

Aus der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie
des Universitären Herzzentrums Hamburg
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Einfluss der katheterinterventionellen perkutanen Okkluderimplantation auf das Auftreten von Migräne

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Hannah Katharina Wittwer

aus Hamburg

Hamburg 2013

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am: 17.10.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen

Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Ralf Köster

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. Arne May

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. Jens Fiehler

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Arbeitshypothese und Fragestellung	5
1.2	Migräne	7
1.2.1	Definition und Einteilung	7
1.2.2	Klassifikation	8
1.2.3	Epidemiologie der Migräne	11
1.2.4	Prävalenz und Inzidenz	12
1.2.5	Komorbidität	13
1.2.6	Klinik	14
1.2.7	Migränekomplikationen	15
1.2.8	Diagnostik	16
1.2.9	Pathophysiologie	17
1.2.10	Therapie und Prophylaxe	21
1.3	Angeborene Herzfehler	24
1.3.1	Vorhofseptumdefekt	24
1.3.2	Persistierendes Foramen ovale	26
1.3.3	Präinterventionelle Diagnostik	29
1.3.4	Interventioneller Verschluß von PFO und ASD	30
1.4	Assoziation von Migräne und PFO	33
1.4.1	Pathophysiologische Hypothesen	34
1.4.2	Untersuchungen zum Thema	36
2	Material und Methoden	42
2.1	Patienten-Datenbank	42
2.2	Allgemeine Fragebögen	43
2.3	Spezielle Kopfschmerz-Fragebögen	44
2.4	Statistische Methoden	46

3 Ergebnisse	47
3.1 Auswertung der allgemeinen Fragebögen	47
3.2 Auswertung der speziellen Migräne-Fragebögen	48
4 Diskussion	58
4.1 Zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung	58
4.2 Limitationen der Untersuchung	67
4.3 Schlussfolgerungen und Zukunftsperspektiven	69
5 Zusammenfassung	75
6 Literaturverzeichnis	78
7 Danksagung	94
8 Lebenslauf	95
9 Eidesstattliche Versicherung	96

1 Einleitung

1.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Untersuchungen der letzten Jahre legen nahe, dass es bei Patienten mit intraatrialen Defekten wie einem Vorhofseptumdefekt (ASD) oder persistierendem Foramen ovale (PFO) vermehrt zu Migränekopfschmerzen kommt (Del Sette, Angeli et al. 1998; Anzola, Magoni et al. 1999). Eine Assoziation dieser Entitäten wurde gegen Ende der 1990er Jahre bei Tauchern beobachtet (Wilmschurst and Nightingale 2001). Als ein pathogenetischer Faktor für das Auftreten der Migräne bzw. der Migräneaura wurde unter anderem der Übertritt vasoaktiver Substanzen über den Shunt durch das Vorhofseptum diskutiert (Sandler 1972; Wilmschurst and Nightingale 2006). Die bisherige Datenlage zum Auftreten der Migräne ist uneinheitlich und basiert zum großen Teil auf kleinen untersuchten Kollektiven (Schwedt, Demaerschalk et al. 2008; Tepper, Cleves et al. 2009).

Mit der vorliegenden Studie wurde an einem der bis dato größten Patientenkollektive mit perkutanem Verschluss eines Shunts durch das Vorhofseptum untersucht, ob es hierdurch zur Verbesserung einer bestehenden Migränesymptomatik kommt.

Im Universitären Herzzentrum des Universitäts-Klinikums Eppendorf (UKE) wurde ein Kollektiv von über 600 Patienten mit PFO oder ASD perkutan mittels Kathetertechnik mit Vorhofseptum-Okkludern versorgt. Diese Patienten wurden schriftlich und/oder telefonisch kontaktiert und standardisiert mittels eines allgemeinen sowie eines speziellen Migräne-Fragebogens befragt. Es wurde erfasst, ob und wie häufig die Patienten vor und nach der Implantation Kopfschmerzen hatten. Die angegebenen Kopfschmerzen wurden anhand eines speziellen Fragebogens charakterisiert und nach Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft klassifiziert (International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition, ICHD-II, 2004). Die Patienten konnten somit in verschiedene Untergruppen (kein Kopfschmerz, Migränekopfschmerz mit bzw. ohne Aura, Kopfschmerzen anderer Art) eingeteilt werden.

Die abschließende statistische Analyse beschreibt die unterschiedlichen Patientengruppen und analysiert die Prävalenz und Entwicklung von Migräne mit und ohne Aura bzw. der Kopfschmerzen bei und nach der Intervention.

Der Aufbau der vorliegenden Arbeit gliedert sich in die Kapitel Einleitung, Material und Methoden, Ergebnisse, Diskussion und der abschließenden Zusammenfassung. Zur Einführung in die Thematik werden im Folgenden die Krankheitsbilder Migräne und angeborene Herzfehler sowie die Assoziation dieser Erkrankungen unter Einbeziehung der aktuellen wissenschaftlichen Ergebnisse vorgestellt.

1.2 Migräne

1.2.1 Definition und Einteilung

Die Migräne zählt neben dem Kopfschmerz vom Spannungstyp, dem Clusterkopfschmerz und anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzserkrankungen zu den primären Kopfschmerzserkrankungen. Sie ist nach dem Spannungskopfschmerz die zweithäufigste Kopfschmerzserkrankung und kann in zwei Hauptsubtypen unterteilt werden: Migräne mit und ohne Aura. Die häufigste Unterform ist die Migräne ohne Aura. Hierunter versteht man ein klinisches Syndrom, das gekennzeichnet ist durch eine typische Kopfschmerzsymptomatik mit vegetativen Begleiterscheinungen. Bei der Migräne mit Aura treten dazu fokale neurologische Symptome wie Seh- oder Sensibilitätsstörungen auf, die dem Schmerzereignis unmittelbar vorangehen oder es begleiten.

Die Migräne ist definiert als rezidivierend auftretende Kopfschmerzserkrankung mit einer Dauer der Schmerzattacken von 4 bis 72 Stunden. Typische Schmerzcharakteristika sind die einseitige Lokalisation mit mäßiger bis starker Intensität, ein pulsierender oder pochender Schmerz sowie die Verstärkung durch körperliche Aktivität. Begleitend dazu treten vegetative Symptome wie Übelkeit und Erbrechen sowie Photo- und Phonophobie (Licht- und Lärmüberempfindlichkeit) auf. Bei einigen Patienten kommt es Stunden bis Tage vor dem Auftreten der Migränekopfschmerzen zu einer so genannten Vorbotenphase (Prodromalphase) mit unterschiedlichsten Symptomen wie zum Beispiel Heißhunger, Hyperaktivität, Depression, Müdigkeit und Abgeschlagenheit (Berlit, Schmidt et al. 2006; Hacke 2010).

Die schwere Migräne zählt nach Untersuchungen der WHO (World Health Organization) neben Erkrankungen wie Demenz, aktiver Psychose und Tetraplegie zu den einschränkendsten chronischen Erkrankungen und führt häufig zu beruflichen, familiären und sozialen Ausfällen der Betroffenen (Menken, Munsat et al. 2000).

1.2.2 Klassifikation

Die International Headache Society (IHS) hat im Jahre 2004 die 2. Auflage der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition, ICHD-II) veröffentlicht, die die Diagnosestellung und Einteilung erleichtern soll (Headache Classification Subcommittee of the International Headache 2004) (Tabellen 1. bis 4.).

Die Verschlüsselung der einzelnen Kopfschmerzen erfolgt nach dem Klassifikationssystem der World Health Organisation ICD-10 (International Classification of Diseases), Kapitel VI, Krankheiten des Nervensystems (ICD-10-WHO 2011). Unterschieden werden unter anderem die Migräne ohne Aura (ICD-10 [G43.0], früher einfache Migräne oder Hemikranie), die Migräne mit Aura (ICD-10 [G43.1], komplizierte Migräne oder

- 1.1 Migräne ohne Aura**
- 1.2 Migräne mit Aura**
 - 1.2.1 Typische Aura mit Migränekopfschmerz
 - 1.2.2 Typische Aura mit Kopfschmerzen, die nicht einer Migräne entsprechen
 - 1.2.3 Typische Aura ohne Kopfschmerz
 - 1.2.4 Familiäre hemiplegische Migräne (FHM)
 - 1.2.5 Sporadische hemiplegische Migräne (SHM)
 - 1.2.6 Migräne vom Basilaristyp
- 1.3 Periodische Syndrome in der Kindheit, die im Allgemeinen Vorläufer einer Migräne sind**
 - 1.3.1 Zyklisches Erbrechen
 - 1.3.2 Abdominelle Migräne
 - 1.3.3 Gutartiger proxysmaler Schwindel in der Kindheit
- 1.4 Retinale Migräne**
- 1.5 Migränekomplikationen**
 - 1.5.1 Chronische Migräne
 - 1.5.2 Status migränosus
 - 1.5.3 Persistierende Aura ohne Hirninfarkt
 - 1.5.4 Migränöser Infarkt
 - 1.5.5 Zerebrale Krampfanfälle durch Migräne getriggert
- 1.6 Wahrscheinliche Migräne**
 - 1.6.1 Wahrscheinliche Migräne ohne Aura
 - 1.6.2 Wahrscheinliche Migräne mit Aura
 - 1.6.3 Wahrscheinliche chronische Migräne

Tabelle 1. Klassifikation der Migränesubtypen nach den Kriterien der IHS von 2004

„migraine accompagnée“), typische Aura mit Kopfschmerzen, die nicht einer Migräne entsprechen (ICD-10 [G43.10]) und die typische Aura ohne Kopfschmerz (ICD-10 [G43.104]). Als Sonderformen sind zusätzlich etwa die retinale Migräne, periodische Syndrome in der Kindheit als Vorläufer der Migräne sowie Migränekomplikationen aufgeführt.

Migräne ohne Aura

- A** Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
- B** Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4-72 Stunden anhalten
- C** Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf:
 - 1. einseitige Lokalisation
 - 2. pulsierender Charakter
 - 3. mittlere oder starke Schmerzintensität
 - 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
- D** Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:
 - 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 - 2. Photophobie und Phonophobie
- E** Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

Tabelle 2. Diagnostische Kriterien der Migräne ohne Aura (ICHD-II)

Migräne mit Aura

- A** Mindestens zwei Attacken, welche das Kriterium B erfüllen
- B** Die Migräneaura erfüllt die Kriterien B und C für eine der Unterformen 1.2.1 bis 1.2.6
- C** Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

Tabelle 3. Diagnostische Kriterien der Migräne mit Aura (ICHD-II)

Für die einzelnen Formen der Migräne wurden bestimmte Kriterien festgelegt, die erfüllt werden müssen, um die Diagnose zu stellen. Sollten diese Kriterien nicht sämtlich erfüllt werden, muß der Kopfschmerz als wahrscheinliche Migräne (1.6) klassifiziert werden.

- A** Mindestens zwei Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
- B** Die Aura besteht aus mindestens einem der folgenden Symptome, nicht aber aus motorischer Schwäche:
 - 1. vollständig reversible visuelle Symptome mit positiven (z.B. flackernde Lichter, Punkte oder Linien) und/oder negativen Merkmalen (d.h. Sehverlust)
 - 2. vollständig reversible sensible Symptome mit positiven (d.h. Kribbelmissempfindungen) und/oder negativen Merkmalen (d.h. Taubheitsgefühl)
 - 3. vollständig reversible dysphasische Sprachstörung
- C** Wenigstens zwei der folgenden Punkte sind erfüllt:
 - 1. homonyme visuelle Symptome und/oder einseitige sensible Symptome
 - 2. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg und/oder verschiedene Aurasymptome treten nacheinander in Abständen von ≥ 5 Minuten auf
 - 3. Jedes Symptom hält ≥ 5 Minuten und ≤ 60 Minuten an
- D** Kopfschmerzen, die die Kriterien B-D für eine 1.1 Migräne ohne Aura erfüllen, beginnen noch während der Aura oder folgen der Aura innerhalb von 60 Minuten
- E** Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

Tabelle 4. Kriterien für Typische Aura mit Migränekopfschmerz (1.2.1) nach ICHD-II

Als Beispiel einer Migräne mit Aura nach ICHD-II soll im Folgenden nur die Unterform der Typischen Aura mit Migränekopfschmerzen (1.2.1) vorgestellt werden. Andere Unterformen sind seltener und können aufgrund ihrer untergeordneten Relevanz für die vorliegende Untersuchung ausgeblendet werden.

1.2.3 Epidemiologie der Migräne

Migräne ist nach dem Spannungskopfschmerz die häufigste primäre Kopfschmerzkrankung in Deutschland. Die Zahl der Migränepatienten wird auf ca. 8 Mio. geschätzt, d.h. etwa 10 - 20 % der Bevölkerung leiden unter diesem Typ von Kopfschmerz, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer, etwa im Verhältnis 2:1 bis 3:1. Bei bis zu einem Viertel der Betroffenen (etwa 15 - 20 %) der Migränepatienten tritt eine Aura-Symptomatik hinzu (Rasmussen and Olesen 1992).

In einer großen niederländischen Studie (Genetic Epidemiology of Migraine Study, GEM-Study, n = 6491) hatten ca. 65 % der Patienten Migräne ohne Aura, 18 % Migräne mit Aura und 13 % zeigten beide Formen von Migräne. Die restlichen Patienten hatten eine Aura ohne Kopfschmerz. Die durchschnittliche Anfallshäufigkeit war 12 pro Jahr, auch in dieser Studie war die Prävalenz bei Frauen deutlich erhöht (Launer, Terwindt et al. 1999).

Die Migräne beginnt meist in der Jugend und hat die höchste Prävalenz zwischen dem 25. und 55. Lebensjahr. Ein weiteres Risiko, welches zumindest für die USA gezeigt werden konnte, stellt die Zugehörigkeit der betroffenen Patienten zu einer einkommensschwachen sozialen Schicht dar (Lipton and Bigal 2005). Mehrere Studien beschäftigten sich in den letzten Jahren mit der Epidemiologie der Migräne in Amerika, z.B. The American Migraine Study-I (AMS-I, n = 15 000) von 1989 und 10 Jahre später die AMS-II sowie die American Migraine Prevalence and Prevention Study (AMPP, n = 193 477). Etwa die Hälfte aller Migränepatienten hat diesen Untersuchungen zufolge nie eine Diagnose erhalten oder sich mit den Beschwerden in ärztliche Behandlung begeben. Es konnte in diesen Untersuchungen gezeigt werden, dass Migräne nicht nur unterdiagnostiziert ist, sondern auch, dass die vorhandenen Therapien zu wenig genutzt werden (Lipton, Diamond et al. 2001; Stewart, Wood et al. 2008).

Neben der individuellen Belastung des Patienten durch die Migräne, werden auch erhebliche wirtschaftliche Kosten durch diese Erkrankung verursacht. Dies kommt nicht nur durch den Ausfall von Betroffenen durch Krankheitstage, sondern auch durch die mit den Kopfschmerzen verbundene verminderte Produktivität am Arbeitsplatz zustande.

In den USA wird der dadurch entstehende Ausfall auf etwa 13 Milliarden US-Dollar pro Jahr geschätzt (Hu, Markson et al. 1999).

Es ist davon auszugehen, dass die Verhältnisse in Deutschland und im westlichen Europa vergleichbar sind, wie eine epidemiologische Untersuchung zum Vorkommen von Kopfschmerzkrankungen an 5000 Personen von 1994 zeigte (Gobel, Petersen-Braun et al. 1994).

1.2.4 Prävalenz und Inzidenz

Die Prävalenz beschreibt das Vorkommen einer Krankheit, also die Anzahl der Erkrankten zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die Inzidenz beschreibt die Zahl der Neuerkrankungen an einer bestimmten Krankheit in einer definierten Bevölkerungsgruppe (üblicherweise 100 000 Einwohner) während einer bestimmten Zeit (üblicherweise 1 Jahr).

Die Prävalenz von Migräne beträgt etwa 12 - 18 % bei Frauen und 6 - 8 % bei Männern. Die Prävalenz nimmt im Laufe der Jugend und des jungen Erwachsenenalters etwa bis zum Alter von 40 Jahren zu, danach sinkt sie wieder ab. Am höchsten ist das Auftreten in den Jahren 25 bis 55 (Bigal and Lipton 2009). Einflussfaktoren auf die Prävalenz sind neben der Hautfarbe (niedrigste Prävalenz bei Asiaten, am höchsten bei Weißen, mittlere Häufigkeit bei Afroamerikanern) auch der sozioökonomische Status (höhere Prävalenz bei niedrigem Einkommen) sowie eine familiäre Prädisposition. Die durchschnittliche Häufigkeit von Migräneattacken liegt bei 1 - 2 Tagen pro Monat (Stewart, Shechter et al. 1994).

Die Lebenszeitprävalenz beträgt bei Männern ca. 7 - 13 % und bei Frauen ca. 20 - 30 %. Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation ist Anfang bis Mitte 20: 23,0 Jahre bei Männern und 25,3 bei Frauen (Launer, Terwindt et al. 1999; Bigal and Lipton 2009). Im fortgeschrittenen Alter gleicht sich der Unterschied zwischen den Geschlechtern aus, die Prävalenz nimmt stetig ab, ein erstmaliges Auftreten von Migräne nach dem 50. Lebensjahr ist selten.

1.2.5 Komorbidität

Migräne ist mit einer Vielzahl von psychiatrischen und somatischen Erkrankungen assoziiert, wobei der Zusammenhang nicht vollständig verstanden ist (Scher, Bigal et al. 2005; Diener, Kuper et al. 2008). Mehrere Studien zu Migräne und psychischen Erkrankungen wie Depression, biphasischen Störungen, Panik- und Angststörungen konnten ein erhöhtes Erkrankungsrisiko zeigen, speziell für Frauen und Migräne mit Aura. Bei Männern hingegen konnte keine eindeutige Assoziation gefunden werden (Radat and Swendsen 2005; Oedegaard, Neckelmann et al. 2006). Eine bidirektionale Assoziation konnte in mehreren Studien für die Major Depression gezeigt werden, d.h. dass sowohl das Vorhandensein von Depression das Risiko für Migräne erhöht als auch umgekehrt (Breslau, Lipton et al. 2003).

Ebenso konnte ein Zusammenhang von Migräne und Übergewicht gezeigt werden, wobei im Vergleich von verschiedenen Gewichtsgruppen nicht die Prävalenz der Migräne erhöht war, sondern vielmehr die Häufigkeit und Stärke der einzelnen Migräneattacken mit steigendem Body-Mass-Index anstieg (Bigal, Liberman et al. 2006). Andere Studien zeigten eine Assoziation mit Fibromyalgiesyndromen bei Migrärepatientinnen (Ifergane, Buskila et al. 2006), ein erhöhtes Vorkommen von Synkopen und orthostatischer Dysregulation (Thijs, Kruit et al. 2006; Jarjour and O'Brian Smith 2007) sowie unspezifischen Magen-Darm-Beschwerden und Störungen der Motilität sowohl während des Migräneanfalls als auch im freien Intervall (Aurora, Kori et al. 2006; Kurth, Holtmann et al. 2006). Auch ein Zusammenhang mit Krankheitsbildern wie Epilepsie, Raynaud-Syndrom, Colon irritabile und allergischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale wird diskutiert.

In mehreren Studien zeigte sich bei Migrärepatienten ein erhöhtes Risiko für zerebrale Ischämien (Etminan, Takkouche et al. 2005), v.a. bei jüngeren Frauen unter 55 Jahren, die unter Migräne mit Aura litten sowie bei Einnahme von Kontrazeptiva (Kurth, Slomke et al. 2005). Gleiches gilt auch für andere kardiovaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkte und Angina pectoris. Bei Patientinnen, die unter Migräne ohne Aura

litten, älter als 55 Jahre alt waren sowie für Männer waren die Studienergebnisse in Bezug auf die Risikoerhöhung für ischämische Schlaganfälle nicht eindeutig (Kurth, Gaziano et al. 2007; Bigal, Kurth et al. 2010).

Auf die Assoziation von der primär neurologischen Erkrankung Migräne und angeborenen Herzfehlern wird im Kapitel 1.4 noch genauer eingegangen. Hierunter fallen neben dem persistierenden Foramen ovale (PFO) und dem Atriumseptumdefekt (ASD) auch der Mitralklappenprolaps (Diener, Kurth et al. 2007; Schwedt, Demaerschalk et al. 2008; Tepper, Cleves et al. 2009).

