benutzerfreundlich einschätzten und 85,0 % mindestens etwas Zufriedenheit zeigten (s. Abschnitt 3.2). Die dennoch geäußerten Kritikpunkte bezogen sich auf Probleme beim Tragen und bei der Handhabung. Zudem stellt sich die Frage der Alltagstauglichkeit: Für eine fundierte Aussage über die Migräne-assoziierte autonome Regulation waren die Parameter $(\Delta)SDNN$ und $(\Delta)SMA$ aus den Rohdaten zu berechnen und erst mit Verzug zugänglich. Um solche Daten langfristig, etwa als Biomarker, im Patientenalltag nutzen und die Therapie in Phasenabhängigkeit des Migränezyklus steuern zu können, erweist sich die zeitnahe Aufbereitung als unabdingbar.

4.2.2.2 Qualität der Datenaufzeichnung

Die PPG betreffend, kombiniert der Sensor des Empatica E4 rote und grüne Leuchtdioden (s. Abschnitt 2.4.3.2). Im Vergleich zu infraroten Sensoren messe grünes Licht, das bei niedrigerer Wellenlänge eine geringere Penetrationstiefe im Gewebe aufweist und dadurch weniger Einflüssen ausgesetzt ist, mit höherer Präzision (Lee et al., 2013; Maeda et al., 2008). Analog zu Siirtola et al. (2018) fiel bei der Präprozessierung jedoch die stark differierende Qualität der durch das Empatica E4 akquirierten Datensätze auf. Dem EKG gegenübergestellt, lässt sich dies durch allgemeine Begrenzungen der PPG erklären: Abgesehen davon, dass die PPG eine lokale Messung ist (Sun und Thakor, 2016) und somit beeinflusst wird von lokalen Gegebenheiten (Cui et al., 1990; Maeda et al., 2008, 2011a, 2011b), spielen die Intensität des Hautkontaktes, der für ein gutes PPG-Signal verantwortlich ist (s. Abschnitt 2.4.3.2), und die Empfindlichkeit gegenüber motorischer Aktivität und Erschütterung eine Rolle (Maeda et al., 2011a; Schäfer und Vagedes, 2013; Siirtola et al., 2018; Sun und Thakor, 2016). Vorliegend waren demnach Phasen geringer motorischer Aktivität bei flacher, fester Auflage des Sensors auf der Haut die Grundvoraussetzung für die Parametrisierung der HRV mittels PPG.

Ergänzend wurde das 3-Achsen-Accelerometer des Empatica E4 genutzt. Zur Verfügung stand damit eine Möglichkeit, das alltägliche Bewegungsmuster einschließlich Schlaf kontinuierlich zu erfassen, ohne allein auf die Dokumentation durch Tagebücher angewiesen zu sein (Godfrey et al., 2008; Haghayegh et al., 2019). Validität und Reliabilität der Accelerometrie werden dabei in Abhängigkeit von Alter und Position des Accelerometers am Körper gesehen (Del Din et al., 2016). Vor allem für das Alter von 20 bis 40 Jahren – hier ist das Patientenkollektiv einzuordnen – sind valide Resultate anzunehmen (ebd.). Die Position des Accelerometers am Handgelenk betreffend, konnten Gestikulation und Gehgeschwindigkeit hingegen zu Irregularitäten bei der Bewegungsklassifikation führen (Cleland et al., 2013; Evenson et al., 2015; Valkenet und Veenhof, 2019).

Abschnitt 4.2.2 zum Empatica E4 zusammenfassend, wies dieses trotz einiger Stärken auch deutliche Unzulänglichkeiten auf. Für das langfristige Ziel einer Therapiesteuerung der Migräne scheint eine verbesserte Sensorik wünschenswert.

4.2.3 Longitudinaler Studienablauf zur Analyse eines Migränezyklus

4.2.3.1 24/7-Monitoring

Die kontinuierliche Vitalparameteraufzeichnung über im Mittel vier Wochen erlaubte eine systematische Quantifizierung des autonomen Nervensystems, um in diesem Migräneassoziierte zyklische Abläufe zu erfassen. Anstelle einer punktuellen Betrachtung wurden Zeitfenster vor, während und nach einer Migräneattacke sowie Zeitfenster ohne Migräneattacke definiert und hinsichtlich des Parameters SDNN verglichen. Dies geschah durch Bildung eines Gruppenmittelwertes wie auch innerhalb der Individuen, da bei den meisten Patienten mindestens zwei Migräneattacken registriert wurden. Demnach wurde die in der Literatur gestellte Forderung nach einem longitudinalen Studiendesign erfüllt (Rauschel et al., 2015; Stankewitz et al., 2011).

Jedoch blieben Vorkehrungen zur Standardisierung des Beobachtungszeitraumes aus. So lagen den Patienten keine Vorgaben für ihren Alltag vor; vielmehr waren sie frei in ihren Aktivitäten und der Exposition gegenüber verschiedenen Reizen. Einerseits gewährleistete dies eine reale Alltagsbelastung. Andererseits wirken im Alltag normalerweise vielschichtige Einflüsse auf das autonome Nervensystem und damit die HRV. Beispielfhaft wird in der Literatur der Einfluss folgender Alltagsfaktoren thematisiert:

- Lärm, Temperatur, Rauchen, Alkohol- und Koffeinkonsum (Sammito et al., 2014),
- zirkadiane Rhythmik (Otsuka et al., 1997; Shaffer et al., 2014),
- akuter psychischer Stress (Dishman et al., 2000; Huang et al., 2013; Smeets, 2010),

- Sport (Aubert et al., 2003; Bernardi und Piepoli, 2001; Hottenrott et al., 2006; Iellamo, 2001; Malik et al., 1996; Vieluf et al., 2019).

Konfundierende Alltagsfaktoren waren bei vorliegendem Studiendesign wahrscheinlich, ohne dass sie später zu rekonstruieren waren. Da solche Faktoren aber den normalen Alltag ausmachen, sollten sie ohne Einfluss auf den primären Migränezyklus sein.

4.2.3.2 Dokumentation der Migräneattacken

Zur Auflistung der während des Beobachtungszeitraumes aufgetretenen Migräneattacken wurde ein Kopfschmerztagebuch geführt. Prinzipiell sind die durch das Kopfschmerztagebuch eruierten Informationen als präzise zu werten (Nappi et al., 2006; Niere und Jerak, 2004), da das Risiko eines Recall Bias aufgrund des prospektiven Charakters minimiert wird (Nappi et al., 2006). Für Diagnosestellung und Therapiemonitoring hat sich das Führen eines Kopfschmerztagebuches daher als Goldstandard bewährt (Nappi et al., 2006; Niere und Jerak, 2004). Hinsichtlich der vorliegenden Studie ist jedoch fraglich, mit welcher Präzision der Zeitrahmen und die Klinik einer Migräneattacke tatsächlich anzugeben sind. Oftmals beschreiben Patienten eine schrittweise zu- oder abnehmende Intensität des Schmerzes, dem über Stunden bis Tage ein generelles Unwohlsein vorausgehen oder folgen kann (s. Abschnitt 1.1.2.1). Für die konkrete Fixierung von Start- und Endzeitpunkt der Migräneattacke existiert bisher kein validiertes Kriterium, weshalb dies der subjektiven Wahrnehmung der Patienten obliegt. Dadurch konnten die Zeitfenster, welche auf Basis des Kopfschmerztagebuches für die Berechnung von $(\Delta)SDNN$ und $(\Delta)SMA$ festgesetzt wurden, trotz aller Systematik in ihren Relationen differieren. Ebenso erfolgt die Beschreibung der Schmerzcharakteristik und Begleitsymptomatik durch die subjektive Einschätzung der Patienten. Dies erschwert die Differenzierung zwischen Migräne und Spannungskopfschmerz, zumal innerhalb eines Individuums beide Entitäten existieren und möglicherweise nur graduell differenziert werden können (IHS, 2018; Ligthart et al., 2019) und eine milde oder frühzeitig therapierte Migräneattacke ohne Aura nicht alle klinischen Charakteristika aufweisen muss (IHS, 2018).

Die Problematik subjektiver Patientendokumentation fand sich ebenso bei einer Studie, welche mithilfe des Empatica E4 die frühzeitige Detektion von Migräneattacken angestrebt hatte, und wurde mitverantwortlich für die Streuung der Ergebnisse genannt (Siirtola et al., 2018). Für derartige Zielsetzungen ist deshalb eine Überarbeitung der Patientendokumentation oder der Einsatz eines elektronischen diarys zu erwägen.

4.3 Ergebniskritik

4.3.1 Autonome Aktivität im Kontext einer Migräneattacke

Der Parameter SDNN zeigte – in einem präiktalen, iktalen, postiktalen und migränefreien Zeitfenster betrachtet und über das Patientenkollektiv gemittelt – keine statistische Signifikanz. Demnach war bei gegebenem Studiendesign kein für das Kollektiv geltender und durch SDNN darzustellender Migränezyklus im autonomen Nervensystem nachzuziehen. Dies widersprach der anfangs formulierten Fragestellung (s. Abschnitt 1.4) und erwies sich gerade vor dem Hintergrund des klinischen Bildes (s. Abschnitt 1.1.2) und der bisherigen Ansätze zur Pathogenese (s. Abschnitt 1.1.3.2) als ernüchternd. Nochmalig zu prüfen war daher, ob die nicht-signifikanten Ergebnisse als Folge der Studienmethodik zu werten waren oder ob pathophysiologisch überhaupt von einer konsistenten Regulation im Sinne eines Migränezyklus auszugehen ist. Einbezogen wurden hierzu die Resultate bisheriger Studien, die autonome Homöostase im Individuum sowie Δ SDNN zur Darstellung der Stabilität im autonomen Nervensystem.

4.3.1.1 Bisherige Studienergebnisse

Bereits mehrfach wurde für Migränepatienten die autonome Aktivität quantifiziert. Dies geschah nicht-invasiv durch autonome Funktionstests wie das Valsalva-Manöver, die Kipptischuntersuchung, die Tiefatmung (jeweils mit Blutdruck- und Herzfrequenzbestimmung) und/oder eine Herzratenvariabilitätsanalyse (Miglis, 2018). Die entsprechenden Messungen erfolgten zumeist punktuell und zudem oft in einem interiktalen Zeitfenster (ebd.). Ein 24/7-Monitoring fand sich hingegen nur ausnahmsweise, etwa bei Pagán et al. (2015) und Siirtola et al. (2018), welche mit dem Ziel der Migräneprädiktion eine kontinuierliche Vitalparameteraufzeichnung, jedoch keine Quantifizierung der autonomen Aktivität durchführten.