1.2.6 Klinik

Der Verlauf von Migräneattacken kann in vier Stadien unterteilt werden, von denen keines obligatorisch ist und sowohl zwischen den einzelnen Migränepatienten als auch bei einem Patienten von Mal zu Mal variieren kann. Man unterscheidet die Prodromal-, Aura-, Kopfschmerz- und Rückbildungsphase (Berlit, Schmidt et al. 2006). Die beschwerdefreie Zeit zwischen den Migräneattacken wird als interiktale Phase bezeichnet (Schurks and Diener 2008).

Die Symptome der Prodromalphase treten bei 20 - 60 % der Patienten einige Stunden bis zu einem Tag vor der Migräneattacke auf. Zu ihnen zählen z.B. Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und Stimmungsschwankungen (Silberstein and Young 1995).

Das führende Symptom einer Migräneattacke ist der einseitig lokalisierte, pulsierende oder pochende Kopfschmerz von mittlerer bis starker Intensität mit einer Dauer von 4 bis 72 Stunden. Zu den Schmerzen kommen vegetative Begleitsymptome wie Photo- und Phonophobie, Übelkeit und Erbrechen hinzu (Silberstein 2004). Die Migräne ist so einschränkend, dass der übliche Tagesablauf erschwert oder unmöglich ist. Körperliche Aktivität kann zu einer Verstärkung des Kopfschmerzes führen. Die Attackenfrequenz und -intensität können individuell variieren (Berlit, Schmidt et al. 2006).

Etwa ein Viertel der Patienten leidet an Aurasymptomen. Hierunter versteht man visuelle, sensible oder motorische Ausfallserscheinungen sowie aphasische Störungen. Die visuellen Symptome, oft in Form von Flimmerskotomen, sind die häufigsten Aura-

erscheinungen (90 - 99 %), nachfolgend sind Sensibilitätsstörungen wie Kribbel- und Taubheitsgefühle (etwa 30 %), Sprach- oder Sprechstörungen (etwa 20 %) und halbseitige Lähmungserscheinungen (etwa 5 %) (Russell and Olesen 1996). Die typische visuelle Aura beginnt als flackernde Zickzacklinie im zentralen Sehfeld, die sich nach peripher ausbreitet und einen Gesichtsfeldverlust (Skotom) hinterlässt. Die sensible Aura zeigt sich meist als einseitiges, oft an der Hand beginnendes und nach proximal aufsteigendes Kribbel- oder Taubheitsgefühl. Motorische Aurasymptome sind ebenfalls meist einseitige Schwächeerscheinungen bis hin zu Paresen, die vor allem die Hand und den Arm betreffen (Russell and Olesen 1996).

Diese Aurasymptome sind vollständig reversibel und treten unmittelbar vor (bis 60 Minuten) oder begleitend zum Anfang der Migränekopfschmerzen auf, sehr selten auch danach. Sie können auch mit anderen Kopfschmerzen auftreten (als typische Aura mit Kopfschmerzen, die nicht einer Migräne entsprechen) oder ganz ohne Kopfschmerzen (als typische Aura ohne Kopfschmerz).

Auf die seltenen Sonderformen der Migräne mit Aura wie die Familiäre Hemiplegische Migräne (FMH), die Sporadische Hemiplegische Migräne (SMH) und die Migräne vom Basilaristyp sowie auf Besonderheiten in der Kindheit wird hier nicht weiter eingegangen, da sie für die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung nicht relevant sind.

1.2.7 Migränekomplikationen

Nach der Klassifikation der IHS werden folgende Komplikationen der Migräne unterschieden (ICHD-II 2004): Kommt es bei Migränepatienten im Verlauf zu einer Steigerung der Attackenfrequenz über 15 pro Monat über mehr als 3 Monate bis hin zum täglichen Kopfschmerz, so spricht man von chronischer Migräne. Bei dieser Komplikation muss ein Medikamentenübergebrauch als Ursache der Kopfschmerzen ausgeschlossen werden.

Bei einer Dauer einer Migräneattacke mit starker Intensität von mehr als 72 Stunden mit kopfschmerzfreen Intervallen von weniger als 4 Stunden spricht man von einem Status migränosus. Als weitere Komplikation der Migräne kommt die persistierende Aura ohne Hirninfarkt vor. Hierbei halten bekannte Migräneuren länger als eine Woche

an, ohne dass in bildgebenden Verfahren wie z.B. der Magnetresonanztomographie Infarktareale nachweisbar sind.

Unter einem Migränösen Infarkt versteht man über 60 Minuten anhaltende Aura-symptome mit akuten Ischämiezeichen in relevanten Hirnarealen in der zerebralen Bildgebung. Des Weiteren können zerebrale Krampfanfälle vorkommen, die durch eine Migräneaura getriggert werden. Diese können während oder innerhalb einer Stunde nach einer Migräneattacke auftreten (Berlit, Schmidt et al. 2006; Hacke 2010).

1.2.8 Diagnostik

Die Migräne ist auch heute noch ein zu selten diagnostiziertes Krankheitsbild. Zur Erleichterung der Diagnose dienen neben einer gründlichen Anamnese, dem klinischen Befund und dem Führen von Kopfschmerztagebüchern zur Erfassung von Schwere und Frequenz der Attacken sowie dem Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen, die Kriterien der International Headache Society (ICHD-II) von 2004 (Tabellen 1. - 4.) und standardisierte Fragebögen, z.B. Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS) Questionnaire (Stewart, Lipton et al. 1999; Stewart, Lipton et al. 2001) (Tabelle 5.).

Eine erweiterte neurologische Diagnostik wie z.B. Liquor- oder Blutuntersuchungen und radiologische Bildgebung (Computertomographie oder MRT) ist erforderlich zum Ausschluss anderer differentialdiagnostisch zu erwägenden Erkrankungen, die mit starken Kopfschmerzen einhergehen. Auch bei Veränderungen des Migränekopfschmerzes, bei Fieber, Meningismus und anderen Begleitsymptomen muss die Diagnostik ausgeweitet werden. Hierbei sind u.a. die Meningitis, die Subarachnoidalblutung, die Sinusvenenthrombose, Arteriitis temporalis, die hypertensive Krise und das Schädel-Hirn-Trauma auszuschließen (Berlit, Schmidt et al. 2006).

1. On how many days in the last 3 months did you miss work or school because of your headaches?
 Days
2. How many days in the last 3 months was your productivity at work or school reduced by half or more because of your headaches? (Do not include days you counted in question 1 where you missed work or school.)
 Days
3. On how many days in the last 3 months did you not do household work because of your headaches?
 Days
4. How many days in the last 3 months was your productivity in household work reduced by half or more because of your headaches? (Do not include days you counted in question 3 where you did not do household work.)
 Days
- A. On how many days in the last 3 months did you have a headache? (If headache lasted more than one day, count each day.)
 Days
- B. On a scale of 0-10, on average how painful were these headaches (where 0=no pain at all, and 10=pain as bad as it can be)?

Tabelle 5. Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS) Questionnaire

1.2.9 Pathophysiologie

Die Migräne ist eine multifaktorielle und heterogene Erkrankung und bis heute noch nicht im Detail verstanden. Es gibt verschiedene Hypothesen, sowohl zu der Entstehung der Migräneaura als auch des Kopfschmerzes, die im Folgenden kurz vorgestellt werden.

Da die Migräne oft eine familiäre Häufung zeigt, ist eine genetische Prädisposition anzunehmen. So haben Verwandte ersten Grades von Migränepatienten ohne Aura ein 1,9-fach erhöhtes Risiko im Laufe ihres Lebens selbst auch Migräne ohne Aura zu bekommen. Kinder von Migränepatienten mit Aura haben sogar ein bis zu 4-fach erhöhtes Risiko, selbst betroffen zu sein (Russell and Olesen 1995). Bestimmte migränespezifische Genmutationen sind jedoch bis heute für die häufigen Migräneformen nicht sicher identifiziert worden. In neuerer Zeit sind bei großen Untersuchungen (genome-

wide association studies, GWAS) aber mehrere genetische Varianten gefunden worden, die mit Migräne assoziiert zu sein scheinen (Schurks 2012).

Für die seltene Form der autosomal-dominant vererbten Familiären Hemiplegischen Migräne (FHM) konnten in betroffenen Familien Chromosomenveränderungen wie Mutationen in einem neuronalen Kalziumkanal (CACNA1A bei FHM Typ 1), in der Na⁺/K⁺-ATPase (ATP1A2 bei FHM Typ 2) und in einem neuronalen Natriumkanal (SCN1A bei FHM Typ 3) identifiziert werden (Wessman, Terwindt et al. 2007).

Neben den genetischen Faktoren spielen aber auch Umweltfaktoren bei der Entstehung der Migräne eine Rolle, so dass es vermutlich eine Mischung aus beidem zu sein scheint (Stewart, Staffa et al. 1997).

Auslöser bzw. Triggerfaktoren einer Migräne sind vielfältig und individuell sehr unterschiedlich. Als typische Beispiele für Trigger können Flackerlicht, Lärm, veränderter Schlaf-Wach-Rhythmus, Kaffee, Alkohol (v.a. Rotwein), Hormone (Ovulation oder die Einnahme von Ovulationshemmern), Medikamente (z.B. Nitropräparate, Calciumantagonisten) sowie Entlastung nach Stressphasen genannt werden. Auch Störungen der Neurotransmitter-Homöostase (v.a. Serotonin, Glutamat und Dopamin) spielen vermutlich eine Rolle bei der Entwicklung von Migräne (Schurks and Diener 2008).

Nach dem aktuellen Wissensstand geht man davon aus, dass die Entstehung der Migräneaura durch eine neurogene Störung bedingt ist. Es kommt dabei zu einer Depolarisationswelle, die sich mit einer Geschwindigkeit von 2 - 5 mm/min über die Hirnoberfläche, den Cortex, ausbreitet, der sogenannten „cortical spreading depression“ (CSD). Das Phänomen der CSD wurde erstmals 1941 von dem amerikanischen Neurologen Karl Spencer Lashley bei Untersuchungen seiner Skotome bei Migräne (Lashley 1941) und 1944 von dem brasilianischen Professor Aristides Leão bei Untersuchungen mittels EEG (Elektroencephalographie) an Kaninchen beschrieben (Leão 1944). Ein Zusammenhang zwischen diesem Phänomen und der Migräneaura wurde später von dem kanadischen Physiologen Peter Milner festgestellt (Milner 1958).

Das CSD-ähnliche Phänomen bei Migränepatienten mit Aura ist begleitet von einer initialen, kurzzeitigen Zunahme der regionalen cerebralen Durchblutung, vor allem im

occipitalen Cortex. Im weiteren Verlauf der Migräneattacke kommt es dann zu einer Verminderung der neuronalen Aktivität und parallel dazu auch zu einer Abnahme der Durchblutung (Hypoperfusion, Oligämie) in den entsprechenden Regionen („spreading oligoemia“) (Silberstein 2004). Die auslösenden Faktoren dieser spontanen Depolarisation sind nicht sicher identifiziert (Richter and Lehmenkuhler 2008).

Die Veränderungen der cerebralen Durchblutung konnten seit 1981 (Olesen, Larsen et al. 1981) mehrfach mittels funktionellen MRT-Untersuchungen wie perfusionsgewichteten Aufnahmen bei Migränapatienten mit Aura gezeigt werden (Sanchez del Rio, Bakker et al. 1999; Hadjikhani, Sanchez del Rio et al. 2001; Sanchez del Rio and Reuter 2004). Diese Verminderung des regionalen Blutflusses führt jedoch nicht zu anhaltenden ischämischen Schäden in den betroffenen Regionen. Die CSD ist außerdem begleitet von einer Erhöhung der Konzentration des Liquor-Natriums, Kaliums und Glutamats sowie einer Hochregulation der induzierbaren NO-Synthetase. Es gibt neuere Vermutungen, dass ein gestörter Natrium-Kalium-Haushalt das Auftreten von Aura und Kopfschmerz verursachen oder zumindest begünstigen kann (Harrington, Fonteh et al. 2010). Die Genmutationen bei der FHM führen schließlich auch zu einem Anstieg des extrazellulären Kaliums und Glutamats.

Bei Migräneattacken ohne Aura konnten bis jetzt keine CSD-ähnlichen Phänomene oder Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses im Sinne einer spreading oligoemia gezeigt werden. Möglicherweise kommt es bei dieser Migräneform auch zu einer CSD in „stummen“ Arealen wie dem Kleinhirn, Hypothalamus oder Hirnstamm mit unspezifischen Allgemeinsymptomen. Die Aura und der Migränekopfschmerz könnten ebenso zwei von einander unabhängige Symptome mit einer gemeinsamen physiologischen Grundlage bzw. demselben Triggermechanismus sein (Goadsby 2001; Schurks and Diener 2008). Dies könnte auch ein Erklärungsansatz für das Auftreten von Aura während bzw. nach dem Kopfschmerz oder ohne Auftreten von Kopfschmerzen sein.

Die Entstehung des Migränekopfschmerzes steht im Zusammenhang mit einer neurogen vermittelten sterilen, perivaskulären Entzündungsreaktion der Duragefäße, einer Aktivierung des trigeminalen Systems sowie einer veränderten zentralen Schmerzmodulation.

Die arteriellen Gefäße des Gehirns und die Dura mater werden vor allem von Ästen des Nervus trigeminus (V) und Nervus facialis (VII) innerviert.

Über eine Aktivierung des Parasympathikus kommt es zu einer Dilatation der Gefäße mit nachfolgendem Austritt von Flüssigkeit in den paravasalen Raum. Es folgt eine aseptische Entzündungsreaktion mit Freisetzung von vasoaktiven Transmittern wie Serotonin (5-Hydroxytryptamin), Histamin, Substanz P und CGRP (Calcitonin gene-related protein) sowie eine lokale Thrombozytenaktivierung. Auch eine spontane oder induzierte CSD kann zu einer Aktivierung von trigeminovaskulären Afferenzen mit nachfolgender Zunahme des Blutflusses und Plasmaextravasation führen (Silberstein 2004). Vor allem das freigesetzte Neuropeptid CGRP spielt möglicherweise eine Rolle in der Migräneentstehung. Es konnten erhöhte Werte im Jugularvenen-Blut während Migräneattacken nachgewiesen werden und ein spezifischer CGRP-Antagonist zeigte in Studien gute Wirkung in der Akuttherapie des Migränekopfschmerzes (Goadsby, Edvinsson et al. 1990; Olesen, Diener et al. 2004).

Die Schmerzweiterleitung aus den Gefäßwänden erfolgt über den Nervus Trigeminus zu zentralen Zentren, z.B. dem Nucleus caudalis und weiter zum Thalamus und Cortex. Mittels PET (Positronenemissionstomographie) konnte zudem eine Aktivierung des Hirnstammes kontralateral zum Migränekopfschmerz sowie eine gesteigerte Durchblutung in bestimmten Hirnregionen im Hirnstamm und Mittelhirn nachgewiesen werden (Weiller, May et al. 1995).

Veränderungen im Sinne einer Sensibilisierung von peripheren (wie afferenten nozizeptiven Trigeminus-Fasern) und zentralen (u.a. Nucleus caudalis des Nervus Trigeminus) Neuronen zum Beispiel durch Entzündungsreaktionen führen zu einer herabgesetzten Reizschwelle, einer Erhöhung der Reizantwort und Spontanaktivität der Nerven. Diese Sensibilisierung der Neurone steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit der pulsierenden oder pochenden Schmerzqualität, der Schmerzzunahme bei Bewegung und Begleiterscheinungen wie Hyperalgesie und Allodynie (Cutrer 2010).

Bei Untersuchungen an Migränepatienten konnte außerdem eine kortikale Übererregbarkeit gezeigt werden, auch in der beschwerdefreien (interiktalen) Phase zwischen den Migräneattacken. Bei VEP-Messung (visuell evozierte Potentiale) fand sich statt

einer Abnahme der Potentiale, wie normalerweise erwartet, eine Zunahme der Amplitude nach wiederholter Reizung. Zudem wurde bei den Betroffenen eine neurochemische Imbalance in Form einer chronisch erniedrigten Serotoninkonzentration nachgewiesen. Ein Zusammenhang zwischen diesen Befunden ist jedoch noch unklar (Hamel 2007; Schurks and Diener 2008).

Die Details der Entstehung von Migräne mit oder ohne Aura und die Ursachen der neuronalen bzw. kortikalen Dysfunktion bei Migränepatienten sind trotz dieser vielen Befunde aktuell noch nicht vollständig verstanden. Die Hypothesen dazu sind bis heute nur einzelne Erklärungsansätze und werden kontrovers diskutiert.

1.2.10 Therapie und Prophylaxe

Zur Therapie und Prophylaxe der Migräne erschien 2008 eine revidierte Auflage der Leitlinien der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (Evers, May et al. 2008). Empfohlene unspezifische Medikamente zur Therapie der akuten Migräneattacke sind Antiemetika und Analgetika wie die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR; non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) und Paracetamol. Als spezifische Migränemedikamente kommen Mutterkornalkaloide und Triptane zum Einsatz.

Als Antiemetika können die Dopamin-Antagonisten Metoclopramid (MCP) oder Domperidon oral, rektal oder intravenös eingesetzt werden. Sie lindern die vegetativen Begleitsymptome Übelkeit und Erbrechen und führen durch die prokinetische Wirkung zu einer Verbesserung der Resorption und Wirkung von Analgetika und Triptanen (Schulman and Dermott 2003). Als Analgetika der ersten Wahl bei leichten bis mittelschweren Migräneattacken gelten Acetylsalicylsäure (ASS), Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen und Paracetamol oral, rektal oder intravenös. Die fixe Kombination von ASS, Paracetamol und Koffein soll wirksamer sein als die einzelnen Wirkstoffe und die Kombination ohne Koffein (Diener, Pfaffenrath et al. 2005). Die Einnahme der Analgetika sollte auf maximal zehn Tage pro Monat und maximal an drei aufeinanderfolgenden Tagen beschränkt werden, um das Auftreten von medikamenteninduziertem Kopfschmerz zu vermeiden.

Als spezifische Migränemedikamente haben die Triptane, Serotonin-5-Hydroxytryptamin($5\text{-HT}_{1B/1D}$)-Rezeptoragonisten, wie z.B. Sumatriptan (als erstes Triptan 1993 in Deutschland zugelassen), Zolmitriptan, Naratriptan und Rizatriptan die beste Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit bei mittel- bis schweren Migränekopfschmerzen (Ferrari, Roon et al. 2001). 5-HT_{1B} -Rezeptoren befinden sich an intrakraniellen Blutgefäßen und zentralen Neuronen, 5-HT_{1D} -Rezeptoren sind außerdem an trigeminalen Nervenendigungen vorhanden. Sie hemmen die Serotoninfreisetzung und stellen die für Migränepatienten niedrig-normalen Serotoninkonzentrationen wieder her. Triptane wirken über die Bindung an die spezifischen zentralen Serotonin-Rezeptoren vasokonstringierend auf die dilatierten Gefäße und hemmend auf die Schmerzentstehung und -wahrnehmung. Sie wirken umso besser, je früher sie eingenommen werden (Dowson, Massiou et al. 2004) und können oral, subcutan oder als Nasenspray gegeben werden.

Ältere Migränemedikamente sind die Mutterkornalkaloide Ergotamin und Dihydroergotamin, deren Wirkung auf agonistischen und antagonistischen Wirkungen auf α -Adreno-, Dopamin- D_2 - und Serotonin-Rezeptoren beruht. Ebenso wie die Triptane führen sie zu einer Verengung zentraler Gefäße, haben aber deutlich stärkere unerwünschte Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Muskelkrämpfe, Dauerkopfschmerz, Ergotismus). In vergleichenden Studien zeigten die Triptane außerdem eine bessere Wirksamkeit (Diener, Jansen et al. 2002). Neuere spezielle Substanzen sind z.B. die CGRP-Antagonisten (Olesen, Diener et al. 2004), die wegen fehlender Wirkung auf Koronargefäße den Triptanen überlegen sein könnten. Diese sind aber zur Migränebehandlung bisher noch nicht zugelassen.

Eine medikamentöse Migräneprophylaxe wird in den Leitlinien empfohlen bei drei und mehr Migräneattacken pro Monat, bei Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten, sowie bei Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den gegebenen Empfehlungen (inkl. Triptanen) nicht ansprechen und/oder wenn Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht toleriert werden. Die Migräneprophylaxe wird außerdem bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als zehn Tagen im Monat empfohlen, bei komplizierten Migräneattacken mit beeinträchtigenden (z. B. hemiplegischen) und/oder lang anhaltenden Auren sowie beim

Zustand nach migränösem Infarkt bei Ausschluss anderer Ursachen (Diener, Fritsche et al. 2008).

Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Prophylaxe sind die Betablocker Propranolol und Metoprolol, der Kalziumkanalblocker (calcium overload blocker) Flunarizin, besonders bei jüngeren Patienten mit Aurasymptomatik oder Sonderformen wie der Basilarismigräne. Ebenfalls zur Prophylaxe verwendet werden die Antikonvulsiva Topiramat und Valproinsäure (als off-label-use). Sie sind in der Migräneprophylaxe häufig bereits in niedrigeren Dosierungen wirksam als in ihrer Originalindikation (Evers, May et al. 2008). Auch andere Betablocker wie z.B. Bisoprolol haben sich in Untersuchungen als wirksam erwiesen (van de Ven, Franke et al. 1997), sind aktuell noch nicht so gut untersucht wie Propranolol und Metoprolol. Eine Therapie mit anderen Antihypertensiva wie dem ACE-Hemmer Lisinopril (Schrader, Stovner et al. 2001) oder dem AT₁-Antagonisten Candesartan (Tronvik, Stovner et al. 2003) zeigten in kleinen Studien einen positiven Effekt.

Als Mittel der zweiten Wahl gelten die Antidepressiva Amitriptylin, v.a. bei Kombination von Migräne und Spannungskopfschmerz, und Venlafaxin sowie das Antiepileptikum Gabapentin und die NSAID Naproxen und ASS in einer Dosis von 300 mg/d (Buring, Peto et al. 1990). Auch unter Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten konnte eine Reduktion der Migräneattacken beobachtet werden.

Des Weiteren gibt es Hinweise auf die prophylaktische Wirksamkeit von Magnesium (600 mg/d), Vitamin B2 (400 mg/d) und Petadolex (Pestwurz). Im Jahr 2000 wurde eine placebo-kontrollierte Studie veröffentlicht, die einen positiven Effekt von Botulinum-Toxin A-Injektionen in die Gesichtsmuskulatur von Migränepatienten zeigte (Silberstein, Mathew et al. 2000). Als nicht-medikamentöse Prophylaxe der Migräne stehen die Akupunktur, Entspannungs- und Biofeedbackverfahren sowie psychologische Behandlungsprogramme als Alternativen zur pharmakologischen Prophylaxe zur Verfügung. Die gebräuchlichsten Medikamente zur Migräneprophylaxe wie Propranolol, Amitriptylin oder Antikonvulsiva zeigen eine Reduktion der Migränehäufigkeit um 30 - 50 % im Vergleich zur Placebogabe. Aber auch in den Placebogruppen zeigten Studien eine Verbesserung in ca. 20 % (Schwerzmann, Nedeltchev et al. 2007).

1.3 Angeborene Herzfehler

Etwa jedes 100. aller Neugeborenen kommt laut dem Kompetenznetz Angeborene Herzfehler mit einem Herzfehler zur Welt. Zu den Häufigsten zählen neben dem Ventrikelseptumdefekt (VSD, ca. 30 %) der Vorhofseptumdefekt (Atriumseptumdefekt, ASD) mit 7 % und das persistierende Foramen ovale (PFO). Das PFO ist per se kein Herzfehler, da es physiologisch bei allen Neugeborenen vorkommt.

1.3.1 Vorhofseptumdefekt

Der Vorhofseptumdefekt (atrial septal defect, ASD) ist mit einer Inzidenz von 7 - 11 % nach dem Ventrikelseptumdefekt der zweithäufigste angeborene Herzfehler.

Die Entwicklung des Vorhofseptums in der Pränatalzeit ist ein komplexer Prozess und durch Störung der normalen Entwicklung kann es zu einer bleibenden Verbindung beider Vorhöfe kommen.

Man unterscheidet verschiedene Typen des Defektes nach der anatomischen Lage und der embryologischen Entwicklung. Am häufigsten ist mit ca. 70 - 75 % der relativ zentral gelegene Vorhofseptumdefekt vom Fossa-ovalis-Typ (Ostium-secundum-Typ, ASD II), der durch eine verstärkte Reabsorption des Septum primum entsteht. Der atrioventrikuläre Septumdefekt (Ostium-primum-Typ, ASD I) mit ca. 15 % und der seltenere Sinus venosus-Defekt liegen eher randständig und sind häufig mit anderen Herz- bzw. Klappenfehlern kombiniert. Ein spontaner Verschluss oder die Verringerung der Defektgröße kann im ersten Lebensjahr beobachtet werden (Lindsey and Hillis 2007; Libby, Bonow et al. 2008; Sommer, Hijazi et al. 2008). Frauen sind vom ASD II etwas häufiger

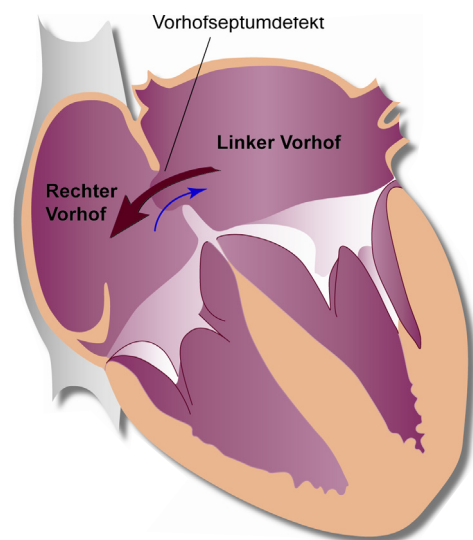


Abbildung 1. Vorhofseptumdefekt

betroffen als Männer, etwa im Verhältnis 1,5 - 3,5 : 1, während es bei den anderen Typen des ASD keinen Unterschied gibt (Daniel, Kaemmerer et al. 1999; Webb and Gatzoulis 2006).

Durch die unterschiedlichen Druckverhältnisse in den Vorhöfen resultiert meist ein Übertritt von Blutvolumen vom linken zum rechten Atrium (Links-Rechts-Shunt, LRS) mit nachfolgender Volumenbelastung des rechten Vorhofes, Ventrikels und Lungenkreislaufes. Die Shuntmenge und damit die Reduktion des linksventrikulären Schlagvolumens sind abhängig von der Größe des Defektes, der Compliance der Ventrikel und den Widerstandsverhältnissen des Lungen- bzw. des systemischen Kreislaufes (Libby, Bonow et al. 2008).

Bei Druckerhöhung im rechten Herzen kann es jedoch auch zu einer vorübergehenden Shuntumkehr (Rechts-Links-Shunt, RLS) kommen, bei Valsalva-Manövern ebenso wie bei assoziierten Herzfehlern wie der Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtraktes oder der pulmonalen Hypertension (Sommer, Hijazi et al. 2008).

Während Kinder häufig durch Adaptation der belasteten Herzhöhlen an das vermehrte Volumen asymptomatisch sind, treten im Erwachsenenalter u.a. durch zunehmende Vorhofdilatation vermehrt Symptome der Rechtsherzbelastung auf. Dies zeigt sich in belastungsabhängiger Luftnot und peripheren Ödemen, supraventrikulären Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern bzw. -flattern, Sick-Sinus-Syndrom, rezidivierenden bronchopulmonalen Infekten oder seltener cerebralen ischämischen Ereignissen durch paradoxe Embolien (Berger, Vogel et al. 1999). Langfristig ist die Entstehung einer milden sekundären pulmonalen Hypertension und die Rechtsherzinsuffizienz möglich (Vogel, Berger et al. 1999; Libby, Bonow et al. 2008).

Die Diagnose des ASD wird anhand von transthorakalen oder transösophagealen echokardiographischen Untersuchungen (TTE oder TEE) gestellt. Auskultatorisch fällt eine Spaltung des zweiten Herztons durch den verspäteten Schluß der Pulmonalklappe sowie ein mittelfrequentes systolisches Herzgeräusch auf. Im Röntgen-Thorax können eine Kardiomegalie (durch die Rechtsherzvergrößerung), eine Dilatation der zentralen Pulmonalarterien und ein kleiner Aortenbogen auffallen. Ein Verschluß der Defekte wird empfohlen bei großen Defekten, zunehmender Symptomatik, Rechtsherzbelastung

und beginnender pulmonaler Hypertension. Während der ASD II für den katheterinterventionellen Verschluss mit Device-System meist gut geeignet ist, ist für die anderen Defekte ein chirurgischer Verschluss notwendig (Libby, Bonow et al. 2008).

1.3.2 Persistierendes Foramen ovale

Das persistierende Foramen ovale (patent foramen ovale, PFO) ist ein häufiger Herzfehler mit einer Prävalenz von etwa 25 - 30 % in der Normalbevölkerung. Die Prävalenz nimmt im Laufe des Lebens ab. Postmortale Untersuchungen zeigten eine Abnahme von etwa 34 % im Alter von 0 - 30 Jahren zu etwa 20 % im Alter von über 80 Jahren (Hagen, Scholz et al. 1984; Daniel, Kaemmerer et al. 1999).

Das Foramen ovale stellt während der intrauterinen Entwicklung die Versorgung des systemischen fetalen Kreislaufes mit oxygeniertem Nabelschnurblut durch einen Rechts-Links-Shunt (ähnlich eines Rückschlagventilmechanismus) auf Vorhofebene sicher. Nach der Geburt kommt es physiologischerweise innerhalb der ersten Lebenswochen zum Verschluss des Foramens durch Aneinanderlegen des Septum primum und Septum secundum durch Abfall des pulmonal-arteriellen Widerstandes und gleichzeitigem Anstieg des linksatrialen Druckes und anschließender Verwachsung der Septumblätter. Unterbleibt der Verschluss oder ist er unvollständig, kommt es bei Druckerhöhung im rechten Herzen, z.B. durch Husten, Pressen, Valsalva-Manöver oder Extrasystolen, unter Umgehung des Lungenkreislaufes zu einem Übertritt von Blutvolumen aus dem rechten in den linken Vorhof (RLS) und es liegt dann ein sogenanntes ventil-offenes Foramen ovale vor (Libby, Bonow et al. 2008).

Neben dem Übertritt von Volumen kann es auch zum Übertritt von verschlepptem thrombotischem Material, z.B. bei peripherer

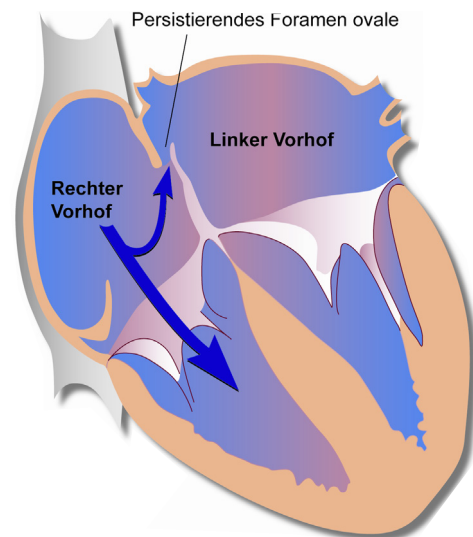


Abbildung 2. Persistierendes Foramen ovale

Venenthrombose, in den linken Vorhof und systemischen Kreislauf mit nachfolgendem Verschuß von arteriellen Gefäßen im Gehirn oder peripher in Nieren, Milz oder Retina kommen (paradoxe Embolie).

Ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall (cryptogenic stroke) oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) durch sogenannte paradoxe Embolien ist sowohl bei jüngeren als auch bei Patienten über 55 Jahren gezeigt worden. Begünstigend für eine paradoxe Embolie ist wahrscheinlich ein begleitendes Vorhofseptumaneurysma (atrial septal aneurysm, ASA), bei dem das Septum primum dünn, hypermobil und ausgesackt ist, und das bei bestehendem PFO eine erhöhte Prävalenz zeigt (Webster, Chancellor et al. 1988; Cabanes, Mas et al. 1993; Handke, Harloff et al. 2007).

Es gibt aber auch Studien, die zumindest unter medikamentöser Therapie mit ASS oder Vitamin K-Antagonisten, keinen Unterschied und kein erhöhtes Risiko für ein Schlaganfallrezidiv bei PFO-Patienten mit oder ohne ASA im Vergleich zu Patienten ohne PFO zeigen (Homma, Sacco et al. 2002).

Mehrere Untersuchungen zeigten, dass es bei Tauchern, v.a. bei großem Defekt, eine Assoziation mit der Dekompressionskrankheit durch Gasembolien gibt (Moon, Camporesi et al. 1989; Torti, Billinger et al. 2004). Außerdem ist das PFO mit dem seltenen Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom assoziiert, bei dem es in aufrechter Lage zu Dyspnoe und Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung kommt und das eine Normalisierung bei Flachlagerung zeigt (Landzberg, Sloss et al. 1995). Auch bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe konnte eine erhöhte Prävalenz gezeigt werden (Shanoudy, Soliman et al. 1998).

Die meisten Patienten mit einem PFO sind klinisch unauffällig und bleiben asymptomatisch, häufig ist die Diagnose ein Zufallsbefund durch die Verbesserung der echokardiographischen Möglichkeiten. Die Diagnose wird anhand transthorakaler (TTE) oder sensativer anhand transösophagealer Echokardiographie (TEE) mit oder ohne Kontrastmittel mit Valsalva-Manöver gestellt. Auch eine transkranielle Dopplersonographie zum Nachweis des Rechts-Links-Shunts ist möglich, schließt jedoch eine extrakardiale Ursache des Shunts nicht aus.

Eine prophylaktische Therapie zur Verhinderung paradoxer embolischer Ereignisse bei Nachweis eines PFO wird derzeit nicht empfohlen. In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2008 wird zur Sekundärprophylaxe der zerebralen Ischämie bei offenem Foramen ovale nach erstmaligem Ereignis eine Therapie mit ASS 100 mg empfohlen. Bei einem Rezidiv unter ASS oder einer Kombination von PFO mit ASA wird eine orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten bei einem INR (International Normalized Ratio) von 2,0 - 3,0 für mindestens 2 Jahre empfohlen (Diener and Putzki 2008). In einer großen kontrollierten Multicenter-Studie zur Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls an über 2000 Patienten wurde die Wirksamkeit von ASS und oraler Antikoagulation mit Warfarin verglichen, und es zeigte sich kein Unterschied in der Anzahl der Rezidive und der Mortalität (Mohr, Thompson et al. 2001). Bestehen Kontraindikationen für eine Antikoagulation oder kommt es unter der Therapie erneut zum Rezidiv, ist der katheterinterventionelle Verschluß zu erwägen (Diener and Putzki 2008).

Als Alternative zur medikamentösen Therapie wird also zunehmend der katheterinterventionelle Verschluß mit speziellen Devicesystemen als relativ risikoarmes, effektives Verfahren zur Sekundärprophylaxe bei paradoxen Embolien untersucht. Auch die Mehrzahl der in der vorliegenden Untersuchung eingeschlossenen Patienten erhielt aus diesem Grund einen Verschluß der diagnostizierten Defekte mittels Okkludersystem.

Mehrere Studien zeigten auch bei Langzeituntersuchungen hohe Erfolgs-, d.h. Verschlußraten, sowie eine geringe Komplikationsrate und Rezidivneigung (Martin, Sanchez et al. 2002; Harms, Reisman et al. 2007). Eine Schweizer Arbeitsgruppe untersuchte das Outcome von PFO-Patienten mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA nach interventionellem Verschluß und medikamentöser Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern bzw. Vitamin K-Antagonisten bezüglich des Rezidivrisikos. Es konnte ein nicht signifikanter Trend zugunsten des Verschlusses gefunden werden (Windecker, Wahl et al. 2004). In einer Metaanalyse von 2003 wurden insgesamt 16 Studien zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls bei PFO mittels medikamentöser Therapie bzw. interventionellem Verschluß analysiert. Hierbei wurde ein annähernd gleich gutes Ergebnis der Methoden in Bezug auf Rezidivrate und Komplikationen gefunden (Khairy, O'Donnell et al. 2003).

Anfang 2012 wurden die Ergebnisse der ersten großen prospektiven, kontrollierten Multicenter-Studie (CLOSURE I) an über 900 Patienten mit Schlaganfall oder TIA zu diesem Thema veröffentlicht, in der allerdings kein Vorteil für den interventionellen Verschuß gezeigt werden konnte. Die primären Endpunkte - das Wiederauftreten von Schlaganfällen oder TIA sowie die Mortalität - zeigten in beiden Gruppen ein annähernd gleiches Outcome. Das 2-Jahres-Risiko für ein Rezidiv lag in dieser Studie sowohl bei der Interventions- als auch bei der Medikamentengruppe unabhängig vom Vorhandensein eines ASA bei etwa 3 - 4 %. In der Interventionsgruppe wurde ein gehäuftes Auftreten von Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern) beobachtet, wobei dies vor allem während der Kathetherintervention vorkam (Furlan, Reisman et al. 2012).

1.3.3 Präinterventionelle Diagnostik

Die präinterventionelle Diagnostik vor dem Verschuß von Septumdefekten sollte bestehen aus einem Langzeit-EKG, dem Ausschluß von Gerinnungsstörungen (Bestimmung von Protein S, Protein C, Antithrombin III, Faktor-V-Leiden-Mutation, Antiphospholipid-Antikörpern und Lupuskoagulans), der Erfassung weiterer Risikofaktoren wie z.B. arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus sowie dem Ausschluß einer tiefen Beinvenenthrombose bei entsprechendem Verdacht.

Der Nachweis des Defektes, des Shunts und eventuell begleitenden Herz- oder Klappenfehlern oder eines Vorhofseptumaneurysmas erfolgt mittels transthorakaler (TTE) oder besser transösophagealer (TEE) Echokardiographie. Beim ASD müssen neben der anatomischen Lage und Größe des Defektes auch die Shunt-Richtung und die Volumenbelastung des rechten Herzens bestimmt werden.

Der Rechts-Links-Shunt wird echokardiographisch mittels TTE oder TEE mit intra-



© St. Jude Medical, Saint Paul, MN, USA

Abbildung 3. Amplatzer PFO-Okkluder

venös appliziertem Kontrastmittel bzw. mit Luftbläschen (Microbubbles) vermischter Kolloid- oder Kochsalzlösung in Ruhe und unter Valsalva-Manöver dargestellt (Daniels, Weytjens et al. 2004).

Alternativ ist auch die Diagnose mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) der Arteria cerebri anterior oder Arteria cerebri media nach peripherer Injektion von mit Luft vermischter Kochsalzlösung möglich, wobei hier keine Unterscheidung zwischen kardialen und pulmonalen RLS, z.B. bei arteriovenösen Malformationen, möglich ist (Klotzsch, Janssen et al. 1994).

Bei Übertritt von Kontrastmittel bzw. Mikrobläschen in den linken Vorhof kann über die Menge der übergetretenen Bläschen die Größe des Rechts-Links-Shunts bestimmt werden.

1.3.4 Interventioneller Verschluß von PFO und ASD

Der katheterinterventionelle Verschluß mittels Okkluder stellt nach Meinung einiger Experten aufgrund der guten Ergebnisse und der relativ geringen Belastung für die Patienten eine gute Alternative zum operativen Verschluß bzw. der dauerhaften medikamentösen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulationen nach paradoxer Embolie dar (Martin, Sanchez et al. 2002; Windecker, Wahl et al. 2004).

Indikationen zum Verschluß eines diagnostizierten ASD sind echokardiographisch nachgewiesene Volumenbelastung des rechten Ventrikels, symptomatische Patienten und stattgefundene paradoxe Thrombembolien bzw. deren Prophylaxe. Hierbei ist vor allem der ASD II aufgrund seiner zentralen Lage gut interventionell zu verschließen, während andere Defekte operativ versorgt werden sollten (Marie Valente and Rhodes 2007; Sommer, Hijazi et al. 2008).

Der interventionelle Verschluß der Defekte erfolgt nach invasiver Größenbestimmung des Defektdurchmessers (Sizing) mittels Sizing-Ballonkathetern über einen Führungsdraht. Das Okkludersystem (Beispiel in Abb. 3.) wird nach dem Sizing unter Durchleuchtung über einen venösen Zugang z.B. über eine Schleuse via Vena femoralis, in den linken Vorhof vorgeschoben. Dort wird das linksatriale Schirmchen entfaltet und ans Septum

zurückgezogen. Anschließend erfolgt durch Entfaltung des rechtsatrialen Schirmchens die Verankerung im Septum. Nach Lagekontrolle mittels Echokardiographie wird das Implantat vom Führungssystem freigesetzt. Das Verfahren kann in Allgemeinanästhesie bzw. Analgosedierung oder Lokalanästhesie durchgeführt werden. Periinterventionell sollte eine Antibiotikaphylaxe erfolgen. Während der Intervention erfolgt eine Vollheparinisierung. Im Anschluß wird zur Prophylaxe von Thrombenbildung am Okkluder eine orale thrombozytenaggregationshemmende Therapie mittels ASS und Clopidogrel für 3 oder 6 Monate bzw. individuell auch länger empfohlen. Bislang gibt es jedoch noch keine allgemein anerkannten Richtlinien zur Nachsorge nach katherinterventioneller Okkluderimplantation.