Werden die Resultate der bisherigen Studien betrachtet, zeigt sich ein heterogenes, kontroverses Bild: Hinsichtlich der parasympathischen Aktivität ergab sich für interiktale Zeitpunkte je nach Studie eine normale Funktion mit der Tendenz zu einer Hypofunktion (Rauschel et al., 2015; Thomsen et al., 1995), eine statistisch gesicherte Hypofunktion (Gass und Glaros, 2013; Koenig et al., 2016) oder eine zu diskutierende Hyperfunktion (Eren et al., 2018). Auch für das sympathische Nervensystem reichen die bisherigen Resultate von einer Hypofunktion (Pogacnik et al., 1993), über eine Normalfunktion (Havanka-Kanniainen, 1986; Thomsen et al., 1995) hin zu einer Hyperfunktion (Matei et al., 2015; Rauschel et al., 2015). In ihrem Review präziserte Miglis (2018), dass die sympathische Funktion interiktal meist vermindert, iktal jedoch erhöht sei.

Die bisherigen Studien zur autonomen Funktionsdiagnostik in Migränepatienten erschweren die Deutung der vorliegenden Ergebnisse: Zum einen war die (punktuelle) Messmethodik der meisten Studien nicht dazu geeignet, einen Migränezyklus zu eruieren; eine Vergleichsstudie mit Darstellung eines Migränezyklus, beispielsweise durch HRV-Parameter, fehlt. Zum anderen konnte selbst für die bisher in Studien untersuchten Zeitpunkte keine eindeutige Aussage über die autonome Aktivität getroffen werden.

4.3.1.2 Autonome Aktivität im Individuum

Das Individuum betreffend, wurde die Richtung der autonomen Verschiebung während der einzelnen Migräneattacken registriert. Zunächst bestärkte allein das Vorhandensein solcher Migräne-assoziierten Verschiebungen die Grundannahme, dass eine autonome Dysbalance an der Genese einer Migräneattacke beteiligt ist oder ein gemeinsames pathophysiologisches Korrelat existiert (Peroutka, 2004; Shechter et al., 2002). Zu missen war jedoch ein konsistentes Muster jener Verschiebungen, welches innerhalb der Patienten uniform für die registrierten Migräneattacken zu beobachten war. Vielmehr verschob sich der Parameter SDNN aber in unterschiedliche Richtungen. Dies bezeugte, dass in demselben Patienten sowohl Migräneattacken mit einer vorwiegend sympathischen Aktivierung als auch Migräneattacken mit einer vorwiegend parasympathischen Aktivierung vorkommen und die Begleitsymptome einer Migräneattacke, ebendieser autonomen Regulation entsprechend, variieren können. Die inkonsistente Regulation der autonomen Aktivität scheint somit die oft beschriebene Vielfalt des klinischen Bildes einer Migräne widerzuspiegeln.

Außerdem erklären die inkonsistenten intraindividuellen Veränderungen von SDNN die nicht-signifikanten Ergebnisse von SDNN auf Ebene des Patientenkollektivs wie auch die heterogenen, kontroversen Ergebnisse vorheriger Studien. Wenn innerhalb eines Individuums keine uniform erfolgende Migräne-assoziierte Verschiebung von SDNN nachzuvollziehen ist, kann auf Ebene des Patientenkollektivs kein Migränezyklus, der mittels SDNN darzulegen ist, existieren. Auch dürfen die Resultate vorheriger Studien als folgerichtig erachtet werden: Deren Heterogenität resultiert daraus, dass die jeweils postulierte autonome Aktivität für ein bestimmtes Patientenkollektiv und bestimmte Migräneattacken (oder das zugehörige interiktale Zeitfenster) ermittelt wurden. So war für die Patientenkollektive und Messzeitpunkte mancher Studien eine vorwiegend sympathische Aktivierung, für die Patientenkollektive und Messzeitpunkte anderer Studien hingegen eine parasympathische Aktivierung festzustellen, sofern sich die Veränderungen über das Kollektiv nicht herausmittelten. Auf eine allgemeingültige Regulation der autonomen Aktivität war aus diesen Studien aber nicht zu schließen.

4.3.1.3 Δ SDNN zur Darstellung der Stabilität des autonomen Nervensystems

Da sich der Parameter SDNN in der intraindividuellen Analyse der autonomen Aktivität in unterschiedliche Richtungen verschob, erschien die Betrachtung von Δ SDNN plausibel. Ebendieses Δ SDNN stellte die Absolutbeträge der stattfindenden Änderungen dar, ohne deren Richtung und damit die Frage einer sympathischen oder parasympathischen Aktivierung zu forcieren. Ein hohes Δ SDNN implizierte dabei eine große Änderung des Parameters SDNN, was als Instabilität im autonomen Nervensystem gedeutet wurde.

Für Δ SDNN ergaben sich – berechnet für die Blöcke PRÄ, PRÄ-MIG, MIG, MIG-POST, FREI und gemittelt über das Patientenkollektiv – signifikante Unterschiede. Deutlich zeigte sich Δ SDNN als Indiz für eine autonome Instabilität direkt vor dem Kopfschmerz (Prämigräneblock (PRÄ)). Zu Beginn der Kopfschmerzphase einer Migräneattacke fiel Δ SDNN sodann signifikant ab: Das autonome Nervensystem schien während der Migräneattacke wieder an Stabilität zu gewinnen, was auf einem von den migränefreien Tagen signifikant verschiedenen Niveau geschah. Dies erinnert an das Verhalten der *Contingent Negative Variation* (CNV) (Kropp und Gerber, 1998). Das wiederum hohe Δ SDNN im Postmigräneblock (MIG-POST) reflektierte eine erneute Instabilität und implizierte damit möglicherweise die Rückkehr zu einem homöostatischen Zustand. Interessanterweise wurde genau solch ein Verhalten auch für die Habituation von sensorischen Reizen gezeigt (Demarquay et al., 2013).

Bezogen auf Δ SDNN und den Verlauf der (In)Stabilität im autonomen Nervensystem tut sich demnach ein Migränezyklus auf. Inwiefern diese Instabilitäten als (Mit-)Ursache oder Konsequenz einer Migräneattacke einzuordnen sind und inwiefern auch das analog veränderte Δ SMA eine Rolle spielt, ist an dieser Stelle nicht zu klären. Wird statt Ursache oder Konsequenz vielmehr ein gemeinsames pathophysiologisches Korrelat zwischen autonomer Instabilität und Migräne erwogen, wäre eine verschiedenartige Interaktion kortikaler und subkortikaler Strukturen denkbar, welche eine differierende Modulation des autonomen Nervensystems, des Symptom- und Schmerzlevels bedingt (Avnon et al., 2003; Young et al., 2001). An dieser Stelle empfiehlt sich der Vergleich mit Studien, welche mittels funktioneller Bildgebung die physiologischen Veränderungen einer Migräne untersuchen (Miglis, 2018). Über Studien mit punktuell angefertigter Bildgebung hinausgehend, nutzten Schulte und May (2016) die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) zur Dokumentation der Migräne-spezifischen Gehirnaktivierungen im Rahmen einer longitudinalen Studie. Es zeigte sich, dass 24 Stunden vor Beginn einer Migräneattacke eine erhöhte Aktivität des Hypothalamus mit starker funktioneller Kopplung zum Ncl. spinalis N. trigemini vorliegt. Hingegen ist iktal die Wechselwirkung zwischen Hypothalamus und dem dorsalen rostralen Pons (Locus coeruleus und dorsalem Raphe-Kern), dem vormals bezeichneten Migränegenerator (Weiller et al., 1995), aus-

geprägt. Schulte und May (2016) folgerten daraus, dass der Hypothalamus als wahrer Auslöser von Migräneattacken fungiert und die funktionelle Kopplung mit Hirnstammarealen die verschiedenen klinischen Phasen antreibt. Die funktionelle Kopplung mit dem Ncl. spinalis N. trigemini in der Prämigränephase erscheint vor dem Hintergrund der Pathogenese und der trigemino-vaskulären Aktivierung plausibel (s. Abschnitt 1.1.3.2) (Schulte und May, 2016). Darüber hinaus werden der Hypothalamus und Kerngebiete im Hirnstamm (beispielsweise die Raphe-Kerne) mit dem zentralen autonomen Netzwerk in Verbindung gebracht (s. Abschnitt 1.2.1). So befinden sich im Hypothalamus verschiedene Kerngebiete, welche präganglionäre sympathische und parasympathische Neurone kontrollieren (Benarroch, 1993; Jänig, 2005, S. 452 ff.). Daher ist nicht auszuschließen, dass der Hypothalamus als Migränegenerator (Schulte und May, 2016) und dessen Interaktionen die durch Δ SDNN abgebildeten Instabilitäten im autonomen Nervensystem (mit-)verursachen und überdies dafür verantwortlich sind, ob eine Migräneattacke mit einer sympathischen oder parasympathischen Aktivierung einhergeht (s. Abschnitt 4.3.1.2). Dennoch bleiben viele pathophysiologische Fragen in der Bildgebung (aktivierende oder hemmende Wechselwirkung, Richtung der Wechselwirkung) (Denuelle et al., 2007) und damit die exakte Deutung der vorliegenden Resultate ungeklärt.

4.3.1.4 Etablierung eines Biomarkers

Über die pathophysiologischen Überlegungen hinausgehend, erweist sich Δ SDNN hinsichtlich der intendierten Therapieoptimierung als interessant: So könnte der signifikante Anstieg von Δ SDNN in den Stunden vor Beginn einer Migräneattacke die Möglichkeit eines Biomarkers bieten, mit dessen Hilfe Migräneattacken frühzeitig zu erkennen und entsprechende Therapiemaßnahmen einzuleiten sind.

Die Idee der Migräneprädiktion ist nicht neu: So wurde bereits erwogen, eine Migräneattacke anhand der Trigger (Houle et al., 2012) oder Prodromalsyndrome (Luciani et al., 2000) vorherzusagen und den Zeitpunkt der Medikation darauf abzustimmen (ebd.). Weniger subjektiv und damit spezifischer (Pagán et al., 2015) waren EEG-basierte Versuche (Cao et al., 2015; Kropp und Gerber, 1998) oder Modelle auf Basis hämodynamischer Variablen (Pagán et al., 2015). Das von Pagán et al. (2015) geprüfte Modell erkannte Migräneattacken im Mittel 47 Minuten vor deren Beginn, erwies sich jedoch als patientenabhängig und nicht generalisierbar, da sich die autonome Regulation von Patient zu Patient und innerhalb eines solchen von Attacke zu Attacke unterscheidet. Dahin gehend bietet Δ SDNN den Vorteil, dass die konkrete autonome Regulation (sympathische oder parasympathische Aktivierung) unbeachtet bleibt und die dargestellten Instabilitäten patientenübergreifend vorkommen. Weiterhin hat die Robustheit der Vitalparameteraufzeichnung und der registrierten Daten einen hohen Einfluss auf die Präzision

der Migräneprädiktion (ebd.). Diese hat bei gleichzeitiger Alltagstauglichkeit vorzuliegen. Die Tatsache, dass Δ SDNN in der vorliegenden Studie unter realer Alltagsbelastung herauszuarbeiten war, scheint dabei vielversprechend.