Obwohl die perkutane Okkluderimplantation ein relativ nebenwirkungsarmes Verfahren ist, gibt es interventionsassoziierte Komplikationen wie Nachblutungen an der Punktionsstelle, passagere Herzrhythmusstörungen, Perikarderguss, TIA (transitorisch ischämische Attacke), Dislokation des Implantates u.a. (Alameddine and Block 2004). Als häufigste Nebenwirkungen sind in Untersuchungen Palpitationen und Restshunts, also der unvollständige Verschluß des Defektes, beschrieben worden (Khairy, O'Donnell et al. 2003; Harms, Reisman et al. 2007).

Postinterventionell sollten EKG- und Echokardiographie-Kontrollen zur Diagnose von Herzrhythmusstörungen und Lagekontrolle, Thrombusbildung und Rest-Shunt-Bestimmung erfolgen. Beim PFO-Verschluß sollte nach etwa 6 Monaten, d.h. nach vollständigem Einwachsen des Okkluders, kein Restshunt mehr nachweisbar sein. Ein unvollständiger Verschluß des Defektes kann sowohl beim ASD als auch beim PFO z.B. durch ein multiperforiertes Septum bedingt sein. Auch bei großem PFO oder gleichzeitig bestehendem ASA kann es zu einem Restshunt entlang des Okkluders kommen. Eine Endokarditis-Prophylaxe wird für 6 Monate empfohlen.

Die *Abbildungen 4 bis 6* zeigen beispielhaft die echokardiographischen Befunde vor und nach katheterinterventionellem Verschluß eines PFO durch Okkluder. Die folgenden Bilder sind abgedruckt mit der freundlichen Genehmigung von Medscape Reference 2013 (<http://emedicine.medscape.com>).

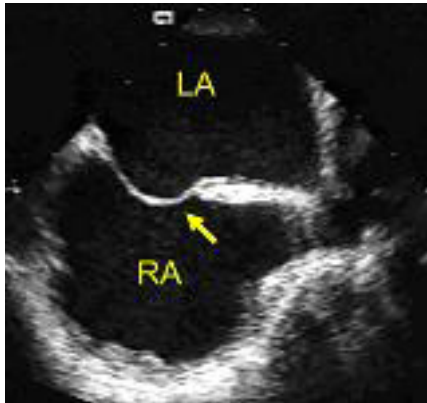


Abbildung 4. TEE 1 Transösophageales Echo auf Vorhofhofebene. Zu sehen ist das geschlossene Septum (Pfeil) zwischen rechtem Vorhof (RA) und linkem Vorhof (LA) in Ruhe.

Abbildung 5. TEE 2 Transösophageales Echo mit Injektion von aufgemischter Lösung während Valsalva-Manöver. Zu sehen ist der Übertritt der Luftbläschen von rechts nach links durch das PFO (Pfeil).

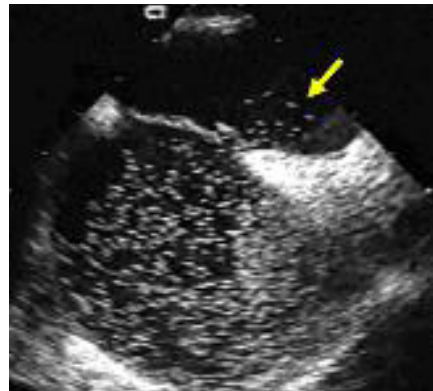


Abbildung 6. TEE 3 Transösophageales Echo nach Verschluß des PFO mit einem Okkluder (Pfeil). Zu sehen ist ein vollständiger Verschluß des Defektes ohne Restshunt.

1.4 Assoziation von Migräne und PFO

Im Folgenden sollen die aktuell aufgestellten Hypothesen über den Zusammenhang von Migräne und Vorhofseptumdefekten sowie eine Zusammenfassung der Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen zu diesem Thema vorgestellt werden.

Bis heute ist die Assoziation von Migräne und PFO ist noch nicht wirklich verstanden. Seit Ende der 1990er Jahre zeigten mehrere, meist retrospektive Untersuchungen, eine erhöhte Prävalenz von Migräne mit oder ohne Aura bei PFO-Patienten bzw. eine erhöhte Prävalenz von PFO bei Migränepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die meisten dieser Untersuchungen bezogen sich dabei allerdings auf Patienten, die einen interventionellen Verschuß eines Vorhofdefektes aufgrund von anderen Indikationen z.B. Schlaganfällen oder paradoxen Embolien erhielten (Del Sette, Angeli et al. 1998; Schwerzmann, Nedeltchev et al. 2005; Diener, Kurth et al. 2007; Tepper, Cleves et al. 2009). Während eine Assoziation von PFO und Migräne mit Aura in mehreren Untersuchungen auffiel, konnte ein Zusammenhang von PFO und Form der Aura nicht gezeigt werden, ebensowenig bezüglich Frequenz der Migräneanfälle, Geschlecht und familiärer Prädisposition (Domitrz, Mieszkowski et al. 2007).

Es gibt aber auch neuere prospektive Untersuchungen, die keine erhöhte Prävalenz von PFO bei Migränepatienten gefunden haben, u.a. die Northern Manhattan Study (NOMAS) an über 1000 Patienten ohne Schlaganfall (Rundek, Elkind et al. 2008; Garg, Servoss et al. 2010).

Aufgrund der familiären Häufung von Migräne und der in einigen Studien aufgefallenen erhöhten Prävalenz von PFO bei Migränepatienten wird von einigen Experten eine gemeinsame Vererbung bzw. eine genetische Verbindung vermutet (Gervil, Ulrich et al. 1999; Gervil, Ulrich et al. 1999; Wilmshurst, Pearson et al. 2004; Truong, Slavin et al. 2008). Spezifische Gene konnten aber bislang nicht identifiziert werden.

1.4.1 Pathophysiologische Hypothesen

Es gibt verschiedene pathophysiologische Hypothesen, um den Zusammenhang zwischen Migräne und intraatrialen Defekten mit Shunt zu erklären.

Eine Hypothese besteht in der Annahme, dass rezidivierend Mikrothromben bzw. Mikroemboli durch den Defekt des Vorhofseptums unter Umgehung des pulmonalen Kreislaufs über den Rechts-Links-Shunt in den systemischen und zerebralen Kreislauf gelangen und dort Migräneattacken mit oder ohne Aurasymptomatik, bzw. eine Cortical spreading depression (CSD) triggern können. Diese Theorie wird von den folgenden Befunden unterstützt:

In magnetresonanztomographischen Untersuchungen von Migränepatienten fand sich eine erhöhte Prävalenz von sogenannten white matter lesions (WML), sichtbaren Hyperintensitäten in der weißen Substanz des Gehirns sowie ein vermehrtes Vorkommen von infarktähnlichen ischämischen Arealen im posterioren Kreislauf, jedoch ohne bedeutende klinische Symptomatik in der Anamnese. Das Risiko für diese cerebralen ischämischen Läsion scheint vor allem bei Frauen, Migränepatienten mit Aura (MA+) und bei häufig auftretenden Migräneattacken erhöht zu sein (Kruit, van Buchem et al. 2004; Kruit, Launer et al. 2005; Kruit, Launer et al. 2006; Scher, Gudmundsson et al. 2009). Eine Studie zeigte speziell bei Patienten mit nachweisbaren Läsionen im MRT eine signifikante Reduktion der Migräne nach interventionellem PFO-Verschluss im Vergleich zur medikamentösen Therapie (Vigna, Marchese et al. 2009). Die Ursache sowie die klinische Bedeutung dieser subklinischen Läsionen (subclinical brain lesions) in MRT-Befunden sind jedoch unklar (Etminan, Takkouche et al. 2005; Kurth, Slomke et al. 2005).

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Mikroembolien (z.B. durch Injektion von Luft oder Mikropartikeln in den arteriellen cerebralen Kreislauf) eine Cortical Spreading Depression triggern können, ohne dabei Infarkte zu hinterlassen (Nozari, Dilekoz et al. 2010). Ob diese Ergebnisse auch auf den Menschen übertragbar sind, ist noch nicht geklärt. Diskutiert als mögliche Trigger von transienten neurologischen Symptomen werden u.a. kleine Luftembolien nach TCD, Embolien nach Sklerotherapie von Varizen, NO-Embolien sowie Fettembolien (Koppen, Palm-Meinders et al. 2012).

Bei einer kleineren prospektiven Untersuchung wurde ein vermehrtes Auftreten von Migräneattacken nach transkranieller Dopplersonographie mit Injektion von Mikrobläschen bei Migränepatienten mit Aura und Rechts-Links-Shunt festgestellt (Caputi, Usai et al. 2010). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer amerikanischen Studie gefunden, bei der 21 % der Untersuchten vorübergehende TCD-assoziierte neurologische Ausfälle zeigten. Dies waren vor allem Patienten mit großem RLS und Migränepatienten (Sorensen, Aguilar et al. 2010).

Eine weitere Hypothese besagt, dass vasoaktive Substanzen wie z.B. 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) oder Endothelin-1 aus dem venösen System durch den RLS ins arterielle System des Gehirns gelangen und bei ausreichend hoher Konzentration eine Migräne triggern könnten, da die normale Filterung und Metabolisierung durch die Lunge fehlt (Wilms-hurst and Nightingale 2001; Wilms-hurst and Nightingale 2006). Ähnliche Hypothesen gibt es seit Anfang der 1970er Jahre, bei denen eine Freisetzung von Prostaglandinen und Monoaminen in der Lunge als Migräne-Auslöser vermutet wurden (Sandler 1972). Diese Hypothese wird durch den Befund unterstützt, dass neben den häufigen intraatrialen Shunts auch bei Vorhandensein eines pulmonalen RLS, z.B. durch arteriovenöse Malformationen, eine erhöhte Prävalenz von Migräne nachweisbar ist (Post, Letteboer et al. 2005).

Andere Studien zeigten bei Migränepatienten auch im beschwerdefreien Intervall eine Erhöhung der Thrombozytenaktivierung und Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion, ähnlich wie bei Patienten mit akuten koronaren oder cerebrovaskulären Syndromen (Zeller, Frahm et al. 2004). Diese Veränderung der Thrombozyten könnte im Zusammenhang stehen mit dem Befund, dass eine Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern wie ASS und Clopidogrel nach Einsatz eines Okkluders die Verschlechterung von Migräne, wie sie in einigen Studien (Mortelmans, Post et al. 2005; Rodes-Cabau, Mineau et al. 2008) beobachtet wurde, verhindern kann (Wilms-hurst, Nightingale et al. 2005; Wilms-hurst and Nightingale 2006).

Des Weiteren kann es durch die ungleichmäßigen Druckverhältnisse in den Vorhöfen bei Shuntdefekten zur Ausschüttung von ANP (Atriales Natriuretisches Peptid) kommen, welches eine Rolle in der Pathogenese der Migräne haben könnte (Post, Luermans et al. 2007).

1.4.2 Untersuchungen zum Thema

In den letzten Jahren beschäftigten sich weltweit mehrere Arbeitsgruppen mit dem Zusammenhang zwischen Migräne und intraatrialen Septumdefekten. Die meisten Studien zum Thema Migräne und PFO waren unkontrollierte, retrospektive Beobachtungsstudien, bei denen PFO-Patienten mit paradoxen Embolien (Schlaganfall, TIA) oder Dekompensionskrankheit und Migräne in der Anamnese nach der Intervention untersucht wurden.

Auffällig waren in fast allen Studien die hohe Prävalenz von Migräne (mit über 40 %), der hohe Anteil an Migräne mit Aura (MA+) (zum Teil über 70 %) und der Anteil an weiblichen Patienten. Diese retrospektiven Untersuchungen zeigten bei dieser speziellen Patientengruppe eine postinterventionelle Verbesserung der Migräne, also entweder ein völliges Verschwinden oder eine Reduktion der Schwere und/oder der Frequenz der Migräneattacken (78 - 88 % der Patienten). Die beobachtete Verbesserung war unabhängig vom Geschlecht, Alter und Restshunt. Die meisten dieser Studien benutzten den anfangs erwähnten MIDAS Score zur Einschätzung der Häufigkeit und Schwere der Migräneattacken.

In mehreren Meta-Analysen und systematischen Reviews der bisher veröffentlichten Studien wurden die bisherigen Untersuchungen allerdings meist nur mit niedrigen bis mittleren Evidenzgraden eingeschätzt (Post, Luermans et al. 2007; Schwedt, Demaerschalk et al. 2008; Butera, Biondi-Zoccai et al. 2010).

Ende der 1990er Jahre wurde bei Studien mit transkranieller Dopplersonographie von Del Sette et al. ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Rechts-Links-Shunt z.B. durch PFO und dem Auftreten von Migräne gefunden. Die Patienten mit Migräne (MA+) wiesen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen eine erhöhte Prävalenz von RLS auf (41 % vs. 16 %), ähnliche Häufigkeiten fanden sich bei jüngeren Patienten unter 50 Jahren mit cerebralen ischämischen Ereignissen wie Schlaganfall oder TIA (Del Sette, Angeli et al. 1998; Anzola, Magoni et al. 1999; Dalla Volta, Guindani et al. 2005; Carod-Artal, da Silveira Ribeiro et al. 2006).

Ein gehäuftes Vorkommen von RLS konnte in einer anderen Studie jedoch nur für die MA+ gezeigt werden, nicht aber für die Gruppe der Patienten mit Migräne ohne Aura (MA-) (48 % vs. 23 %). Hier war die Prävalenz von PFO vergleichbar mit der Kontrollgruppe (20 %) (Anzola, Magoni et al. 1999).

Neben dem gehäuften Vorkommen von RLS (47 % bei MA+ vs. 17 % in der Kontrolle) konnte mittels TEE auch ein Unterschied bei der Größe des Defektes nachgewiesen werden. Die Migränepatienten, v.a. MA+, zeigten gehäuft größere Shuntvolumina als die Kontrollgruppe bzw. MA- (Schwerzmann, Nedeltchev et al. 2005; Tembl, Lago et al. 2007). Eine Untersuchung speziell an 30 Migränepatienten mit Aura und nachgewiesenem PFO konnte jedoch keine Korrelation zwischen der Größe des RLS und der Schwere der Migräne (Alter bei Auftreten, Häufigkeit der Migräneanfälle und Dauer der Aura) zeigen (Gori, Morelli et al. 2006).

Eine der ersten Gruppen, denen ein Zusammenhang zwischen PFO-Verschluß und Verbesserung der Migräne aufgefallen ist, war die Gruppe von Peter Wilmschurst und Simon Nightingale aus England. Ihnen sind bei Untersuchungen an Tauchern mit Dekompressionskrankheit (DCS) ein gehäuftes Vorkommen von Migräne bei RLS sowie eine Reduktion der Migränesymptomatik nach PFO-Verschluß aufgefallen. Bei 200 Tauchern mit DCS konnte gezeigt werden, dass besonders Taucher mit großem Defekt, also RLS auch in Ruhe, häufiger an MA+ litten als solche mit kleinem Defekt oder keinem Shunt (47,5 % vs. 10 % vs. 13,8 %). Die Häufigkeit von Migräne ohne Aura war in allen Gruppen gleich. Ähnliche Ergebnisse brachte auch eine follow-up Studie an weiteren 200 Tauchern (Wilmschurst, Nightingale et al. 2000; Wilmschurst and Nightingale 2001; Wilmschurst, Pearson et al. 2005). Die gleiche Arbeitsgruppe fand bei einer Untersuchung bei 71 Verwandten von Patienten mit Vorhofseptumdefekten (PFO oder ASD) Hinweise auf eine familiäre Häufung von Migräne mit Aura und vermutete eine gemeinsame genetische Verbindung (Wilmschurst, Pearson et al. 2004).

2003 veröffentlichten Anzola et al. aus Italien eine kleine prospektive Studie an 17 Migränepatienten, bei der eine Abnahme der Migräne sowohl mit als auch ohne Aura nach PFO-Verschluß festgestellt wurde (Morandi, Anzola et al. 2003). Die gleiche Gruppe

konnte ähnliche Ergebnisse bei einer weiteren prospektiven Studie an 50 Migränepatienten im Vergleich zur medikamentös therapierten Kontrollgruppe zeigen. Ein Verschwinden der Migräne konnte in ca. 40 % sowie ein Verschwinden der Aura in 80 % der Interventionsgruppe gezeigt werden, während in der Medikamentengruppe keine Veränderungen auftraten (Anzola, Frisoni et al. 2006). In einer anderen Untersuchung konnten sie zeigen, dass v.a. bei Migränepatienten mit Schlaganfall im Vergleich zu den Kontrollgruppen (Migräne ohne Schlagfall und Schlaganfall ohne Migräne) signifikant größere RLS nachgewiesen werden konnten, wobei eine Unterscheidung zwischen MA+ und MA- nicht stattfand (Anzola, Morandi et al. 2006).

Weitere retrospektive Studien mit relativ kleinen Patientenkollektiven (n= 66 bis 162) bestätigten in den nachfolgenden Jahren sowohl ein gehäuftes Vorkommen der Migräne bei Patienten mit intraatrialen Defekten als auch, jedoch unterschiedlich deutlich, eine Reduktion der Prävalenz oder zumindest der Häufigkeit und Schwere der Migräneattacken nach einem katheterinterventionellen Verschluss der Septumdefekte. Die Indikationen zum Verschluss waren in diesen Studien jedoch unabhängig vom Vorhandensein einer Migräne (Post, Thijs et al. 2004; Azarbal, Tobis et al. 2005; Reisman, Christofferson et al. 2005; Giardini, Donti et al. 2006; Slavin, Tobis et al. 2007). Neben der Symptomreduktion wurde bei den Patienten MA+ eine erhöhte Rate an Thrombophilie, eine komplexere Vorhofseptum-Anatomie und ein vermehrtes Vorkommen von RLS in Ruhe sowie größere Defekte gefunden (Giardini, Donti et al. 2006). In einer Studie an 140 Patienten mit paradoxer Embolie und PFO wurden bei 44 Patienten (31 %) rezidivierende ischämische Ereignisse (TIA oder Schlaganfall) trotz medikamentöser Therapie nachgewiesen. Ein spontaner RLS, Thrombophilie und Migräne mit Aura sowie weibliches Geschlecht scheinen das Risiko von Rezidiven bei diesen Patienten signifikant zu erhöhen (Giardini, Donti et al. 2007).

Eine retrospektive unkontrollierte Studie an 215 Patienten (insgesamt 71 mit Kopfschmerzen, davon 37 MA+, 11 MA-) mit PFO und Zustand nach paradoxer Embolie oder DCS konnte zwar keine Reduktion der Prävalenz zeigen, wohl aber der Attackenfrequenz sowohl bei MA+ (um 54 %) als auch MA- (um 62 %). Bei Patienten mit anderweitigem Kopfschmerz wurde keine Veränderung gefunden (Schwerzmann, Wiher et al. 2004).

Bei einer retrospektiven Untersuchung an 75 ASD-Patienten (8 MA+, 14 MA-) zeigte sich keine signifikante Verbesserung der Migräne. Aber bei 12 Patienten (4 MA+, 8 MA-), die vor der Intervention an Migräne litten, kam es nach dem Verschluss zum Verschwinden der Migräne. Darüberhinaus fiel ein Neuauftreten von Migräne bei 10 vorher beschwerdefreien Patienten nach Okkluderimplantation auf (Mortelmans, Post et al. 2005). In einem follow-up verschwand die neuauftretende Migräne allerdings wieder (Voet, Luermans et al. 2008). Die belgisch-niederländische Gruppe untersuchte in einer prospektiven Studie die Entwicklung der Migräne bei 68 ASD-Patienten mit echokardiographisch nachgewiesenem Links-Rechts-Shunt (LRS). Hier fand sich neben der gehäuften Prävalenz von Migräne auch eine Verbesserung der Migräne v.a. MA+ nach 6 bzw. 12 Monaten nach interventionellem ASD-Verschluss (Luermans, Post et al. 2009). In anderen Untersuchungen an Patienten mit PFO konnten Post et al. eine Abnahme der Prävalenz von Migräne, v.a. MA+, und der Schwere der Anfälle zeigen (Post, Thijs et al. 2004). Dies konnte auch bei Patienten nach Embolisierung von pulmonalen arteriovenösen Malformationen bei hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie gefunden werden (Post, Thijs et al. 2006). Ein Neuauftreten von Migräne nach interventionellem Defektverschluss zeigte auch eine andere Untersuchung, bei der 13 (7%) der Patienten eine Migräne entwickelten, dies galt v.a. für jüngere Patienten nach ASD-Verschluss (Rodes-Cabau, Mineau et al. 2008).