4.3.2 Motorische Aktivität im Kontext einer Migräneattacke

Wurde zusätzlich zur HRV die motorische Aktivität im Kontext einer Migräneattacke evaluiert, war für die zugehörigen, gemittelten SMA-Daten keine statistische Signifikanz zu vermerken. Insbesondere ergab der Vergleich von SMA für Migräne und migränefreie Tage keinen signifikanten Unterschied im Bewegungsmaß, obschon für eine Migräneattacke charakteristisch eine Schmerzverstärkung bei Aktivität und daher ein Ruhebedürfnis (s. Abschnitt 1.1.2.1) beschrieben werden. Es empfahl sich deshalb der Vergleich mit dem MIDAS und die Konkretisierung der körperlichen Aktivität mithilfe von Δ SMA.

4.3.2.1 MIDAS im Kontext von SMA

Durch den MIDAS-Score wurde – trotz attribuerter Reliabilität und Validität (Stewart et al., 1999a) – eine weitaus höhere Beeinträchtigung suggeriert, als die reine Betrachtung der SMA-Daten hätte vermuten lassen. So ergab der MIDAS-Score in Visite (2) für die den Beobachtungszeitraum inkludierenden drei Monate eine mittlere Beeinträchtigung von 13,2 Tagen, was einem Grad III und damit einer mittelgradigen Beeinträchtigung durch die Migräne entspricht (Lipton et al., 2001).

Auf die Limitationen des MIDAS fokussierend, birgt der retrospektive Charakter das Risiko eines Recall Bias (Lipton et al., 2001; Raggi et al., 2018; Stewart et al., 1999a). Zwar sei auch nach einem längeren Zeitraum ein korrektes Abrufen der Erinnerungen möglich. Jedoch können Persönlichkeitsfaktoren und Affektauslenkungen die Akkuratessse des Abgerufenen beeinflussen (Bäbel, 2015; Hunter et al., 1979), was Stewart et al. (2000) für Migränepatienten aufgrund der möglichen komorbiden psychischen Faktoren als relevant erachteten. Darüber hinaus sind Fehlschätzungen des MIDAS-Scores aufgrund der Fragestellungen zu Fehltagen und reduzierter Leistungsfähigkeit (mehr als 50 %) nicht auszuschließen. Durch die Segmentierung in drei Teilbereiche (Beruf, Hausarbeit, Freizeit) kann ein einziger Migränetag mehrfach zum MIDAS-Score beitragen (Lipton et al., 2001; Stewart et al., 1999b), zumal jeder Teilbereich mit dem gleichen Gewicht bemessen wird wie ein vollständiger Fehltag (Stewart et al., 1999b). Ausgleichend bleiben Tage mit einer unerheblichen Reduktion der Leistungsfähigkeit gänzlich unberücksichtigt (Lipton et al., 2001; Stewart et al., 1999b). Dabei unterliegt die Bewertung, in

welchem Ausmaß eine Reduktion der Leistungsfähigkeit auftritt, ohnehin subjektiven Kriterien.

Durch den Vergleich von MIDAS-Score und MIDAS-A verdichtete sich für beide Visiten der Verdacht einer Überschätzung des MIDAS-Scores (s. Abschnitt 3.1.2.3). Vor diesem Hintergrund ist zu explorieren, inwiefern der MIDAS als psychometrischer Test die durch Migräne bedingte Beeinträchtigung akkurat widerspiegelt beziehungsweise um welche Aspekte er dafür zu erweitern ist (Stewart et al., 2003). Einen Hinweis hierfür bot Δ SMA.

4.3.2.2 Δ SMA zur Darstellung von Schwankungen der motorischen Aktivität

Δ SMA bildete die Änderungen der motorischen Aktivität ab: Deutlich trat Δ SMA im Block PRÄ-MIG hervor, weshalb von einem ausgeprägten Unterschied zwischen der motorischen Aktivität in der Prämigränephase und der motorischen Aktivität während der Migräneattacke auszugehen war. Mit Beginn der Kopfschmerzphase der Migräneattacke sank Δ SMA ab: Die motorische Aktivität unterlag weniger Schwankungen, stabilisierte sich dabei aber auf einem signifikant anderen Niveau als an migränefreien Tagen. Im Postmigräneblock (MIG-POST) stieg Δ SMA nochmals an; es manifestierte sich damit eine wiederum merkliche Änderung der motorischen Aktivität, bis sich das alltägliche, für migränefreie Tage bekannte Bewegungsmuster einstellte.

Nachdem die motorische Aktivität bisweilen in ihrer Rolle als ursächlicher oder präventiver Faktor einer Migräne beleuchtet (Amin et al., 2018), ihr Maß während einer Migräneattacke jedoch kaum objektiviert wurde, ist zu postulieren: Entscheidend ist nicht das konkrete Maß an Bewegung während einer Migräneattacke. Vielmehr zählt, dass sich die Patienten – bereits in den Stunden vor der Kopfschmerzphase einer Migräneattacke beginnend – anders verhalten als an migränefreien Tagen und auch über eine Migräneattacke hinweg Schwankungen der motorischen Aktivität vorliegen. Beeinflusst wird dies womöglich durch das variable klinische Bild einer Migräneattacke, welches ein unterschiedliches Maß an funktioneller Einschränkung mit sich bringt. Dabei können einige Patienten eine ikтал reduzierte Mobilität zeigen, wie es Tulen et al. (2000) basierend auf vier am Körper getragenen Accelerometern beschrieb und wie es gemeinhin angenommen wird. Für andere Patienten hingegen sistiert die motorische Aktivität ikтал nicht zwangsläufig; beispielsweise gehen sie dennoch ihrem Arbeitsverhältnis nach (Stewart et al., 1994, 1999b). Δ SMA bietet somit einen Mehrwert bei der Beschreibung der motorischen Aktivität im Kontext einer Migräneattacke, da es den Änderungen des Bewegungsmusters in Abhängigkeit der Phasen einer Migräneattacke gerecht wird, ohne dass sich diese Änderungen dabei herausmitteln.

4.4 Schlussfolgerung

Die Studie zielte im Wesentlichen darauf ab, durch Herzratenvariabilitätsanalyse das autonome Nervensystem im Rahmen einer Migräneattacke zu quantifizieren. Durch die Demonstration eines Migränezyklus sollte ein Beitrag zum pathophysiologischen Verständnis und einer verbesserten Migräneprädiktion und -therapie geleistet werden.

Mithilfe des HRV-Parameters SDNN gelang es zunächst nicht, eine dem Migränezyklus entsprechende Veränderung des autonomen Nervensystems herauszuarbeiten. Hierzu fehlten, gemittelt über das Patientenkollektiv, signifikante Unterschiede zwischen präiktalen, iktalen, postiktalen und migränefreien Zeitfenstern. Innerhalb der Individuen verschob sich der Parameter SDNN für die jeweils registrierten Migräneattacken in unterschiedliche Richtungen. Dies erklärt, warum manche Migräneattacken klinische Symptome einer parasympathischen Aktivierung, andere Migräneattacken hingegen Symptome einer sympathischen Aktivierung aufweisen. Daraufhin wurde die Auswertung um die Änderungen des Parameters SDNN (Δ SDNN) erweitert, indem nur der Absolutwert der Veränderung (ohne Richtung) betrachtet wurde. Es fanden sich signifikante Unterschiede in den über eine Migräneattacke definierten Blöcken und gegenüber migränefreien Tagen, was das Vorhandensein von Migräne-assoziierten Instabilitäten im autonomen Nervensystem statistisch sicherte. Das Ausmaß dieser Instabilitäten unterlag dabei einer zyklischen Charakteristik, wobei der signifikante Anstieg von Δ SDNN in der Prämigränephase die Möglichkeit eines Biomarkers im Rahmen der Migräneprädiktion bieten könnte. In der zusätzlich erfolgten Accelerometrie zeigte sich, dass der Parameter SMA (als einfaches Maß der motorischen Aktivität) die für Migräneattacken geltende Annahme eines generell erhöhten Ruhebedürfnisses mit reduziertem Bewegungsmaß nicht unterstützte. Wichtiger scheint auch hier die Betrachtung der Änderung des Bewegungsumfanges durch die Berechnung von Δ SMA.

Mit Blick auf die Komplexität des autonomen Nervensystems und der kardialen Modulation taten sich bei der vorliegenden Studie einige Limitationen auf, welche aufgrund des Risikos einer Verzerrung die Einordnung der Resultate erschwerten. Vielschichtige Einflussfaktoren waren vor allem bezüglich des Patientenkollektivs und der Konzeption des Beobachtungszeitraumes zu beobachten. Zudem war das Empatica E4 mit Unzulänglichkeiten behaftet. Durch Entwicklungen bezüglich der Sensortechnik (Stichwort Apple-Watch) sind weitere Verbesserungen zu erwarten, sodass die Idee eines Biomarkers und der damit verbundenen Analyse benutzerfreundlich und auch im Alltag umzusetzen sein wird.

4.5 Ausblick

Die pathophysiologischen Prozesse betreffend, wird weiterhin das Ziel verfolgt werden, die Erkenntnisse zur Migräne und zum autonomen Nervensystem zu konkretisieren. Anstelle der alleinigen Herzratenvariabilitätsanalyse ist eine gleichzeitige Betrachtung verschiedener autonom regulierter Parameter zu erwägen (Oken et al., 2015; Vieluf et al., 2019), um die Interaktionen innerhalb des autonomen Nervensystems und der HRV besser zu charakterisieren. Beispielweise läge eine zusätzliche Verknüpfung elektrodermaler und thermoregulatorischer Informationen nahe (Vieluf et al., 2019). Auch eine Kombination von Herzratenvariabilitätsanalyse und funktioneller Bildgebung wäre denkbar.

Darüber hinaus ist die Migräneprophylaxe und -therapie in den Blick zu nehmen: Basierend auf den Resultaten dieser Studie könnte der signifikante Anstieg von Δ SDNN in der Prämigränephase als Biomarker etabliert werden, welcher die Einnahme einer Akutmedikation steuert. Hierzu bedarf es Folgestudien mit qualitativem Studiendesign, welche die Hypothese eines solchen Biomarkers auf diese Fragestellung hin untersuchen. Dabei ist die Patientendokumentation zu präzisieren, damit eine noch bessere Abgrenzung der einzelnen Phasen gelingt und die Prämigränephase mit dem signifikanten Anstieg von Δ SDNN eingehend analysiert werden kann. Abgesehen von der Bestätigung des Vorhandenseins spielt die Qualifizierung eines Biomarkers für den Alltag eine Rolle, wozu entsprechende technische Weiterentwicklungen und eine Implementierung von Algorithmen hin zu einer Echtzeit-Bestimmung von Δ SDNN notwendig sind.