Im Jahr 2006 wurden die Ergebnisse einer französischen Studie an 35 PFO-Patienten (14 davon mit Migräne) veröffentlicht. Sie untersuchten retrospektiv die Entwicklung von Migräne nach Schlaganfall oder TIA und konnten eine Abnahme der Migränesymptomatik schon nach dem ischämischen Ereignis vor dem PFO-Verschluss finden. Sie stellten die These auf, dass die Verbesserung der Migräne ein natürlicher Verlauf nach einem cerebrovaskulären Ereignis sein könnte bzw. im Zusammenhang mit der Antikoagulation nach paradoxer Embolie steht (Lapergue, Rosso et al. 2006).

2008 erschien eine weitere retrospektive Studie an 77 Migränapatienten (71 % MA+), die einen PFO-Verschluss zur Sekundärprophylaxe eines Schlaganfalls erhalten hatten, zum Einfluss von Restshunts auf die Veränderung. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen

dem endgültigen Verschlußergebnis und der Verbesserung der Migränesymptomatik - hier als 50 %ige Abnahme der Anfallsfrequenz definiert. Ein kompletter Verschluß wurde in 44 Fällen (66 %), ein inkompletter Verschluß mit Restshunt in 23 Fällen (34 %) erreicht. Unabhängig vom Ergebnis zeigte sich eine Verbesserung bei 86 % MA+ (43 Pat.) und 59 % MA- (10 Pat.). Auffällig war, dass die Aurapatienten eine mehr als 4-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Symptomverbesserung hatten. Ähnliche Ergebnisse hatte die Arbeitsgruppe aus Seattle, Washington schon in einer vorherigen Studie gezeigt (Reisman, Christofferson et al. 2005; Jesurum, Fuller et al. 2008). Sie stellte die These auf, dass schon eine Verringerung des RLS eine Verbesserung der Migräne bewirken könnte. Als Ursache des relativ hohen Anteils an Restshunts nach Intervention wurde eine zweite Quelle für RLS (z.B. pulmonale arteriovenöse Malformationen) vermutet. In einer prospektiven Studie konnte sie bei bis zu 20 % der Patienten während und nach einem interventionellen PFO-Verschluß einen signifikanten RLS sowie einen nachweisbaren Restshunt in follow-up-Untersuchungen mittels TCD nachweisen (Jesurum, Fuller et al. 2009).

Die ersten Ergebnisse einer großen prospektiven, randomisierten, kontrollierten Multi-center-Studie, der MIST-Studie (Migraine Intervention with STARFlex Technology), aus England wurden 2008 schriftlich veröffentlicht. In der Studie wurden erstmals 147 Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit PFO und therapieresistenter MA+ ohne paradoxe Embolien in der Anamnese untersucht. Einschlusskriterien waren neben dem Alter die Diagnose einer Migräne mit Aura nach den IHS-Kriterien, aufgetreten vor dem 50. Lebensjahr, an ≥ 5 Tagen im Monat und ≥ 2 erfolglose Versuche einer medikamentösen Therapie. Die Patienten wurden nach der Diagnosestellung eines mittleren bis großen RLS mittels TTE randomisiert und entweder einer katheterinterventionellen Okkluderimplantation mit dem STARFlex®-Device (NMT Medical Inc., Boston) oder einer Scheinprozedur (Hautinzision in der Leiste unter Allgemeinanästhesie) zugeführt. Das Follow-Up dauerte 6 Monate, alle Patienten bekamen eine antikoagulative Therapie mit ASS und Clopidogrel (jeweils 75 mg täglich).

Der primäre Endpunkt, nämlich das komplette Verschwinden der Migränesymptome, konnte nicht erreicht werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der

Interventions- und der Kontrollgruppe (3 von 74 vs. 3 von 73 Patienten). Auch für die sekundären Endpunkte, Veränderung der Schwere, Häufigkeit oder Charakteristik der Migräne konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Was allerdings beim Screening gezeigt werden konnte, ist eine hohe Prävalenz von RLS bei MA+ (38 % mittlere oder große RLS). Die Therapiegruppe zeigte mehr interventionsassoziierte Komplikationen (u.a eine Perikardtamponade, Perikarderguß, retroperitoneale Blutung und Rhythmusstörungen) (Dowson, Mullen et al. 2008).

Die MIST-Studie und ihre Ergebnisse wurden kontrovers diskutiert, u.a. wegen des Screenings der Patienten mittels TTE statt TEE und TCD, des Fehlens von unabhängigen Untersuchern bei der echokardiographischen Abschlußuntersuchung (durchgeführt von den implantierenden Kardiologen), der relativ hohen Anzahl von Patienten, bei denen während der Intervention kein PFO gefunden werden konnte (5 von 74 Patienten), der unklaren Anzahl von Restshunts nach Intervention, der hohen Zahl von interventionellen Komplikationen (6,8 %), der relativ kurzen follow-up Zeit von 6 Monaten sowie dem Auftreten von schweren Nebenwirkungen in der Kontrollgruppe. Zudem weigerten sich zwei der führenden Verantwortlichen (P. Wilmhurst und S. Nightingale) nach internen Auseinandersetzungen mit NMT Medical die Freigabe für eine Veröffentlichung zu unterschreiben.

Im Hinblick auf die veröffentlichten Ergebnisse der letzten Jahre soll mit der vorliegenden Studie an einem der bis dato größten Patientenkollektive mit perkutanem Verschluss eines Vorhofseptumdefektes untersucht werden, ob es hierdurch zur Verbesserung einer bestehenden Migränesymptomatik kommt. Das folgende Kapitel stellt das hierzu verwendete Material sowie die angewandte Methodik der Studie vor.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten-Datenbank

Patienten, die im Universitären Herzzentrum Hamburg (UHZ) des UKE im Zeitraum von 1996 bis 2008 einen perkutanen katheterinterventionellen Verschuß eines intraatrialen Defektes - sowohl Atriumseptumdefekt Typ II als auch persistierendes Foramen ovale - mit Okkludersystemen erhalten haben, wurden in einer speziellen Datenbank (Software FileMaker Pro Advanced 9.0v3, FileMaker, Inc.) erfasst. Die Diagnosestellung des Defektes und Ermittlung der Shuntgröße erfolgte echokardiographisch mittels TTE und TEE und peripherer Injektion von Kontrastmittel oder Kolloidlösung in Ruhe und unter Valsalva-Manöver. Indikationen zum interventionellen Verschuß waren eine stattgefundene paradoxe Embolie (Schlaganfall, TIA oder peripher) sowie hämodynamische Auswirkungen des Shunts. Präinterventionell wurden die Anamnese, der körperliche Untersuchungsbefund, ein 12-Kanal-EKG sowie ein Röntgen Thorax aufgenommen.

Der katheterinterventionelle Verschuß der Defekte erfolgte unter radiologischer und echokardiographischer Kontrolle mit Okkludersystemen verschiedener Firmen (Amplatzer® PFO Occluder, PFO-Star®, Angel Wing®, STARFlex®, Premere®, Helex®, Biostar®, Occlutech®) im Herzkatheterlabor des UHZ.

Die Intervention wurde über eine in die Leiste (Vena femoralis) eingebrachte Schleuse in Allgemeinanästhesie, Analgosedierung oder Lokalanästhesie durchgeführt. Bei entsprechenden Indikationen wurde neben der Okkluder-Implantation auch eine Rechts- oder Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Periinterventionell erfolgte eine Antikoagulation mit Heparin.

Postinterventionell erhielten die Patienten standardmäßig eine kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel für 2 bis 6 Monate, bzw. nach individuellem Risikoprofil auch länger, oder zusätzlich eine Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten. Eine Endokarditisprophylaxe wurde für 6 Monate empfohlen.

Eine echokardiographische Kontrolle erfolgte am 1. postinterventionellen Tag, nach 4 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten. Hierbei wurden der Sitz und die Dichtigkeit des Okkluders kontrolliert und gegebenenfalls eine Bestimmung des Restshunts in Ruhe und unter Valsalvamanöver durchgeführt. Außerdem wurden die Patienten auf eine eventuelle Thrombenbildung, neu aufgetretene Klappenfehler und Herzrhythmusstörungen untersucht.

Die erfassten Daten beinhalteten allgemeine Patientendaten (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht), die Art des Defektes (PFO, ASD) und gegebenenfalls begleitende Herzfehler (ASA, Klappenfehler) sowie die Indikation (paradoxe Embolie, Hämodynamik) und spezielle Daten zur Intervention (Kontrastmittelart und -menge, Durchleuchtungszeit, Okkludertyp und -größe) und interventionelle Komplikationen. Außerdem wurden die Daten der postinterventionellen Nachsorge, der medikamentösen Antikoagulation und echokardiographischen Kontrolluntersuchungen (Restshunt, Thrombenbildung) nach einem Tag sowie nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten dokumentiert. Ausgeschlossen bei der Auswertung der Daten wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Intervention unter 18 Jahre alt waren.

2.2 Allgemeine Fragebögen

Auf Grundlage der oben beschriebenen Patientendatenbank erfolgte der Entwurf eines allgemeinen Fragebogens. Dieser enthielt 19 Fragen zu allgemeinen kardiovaskulären, pulmonalen, endokrinologischen und sonstigen Vorerkrankungen und Allergien, aktueller Medikation, postinterventionellen Komplikationen nach der Okkluderimplantation, wie z.B. neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen und Mißempfindungen, Restshunt, Okkluderentfernung, erneutes Auftreten von cerebralen Ereignissen wie TIA oder Schlaganfällen, prä- und postinterventioneller Antikoagulation, Nikotinabusus und Schwangerschaft.

Alle in der Datenbank erfassten Patienten wurden angeschrieben und bekamen die allgemeinen Fragebögen zugesendet und/oder wurden anhand derer telefonisch befragt.

Hinsichtlich möglicher Vorerkrankungen wurde speziell nach kardiovaskulären wie Hypertonus, Herzinfarkt, Thrombosen und Lungenembolie, Stoffwechselstörungen wie Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen sowie Lungenerkrankungen wie Schlafapnoe-Syndrom und Asthma gefragt. Außerdem wurde nach bekannten Allergien, insbesondere Nickel- und Metallallergien sowie Heuschnupfen und Vorkommen von Kopfschmerzen oder Migräne gefragt. Die Patienten hatten des Weiteren die Möglichkeit, andere nicht aufgeführte Erkrankungen zu nennen.

Anschließend erfolgte die Eingabe der Antworten in der Okkluder-Datenbank (FileMaker Pro Advanced, FileMaker Inc., Santa Clara, California, USA).

2.3 Spezielle Kopfschmerz-Fragebögen

Nach Eingabe der allgemeinen Fragebögen erfolgte zur genaueren Abklärung der Kopfschmerzsymptomatik eine erneute schriftliche und/oder telefonische Befragung der Patienten, die im allgemeinen Fragebogen Kopfschmerz oder Migräne angegeben hatten (Tabelle 6.). Anhand dieses speziellen Kopfschmerz-Fragebogens wurden die Kriterien der IHS abgefragt und so eine Klassifizierung der Patienten in die verschiedenen Kopfschmerzuntergruppen vorgenommen. Des Weiteren wurden die Patienten nach ihrer subjektiven Wahrnehmung einer Veränderung (Verschwinden nach Okkluderimplantation, Verbesserung, keine Veränderung, Verschlechterung oder Neuauftreten nach Okkluderimplantation) der Kopfschmerzen bzw. der Migräne befragt sowie nach der Häufigkeit des Auftretens.

Anhand der speziellen Fragebögen wurden die Patienten in verschiedene Gruppen eingeteilt (Migräne ohne Aura, Migräne mit Aura, anderer Kopfschmerz nicht näher klassifiziert und beides, d.h. sowohl Migräne als auch anderer Kopfschmerz). Bei Nichterfüllen der IHS-Kriterien für Migräne wurde der angegebene Kopfschmerz nicht weiter klassifiziert, es erfolgte also keine Unterscheidung zwischen den anderen primären Kopfschmerzarten wie Spannungs- oder Clusterkopfschmerz.

Die Eingabe der Kopfschmerz-Fragebögen erfolgte ebenfalls in der Patienten-Datenbank (FileMaker Pro Advanced, FileMaker, Inc., Santa Clara, California, USA).

- 01.** Konzentriert sich Ihr Kopfschmerz, insbesondere bei Beginn, in einer der beiden Kopfhälften?
☐ Ja ☐ Nein
- 02.** Fühlt sich Ihr Kopfschmerz pulsierend oder pochend an?
☐ Ja ☐ Nein ☐ anders
- 03.** Sind Ihre Kopfschmerzen so stark, dass sie den üblichen Tagesablauf erschweren oder unmöglich machen?
☐ Ja ☐ Nein
- 04.** Verstärken sich Ihre Kopfschmerzen deutlich beim Treppensteigen oder anderen körperlichen Aktivitäten?
☐ Ja ☐ Nein
- 05.** Wenn Sie Kopfschmerzen haben, ist Ihnen dann häufig übel?
☐ Ja ☐ Nein
- 06.** Wenn Sie Kopfschmerzen haben, sind Sie dann sehr licht- oder lärmempfindlich?
☐ Ja ☐ Nein
- 07.** Dauern Ihre unbehandelten oder erfolglos behandelten Kopfschmerzen üblicherweise zwischen 4 Stunden und 3 Tagen?
☐ Ja ☐ Nein
- 08.** Hatten Sie schon mindestens zweimal folgende Wahrnehmungen bevor Ihre Schmerzen begonnen haben?
- a** Ich sehe dann sternförmige Zacken
☐ Ja ☐ Nein
- b** Ich spüre dann ein Kribbeln oder Taubheit, die an einem Arm hochsteigen
☐ Ja ☐ Nein
- c** Ich spüre dann nur auf einer Seite eine Schwäche in den Armen oder Beinen
☐ Ja ☐ Nein
- d** Ich habe dann deutliche Sprach- oder Sprechstörungen
☐ Ja ☐ Nein
- 09.** Dauern die unter Fragen 08.a - d beschriebenen Wahrnehmungen vor einer Kopfschmerzattacke weniger als 60 Minuten?
☐ Ja ☐ Nein
- 10.** An wie vielen Tagen pro Monat haben Sie Kopfschmerzen, die zu dem Typ A passen?
an ca. _____ Tagen / Monat
- 11.** Veränderung nach Okkluderimplantation?
verbessert ☐ gleichbleibend ☐ verschlechtert ☐

Tabelle 6. Fragebogen Migräne (Typ A Kopfschmerz)

2.4 Statistische Methoden

Die erfassten Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 15.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) ausgewertet. Kategorische Daten wurden als absolute Zahlen und in Prozent angegeben und wurden mit dem χ^2 Test ausgewertet. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests auf die Normalverteilung getestet und als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. Zum Vergleich zweier Gruppen wurde der Unpaired Student's t-test benutzt. Die binäre logistische Regressionsanalyse wurde zur Ermittlung unabhängiger Faktoren für die Verbesserung der Migränesymptomatik angewendet.

Das Signifikanzniveau lag bei einem Wert von $p \leq 0,05$.

Im folgenden Kapitel werden die so gewonnenen Ergebnisse in Bezug auf die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung vorgestellt. Die Auswertungen der allgemeinen Daten in Bezug auf Mortalität und Rezidivneigung sowie spezielle Daten zu Nickelallergie erfolgten separat in anderen Dissertationen und werden hier nicht weiter besprochen.

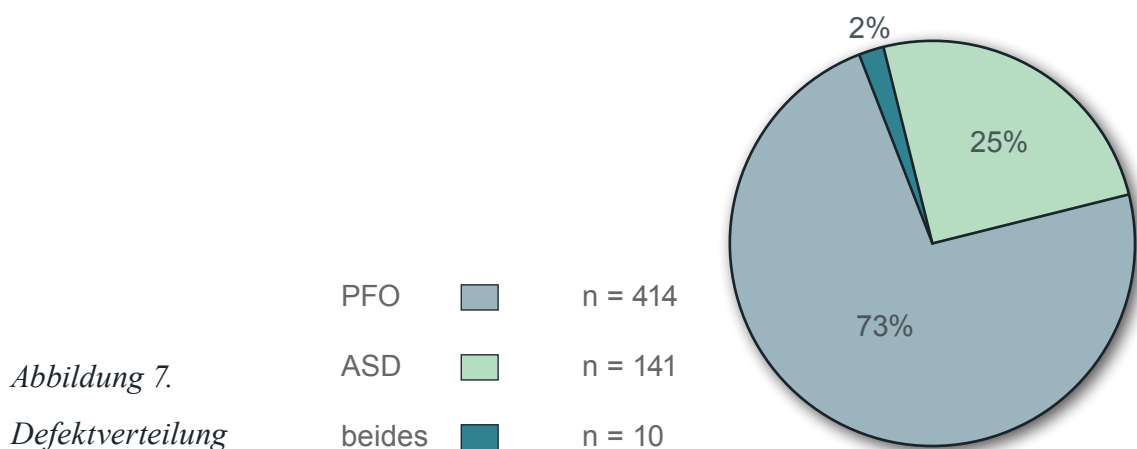
3 Ergebnisse

3.1 Auswertung der allgemeinen Fragebögen

Insgesamt wurden 664 Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Intervention über 18 Jahre alt waren und einen perkutanen katheterinterventionellen Verschuß eines intraatrialen Defektes am Universitären Herzzentrum des UKE im Zeitraum zwischen 1996 (10.06.1996) und 2008 (05.08.2008) erhalten haben. Die Indikationen für den Defektverschuß waren ein ischämisches Ereignis durch paradoxe Embolie in der Anamnese (Schlaganfall, TIA oder periphere Embolie), hämodynamische Auswirkungen des Shunts oder Tauchen. Alle Patienten erhielten einen allgemeinen Fragebogen per Post und/oder wurden telefonisch befragt. Von den 664 eingeschlossenen Patienten waren 365 weiblich (55 %), 299 waren männlich (45 %). Das Alter zum Interventionszeitpunkt lag zwischen 18 und 83 Jahren, der Mittelwert lag bei $49,3 \pm 13,5$ Jahren.

Bei 99 Patienten (14,9 %) war keine retrospektive Datenerfassung möglich (lost to follow up). Von diesen sind 31 verstorben (4,7 %), 19 unbekannt verzogen oder ausgewandert (2,9 %), 46 haben nicht geantwortet oder eine Befragung abgelehnt (6,9 %). 3 Patienten waren durch mehrfache Interventionen doppelt in der Datenbank aufgeführt. Insgesamt sind 565 Fragebögen in die endgültige Auswertung aufgenommen worden.

414 der behandelten Patienten hatten ein PFO (73%), 141 einen ASD (25 %) und 10 hatten beide Defekte (2 %) (Abb.7).



3.2 Auswertung der speziellen Migräne-Fragebögen

Die Einteilung der Kopfschmerzpatienten erfolgte mittels der speziellen Migräne-Fragebögen (Tabelle 6.). Von den 565 befragten Patienten wurden insgesamt 171 Patienten (30,3 %) mit Hilfe des speziellen Fragebogens als Kopfschmerzpatienten identifiziert. Das mittlere Alter der Kopfschmerzpatienten lag bei $45,3 \pm 12,2$ Jahren, 113 der Kopfschmerzpatienten waren weiblich (66,1 %), 58 Patienten waren männlich (33,9 %).

17,2 % aller befragten Patienten (97 / 565) konnten anhand der IHS-Kriterien des speziellen Fragebogens als Migränepatienten, 13,1 % (74 / 565) als Kopfschmerzpatienten identifiziert werden. Bei weiterer Unterteilung wurden 11,2 % aller Patienten (63 / 565) als Migräne mit Aura (MA+) und 6,0 % (34 / 565) als Migräne ohne Aura (MA-) klassifiziert (Abb.8. und 9.).

Unter 171 Patienten mit einer Kopfschmerzkrankung in der Anamnese, erfüllten insgesamt 97 Patienten (56,7 %) die Kriterien der IHS für Migräne. Davon wurden 63 Patienten als Migräne mit Aura (64,9 % der Migränepatienten bzw. 36,8 % aller Kopfschmerzpatienten) und 34 Patienten als Migräne ohne Aura (35,1 % der Migränepatienten bzw. 19,9 % aller Kopfschmerzpatienten) klassifiziert.