Ferner ist nicht zu vernachlässigen, dass weitere Krankheitsbilder mit autonomen Begleitsymptomen einhergehen. Beispielhaft sind solche bei Patienten mit Clusterkopfschmerz oder Schwindel zu beobachten, weshalb auch für diese Kollektive eine Testung zu überlegen ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- Abhishekh, H. A., Nisarga, P., Kisan, R., Meghana, A., Chandran, S., Raju, T. und Sathyaprabha, T. N. (2013). Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 27(3), 259–264.
- Agelink, M. W., Malessa, R., Baumann, B., Majewski, T., Akila, F., Zeit, T. und Ziegler, D. (2001). Standardized tests of heart rate variability: Normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clinical Autonomic Research*, 11(2), 99–108.
- Allen, J. (2007). Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiological Measurement*, 28(3), 1–39.
- Amin, F. M., Aristeidou, S., Baraldi, C., Czapinska-Ciepiela, E. K., Ariadni, D. D., Di Lenola, D., Fenech, C., Kampouris, K., Karagiorgis, G., Braschinsky, M., Linde, M. und European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). (2018). The association between migraine and physical exercise. *The Journal of Headache and Pain*, 19(1), 83.
- Andress-Rothrock, D., King, W. und Rothrock, J. (2010). An Analysis of Migraine Triggers in a Clinic-Based Population. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 50(8), 1366–1370.
- Aubert, A. E., Seps, B. und Beckers, F. (2003). Heart Rate Variability in Athletes. *Sports Medicine*, 33(12), 889–919.
- Avnon, Y., Nitzan, M., Sprecher, E., Rogowski, Z. und Yarnitsky, D. (2003). Different patterns of parasympathetic activation in uni- and bilateral migraineurs. *Brain*, 126(7), 1660–1670.
- Babel, P. (2015). Memory of pain and affect associated with migraine and non-migraine headaches. *Memory (Hove, England)*, 23(6), 864–875.
- Bánhalmi, A., Borbás, J., Fidrich, M., Bilicki, V., Gingl, Z. und Rudas, L. (2018). Analysis of a Pulse Rate Variability Measurement Using a Smartphone Camera. *Journal of Healthcare Engineering*, 2018.
- Barantke, M., Krauss, T., Ortak, J., Lieb, W., Reppel, M., Burgdorf, C., Pramstaller, P. P., Schunkert, H. und Bonnemeier, H. (2008). Effects of Gender and Aging on Differential Autonomic Responses to Orthostatic Maneuvers. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 19(12), 1296–1303.
- Barlian, A., Park, W., Mallon, J., Rastegar, A. und Pruitt, B. (2009). Review: Semiconductor Piezoresistance for Microsystems. *Proceedings of the IEEE. Institute of Electrical and Electronics Engineers*, 97(3), 513–552.
- Behrends, J. C. (2012). Vegetatives Nervensystem. In Behrends, J. C., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, S., Grissmer, S., Hoth, M., Kurz, A., Leipziger, J., Müller, F., Pedain, C., Rettig, J. Wagner, C. und Wischmayer, E. (Hrsg.). *Physiologie* (2., S. 558–580). Georg Thieme Verlag KG.
- Benarroch, E. E. (2006). Pain-autonomic interactions. *Neurological Sciences*, 27(2), 130–133.
- Bernardi, L. und Piepoli, M. F. (2001). Autonomic nervous system adaptation during physical exercise. *Italian Heart Journal. Supplement: Official Journal of the Italian Federation of Cardiology*, 2(8), 831–839.
- Berntson, G. G., Bigger, J. T., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., ... van der Molen, M. W. (1997). Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 34(6), 623–648.
- Bigger, J., Albrecht, P., Steinman, R., Rolnitzky, L., Fleiss, J. und Cohen, R. (1989). Comparison of time- and frequency domain-based measures of cardiac parasympathetic activity in Holter recordings after myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 64(8), 536–538.

- Bjelland, I., Dahl, A., Haug, T. und Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale An updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research*, 69–77.
- Blau, J. (1984). Migraine pathogenesis: The neural hypothesis reexamined. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 47(5), 437–442.
- Blau, J. (1992). Migraine pathogenesis: theories of pathogenesis. *The Lancet*, 339(8803), 1202–1207.
- Breslau, N., Lipton, R., Stewart, W., Schultz, L. und Welch, K. (2003). Comorbidity of migraine and depression investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*, 60(8), 1308-12.
- Budde, T. (2011). Erkrankungen des autonomen Nervensystems. In Berlit, P. (Hrsg.). *Klinische Neurologie* (3., erw.vollst. überarb. Aufl., S. 1381–1400). Berlin [u. a.]: Springer.
- Buse, D., Manack, A., Serrano, D., Reed, M., Varon, S., Turkel, C. und Lipton, R. (2012). Headache impact of chronic and episodic migraine: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*, 52(1), 3–17.
- Cao, Z.-H., Ko, L.-W., Lai, K.-L., Huang, S.-B., Wang, S.-J. und Lin, C.-T. (2015). Classification of migraine stages based on resting-state EEG power. *International Joint Conference on Neural Networks, Killarney, UK, Volume 4*, 973–980.
- Charles, A. (2018). The pathophysiology of migraine: Implications for clinical management. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 174-182.
- Charles, A. und Brennan, K. C. (2010). The neurobiology of migraine. *Handbook of clinical neurology*, 97, 99–108.
- Chen, P. und Wang, S. (2018). Non-headache symptoms in migraine patients. *F1000Research*, 7, 188.
- Cleland, I., Kikhia, B., Nugent, C., Boytsov, A., Hallberg, J., Synnes, K., McClean, S. und Finlay, D. (2013). Optimal placement of accelerometers for the detection of everyday activities. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 13(7), 9183–9200.
- Cui, W., Ostrander, L. und Lee, B. (1990). In vivo reflectance of blood and tissue as a function of light wavelength. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 37(6), 632–639.
- Cui, Y., Kataoka, Y. und Watanabe, Y. (2014). Role of cortical spreading depression in the pathophysiology of migraine. *Neuroscience Bulletin*, 30(5), 812–822.
- Curfman, D., Chilungu, M., Daroff, R. B., Alshekhlee, A., Chelimsky, G. und Chelimsky, T. C. (2012). Syncopal migraine. *Clinical Autonomic Research*, 22(1), 17–23.
- Davies, B., Gaul, C., Martelletti, P., García-Moncó, J. C. und Brown, S. (2017). Real-life use of onabotulinumtoxinA for symptom relief in patients with chronic migraine: REPOSE study methodology and baseline data. *The Journal of Headache and Pain*, 18(1).
- Deen, M., Correnti, E., Kamm, K., Kelderman, T., Papetti, L., Rubio-Beltrán, E., ... Maassen Van Den Brink, A. (2017). Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. *The Journal of Headache and Pain*, 18(1).
- Del Din, S., Hickey, A., Hurwitz, N., Mathers, J. C., Rochester, L. und Godfrey, A. (2016). Measuring gait with an accelerometer-based wearable: Influence of device location, testing protocol and age. *Physiological Measurement*, 37(10), 1785–1797.
- Demarquay, G., André-Obadia, N., Caclin, A., Morlet, D. und Mauguière, F. (2013). Évaluation électrophysiologique de l'excitabilité corticale dans la migraine [Neurophysiological evaluation of cortical excitability in migraine: a review of the literature]. *Rev Neurol (Paris)*, 169(5), 427-35.

- De Meersman, R. E. (1993). Aging as a Modulator of Respiratory Sinus Arrhythmia. *Journal of Gerontology*, 48(2), B74–B78.
- Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., Chollet, F. und Geraud, G. (2007). Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*, 47, 1418–1426.
- Diener, H. C., Holle-Lee, D., Nägel, S. und Gaul, C. (2020). Neue Antikörper – wann und wie einsetzen? *Deutsches Ärzteblatt*, 117(27–28), 10–16.
- Diener, H. C., Gaul, C. und Kropp, P. (2018). Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, 100.
- DMKG (2021). Migräne-Kalender / Kopfschmerzkalender. Abgerufen 03. Februar 2022, vom Downloadbereich der DMKG Website: https://www.dmkg.de/files/Kopfschmerzkalender_PDF/Kopfschmerzkalender_DEUTSCH_18.3.2021.pdf.
- Drenckhahn, D. und Waschke, J. (Hrsg.) (2008). *Taschenbuch Anatomie* (1.). München: Elsevier GmbH.
- Empatica (Hrsg.) (2016). Utilizing the PPG/BVP signal. Abgerufen 30. April 2018, von der Empatica Support Website: <http://support.empatica.com/hc/en-us/articles/204954639-Utilizing-the-PPG-BVP-signal>.
- Empatica (Hrsg.) (2018a). E4 Get Started Guide—Start acquiring physiological signals. Abgerufen 24. April 2018, von der Empatica Website: <https://www.empatica.com/get-started-e4>.
- Empatica (Hrsg.) (2018b). E4 Wristband_User's Manual. Abgerufen 3. Juli 2019, von der Empatica Website: <https://empatica.app.box.com/v/E4-User-Manual>.
- Empatica (Hrsg.) (2018c). How is the acceleration data formatted in E4 connect? Abgerufen 2. Februar 2019, von der Empatica Support Website: <http://support.empatica.com/hc/en-us/articles/202028739-How-is-the-acceleration-data-formatted-in-E4-connect->.
- Empatica (Hrsg.) (2019). E4 data - IBI expected signal. Abgerufen 27. Juli 2019, von der Empatica Support Website: <http://support.empatica.com/hc/en-us/articles/360030058011-E4-data-IBI-expected-signal>.
- Empatica (Hrsg.) (2020). E4 data - HR.csv explanation. Abgerufen 19. August 2021, von der Empatica Support Website: <https://support.empatica.com/hc/en-us/articles/360029469772-E4-data-HR-csv-explanation>.
- Empatica (Hrsg.) (o. J.). Real-time physiological signals | E4 EDA/GSR sensor. Abgerufen 16. Mai 2018, von der Empatica Website: <https://www.empatica.com/research/e4>
- Edvinsson, L. und Goadsby, P. (1995). Neuropeptides in the Cerebral Circulation: Relevance to Headache. 272–276.
- Eren, O. E., Ruscheweyh, R., Schankin, C., Schöberl, F. und Straube, A. (2018). The cold pressor test in interictal migraine patients - different parasympathetic pupillary response indicates dysbalance of the cranial autonomic nervous system. *Neurology*, 18(41).
- Ernst, G. (2017). Heart-Rate Variability—More than Heart Beats? *Frontiers in Public Health*, 5.
- Evenson, K. R., Goto, M. M. und Furberg, R. D. (2015). Systematic review of the validity and reliability of consumer-wearable activity trackers. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 12, 159.
- Fagard, R. H., Pardaens, K. und Staessen, J. A. (1999). Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population: *Journal of Hypertension*, 17(11), 1589–1599.