74 von 171 der Patienten mit Kopfschmerz erfüllten die IHS-Kriterien für Migräne nicht und wurden daher als Patienten mit nicht weiter klassifizierten Kopfschmerzen eingestuft (43,3 % aller Kopfschmerzpatienten) (Abb. 9.).

Abbildung 8.
Verteilung
Kopfschmerz

Migräne mit Aura	n = 63
Migräne ohne Aura	n = 34
Kopfschmerz	n = 74
kein Kopfschmerz	n = 394

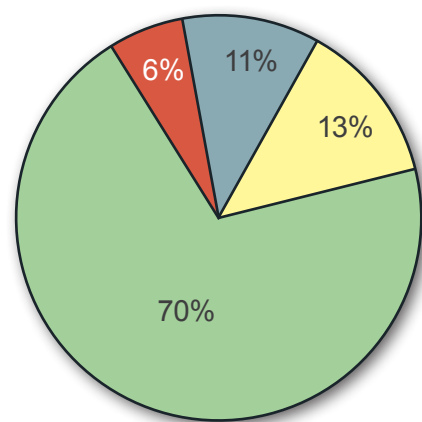
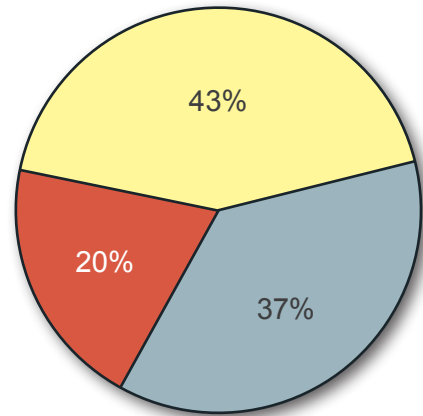


Abbildung 9.
Kopfschmerz-
klassifizierung

Kopfschmerz		n = 74
Migräne mit Aura		n = 63
Migräne ohne Aura		n = 34



Wie die Tabelle 7. zeigt, unterschied sich die Gruppe der Migränepatienten in den meisten Basisparametern nicht signifikant von der Kopfschmerzgruppe und den restlichen Patienten (kein Kopfschmerz). Die Verteilung bei den allgemeinen Vorerkrankungen und der aktuellen Medikation war in allen drei Gruppen ähnlich.

Die Verteilung der unterschiedlichen Defekte (PFO oder ASD und das gleichzeitige Vorhandensein eines ASA) zeigte bei den Untergruppen Migräne- und Kopfschmerzpatienten keinen Unterschied im Vergleich zum ganzen Patientenkollektiv. Auch in Hinsicht auf die Defekt- und damit Okkludergröße konnte in unserer Untersuchung kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Die Größe der implantierten Okkluder betrug $26,3 \pm 5,4$ mm bei den Migränepatienten und $25,5 \pm 5,6$ mm sowie $25,7 \pm 0,58$ mm bei den Kopfschmerz- und restlichen Patienten ($p=0,58$).

	Migräne n=97	Kopfschmerz n=74	kein Kopfschmerz n=394	p
Alter, Jahre	42,4 ± 11,3	49,1 ± 12,3	51,2 ± 13,6	<0,01
Geschlecht, weiblich, n (%)	72 (74,2)	41 (55,4)	252 (51,1)	<0,01
Body Mass Index (BMI)	25,2 ± 5,7	26,0 ± 4,1	25,7 ± 4,1	0,47
Okkluder Größe, mm	26,3 ± 5,4	25,5 ± 5,6	25,7 ± 5,2	0,58
Durchleuchtungszeit, min	9,2 ± 6,9	8,2 ± 6,1	9,1 ± 7,7	0,65
Diagnose, n (%)				
PFO	71 (73,2)	56 (75,7)	287 (72,8)	0,95
ASD	25 (25,8)	17 (23,0)	99 (25,1)	
beides	1 (1,0)	1 (1,4)	8 (2,0)	
Atriales Septumaneurysma (ASA)	34 (35,1)	21 (28,4)	138 (35,0)	0,53
Indikation, n (%)				0,64
Paradoxe Embolie	74 (77,1)	62 (83,8)	308 (79,8)	
Hämodynamik	22 (22,9)	12 (16,2)	75 (19,4)	
beides	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,8)	
allgemeine Vorerkrankungen, n (%)				
Nickelallergie	19 (19,6)	13 (17,6)	46 (11,7)	0,08
Hypertonus	24 (24,7)	30 (40,5)	122 (31,0)	0,09
Hyperlipoproteinämie	19 (19,6)	23 (31,1)	79 (20,1)	0,09
Diabetes mellitus	5 (5,2)	5 (6,8)	29 (7,4)	0,74
Tiefe Beinvenenthrombose (TVT)	3 (3,1)	1 (1,4)	7 (1,8)	0,65
Lungenembolie (LAE)	1 (1,0)	0 (0,0)	4 (1,0)	0,68
Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)	5 (5,2)	2 (2,7)	25 (6,3)	0,45
Asthma bronchiale	9 (9,3)	6 (8,1)	26 (6,6)	0,63
Nikotinabusus	23 (23,7)	18 (24,3)	63 (16,0)	0,08
Schwangerschaft	7 (7,3)	4 (5,4)	10 (2,6)	0,11
aktuelle Medikation, n (%)				
Vitamin K- Antagonist	3 (3,1)	6 (8,1)	38 (9,6)	0,11
Acetylsalicylsäure	47 (48,5)	38 (51,4)	188 (47,7)	0,85
Clopidogrel	4 (4,1)	4 (5,4)	14 (3,6)	0,75
Betablocker	17 (17,5)	25 (33,8)	97 (24,6)	0,05
ACE-Hemmer	10 (10,3)	12 (16,2)	48 (12,2)	0,50
AT II-Antagonist	2 (2,1)	3 (4,1)	31 (7,9)	0,08
Statin	11 (11,3)	11 (14,9)	66 (16,8)	0,41
NSAID	1 (1,0)	1 (1,4)	7 (1,8)	0,86
Valproinsäure	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,3)	0,34
Amitryptilin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0,44

Tabelle 7. Allgemeine Daten (Basisparameter)

71 der 97 der Migränepatienten hatten ein PFO (73,2 %), 25 hatten einen ASD (25,8 %) und 1 Patient (1 %) wies beide Defekte auf. Bei den 74 Kopfschmerzpatienten waren es 56 Patienten mit einem PFO (75,7 %), 17 mit einem ASD (23 %) und ebenfalls 1 Patient mit beiden Defekten (1 %). Die Diagnose eines atrialen Septumaneurysmas (ASA) zusätzlich zum Septumdefekt wurde bei 34 der 97 Migränepatienten (35,1 %) und 21 der 74 Kopfschmerzpatienten (28,4 %) sowie 138 Patienten ohne Kopfschmerz (35 %) gestellt ($p=0,53$).

Signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch beim Alter der Patienten und der Geschlechterverteilung. Die Patienten der Migränegruppe waren signifikant jünger als die Kopfschmerzpatienten ($42,4 \pm 11,3$ vs. $49,1 \pm 12,3$ Jahre, $p<0,01$) und der Anteil an Frauen war höher (72 (74,2 %) vs. 41 (55,4 %), $p<0,01$).

Alle 171 Kopfschmerzpatienten wurden anhand des speziellen Fragebogens (Tabelle 6.) zu einer subjektiven Veränderung der Kopfschmerzsymptomatik nach dem interventionellem Verschluß befragt. Eine gleichbleibende Symptomatik oder Verschlechterung wurde in der Auswertung als keine Verbesserung gewertet, während eine Verbesserung oder ein Verschwinden der Symptomatik als allgemeine Verbesserung gewertet wurde. Die einzelnen Gruppen der Kopfschmerzpatienten unterschieden sich hierbei signifikant in der Änderung der Kopfschmerzsymptomatik nach der Intervention ($p<0,01$).

Von den 97 Migränepatienten gaben 66 Patienten (68,04 %) eine postinterventionelle Verbesserung der Symptomatik an, 31 Patienten (31,96 %) gaben keine Verbesserung an. In der Kopfschmerzgruppe gaben nur 23 Patienten (31,1 %) eine Verbesserung an, während die Mehrzahl der Patienten (51 Patienten; 68,9 %) keine Änderung der Kopfschmerzen feststellte (Abb. 9. und 10.).

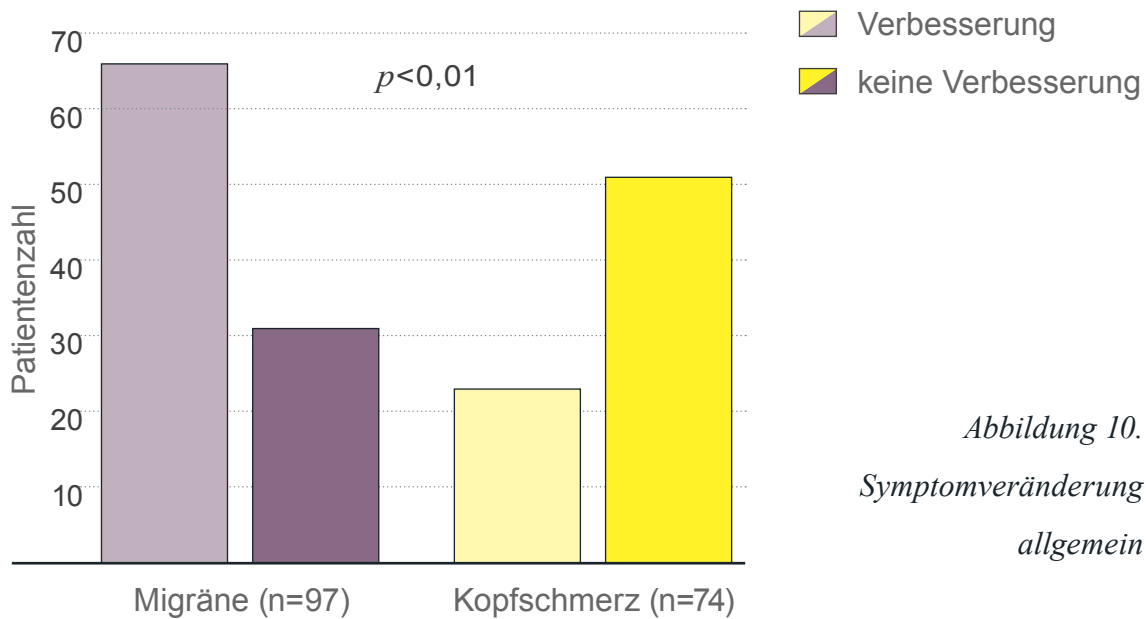


Abbildung 10.
Symptomveränderung
allgemein

Die weitere Einteilung der 97 Migränepatienten in die Subgruppen Migräne mit und ohne Aura zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Symptomveränderung. In der Subgruppe der Patienten mit Aura (MA+) gaben 41 Patienten und in der Subgruppe Migräne ohne Aura (MA-) 25 Patienten eine Verbesserung an (65,1 % vs. 73,5 %; $p=0,39$). Keine Verbesserung gaben 22 Patienten MA+ (34,9 %) und 9 Patienten MA- (26,5 %) an (Abb.11.).

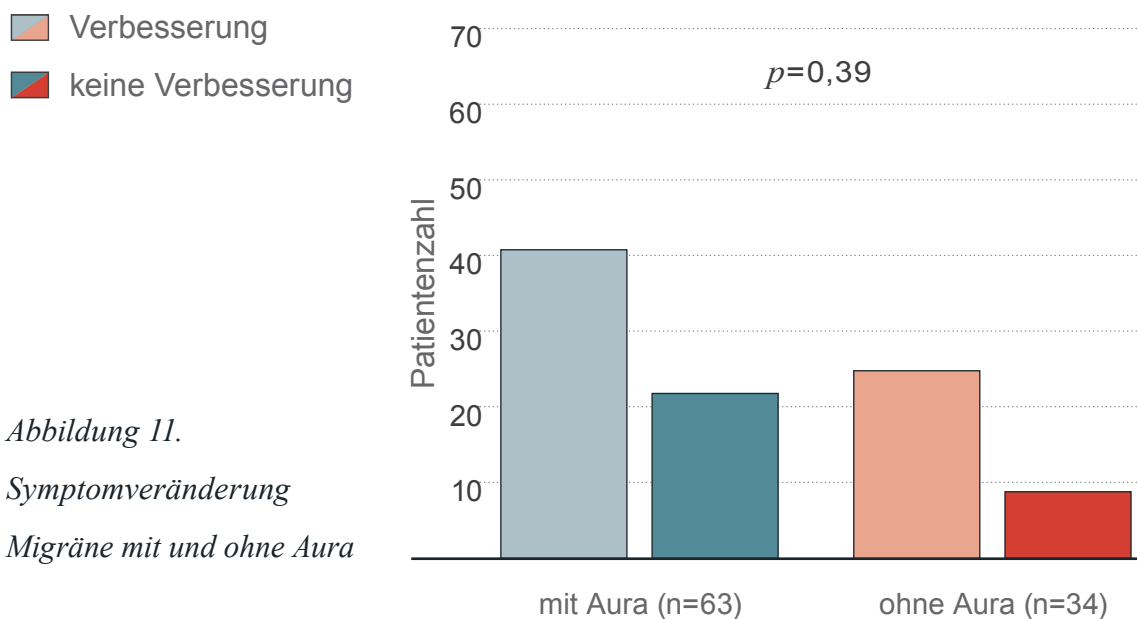


Abbildung 11.
Symptomveränderung
Migräne mit und ohne Aura

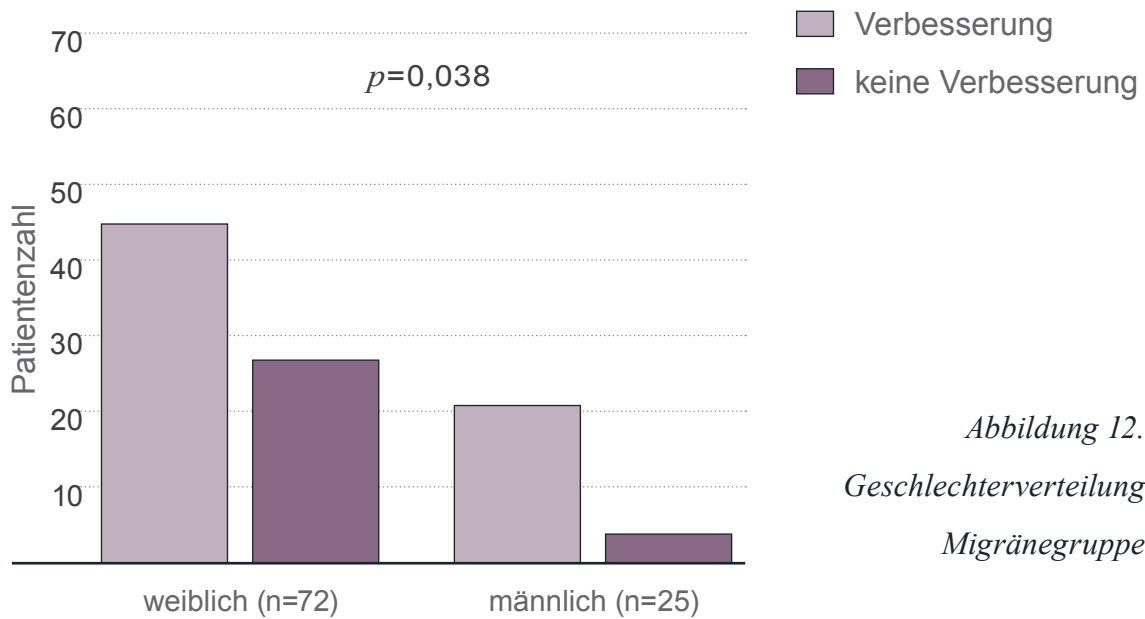
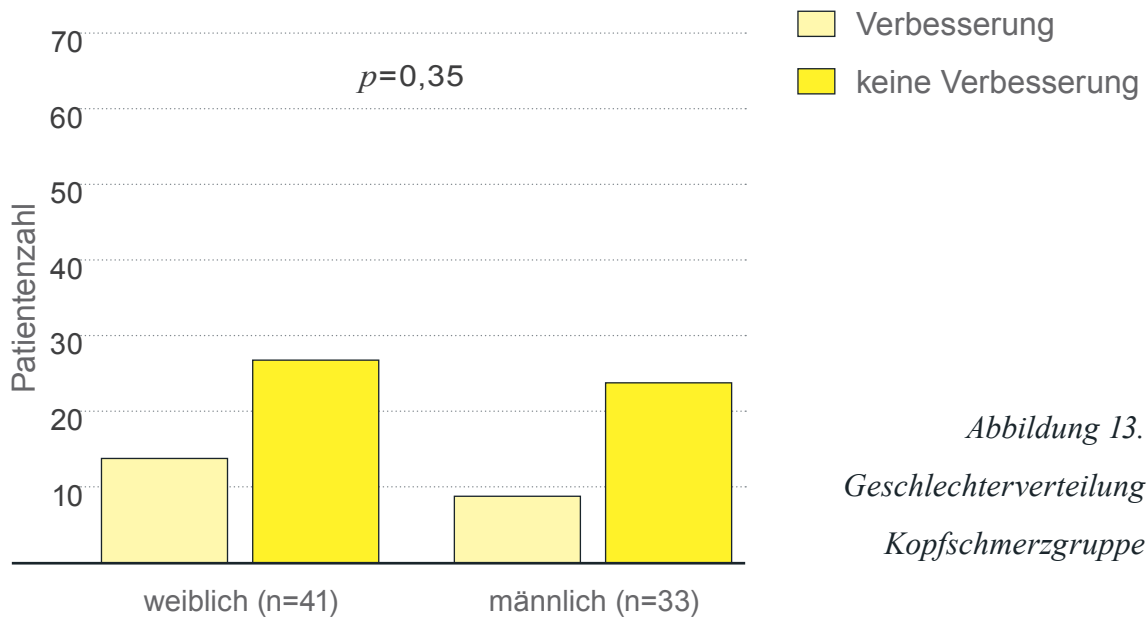


Abbildung 12.
Geschlechterverteilung
Migränegruppe

Bei der weiteren Untersuchung der Migränegruppe zeigte sich eine ungleichmäßige Geschlechterverteilung. Von den insgesamt 97 Patienten waren 72 weiblich (74,2 %) und 25 männlich (25,8 %). Von den 72 weiblichen Patienten gaben 45 (62,5 %) eine Verbesserung der Migräne an, von den 25 männlichen waren es 21 (84 %).

Bei Betrachtung der Migränepatienten, die eine postinterventionelle Verbesserung der Symptomatik (66 / 97 entsprechen 68 %) angaben, zeigte sich diese Ungleichverteilung ebenso. Von diesen insgesamt 66 Patienten waren 45 weiblich und 21 männlich (68,2 % vs. 31,8 %). Keine Verbesserung fand sich bei insgesamt 33 von 97 Migränepatienten (entsprechen 34 %), davon 27 weiblich (87,1 %) und 4 männlich (12,9 %) (Abb.12). In der statistischen Auswertung (Chi-Quadrat-Tests) waren diese Ergebnisse signifikant ($p=0,038$).



In der Gruppe der Kopfschmerzpatienten konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Geschlecht gefunden werden. Von den 74 Kopfschmerzpatienten waren 41 weiblich (55,4 %) und 33 männlich (44,6 %). Eine Verbesserung der Kopfschmerzsymptomatik berichteten 23 der 74 Patienten (31,1 %), keine Veränderung fand sich bei 51 der Patienten (68,9 %) (Abb.13.).

14 der 41 der weiblichen (34,1 %) und 9 der 33 männlichen Patienten (27,3 %) gaben eine Verbesserung an, während 27 der weiblichen (65,9 %) und 24 der männlichen Patienten (72,7 %) dies nicht berichteten. In der statistischen Auswertung (Chi-Quadrat-Tests) waren diese Ergebnisse nicht signifikant ($p=0,35$).

Unter den Migränepatienten zeigten die jüngeren Patienten signifikant weniger häufig eine Symptomverbesserung als ältere ($p<0,01$).