- Felber Dietrich, D., Schindler, C., Schwartz, J., Barthélémy, J.-C., Tschopp, J.-M., Roche, F., von Eckardstein, A., Brändli, O., Leuenberger, P., Gold, D. R., Gaspoz, J.-M., und Ackermann-Liebrich, U. (2006). Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: Results of the SAPALDIA study. *EP Europace*, 8(7), 521–529.
- Ganser, B. und Leis, S. (2020). Ätiologie und Pathogenese der Migräne. *psychopraxis. neuropraxis*, 23, 76–81.
- Gass, J. und Glaros, A. (2013). Autonomic Dysregulation in Headache Patients. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 38(4), 257–263.
- Gaul, C., Diener, H., Silver, N., Magis, D., Reuter, U., Andersson, A., ... Straube, A. (2016). Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia*, 36(6), 534–546.
- Goadsby, P. J. (2001). Migraine, aura, and cortical spreading depression: Why are we still talking about it? *Annals of Neurology*, 49(1), 4–6.
- Goadsby, P. J., Lipton, R. B. und Ferrari, M. D. (2002). Migraine—Current understanding and treatment. *The New England Journal of Medicine*, 346(4), 257–270.
- Goadsby, P. J. (2009). Lacrimation, conjunctival injection, nasal symptoms... cluster headache, migraine and cranial autonomic symptoms in primary headache disorders--what's new? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(10), 1057–1058.
- Godfrey, A., Conway, R., Meagher, D. und O'Laighin, G. (2008). Direct measurement of human movement by accelerometry. *Medical Engineering & Physics*, 30(10), 1364–1386.
- Goldsmith, R., Bigger, J., Steinman, R. und Fleiss, J. (1992). Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *Journal of the American College of Cardiology*, 20(3), 552–558.
- Granella, F., Sances, G., Allais, G., Nappi, R., Tirelli, A., Benedetto, C., ... Nappi, G. (2004). Characteristics of Menstrual and Nonmenstrual Attacks in Women with Menstrually Related Migraine Referred to Headache Centres. *Cephalalgia*, 24(9), 707–716.
- Gudmundsson, L., Thorgeirsson, G., Sigfusson, N., Sigvaldason, H. und Johannsson, M. (2006). Migraine Patients have Lower Systolic but Higher Diastolic Blood Pressure Compared with Controls in a Population-Based Study of 21 537 Subjects. The Reykjavik Study. *Cephalalgia*, 26(4), 436–444.
- Guerzoni, S., Pellesi, L., Baraldi, C. und Pini, L. (2016). Increased efficacy of regularly repeated cycles with OnabotulinumtoxinA in MOH patients beyond the first year of treatment. *The Journal of Headache and Pain*, 17.
- Gupta, R. und Bhatia, M. (2007). A Report of Cranial Autonomic Symptoms in Migraineurs. *Cephalalgia*, 27(1), 22–28.
- Hadjikhani, N., Sanchez del Rio, M., Wu, O., Schwartz, D., Bakker, D., Fischl, B., ... Moskowitz, M. A. (2001). Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98 (8), 4687–4692.
- Haghighyegh, S., Khoshnevis, S., Smolensky, M. H., Diller, K. R. und Castriotta, R. J. (2019). Accuracy of Wristband Fitbit Models in Assessing Sleep: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Internet Research*, 21(11), e16273.
- Hoth, E. und Wischmeyer, E. (2012). Herz. In Behrends, J. C., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, S., Grissmer, S., Hoth, M., Kurz, A., Leipziger, J., Müller, F., Pedain, C., Rettig, J., Wagner, C. und Wischmeyer, E. (Hrsg.). *Physiologie* (2., S. 558–580). Georg Thieme Verlag KG.

- Hottenrott, K., Hoos, O. und Esperer, H. D. (2006). Herzfrequenzvariabilität und Sport: Aktueller Stand. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*, 31(6), 544–552.
- Huang, C.-J., Webb, H. E., Zourdos, M. C. und Acevedo, E. O. (2013). Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity. *Frontiers in Physiology*, 4.
- Hunter, M., Philips, C. und Rachman, S. (1979). Memory for pain. *Pain*, 6(1), 35–46.
- Iellamo, F. (2001). Neural mechanisms of cardiovascular regulation during exercise. *Autonomic Neuroscience*, 90(1–2), 66–75.
- Havanka-Kanniainen, H. (1986). Cardiovascular reflex responses during migraine attack. *Headache*, 26(9), 442–446.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38, 1–211.
- Houle, T. T., Turner, D. P. und Penzien, D. B. (2012). How does the Migraine Attack Stop? It Is NOT the Trigger: Common Headache Triggers Do Not Predict Cessation of Pain. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 52(1), 189–190.
- Jänig, W. (2005). Vegetatives Nervensystem. In Schmidt, R. F., Lang, F. und Thews, G. (Hrsg.). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie* (29., S. 425–458). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Jänig, W. und McLachlan, E. M. (1992). Specialized functional pathways are the building blocks of the autonomic nervous system. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 41(1-2), 3–13.
- Kamshilin, A. und Margaryants, N. (2017). Origin of Photoplethysmographic Waveform at Green Light. *Physics Procedia*, 86, 72–80.
- Karantonis, D. M., Narayanan, M. R., Mathie, M., Lovell, N. H. und Celler, B. G. (2006). Implementation of a real-time human movement classifier using a triaxial accelerometer for ambulatory monitoring. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine: A Publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 10(1), 156–167.
- Kelman, L. (2007). The Triggers or Precipitants of the Acute Migraine Attack. *Cephalalgia*, 27(5), 394–402.
- Khair, M., Qu, P. und Qu, H. (2011). A Low-Cost CMOS-MEMS Piezoresistive Accelerometer with Large Proof Mass. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 11(8), 7892–7907.
- Khurana, R. K., Eisenberg, L. (2011). Orthostatic and non-orthostatic headache in postural tachycardia syndrome. *Cephalalgia*, 31(4), 409–15.
- Khusainov, R., Azzi, D., Achumba, I. und Bersch, S. (2013). Real-Time Human Ambulation, Activity, and Physiological Monitoring: Taxonomy of Issues, Techniques, Applications, Challenges and Limitations. *Sensors*, 13(10), 12852–12902.
- Kleiger, R., Bigger, J., Bosner, M., Chung, M., Cook, J., Rolnitzky, L., ... Fleiss, J. (1991). *Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects*. 68, 626–630.
- Koenig, J., Williams, D., Kemp, A. und Thayer, J. (2016). Vagally mediated heart rate variability in headache patients—a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 36(3), 265–278.
- Kropp, P. und Gerber, W. D. (1998). Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neurosci Lett.*, 257(2), 73-6.
- Kuo, T. B. J., Lin, T., Yang, C. C. H., Li, C.-L., Chen, C.-F. und Chou, P. (1999). Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 277(6), H2233–H2239.

- Laederach-Hofmann, K., Mussgay, L. und Ruddel, H. (2000). Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *Journal of Endocrinology*, 164(1), 59–66.
- Lampl, C., Thomas, H., Tassorelli, C., Katsarava, Z., Láinez, J., Lantéri-Minet, M., ... Steiner, T. (2016). Headache, depression and anxiety: Associations in the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*, 17.
- Langley, J.N. (1921). The autonomic nervous system. Part 1. W. Heffer, Cambridge.
- Lassen, L. H., Haderslev, P. A., Jacobsen, V. B., Iversen, H. K., Sperling, B. und Olesen, J. (2002). CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 22(1), 54–61.
- Leao, A. (1947). Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology*, 10(6), 409–414.
- Lee, J., Matsumura, K., Yamakoshi, K., Rolfe, P., Tanaka, S., und Yamakoshi, T. (2013). Comparison between red, green and blue light reflection photoplethysmography for heart rate monitoring during motion. *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 1724–1727.
- Liendl, S. und Hoffmann, R. M. (1999). Compliance-Probleme bei der Bearbeitung von Abend-Morgen-Protokollen—Entwicklung einer Kurzversion der Standardprotokolle der DGSM. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, 3(2), 73–77.
- Ligthart, L., Huijgen, A., Willemsen, G., de Geus, E. J. C. und Boomsma, D. I. (2018). Are Migraine and Tension-Type Headache Genetically Related? An Investigation of Twin Family Data. *Twin Res Hum Genet.* 2018, 21(2), 112-118.
- Linden, D. und Diehl, R. R. (2011). Erkrankungen des autonomen Nervensystems. In Berlit, P. (Hrsg.). *Klinische Neurologie* (3., erw.vollst. überarb. Aufl., S. 481–498). Berlin [u. a.]: Springer.
- Lipton, R., Stewart, W., Sawyer, J. und Edmeads, J. (2001). Clinical Utility of an Instrument Assessing Migraine Disability: The Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 41(9), 854–861.
- Loder, E. W. (2006). Menstrual Migraine: Pathophysiology, Diagnosis, and Impact. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 46, 56–61.
- Löllgen, H. (1999). Herzratenvariabilität. *Deutsches Ärzteblatt*, 96(31–32), 45–48.
- Luciani, R., Carter, D., Mannix, L., Hemphill, M., Diamond, M. und Cady, R. (2000). Prevention of Migraine During Prodrome with Naratriptan. *Cephalalgia*, 20(2), 122–126.
- MacGregor, E., Victor, T., Hu, X., Xiang, Q., Puenpatom, R., Chen, W. und Campbell, J. (2010). Characteristics of menstrual vs nonmenstrual migraine: A post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial. *Headache*, 50(4), 528–538.
- Maeda, Y., Sekine, M. und Tamura, T. (2011a). Relationship Between Measurement Site and Motion Artifacts in Wearable Reflected Photoplethysmography. *Journal of Medical Systems*, 35(5), 969–976.
- Maeda, Y., Sekine, M. und Tamura, T. (2011b). The Advantages of Wearable Green Reflected Photoplethysmography. *Journal of Medical Systems*, 35(5), 829–834.
- Maeda, Y., Sekine, M., Tamura, T., Moriya, A., Suzuki, T. und Kameyama, K. (2008). Comparison of reflected green light and infrared photoplethysmography. *2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2270–2272.