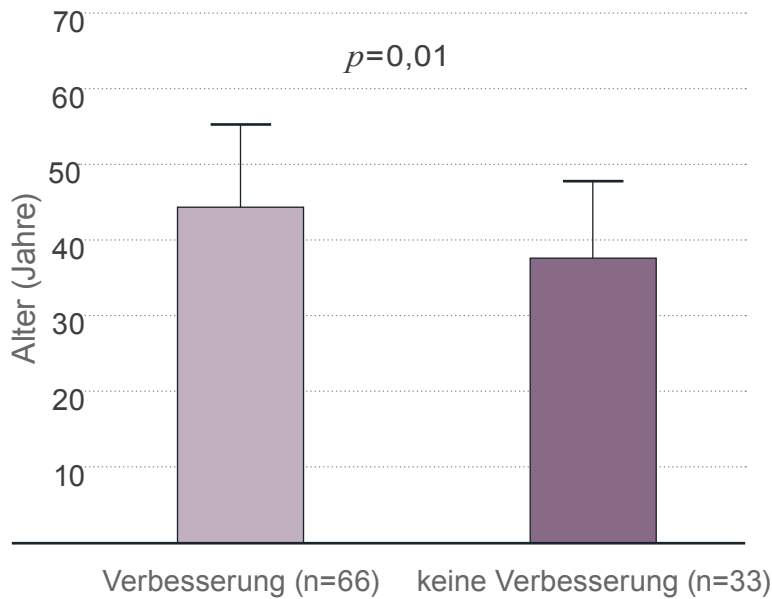


Abbildung 14.
Altersabhängigkeit
Migräne

Das Alter der Migränepatienten, die postinterventionell eine Verbesserung angaben, lag durchschnittlich bei etwa 44 Jahren (Mittelwert 44,58 Jahre; Standardabweichung 11,15), bei denen ohne eine Verbesserung oder Veränderung der Symptomatik bei 38 Jahren (Mittelwert 37,84 Jahre; Standardabweichung 10,42). Bei den Kopfschmerzpatienten war keine Altersabhängigkeit erkennbar ($p=0,32$).

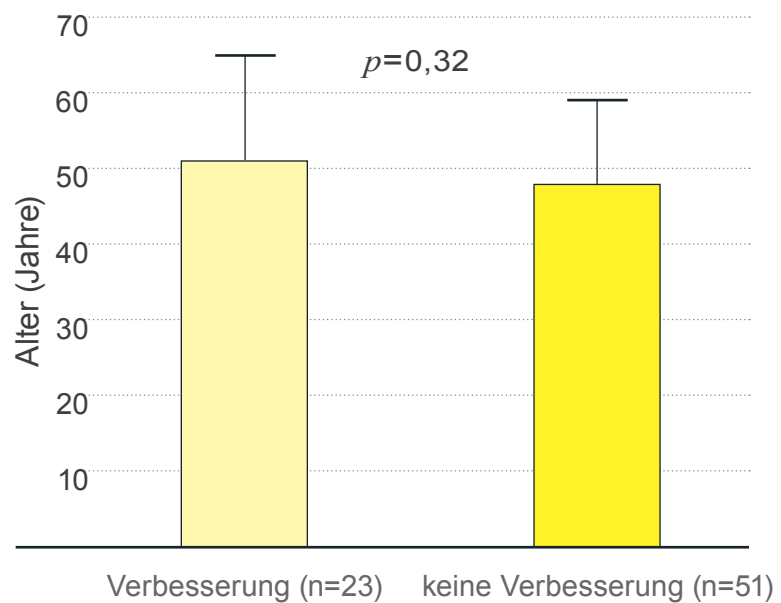


Abbildung 15.
Altersabhängigkeit
Kopfschmerz

Ergebnisse

Bei Patienten mit Symptomverbesserung lag das Alter bei etwa 51 Jahren (Mittelwert 51,22 Jahre; Standardabweichung 14,08), bei Patienten ohne Verbesserung bei etwa 48 Jahren (Mittelwert 48,12; Standardabweichung 11,39).

In Tabelle 8. sind die von uns untersuchten möglichen Einflussfaktoren auf eine Änderung der Migränesymptomatik dargestellt.

Der Effekt des interventionellen Verschlusses auf die Veränderung der Migränesymptomatik war unabhängig von anderen Faktoren wie dem Körpergewicht, dem Vorhandensein eines ASA und Begleiterkrankungen wie Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie oder Nikotinabusus. Auch die aktuelle Medikation, speziell Medikamente, die zur Migräneprophylaxe angewendet werden können (zum Beispiel Betablocker) und Antikoagulation (Thrombozytenaggregationshemmer oder Vitamin K-Antagonisten) zeigte keinen Einfluss auf eine Veränderung.

	Hazard ratio	95% KI		p
Alter	1,11	1,04	1,19	0,01
Geschlecht, weiblich	0,19	0,04	0,93	0,04
BMI	0,99	0,91	1,08	0,90
ASA	0,58	0,16	2,08	0,41
Hypertonus	1,32	0,24	7,3	0,75
Hyperlipidämie	1,41	0,25	8,00	0,70
Diabetes mellitus	0,15	0,01	2,41	0,18
Nikotinabusus	3,00	0,87	10,35	0,08
Nickelallergie	0,95	0,95	1,54	0,84
ASS	1,09	0,29	4,05	0,90
Vit. K-Antagonist	0,11	0,00	4,22	0,24
Clopidogrel	0,17	0,01	2,84	0,22
Betablocker	0,33	0,07	1,64	0,17
Statin	0,44	0,05	3,63	0,44

*Tabelle 8. Binäre logistische Regressionsanalyse
der Symptomverbesserung von Migräne*

Unabhängige Faktoren, die einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der Symptomatik hatten, waren in der Ergebnisauswertung das Alter (Hazard ratio 1,1; 95%-Konfidenzintervall KI 1,04 bis 1,19; $p=0,01$) und das Geschlecht (Hazard ratio 0,19; KI 0,04 bis 0,93; $p=0,04$). Ältere und männliche Migränepatienten zeigten in der vorliegenden Untersuchung signifikant häufiger eine Verbesserung ihrer Kopfschmerzen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass es bei einem Teil der behandelten Patienten postinterventionell zu einer deutlichen Verbesserung einer vorbestehenden Migränesymptomatik kommt. Im anschließenden Kapitel werden die erhobenen Befunde in Zusammenschau mit den bisher veröffentlichten Untersuchungen der letzten Jahre zu diesem Thema diskutiert.

4 Diskussion

In den letzten Jahren gab es zunehmend Berichte über eine bidirektionale Assoziation von intraatrialen Defekten mit Rechts-Links-Shunt und Migränekopfschmerz (Del Sette, Angeli et al. 1998; Anzola, Magoni et al. 1999). Der genaue Zusammenhang konnte bislang nicht geklärt werden. Dennoch fiel in mehreren, meist retrospektiven Studien, eine erhöhte Prävalenz von Migräne - insbesondere Migräne mit Aura - bei PFO-Patienten und vice versa auf. Zudem häuften sich die Befunde, dass es nach perkutanem katheterinterventionellem Verschluss dieser Defekte zu einer Verbesserung der Migräne bis hin zum vollständigen Verschwinden der Symptomatik kommen kann (Anzola, Frisoni et al. 2006; Jesurum, Fuller et al. 2008; Wahl, Praz et al. 2009).

Als mögliche Ursache des Zusammenhangs einer kardialen und einer primär neurovaskulären Erkrankung wird ein Übertritt von vasoaktiven Substanzen oder Mikroemboli ins arterielle System durch den atrialen Septumdefekt unter Umgehung des pulmonalen Kreislaufs diskutiert. Eine Metabolisierung der Substanzen durch die Lunge würde so umgangen werden und diese könnten ungefiltert in den cerebralen Kreislauf gelangen, wo sie eine Aura bzw. eine Migräneattacke induzieren könnten.

4.1 Zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung

In der vorliegenden Studie wurde an einem großen Patientenkollektiv mit atrialen Septumdefekten untersucht, ob der perkutane katheterinterventionelle Verschluss eines Shunts auf Vorhofebene (PFO oder ASD) mit einer Verbesserung einer migränetypischen Kopfschmerzsymptomatik verbunden ist. Indikationen für den Verschluss der Septumdefekte waren stattgefundene paradoxe Embolien oder hämodynamische Auswirkungen des Shunts. Als eines der zentralen Ergebnisse dieser Untersuchung konnte festgestellt werden, dass die Symptomatik postinterventionell bei Patienten mit Migräne signifikant häufiger verbessert wurde als bei Patienten mit anderweitigen Kopfschmerzen. Ein Unterschied zwischen den Subgruppen Migräne mit und ohne Aura wurde nicht gefunden.

Bei dieser retrospektiven Studie mit insgesamt 565 befragten Patienten, die einen katheterinterventionellen Okkluderverschluß eines intraatrialen Defektes erhielten, litten insgesamt 30,3 % der Patienten an Kopfschmerzen. Davon erfüllten 17,2 % die Kriterien der International Headache Society (IHS) für Migräne, 13,1 % der Patienten litten an anderen Kopfschmerzformen, die nicht weiter klassifiziert wurden.

Bei den Kopfschmerzpatienten war die Geschlechterverteilung annähernd ausgeglichen (55,4 % weiblich), während die Mehrzahl der 97 Migränepatienten weiblich war (entspricht 74,2 %). Dies entspricht etwa der Geschlechterverteilung von 3:1, die auch in epidemiologischen Untersuchungen beschrieben wird (Rasmussen 2001; Lipton and Bigal 2005). Der Anteil an Migränepatienten in dem hier untersuchten Kollektiv entspricht mit 17,2 % in etwa der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, die zwischen 12 und 18 % geschätzt wird (Rasmussen 2001; Bigal and Lipton 2009).

Von den 97 Migränepatienten konnten 63 Patienten als Migräne mit Aura (MA+) klassifiziert werden (11,2 % aller Patienten). Der Anteil von Migränepatienten mit Aura-symptomatik liegt mit 64,9 % deutlich über dem zu erwartenden Anteil. In epidemiologischen Untersuchungen zur Prävalenz von Kopfschmerzen in der Allgemeinbevölkerung liegt der Anteil von Migränepatienten mit Aura bei bis zu 25 % aller Migränepatienten, in einigen Untersuchungen auch bis 30 % (Rasmussen 1995; Launer, Terwindt et al. 1999; Silberstein 2004).

Während in der vorliegenden Studie die Prävalenz der Migräne mit 17,2 % als hoch-normal einzustufen ist, zeigten andere Untersuchungen bei Patienten mit PFO teilweise Prävalenzen der Migräne von über 50 % bishin zu 64 % (Sztajzel, Genoud et al. 2002; Wilmshurst, Pearson et al. 2005; Anzola, Frisoni et al. 2006; Wilmshurst, Nightingale et al. 2006). Auch bei anderen Ursachen eines Rechts-Links-Shunts (RLS) wie pulmonalen arteriovenösen Malformationen (PAVM) wurde eine erhöhte Prävalenz von Migräne gezeigt. Die Gruppe Post et al. fand bei Untersuchungen an Patienten mit Hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie eine signifikant erhöhte Prävalenz von pulmonalen arteriovenösen Malformationen bei gleichzeitigem Bestehen von Migränekopfschmerz. Migräne wurde bei 21 % der Patienten mit PAVM gefunden, wohingegen nur bei 13 % ohne PAVM. Zudem stellten sie eine Reduktion der Migränesymptomatik nach

Embolisation der Malformationen fest (Post, Letteboer et al. 2005; Post, Thijs et al. 2006). Umgekehrt wurden bei Migränepatienten zwei- bis dreifach erhöhte Prävalenzen von Defekten mit RLS gezeigt. In einem systematischen Review wurde die Assoziation von PFO und Migräne mit einer gemittelten Odds Ratio von 2,45 (95 %KI 2,01 - 3,08) angegeben (Schwedt, Demaerschalk et al. 2008). Während in der Allgemeinbevölkerung die Prävalenz von PFO etwa zwischen 25 - 30 % liegt, konnte in Studien bei über 40 % der Migränepatienten ein PFO diagnostiziert werden (Del Sette, Angeli et al. 1998; Anzola, Magoni et al. 1999). Dieser Befund wurde in den folgenden Jahren durch weitere Studien bestärkt, bei denen ähnliche oder sogar größere Prävalenzen gefunden wurden.

Ein überdurchschnittlich hoher Anteil speziell von Migräne mit Aura bei PFO-Patienten, meist mit paradoxen Embolien in der Anamnese, wurde in den letzten Jahren bereits in mehreren Studien beschrieben. Selbst in Studien, die ebenfalls keine erhöhte Prävalenz von Migräne bei PFO-Patienten zeigten, fand sich in fast allen doch ein stark erhöhter Anteil an MA+ unter den Migränepatienten. In einigen Untersuchungen wurden Prävalenzen von bis zu 94 % für die MA+ beschrieben (Schwerzmann, Wiher et al. 2004; Wilmschurst, Pearson et al. 2005; Kimmelstiel, Gange et al. 2007). Die erhöhte Prävalenz von Migräne mit Aura bei PFO könnte die Hypothese stützen, dass die Migräne mit und ohne Aura zwei multifaktoriell bedingte, unabhängig voneinander vorkommende Erkrankungen sind (Russell, Ulrich et al. 2002). Eine genetische Disposition ist sowohl für die Migräne mit als auch ohne Aura gezeigt worden. Verwandte ersten Grades von Migränepatienten ohne Aura zeigen ein 1,9-fach erhöhtes Risiko im Laufe ihres Lebens selbst auch Migräne ohne Aura zu bekommen. Kinder von Migränepatienten mit Aura haben sogar ein bis zu 4-fach erhöhtes Risiko selbst betroffen zu sein, jedoch kein erhöhtes Risiko für Migräne ohne Aura (Russell and Olesen 1995). Ein Auftreten beider Erkrankungen bei einem Patienten beweist also nicht einen kausalen Zusammenhang. Beide Migräneformen können ebenso als Koinzidenzen unabhängig voneinander auftreten. Bestimmte migränespezifische Genmutationen sind jedoch bis heute für die häufigen Migräneformen nicht sicher identifiziert worden. In neuerer Zeit sind bei grossen Untersuchungen (genome-wide association studies, GWAS) aber mehrere genetische Varianten gefunden worden, die mit Migräne assoziiert zu sein scheinen (Schurks 2012).

In der einzigen prospektiven Studie zu diesem Thema, der MIST-Studie, wurde eine Prävalenz von RLS bei etwa 60 % der Migränepatienten mit Aura gefunden. Von diesen wurden 38 % als mittlere bis große Shunts klassifiziert (Wilmshurst and Nightingale 2001; Dalla Volta, Guindani et al. 2005; Domitrz, Mieszkowski et al. 2007; Dowson, Mullen et al. 2008).

Eine erhöhte Prävalenz von RLS bei Migränepatienten konnte allerdings, so wie auch in der hier vorgestellten Studie, nicht durchgehend nachgewiesen werden. Sowohl die Größe der Septumdefekte als auch die Größe der verwendeten Okkludersysteme waren in den einzelnen untersuchten Subgruppen dieser Untersuchung annähernd gleich.

In einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie von Garg et al. mit 288 Probanden konnte keine Assoziation von PFO und Migräne gefunden werden. Das Vorkommen von PFO war in der Kontrollgruppe und der Fallgruppe mit Migräne nicht unterschiedlich (25,7 % vs. 26,4 %; $p=0,90$). Auch die Subgruppen der Patienten mit und ohne Aura zeigten in dieser Studie keine Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz von PFO (26,8 % vs. 26,1 %; $p=0,93$) (Garg, Servoss et al. 2010). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine große nordamerikanische Studie (Northern Manhattan Study, NOMAS) von 2008, bei der 1101 Probanden (mittleres Alter 69 ± 10 Jahre) ohne Schlaganfall oder ischämische Ereignisse in der Anamnese untersucht wurden. Hier gaben 178 (16 %) Probanden an, unter Migräne zu leiden, 140 davon unter MA+ (13 %). Dies waren vor allem jüngere Patienten und Frauen. Bei 15 % der untersuchten Patienten wurde mittels TTE ein PFO diagnostiziert. Es wurde weder eine erhöhte Prävalenz von PFO bei Migränepatienten (14,6 %) im Vergleich zu Nicht-Migränepatienten (15,0 %) noch ein vermehrtes Vorkommen von Migräne bei PFO-Patienten (OR 1,01) gefunden. Eine Abnahme der Migräneprävalenz wurde mit zunehmendem Alter sowohl bei Patienten mit (OR 0,94) als auch ohne PFO (OR 0,97) gefunden (Rundek, Elkind et al. 2008). Überraschend bei diesen Ergebnissen ist die mit 79 % unerwartet hohe Anzahl der Migränepatienten mit Aura. Das Ergebnis liegt weit über den bisher beschriebenen epidemiologisch erfassten Prävalenzen (Rasmussen 1995; Silberstein 2004). Ursächlich hierfür könnte eine hohe Zahl von Fehldiagnosen und somit ein in Wirklichkeit höherer Anteil an Migränepatienten ohne Aura sein. Kurth et al. vermuteten aufgrund des relativ hohen Alters von 69 ± 10 Jahren der untersuchten

Probanden bei dieser Studie eine Unterrepräsentation der Migräne, da die Prävalenz im Laufe des Lebens natürlicherweise abnimmt und eine Assoziation von PFO und Migräne auf jüngere Patienten beschränkt sein könnte (Kurth, Tzourio et al. 2008). Die Prävalenz der Migräne weist im Allgemeinen einen Anstieg bis zu einem Alter von etwa 40 Jahren auf und fällt danach langsam ab (Bigal and Lipton 2009).

Die Befunde der NOMAS könnten auch einen Erklärungsansatz für die hier vorgestellten Ergebnisse bieten. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine signifikante Altersabhängigkeit bei der Symptomverbesserung bei den Migränepatienten ($p < 0,01$), nicht aber bei den Kopfschmerzpatienten ($p = 0,32$). Migränepatienten, die postinterventionell eine Verbesserung beschrieben, waren im Mittel 44 Jahre alt, während die Patienten ohne eine Verbesserung mit einem Mittelwert von 38 Jahren signifikant jünger waren. Ein denkbarer Grund für diesen Befund könnte also der natürliche Verlauf der Migräne sein, der in epidemiologischen Untersuchungen eine Abnahme der Symptomatik mit zunehmendem Alter aufweist.

Neben einer allgemeinen Assoziation von RLS und Migräne wurde in Untersuchungen auch eine Häufung speziell von mittleren bis großen Defekten bei MA+ gefunden (Schwerzmann, Nedeltchev et al. 2005; Tembl, Lago et al. 2007). Selbst bei vergleichbarer Septumanatomie und Größe der Defekte bei der interventionellen Ausmessung (balloon sizing) zeigten die Migränepatienten größere Shuntvolumina sowohl in Ruhe als auch unter Valsalva-Manöver (Jesurum, Fuller et al. 2007). Jesurum et al. zeigten neben den größeren Shuntvolumina bei MA+ in einer Untersuchung an 77 PFO-Patienten mit Migräne und paradoxen Embolien, dass eine Verbesserung der Migränesymptomatik unabhängig vom Auftreten eines Restshunts nach der Intervention war. 83 % der Patienten mit inkomplettem Verschluß, d.h. nachweisbarem Restshunt, und 77 % der Patienten ohne Restshunt gaben eine Verbesserung an. MA+ Patienten zeigten mehr als viermal häufiger eine Symptomreduktion als MA- Patienten. Die Autoren vermuteten, dass schon eine Reduzierung des RLS reiche, um die Migräne zu verbessern (Jesurum, Fuller et al. 2007; Jesurum, Fuller et al. 2008). Anzola et al. verglichen die RLS von Migränepatienten mit und ohne kryptogenem Schlaganfall mit denen von Schlaganfallpatienten und einer Kontrollgruppe mittels TCD. Auch sie fanden größere

RLS bei Migränepatienten, am größten jedoch bei Migränepatienten nach ischämischem Ereignis (Anzola, Morandi et al. 2006).

Die vorliegende Untersuchung konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen bezüglich der Verteilung der Defekte (PFO/ASD) oder der Defekt- und Okkludergröße gezeigt werden. Die Größe der implantierten Okkluder betrug $26,3 \pm 5,4$ mm bei den Migränepatienten und $25,5 \pm 5,6$ mm sowie $25,7 \pm 0,58$ mm bei der Kopfschmerzgruppe und den restlichen Patienten ($p=0,58$).