- Malik, M., Bigger, J. T., Camm, A. J., Kleiger, R. E., Malliani, A., Moss, A. J. und Schwartz, P. J. (1996). Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation*, 93(5), 1043–1065.
- Marmura, M. J., Silberstein, S. D. und Schwedt, T. J. (2015). The acute treatment of migraine in adults: The american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*, 55(1), 3–20.
- Martin, V. T. und Lipton, R. B. (2008). Epidemiology and Biology of Menstrual Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 48, 124–130.
- Matei, D., Constantinescu, V., Corciova, C., Ignat, B., Matei, R. und Popescu, C. (2015). *Autonomic impairment in patients with migraine*. 3922–3927.
- May, A. und Goadsby, P. J. (1999). The Trigeminovascular System in Humans: Pathophysiologic Implications for Primary Headache Syndromes of the Neural Influences on the Cerebral Circulation. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 19(2), 115–127.
- Merikangas, K. R. und Stevens, D. E. (1997). Comorbidity of migraine and psychiatric disorders. *Neurol Clin.*, 15(1), 115–23.
- Messlinger, K., Fischer, M. J. M. und Lennerz, J. K. (2011). Neuropeptide Effects in the Trigeminal System: Pathophysiology and Clinical Relevance in Migraine. *The Keio Journal of Medicine*, 60(3), 82–89.
- Microsoft support (Hrsg.) (o. J.). Erstellen eines Kastengrafikdiagramms. Angerufen 08.06.2021, von der Microsoft Website: <https://support.microsoft.com/de-de/office/erstellen-eines-kastengrafikdiagramms-62f4219f-db4b-4754-aca8-4743f6190f0d>
- Miglis, M. G. (2018). Migraine and Autonomic Dysfunction: Which Is the Horse and Which Is the Jockey? *Current Pain and Headache Reports*, 22(3), 19.
- Moskowitz, M. A. und Macfarlane, R. (1993). Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.*, 5 (3), 159–177.
- Munakata, J., Hazard, E., Serrano, D., Klingman, D., Rupnow, M., Tierce, J., ... Lipton, R. (2009). Economic Burden of Transformed Migraine: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 49(4), 498–508.
- Nappi, G., Jensen, R., Nappi, R., Sances, G., Torelli, P. und Olesen, J. (2006). Diaries and Calendars for Migraine. A Review. *Cephalalgia*, 26(8), 905–916.
- Natoli, J., Manack, A., Dean, B., Butler, Q., Turkel, C., Stovner, L. und Lipton, R. (2010). Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 30(5), 599–609.
- Niere, K. und Jerak, A. (2004). Measurement of headache frequency, intensity and duration: Comparison of patient report by questionnaire and headache diary. *Physiotherapy Research International*, 9(4), 149–156.
- Nunan, D., Sandercock, G. und Brodie, D. (2010). A Quantitative Systematic Review of Normal Values for Short-Term Heart Rate Variability in Healthy Adults. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 33(11), 1407–1417.
- O'Brien, I., O'Hare, P. und Corral, R. (1986). Heart rate variability in healthy subjects: Effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *British Heart Journal*, 55(4), 348–354.
- Oken, B., Chamine, I. und Wakeland, W. (2015). A Systems Approach to Stress, Stressors and Resilience in Humans. *Behavioural brain research*, 0, 144–154.

- Otsuka, K., Cornelissen, G. und Halberg, F. (1997). Age, Gender and Fractal Scaling in Heart Rate Variability. *Clinical Science*, 93(4), 299–308.
- Pagán, J., De Orbe, M., Gago, A., Sobrado, M., ... Ayala, J. (2015). Robust and Accurate Modeling Approaches for Migraine Per-Patient Prediction from Ambulatory Data. *Sensors*, 15(7), 15419–15442.
- Peterson, H. R., Rothschild, M., Weinberg, C. R., Fell, R. D., McLeish, K. R. und Pfeifer, M. A. (1988). Body Fat and the Activity of the Autonomic Nervous System. *New England Journal of Medicine*, 318(17), 1077–1083.
- Peroutka, S. J. (1997). Dopamine and migraine. *Neurology*, 49(3), 650–656.
- Peroutka, S. J. (2004). Migraine: A Chronic Sympathetic Nervous System Disorder. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 44, 53-64.
- Pietrobon, D. und Striessnig, J. (2003). Neurological diseases: Neurobiology of migraine. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(5), 386–398.
- Piper, H. M. (2007). Herzerregung. In Schmidt, R. F. und Lang, F. (Hrsg.). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie* (30., S. 565–588). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Pogacnik, T., Sega, S., Pecnik, B. und Kiauta, T. (1993). Autonomic function testing in patients with migraine. *Headache*, 33(10), 545–550.
- Rauschel, V., Straube, A., Süß, F. und Ruscheweyh, R. (2015). Responsiveness of the autonomic nervous system during paced breathing and mental stress in migraine patients. *The Journal of Headache and Pain*, 16(1).
- Rémi, J. (2015). Kopf- und Gesichtsschmerz. In: Bender, A., Rémi, J., Feddersen, B. und Fesl, G. (Hrsg.). *Kurzlehrbuch Neurologie* (2. Aufl., S. 127–145). München: Elsevier GmbH.
- Riesco, N., Pérez-Alvarez, A. I., Verano, L., García-Cabo, C., Martínez-Ramos, J., Sánchez-Lozano, P., ... Pascual, J. (2016). Prevalence of cranial autonomic parasympathetic symptoms in chronic migraine: Usefulness of a new scale. *Cephalalgia*, 36(4), 346–350.
- Sacknoff, D., Gleim, G., Stachenfeld, N. und Coplan, N. (1994). Effect of athletic training on heart rate variability. *American Heart Journal*, 127(5), 1275–1278.
- Sammito, S., Thielmann, B., Seibt, R., Klussmann, A., Weippert, M. und Böckelmann, I. (2014). Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzschlagfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft. *Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM), S2k-Leitlinie*, 60.
- Schäfer, A. und Vagedes, J. (2013). How accurate is pulse rate variability as an estimate of heart rate variability?: A review on studies comparing photoplethysmographic technology with an electrocardiogram. *International Journal of Cardiology*, 166(1), 15–29.
- Schulte, L. H. und May, A. (2016). The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*, 139 (7), 1987-93.
- Shaffer, F., McCraty, R. und Zerr, C. (2014). A healthy heart is not a metronome: An integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*, 5.
- Shannon, D., Carley, D. und Benson, H. (1987). Aging of modulation of heart rate. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 253(4), 874–877.
- Siirtola, P., Koskimäki, H., Mönttinen, H. und Röning, J. (2018). Using Sleep Time Data from Wearable Sensors for Early Detection of Migraine Attacks. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 18(5).
- Silberstein, S. (2004a). Migraine. *The Lancet*, 363, 381–391.

- Silberstein, S. (2004b). Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalgia: An International Journal of Headache*, 24 Suppl 2, 2–7.
- Silberstein, S. (2009). Migraine. *Discovery Medicine*, 4(23), 270–276.
- Silberstein, S., Holland, S., Freitag, F., Dodick, D. W., Argoff, C., Ashman, E. und Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. (2012). Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 78(17), 1337–1345.
- Smeets, T. (2010). Autonomic and hypothalamic–pituitary–adrenal stress resilience: Impact of cardiac vagal tone. *Biological Psychology*, 84(2), 290–295.
- Snaith, R. (2003). The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health and Quality of Life Outcomes*, 1(1), 29.
- Snaith, R. und Zigmond, A. (1986). The hospital anxiety and depression scale. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 292(6516), 344.
- Sookan, T. und McKune, A. J. (2012). Heart rate variability in physically active individuals: Reliability and gender characteristics. *Cardiovascular Journal of Africa*, 23(2), 67–72.
- Spiestersbach, A., Röhrig, B., Prel, J.-B. du, Gerhold-Ay, A. und Blettner, M. (2009). Descriptive Statistics. *Deutsches Ärzteblatt Online*.
- Stankewitz, A., Aderjan, D., Eippert, F. und May, A. (2011). Trigeminal Nociceptive Transmission in Migraineurs Predicts Migraine Attacks. *Journal of Neuroscience*, 31(6), 1937–1943.
- Steiner, T., Stovner, L., Katsarava, Z., Lainez, J., Lampl, C., Lanteri-Minet, M., ... Andrée, C. (2014). The impact of headache in Europe: Principal results of the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*, 15(1), 31.
- Stewart, W., Shechter, A. und Lipton, R. (1994). Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity, and attack frequency and duration. *Neurology*, 44(6 Suppl 4), S24-39.
- Stewart, W., Lipton, R., Whyte, J., Dowson, A., Kolodner, K., Liberman, J. und Sawyer, J. (1999a). An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score | *Neurology*.
- Stewart, W., Lipton, R., Kolodner, K., Liberman, J. und Sawyer, J. (1999b). Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalgia: An International Journal of Headache*, 19(2), 107–114.
- Stewart, W., Lipton, R., Kolodner, K., Sawyer, J., Lee, C. und Liberman, J. (2000). Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain*, 88(1), 41–52.
- Stewart, W., Lipton, R. und Kolodner, K. (2003). Migraine disability assessment (MIDAS) score: Relation to headache frequency, pain intensity, and headache symptoms. *Headache*, 43(3), 258–265.
- Straube, A., Pfaffenrath, V., Ladwig, K., Meisinger, C., Hoffmann, W., Fendrich, K., ... Berger, K. (2010). Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany – The German DMKG headache study. *Cephalgia: An International Journal of Headache*, 30(2), 207–213.
- Straube, A., Ellrich, J., Eren, O., Blum, B. und Ruscheweyh, R. (2015). Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): A randomized, monocentric clinical trial. *The Journal of Headache and Pain*, 16(1).

- Sun, Y. und Thakor, N. (2016). Photoplethysmography revisited: From contact to noncontact, from point to imaging. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 63(3), 463–477.
- Tannus, L., Sperandei, S., Montenegro Júnior, R., Carvalho, V., Pedrosa, H., Félix, M., ... Gomes, M. (2013). Reproducibility of methods used for the assessment of autonomous nervous system's function. *Autonomic Neuroscience*, 177(2), 275–279.
- Tarvainen, M., Lipponen, J., Niskanen, J. und Ranta-aho, P. (2018). *Kubios HRV_User's Guide*. Abgerufen von http://www.kubios.com/downloads/Kubios_HRV_Users_Guide.pdf.
- Teng, X. und Zhang, Y. (2006). The effect of applied sensor contact force on pulse transit time. *Physiological Measurement*, 27(8), 675–684.
- Tepper, S. (2018). History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 58(S3), 238–275.
- Thieben, M., Sandroni, P., Sletten, D., Benrud-Larson, L., Fealey, R., Vernino, S., ... Low, P. (2007) Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc*, 82(3), 308–13.
- Thijs, R. D., Kruit, M. C, van Buchem, M. A., Ferrari, M. D., Launer, L. J. und van Dijk, J. G. (2006). Syncope in migraine: the population-based CAMERA study. *Neurology*, 66(7), 1034–7.
- Thomsen, L., Iversen, H., Boesen, F. und Olesen, J. (1995). Transcranial Doppler and cardiovascular responses during cardiovascular autonomic tests in migraineurs during and outside attacks. *Brain*, 118(5), 1319–1327.
- Tronvik, E., Zwart, J., Hagen, K., Dyb, G., Holmen, T. und Stovner, L. (2011). Association between blood pressure measures and recurrent headache in adolescents: Cross-sectional data from the HUNT-Youth study. *The Journal of Headache and Pain*, 12(3), 347–353.
- Tsuji, H., Venditti, F. J., Manders, E. S., Evans, J. C., Larson, M. G., Feldman, C. L. und Levy, D. (1996). Determinants of heart rate variability. *Journal of the American College of Cardiology*, 28(6), 1539–1546.
- Tulen, J. H., Stronks, D. L., Bussmann, J. B., Peppinkhuizen, L., und Passchier, J. (2000). Towards an objective quantitative assessment of daily functioning in migraine: A feasibility study. *Pain*, 86(1–2), 139–149.
- Umetani, K., Singer, D., McCraty, R. und Atkinson, M. (1998). Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(3), 593–601.
- Universität Zürich (Hrsg.) (2021). Wilcoxon-Test. Abgerufen 20. Januar 2022, von der Website "UZH Methodenberatung": https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/wilcoxon.html.
- Valkenet, K. und Veenhof, C. (2019). Validity of three accelerometers to investigate lying, sitting, standing and walking. *PloS One*, 14(5), e0217545.
- van Reenen, M. und Oppe, M. (2015, April). *EQ-5D-3L User Guide*. Abgerufen von https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf.
- Victor, T., Hu, X., Campbell, J., Buse, D. und Lipton, R. (2010). Migraine prevalence by age and sex in the United States: A life-span study. *Cephalalgia*, 30(9), 1065–1072.
- Vieluf, S., Hasija, T., Jakobsmeier, R., Schreier, P. und Reinsberger, C. (2019). Exercise-Induced Changes of Multimodal Interactions Within the Autonomic Nervous Network. *Frontiers in Physiology*, 10.

- Vuković, V., Plavec, D., Galinović, I., Lovrenčić-Huzjan, A., Budišić, M. und Demarin, V. (2007). Prevalence of Vertigo, Dizziness, and Migrainous Vertigo in Patients With Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 47(10), 1427–1435.
- Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Jüptner, M., Schayck, R. V., ... Diener, H. C. (1995). Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Medicine* 1(7), 658–660.
- Yi, S. H., Lee, K., Shin, D.-G., Kim, J. S. und Ki, H.-C. (2013). Differential Association of Adiposity Measures with Heart Rate Variability Measures in Koreans. *Yonsei Medical Journal*, 54(1), 55.
- Young, W., Peres, M. und Rozen, T. (2001). Modular Headache Theory. *Cephalalgia*, 8.
- Zigmond, A. und Snaith, R. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370.

ANHANG

Anhangsverzeichnis

Anhangsverzeichnis	87
Anhang A: Tagebücher zur Patientendokumentation	88
Abbildung A1: Kopfschmerztagebuch - Seite 1	88
Abbildung A2: Kopfschmerztagebuch - Seite 2	89
Abbildung A3: Schlaftagebuch	90
Anhang B: Auswertung der dem Screening dienenden Fragebögen	91
Anhang C: Daten der Herzratenvariabilitäts- und Bewegungsanalyse	92
Tabelle C1: SDNN präiktal, iktal (Migräne), postiktal und 24h-postiktal (migränefrei)	92
Tabelle C2: Δ SDNN in den Blöcken PRÄ, PRÄ-MIG, MIG, MIG-POST und FREI	93
Tabelle C3: SMA präiktal, iktal (Migräne), postiktal und 24h-postiktal (migränefrei)	94
Tabelle C4: Δ SMA in den Blöcken PRÄ-MIG, MIG, MIG-POST und FREI	95

Anhang A: Tagebücher zur Patientendokumentation

Datum	Zeitliche Ausdehnung		Aura	Schmerzstärke			Schmerzart				Begleiterscheinungen				Schmerzverstärkung bei körperlicher Aktivität		Stattegehabte Ereignisse Ziffer (a) eintragen	Akutschmerzmittel					
	Beginn Uhrzeit	Dauer Stunden		leicht	mittel	stark	pulsierend	drückend	beidseitig	einseitig	Übelkeit Erbrechen	Ruhebedürfnis	Lärmsehen	Lichtsehen	Sehstörungen	ja		nein	Präparat (b)	Dosis	ja	gering	nein
1																							
2																							
3																							
4																							
5																							
6																							
7																							
8																							
9																							
10																							
11																							
12																							
13																							
14																							
15																							
16																							
17																							
18																							
19																							
20																							
21																							
22																							
23																							
24																							
25																							
26																							
27																							

Patienten-ID: _____

Abbildung A1: Kopfschmerztagebuch – Seite 1

Quelle: In Anlehnung an die DMKG, 2020

Patienten-ID: _____

(a) Stattgehabte Ereignisse vor der Migräne

- 1 Aufregung, Stress o. Stressabfall
- 2 Erholungsphase
- 3 Änderung Schlafrhythmus
- 4 Sport (möglichst mit Uhrzeit und/oder Dauer)
- 5 Entspannungsübungen, z. B. Yoga (möglichst mit Uhrzeit und/oder Dauer)
- 6 Menstruation

Menstruationsbeginn am _____ um _____:

Menstruationsende am _____ um _____:

(b) eingenommene Schmerzmittel

A _____

B _____

C _____

D _____

Abbildung A2: Kopfschmerztagebuch – Seite 2

Quelle: In Anlehnung an die DMKG, 2021

Datum	Abendprotokoll (vor dem Lichtauslöschfen)						Morgenprotokoll (nach dem Aufstehen am Folgetag)					
	Wie fühlen Sie sich jetzt?	Wie war Ihre durchschnittliche Leistungsfähigkeit?	Haben Sie sich heute erschöpft gefühlt?	Haben Sie tagsüber tagsüber geschlafen?	Wann sind Sie zu Bett gegangen?	Wie fühlen Sie sich jetzt?	Wie lange hat es gedauert, bis Sie eingeschlafen sind?	Waren Sie nachts wach?	Wann sind Sie endlich aufgewacht?	Wie lange haben Sie insgesamt geschlafen?	Wann sind Sie endlich aufgestanden?	
	1: angespannt 2: ziemlich angespannt 3: eher angespannt 4: eher entspannt 5: ziemlich entspannt 6: entspannt	1: gut 2: ziemlich gut 3: eher gut 4: eher schlecht 5: ziemlich schlecht 6: schlecht	1: nein 2: ein wenig 3: ziemlich 4: sehr	Wie lange? Wann?	Uhrzeit	1: bedrückt 2: ziemlich bedrückt 3: eher bedrückt 4: eher unbeschwert 5: ziemlich unbeschwert 6: unbeschwert	Minuten	Wie oft? Wie lange insgesamt? Minuten	Uhrzeit	Stunden Minuten!	Uhrzeit	
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												
28												

Patienten-ID: _____

Abbildung A3: Schlaftagebuch
 Quelle: In Anlehnung an Liendl und Hoffmann, 1999

Anhang B: Auswertung der dem Screening dienenden Fragebögen

Tabelle B: Screening der Patienten mithilfe standardisierter Fragebögen in Visite (1) und Visite (2)

Dargestellt sind der EQ-5D-3L (Profil und Gesundheitszustand auf der VAS), die HADS (HADS-D und HADS-A) sowie der MIDAS (MIDAS-Score, MIDAS-A und MIDAS-B).

	EQ-5D-3L				HADS				MIDAS					
	Profil(1)	VAS(1)	Profil(2)	VAS(2)	D(1)	A(1)	D(2)	A(2)	Score(1)	A(1)	B(1)	Score(2)	A(2)	B(2)
P1	0	98	0	97	1	4	0	4	26	20	6	10	15	6
P2	0	80	0	80	0	1	0	5	3	10	4	1	6	2
P3	0	100	0	50	0	1	0	1	35	10	8	5	9	8
P4	0	100	1	20	1	5	1	8	28	12	7-8	27	15	7
P5	1	80	0	90	8	7	1	6	35	30	4-5	62	30	2-4
P6	1	90	1	90	5	3	5	2	22	15	6	6	6	6-8
P7	0	95	0	94	1	3	0	4	10	6	6	5	4	5
P8	0	90	0	90	1	8	1	8	30	22	6	21	21	7
P9	0	99	0	97	0	4	1	5	24	24	3-7	12	12	4-8
P10	0	96	0	90	0	3	0	3	1	5	7	5	5	7
P11	0	97	0	95	0	0	0	0	22	12	6	6	15	6
P12	0	80	0	90	2	10	0	5	6	20	7	4	10	5
P13	0	75	3	50	1	5	4	7	9	5	5	16	8	4
P14	0	93	0	80	4	9	4	3	38	12	7	24	22	7
P15	0	97	0	100	0	3	0	4	5	8-10	3-4	4	10	3-4
P16	0	66	0	76	1	4	0	4	14	17	5	12	20	6
P17														
P18	0	96	0	100	0	5	0	0	48	17	7	8	4-6	6-8
P19	0	85	0	90	5	4	6	9	9	15	5	11	14	5
P20	0	86	0	94	4	2	2	3	8	5	4-5	11	8	4

Anhang C: Daten der Herzratenvariabilitäts- und Bewegungsanalyse

Tabelle C1: SDNN präiktal, iktal (Migräne), postiktal und 24 h-postiktal (migränefrei)

Für die Patienten P1 bis P20 werden je Zeitpunkt die arithmetischen Mittel der inkludierten Migräneattacken beschrieben. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe des Wilcoxon-Testes durch paarweise Vergleiche der arithmetischen Mittel im Patientenkollektiv.

	SDNN (in ms)			
	<i>Präiktal</i>	<i>Iktal</i>	<i>Postiktal</i>	<i>Migränefrei</i>
P1	84,30660	96,63006	78,88409	82,99340
P2	82,94988	83,49608	82,51100	83,05375
P3	95,36317	97,30017	101,34900	106,03667
P4	77,09913	80,16425	70,41100	83,95400
P5	67,63300	85,83341	79,15167	120,15000
P6	60,25200	51,62662	57,40250	95,08650
P7	66,90100	68,01343	66,26750	92,82000
P8	141,12450	122,51386	102,96967	55,55950
P9	103,31550	89,12912	97,69300	97,62650
P10	93,38325	100,05199	87,15020	81,80375
P11	123,33320	104,23553	116,77120	120,52000
P12	124,51050	99,30363	115,82925	91,73133
P13	75,31700	66,69939	99,68633	55,27200
P14	83,23025	70,29502	71,43800	101,29900
P15	72,50042	76,46668	87,84643	73,70283
P16	122,63750	85,30709	91,45400	71,90667
P17	93,65375	88,22850	88,55067	102,23000
P18	76,17200	62,51300	53,23000	104,66000
P19	113,00425	120,07610	149,72620	95,46450
P20	64,93575	67,30600	72,12850	115,70000

Friedman-Test		Chi Quadrat	p
		1,5	0,682

Wilcoxon-Test			z	p
Präiktal	-	Iktal	-1,456	0,145
Präiktal	-	Postiktal	-0,859	0,391
Präiktal	-	Migränefrei	-0,373	0,709
Iktal	-	Postiktal	-0,635	0,526
Iktal	-	Migränefrei	-1,083	0,279
Postiktal	-	Migränefrei	-0,485	0,627

Tabelle C2: Δ SDNN in den Blöcken PRÄ, PRÄ-MIG, MIG, MIG-POST und FREI

Für die Patienten P1 bis P20 und für das gesamte Patientenkollektiv werden je Zeitpunkt die arithmetischen Mittel beschrieben für das jeweilige Δ SDNN beschrieben. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe des Wilcoxon-Testes durch paarweise Vergleiche der arithmetischen Mittel im Patientenkollektiv.

	Δ SDNN (in ms)				
	<i>PRÄ</i>	<i>PRÄ-MIG</i>	<i>MIG</i>	<i>MIG-POST</i>	<i>FREI</i>
P1	44,43978	24,85555	12,25575	24,14788	6,00379
P2	18,52200	13,64460	6,55226	14,01284	7,56948
P3	9,14767	5,74900	6,81816	18,25750	5,32837
P4	24,98825	14,38800	9,17381	9,75325	4,17385
P5	26,27200	34,96039	11,78001	9,61639	7,94706
P6	4,52600	13,00100	5,87051	5,77589	5,37730
P7	10,88200	16,10400	8,76801	14,87540	4,98920
P8	49,03100	16,48000	14,17975	25,69086	7,91377
P9	12,70700	9,62425	9,27447	8,56388	5,00939
P10	7,839000	21,12300	10,26604	16,16881	6,59988
P11	20,345600	13,22633	16,61001	29,89847	7,31407
P12	67,612000	5,77425	24,28012	18,025623	6,02040
P13	14,558667	23,52767	10,51912	45,48130	5,78920
P14	20,817750	15,24200	10,13075	34,57602	6,06028
P15	24,811333	20,49329	8,62141	26,20286	4,93793
P16	45,532667	26,20250	16,54054	36,00125	9,55577
P17	14,337500	18,90800	16,83680	46,20130	13,12680
P18	29,700000	7,32500	11,63800	11,21000	6,41137
P19	46,305833	23,04933	19,62292	45,20051	9,66540
P20	18,516000	13,57500	17,77176	25,72617	10,85899
\bar{x}	25,54460	16,86266	12,37551	23,26931	7,03261
SD	16,74233	7,41783	4,86520	12,87868	2,27896

Wilcoxon-Test		z	p
PRÄ-MIG	- PRÄ	-1,755	0,790
MIG-POST	- PRÄ-MIG	-2,053	0,040
MIG	- PRÄ	-3,435	0,001
MIG	- PRÄ-MIG	-2,389	0,017
MIG	- MIG-POST	-3,173	0,002
FREI	- PRÄ	-3,833	0,000
FREI	- PRÄ-MIG	-3,883	0,000
FREI	- MIG	-3,845	0,000

Tabelle C3: SMA präiktal, iktal (Migräne), postiktal und 24 h-postiktal (migränefrei)

Für die Patienten P1 bis P20 werden je Zeitpunkt die arithmetischen Mittel der inkludierten Migräneattacken beschrieben. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe des Wilcoxon-Testes durch paarweise Vergleiche der arithmetischen Mittel im Patientenkollektiv.

SMA (in g)				
	Präiktal	Iktal	Postiktal	Migränefrei
P1	0,09991431	0,10513362	0,10753417	0,12975179
P2	0,12198165	0,13403921	0,13753200	0,12511609
P3	0,13262915	0,09272613	0,17584940	0,17109442
P4	0,16844789	0,16536329	0,20897407	0,23385299
P5	0,15593886	0,08695697	0,07963210	0,22593260
P6	0,12079492	0,04556428	0,04546769	0,08497622
P7	0,09974733	0,09959560	0,08213237	0,11035645
P8	0,13947149	0,12395746	0,06069882	0,00905742
P9	0,11212407	0,11581277	0,10389419	0,09437245
P10	0,12623227	0,12094406	0,15059431	0,17534231
P11	0,14867914	0,15473213	0,18554300	0,17360125
P12	0,13090267	0,13754894	0,15471483	0,09874365
P13	0,16916675	0,12229968	0,12210498	0,06882733
P14	0,10671027	0,05541532	0,11431747	0,17478452
P15	0,13777018	0,17129725	0,11227118	0,06772441
P16	0,11623039	0,07481269	0,06556201	0,05580690
P17	0,16038785	0,22211825	0,21862033	0,20072923
P18	0,10753032	0,12362389	0,08813302	0,09800699
P19	0,15329761	0,12904858	0,11135025	0,09034859
P20	0,10777203	0,09864128	0,09871349	0,15921707

Friedman-Test		Chi Quadrat	p
		0,18	0,981

Wilcoxon-Test			z	p
Präiktal	-	Iktal	-1,269	0,204
Präiktal	-	Postiktal	-0,971	0,332
Präiktal	-	Migränefrei	0,000	1,000
Iktal	-	Postiktal	-0,187	0,852
Iktal	-	Migränefrei	-0,560	0,575
Postiktal	-	Migränefrei	-0,411	0,681

Tabelle C4: Δ SMA in den Blöcken PRÄ-MIG, MIG, MIG-POST und FREI

Zunächst werden für die Patienten P1 bis P20, anschließend für das gesamte Patientenkollektiv die arithmetischen Mittel beschrieben. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe des Wilcoxon-Testes durch paarweise Vergleiche der arithmetischen Mittel im Patientenkollektiv.

ΔSMA (in g)				
	PRÄ-MIG	MIG	MIG-POST	FREI
P1	0,060629012	0,02480728	0,063266288	0,01951336
P2	0,072056493	0,02291107	0,041229025	0,01678770
P3	0,062730436	0,03358290	0,083123323	0,02716096
P4	0,100778636	0,03864820	0,065626133	0,01921518
P5	0,075242194	0,04571770	0,058387160	0,02421432
P6	0,043475569	0,02806196	0,031577119	0,02033015
P7	0,006059275	0,02699863	0,096770823	0,01647569
P8	0,092587877	0,02930623	0,110707670	0,02384938
P9	0,046021754	0,03004664	0,036597827	0,01379113
P10	0,049668365	0,03451097	0,057887623	0,02032683
P11	0,039508086	0,03072579	0,090239373	0,01833378
P12	0,022654982	0,04594422	0,040308184	0,02080057
P13	0,039906775	0,03476779	0,109211307	0,02002930
P14	0,098658167	0,03828015	0,062998583	0,03169124
P15	0,100979481	0,02319457	0,082516868	0,02098825
P16	0,036419652	0,02541903	0,025641177	0,02267079
P17	0,098732433	0,06172695	0,142235067	0,03032514
P18	0,033070455	0,03659189	0,049875032	0,02874457
P19	0,073732678	0,04623290	0,064124256	0,01879234
P20	0,121837529	0,05827483	0,036201771	0,02591975
\bar{x}	0,063737492	0,03578748	0,067426230	0,02199802
SD	0,031205428	0,01100706	0,030763345	0,00478025
Wilcoxon-Test				
MIG-POST	-	PRÄ-MIG	-0,261	0,794
MIG	-	PRÄ-MIG	-3,248	0,001
FREI	-	PRÄ-MIG	-3,808	0,000
MIG	-	MIG-POST	-3,472	0,001
FREI	-	MIG-POST	-3,920	0,000
FREI	-	MIG	-3,920	0,000

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Andreas Straube, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas und die ausgezeichneten Möglichkeiten, dieses zu bearbeiten. Besonders hervorheben möchte ich hierbei die konstruktiven Gespräche zur Ausarbeitung eines qualitativen Studiendesigns.

Des Weiteren danke ich den an der Studie beteiligten Mitarbeitern der Neurologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum der Universität München:

Herrn Dr. Ozan Eren, seit Juli 2022 oberärztlich tätig an der *München Klinik Bogenhausen*, danke ich für seine hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Studienarbeit trotz seiner ohnehin vielfältigen Aufgaben in Klinik und Forschung. Zu akzentuieren sind sein Elan bei der detaillierten Planung der Studie wie auch sein unermüdliches Vorantreiben einer stichhaltigen Auswertung. Hierzu waren auch seine Referenzen innerhalb der Neurologischen Klinik und Poliklinik und darüber hinaus von großem Vorteil.

Herrn PD Dr. Florian Schöberl danke ich für die wertvollen Impulse, um allen voran die Auswertung und die statistische Analyse zu fundieren.

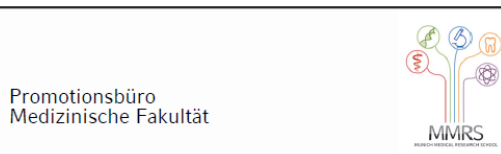
Herrn Cauchy Pradhan (MBBS, PhD) danke ich in seiner Funktion als Arzt und Experten auf dem Gebiet der Biodaten für die Hilfe, besonders die mühevolle und aufwändige Auswertung und statistische Analyse betreffend.

Auch dem Friedrich-Baur-Institut danke ich für das Ermöglichen der Studiendurchführung, indem sie die finanziellen Mittel für den Erwerb des Empatica E4 zur Verfügung gestellt haben.

Zudem danke ich allen Patienten, die ihr Interesse an der Thematik bekundet und durch ihre Teilnahme diese Studie maßgeblich geprägt haben.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie: meinen Eltern und meinen Schwestern für ihre Unterstützung und Ermutigung sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus; meinem Ehemann Jakob und unserem Sohn Immanuel David für ihre Geduld mit mir.

AFFIDAVIT



Eidesstattliche Versicherung

Metzlaff, Martina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Quantifizierung der Herzratenvariabilität und der motorischen Aktivität über den Migräne-Zyklus

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ottobreuren, 20.06.2023

Ort, Datum

Martina Metzlaff

Unterschrift Doktorandin