Als zentrales Ergebnis der hier vorgestellten Studie wurde bei insgesamt 68 % der Migränepatienten (66 / 97) nach dem katheterinterventionellen Defektverschluß eine Verbesserung bzw. ein Verschwinden der Kopfschmerzsymptomatik gezeigt. Bei 32 % (31 / 97) gab es keine Veränderung oder eine Verschlechterung der Migränesymptomatik. Unter den Kopfschmerzpatienten gaben nur 31 % (23 / 74) eine Symptomverbesserung an, beim größten Teil zeigte sich keine Veränderung bzw. eine Verschlechterung (51 / 74). Dieser Unterschied bei der Änderung der Symptomatik zwischen den beiden Kopfschmerzgruppen war signifikant ($p<0,01$). Die Verbesserung der Migränesymptomatik war unabhängig von der Art des Defektes, dem Vorhandensein eines ASA, den Begleiterkrankungen, der aktuellen Medikation und dem Auftreten von Aura. Lediglich das Alter und das Geschlecht der Patienten zeigten als unabhängige Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Reduktion der Migräne. Da die Geschlechterverteilung in dem hier untersuchten Kollektiv von Migränepatienten mit einem Verhältnis von ca. 3:1 erwartungsgemäß unausgeglichener war, ist die Zahl der männlichen Patienten mit 25 relativ klein. Dennoch gaben 84,0 % der männlichen Patienten eine Verbesserung an, während bei den weiblichen Patienten dies nur von 62,5 % (45 / 72) angegeben wurde. Der Beweis eines geschlechtsspezifischen Einflusses auf eine Verbesserung der Migräne lässt sich aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht ableiten und müsste genauer untersucht werden. Eine Einteilung in die Subgruppen Migräne mit und ohne Aura zeigte keinen signifikanten Unterschied bei der Verbesserung der Symptome. Diese wurde von 41 der Patienten mit Aura und 25 Patienten ohne Aura beschrieben (65,1 % vs. 73,5 %, $p=0,39$).

Seit den ersten Berichten über eine zufällig aufgefallene Reduktion der Migräne bei Tauchern, die einen prophylaktischen Verschuß eines PFO erhielten (Wilmschurst, Nightingale et al. 2000), gab es immer wieder Berichte von ähnlichen Befunden aus retrospektiven Datenerhebungen nach interventionellem Verschuß v.a. zur Sekundärprophylaxe von paradoxen Embolien. Diese Studien zeigten im Mittel ein Verschwinden der Migräne in etwa 46 % (95% KI 25 - 67 %) sowie eine signifikante Verbesserung der Migränesymptomatik in etwa 83 % (95% KI 78 - 88 %) der Fälle (Butera, Biondi-Zoccai et al. 2010). Auch Schwerzmann et al. kamen bei einer retrospektiven Analyse von 215 PFO-Patienten, die einen interventionellen Verschuß erhielten, zu ähnlichen Ergebnissen. Bei ihnen zeigte sich neben einer unerwartet hohen Anzahl von MA+ auch eine signifikante Reduktion bei Migräne mit und ohne Aura, nicht jedoch beim Spannungskopfschmerz (Schwerzmann, Wiher et al. 2004). Eine Besserung der Symptomatik bei Migräne mit und ohne Aura sowie zum Teil ein völliges Verschwinden nach interventionellem PFO-Verschuß zeigten noch mehrere andere retrospektive Singlecenter-Studien (Morandi, Anzola et al. 2003; Post, Thijs et al. 2004; Reisman, Christofferson et al. 2005). Nur eine dieser Studien untersuchte dabei an insgesamt 77 Patienten prospektiv die Entwicklung von Migräne nach Defektverschuß im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie. Sie verglichen drei Gruppen von Migränepatienten mit PFO mit und ohne symptomatischen Schlaganfall. Auch hierbei fand sich eine signifikante Reduktion der Migräneprävalenz sowie eine deutliche Abnahme der Aurasymptomatik in den beiden Interventionsgruppen, während in der medikamentös therapierten Kontrollgruppe (ebenfalls Migräne und PFO) keine Veränderung nachweisbar war (Anzola, Frisoni et al. 2006).

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien wurde auch über ein Neuauftreten von Migräne nach einem Defektverschuß v.a. bei ASD berichtet. Die Ursache für dieses Neuauftreten ist ungeklärt. Auffällig war, dass die Patienten mit neuauftretender Migräne (v.a. MA+) jünger waren und Okkluderverschlüsse von Atriumseptumdefekten erhielten. Ein Zusammenhang mit einer eventuellen Thrombozytenaktivierung durch die implantierten Okkluder und damit einhergehender Serotoninfreisetzung sowie ein Zusammenhang mit Nickelallergien wird diskutiert (Wertman, Azarbal et al. 2006). Möglicherweise liegt bei dieser Form der Migräne auch ein anderer Pathomechanismus

zugrunde als bei den PFO-Patienten (Mortelmans, Post et al. 2005; Rodes-Cabau, Migneau et al. 2008).

Da die Untersuchungen zum Thema Migräne und PFO sowie der beobachteten Symptomverbesserung meist kleine retrospektive Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe und somit von geringer Evidenz waren, wurde von vielen Untersuchern eine großangelegte prospektive kontrollierte Studie gefordert. Die schon erwähnte erste große randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studie (Migraine Intervention with STARFlex Technology, MIST) zu diesem Thema zeigte jedoch kein eindeutiges Ergebnis. Weder der primäre Endpunkt (das vollständige Verschwinden der Migräne nach Intervention) noch die sekundären Endpunkte (Veränderung der Schwere, Häufigkeit oder Charakteristik der Migräne) zeigten signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Was allerdings beim Screening gezeigt werden konnte, war eine hohe Prävalenz von RLS bei MA+. Bei 260 der Migränepatienten (60 %) wurde ein RLS nachgewiesen, davon bei 163 Patienten (38 %) durch ein mittleres bis großes PFO bedingt. Die MIST-Studie untersuchte 147 Patienten mit PFO und therapieresistenter MA+ ohne paradoxe Embolien nach einer katheterinterventionellen Okkluderimplantation mit dem STARFlex®-Device (NMT Medical Inc., Boston) oder einer Scheinprozedur (Hautinzision in der Leiste unter Allgemeinanästhesie) bezüglich der Migräneveränderung. Das Follow-Up dauerte 6 Monate, alle Patienten bekamen eine antikoagulative Therapie mit ASS und Clopidogrel (jeweils 75 mg täglich) (Dowson, Mullen et al. 2008). Die Studie geriet aus mehreren Gründen in die öffentliche Kritik, u.a. wegen der Qualität der echokardiographischen Untersuchungen zur Diagnostik und beim follow-up (TTE), der hohen periinterventionellen Komplikationsrate, der hohen Rate an unvollständigen Defektverschlüssen mit Restshunts sowie der ersten positiven Ergebnispräsentation. Nicht zuletzt waren auch die Differenzen zwischen einzelnen Mitgliedern der Gruppe mit dem Sponsor der Studie (NMT Medical Inc.) sowie das Ausscheiden von zwei führenden Studienleitern (P. Wilmshurst und S. Nightingale) Kritikpunkte.

Nach der Veröffentlichung der für viele enttäuschenden Ergebnisse und den anschließenden kontroversen Diskussionen über Design und Durchführung der MIST-Studie folgten 2009 und 2010 weitere Untersuchungen, die erneut einen positiven Effekt auf die

Migränesymptomatik zeigen konnten. Rigatelli et al. aus Italien untersuchten in mehreren Studien prospektiv Migränepatienten mit PFO und fanden eine signifikante Reduktion der Symptomatik (Reduktion des MIDAS scores) unabhängig vom verwendeten Device-System oder der Defektanatomie. Bei 95 % der Patienten wurde ein vollständiger Verschluß nachgewiesen, alle Patienten (100 %) gaben eine Verbesserung der Migränesymptomatik an, ebenso wurde ein Verschwinden der Aura in allen untersuchten Fällen beschrieben (Rigatelli, Cardaioli et al. 2009; Rigatelli, Cardaioli et al. 2010; Rigatelli, Dell'Avvocata et al. 2010). Auch die Schweizer Gruppe von Wahl et al. konnte retrospektiv eine signifikante Reduktion der Migräne nach interventionellem PFO-Verschluß bei 150 Patienten zeigen. 34% der Migränepatienten gaben ein Verschwinden und 48% eine Besserung der Symptomatik (bezogen auf Häufigkeit, Dauer und Intensität der Migräne) an. Die Ergebnisse waren unabhängig vom Vorhandensein eines Restshunts. Auch in einer kleineren Studie an 17 therapieresistenten Migränepatienten mit PFO ohne ischämische Ereignisse in der Anamnese zeigten 24 % ein Verschwinden sowie 47 % eine Verbesserung der Migräne (Wahl, Praz et al. 2009; Wahl, Praz et al. 2010).

Für Migräne v.a. MA+ bei Frauen in mittlerem Alter wurde ein erhöhtes Risiko für ischämische Ereignisse gezeigt (Etminan, Takkouche et al. 2005; Kurth, Slomke et al. 2005). Bei älteren Patientinnen und solchen, die unter Migräne ohne Aura litten sowie für Männer waren die Studienergebnisse in Bezug auf die Risikoerhöhung für ischämische Schlaganfälle nicht so eindeutig (Kurth, Gaziano et al. 2007; Bigal, Kurth et al. 2010). In einer retrospektiven Studie bei 140 PFO-Patienten wurde neben dem Vorhandensein eines großen RLS und einer Thrombophilie die MA+ als unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfall-Rezidive gefunden (Giardini, Donti et al. 2007).

Auch die sogenannten white matter lesions (WML) oder subclinical brain lesion, klinisch asymptomatische Veränderungen der weißen Substanz, können bei Migränepatienten v.a. bei MA+ im MRT gehäuft nachgewiesen werden. Diese finden sich meist im posterioren Kreislauf (Kruit, van Buchem et al. 2004; Kruit, Launer et al. 2005). Ihre Ursache und Auswirkungen sind bislang nicht geklärt. In einer anderen Studie wurde jedoch keine Assoziation von RLS und WML bei Migränepatienten mit Aura

gefunden. Hier war lediglich das Alter ein Risikofaktor für das vermehrte Vorkommen dieser Läsionen (Adami, Rossato et al. 2008). Ob sie im Zusammenhang mit dem Auftreten von Aura bzw. Migränekopfschmerz und intraatrialen Defekten mit RLS stehen ist unklar. Was allerdings gezeigt werden konnte, ist eine signifikante Reduktion der Migränesymptomatik bei Patienten mit WML und großem RLS nach PFO-Verschluß im Vergleich zu einer medikamentös therapierten Kontrollgruppe. Sie untersuchten prospektiv Migränepatienten mit PFO und großem RLS sowie im MRT nachweisbaren subklinischen Läsionen (WML). Die Patienten der Interventionsgruppe zeigten eine signifikante Reduktion der Häufigkeit und Schwere der Attacken sowie in 34% ein vollständiges Verschwinden der Migräne (Vigna, Marchese et al. 2009). All diese Befunde könnten die theoretischen Überlegungen unterstützen, dass vasoaktive Substanzen oder Mikroemboli durch den RLS ins Gehirn gelangen und dort bei einer erhöhten Vulnerabilität bzw. Exzitabilität transiente Ischämien, eine CSD als Aurakorrelat oder eine trigeminale Aktivierung und somit den Migränekopfschmerz induzieren.

In der vorliegenden Untersuchung waren die Indikationen zum katheterinterventionellen Verschluß bei 77 % der Migränepatienten eine paradoxe Embolie in der Anamnese (74 / 97), bei 23 % hämodynamische Auswirkungen des Shunts. Eine Bildgebung zur Diagnosestellung der stattgefundenen embolischen Ereignisse wurde in dieser Studie nicht in allen Fällen durchgeführt, so dass eine Aussage über mögliche nachweisbare cerebrale Läsionen, insbesondere in Form von WML, nicht getroffen werden kann. Dennoch besteht die Möglichkeit, dass es gerade diese Migränepatienten sind, die auch hier eine signifikante Reduktion bzw. ein Verschwinden der Symptomatik berichten.

4.2 Limitationen der Untersuchung

Als Limitationen der vorliegenden Studie sind die kleine Anzahl von 97 Migränepatienten und das Fehlen einer Kontrollgruppe aufzuführen. Des Weiteren kann das retrospektive, nicht randomisierte Studiendesign einen Placeboeffekt und recall bias (Erinnerungsverzerrung) nicht ausschließen.

Die Indikationen zum Verschluß des Defektes waren eine stattgefundene paradoxe Embolie oder eine Beeinträchtigung der Hämodynamik und nicht eine bestehende Migränesymptomatik. Diese spezielle Patientengruppe mit Schlaganfall, TIA oder hämodynamischer Beeinträchtigung ist möglicherweise nicht repräsentativ für die Mehrheit der Migränekranke mit oder ohne PFO. Vor der Intervention fand keine Erfassung der Migränesymptomatik in Bezug auf Häufigkeit und Stärke der Migräne statt und auch postinterventionell wurden die Patienten dazu in unterschiedlichen Zeitabständen befragt. Die Angabe der Häufigkeit und Stärke der postinterventionellen Migräneattacken war rein deskriptiv und wurde nicht anhand standardisierter objektiver Hilfsmittel, wie z.B. dem MIDAS Score, durchgeführt. Eine Symptomverbesserung wurde nicht weiter unterteilt (z.B. signifikante Verbesserung bei einer 50 %igen Reduktion der Attackenfrequenz). Es fand keine Spezifizierung des Begriffs Verbesserung statt, völliges Verschwinden und subjektive Wahrnehmung einer Besserung wurden in der Auswertung der Daten gleichgesetzt, ebenso wie das Gleichbleiben oder die Verschlechterung der Symptomatik als keine Verbesserung gewertet wurde.

Der genaue Zeitpunkt (z.B. nach 1, 3 oder 6 Monaten) des Eintritts einer Symptomverbesserung wurde nicht erfasst und konnte von vielen Patienten nicht genau erinnert werden. Die Verbesserung der Migränesymptomatik könnte also theoretisch auch im Zusammenhang mit dem ischämischen Ereignis im Rahmen der paradoxen Embolie stehen und eine Verbesserung bereits vor der Intervention begonnen haben wie von anderen Arbeitsgruppen vermutet wurde (Lapergue, Rosso et al. 2006).

Postinterventionell fand keine standardisierte Graduierung bei der Bestimmung von Restshunts statt, so dass keine Rückschlüsse auf einen Einfluss der Größe dieser Restshunts auf die Symptomveränderung gezogen werden können. Eine eventuell vorhandene zweite Ursache von Shunts wie beispielsweise pulmonale arteriovenöse Malformationen wurde nicht ausgeschlossen.

Alle Migräne- und Kopfschmerzpatienten erhielten nach der Intervention eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit ASS und/oder Clopidogrel bzw. eine Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten zum Schutz vor Thrombenbildung auf dem Okkluder vor Beginn der Endothelialisierung. Ein Einfluss der gerinnungs-

hemmenden Medikation auf die Migräne kann daher nicht ausgeschlossen werden. Es gibt einige Studien, die eine Symptomverbesserung durch diese Medikation vermuten lassen (Buring, Peto et al. 1990; Wilmschurst, Nightingale et al. 2005). ASS könnte nicht nur als Akutmedikation, sondern auch als Prophylaxe wirksam sein. Möglicherweise kann auch Marcumar eine Verbesserung der Migräne bewirken (Lipton, Goldstein et al. 2005). Vor allem bei Veränderungen der Thrombozytenaktivierung und Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion sowie bei einem erhöhtem Vorkommen einer Thrombophilie wie sie für Migräne beschrieben wurde, könnte eine gerinnungshemmende Therapie einen großen Einfluss haben (Zeller, Frahm et al. 2004; Giardini, Donti et al. 2006; Slavin, Tobis et al. 2007).

Zudem darf die Überlegung nicht außer Acht gelassen werden, dass die Migräne in ihrem natürlichen Verlauf mit zunehmendem Alter in Häufigkeit und Stärke abnimmt bzw. verschwindet. In epidemiologischen Studien zeigte die Migränesymptomatik diese Veränderung (Stewart, Shechter et al. 1994; Rasmussen 2001).

Ein Placeboeffekt kann nicht ausgeschlossen werden, da in anderen Untersuchungen gerade für die Therapie der Migräne eine relativ hohe Ansprechrate auf Placebos gezeigt wurde (20-30 %) (Diener, Schorn et al. 2008). Hierbei ist anzumerken, dass gerade zu Beginn der Studie ein Zusammenhang zwischen Septumdefekten und Migräne, bzw. deren Verbesserung, nicht allgemein bekannt war und so auch von den Patienten nicht erwartet werden konnte.

4.3 Schlussfolgerungen und Zukunftsperspektiven

Trotz der oben aufgeführten Limitationen zeigen die erhobenen Daten der vorliegenden Studie eine signifikante Verbesserung der Migränesymptomatik bei der Mehrzahl der Patienten mit und ohne Aura nach dem perkutanen Verschluss der Septumdefekte. Dieser Einfluss der Intervention auf die Symptomatik zeigte sich nicht bei den anderen Kopfschmerzformen.

Die Frage ob und wie intraatriale Septumdefekte und Migräne zusammenhängen und welche Patienten von einem katheterinterventionellen Verschluss profitieren, kann

hiermit nicht geklärt werden. Die Heterogenität der Migräne mit und ohne Aura und die verschiedenen Einflussfaktoren auf das Auftreten und den Verlauf erschweren eine allgemeingültige Vorgehensweise. Möglicherweise profitieren nur bestimmte Patientengruppen von einem Defektverschluß hinsichtlich der Migränesymptomatik und vielleicht reagieren gerade Migränepatienten, die auf medikamentöse Therapien nicht ansprechen, auch weniger sensibel auf diese Behandlung.

Nicht bei allen Migränepatienten lässt sich ein intraatrialer Defekt nachweisen und obwohl eine Assoziation von RLS und Migräne ohne Aura bis jetzt nicht sicher nachgewiesen werden konnte, kommt es zum Teil auch bei dieser Form der Migräne zu einer Symptomverbesserung nach Defektverschluß. Und während in einigen Studien Migränepatienten schon von einer Reduktion eines vorhandenen RLS, sowohl kardial als auch extrakardial, profitieren, ist dies bei anderen wiederum nicht der Fall (vergl. MIST-Studie mit relativ hohen Restshunt-Raten, (Dowson, Mullen et al. 2008)). Die Größe des RLS könnte ein weiterer Einflussfaktor sein. In einigen Studien wurde eine erhöhte Prävalenz von mittleren bis großen Shuntvolumina bei Migränepatienten gezeigt, diese Patienten könnten theoretisch stärker von einem Verschluß profitieren (Anzola, Morandi et al. 2006; Jesurum, Fuller et al. 2007). Jesurum et al. zeigten neben dem Vorhandensein anderer Ursachen eines RLS bei PFO-Patienten (bei etwa 20 % der untersuchten Patienten) auch eine Reduktion der Migräne unabhängig von der Größe eines Restshunts (Jesurum, Fuller et al. 2008; Jesurum, Fuller et al. 2009). Hier stellt sich die Frage, wie dies mit den pathophysiologischen Theorien eines möglichen Übertrittes einer Triggersubstanz durch den Shunt vereinbar ist und inwieweit eine alleinige Reduktion des Übertritts einen signifikanten Effekt erzielen könnte.

Es konnte bisher nur gezeigt werden, dass einige, aber bei weitem nicht alle Patienten, auf potentielle Trigger mit neurologischen Symptomen bzw. Migräne oder Aura reagieren. Zwar konnte bei Mäusen durch Injektion von Mikroemboli in den arteriellen Kreislauf eine CSD provoziert werden, eine Übertragbarkeit auf den Menschen und die Triggerung von Aura oder Migräne ist bisher jedoch nicht bewiesen (Nozari, Dilekoz et al. 2010). In Studien mit Kontrast-TCD-Untersuchungen fielen jedoch bei einigen Patienten, v.a. mit Migräne und großem RLS, transiente neurologische Symptome wie

Aura oder ischämische Ausfälle auf (Caputi, Usai et al. 2010; Sorensen, Aguilar et al. 2010; Koppen, Palm-Meinders et al. 2012).

Ein Beweis für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Migräne und RLS steht also weiterhin aus. Aber selbst wenn es nur eine Assoziation oder Koinzidenz dieser unterschiedlichen Erkrankungen ist oder es eine gemeinsame genetische Grundlage gibt, wie von einigen Untersuchern vermutet wird (Wilmshurst, Pearson et al. 2004), sollte man die Ergebnisse der bislang veröffentlichten Beobachtungsstudien nicht ignorieren. Mittlerweile konnte mehrfach gezeigt werden, wenn auch retrospektiv, dass es durch den katheterinterventionellen Verschluß von Septumdefekten bei Migränepatienten bei einem großen Teil zu einer Symptomverbesserung kommen kann.

Wenn der RLS wie vermutet unabhängig von der Lokalisation die entscheidende Verbindung zur Migräne ist, wie läßt sich dann eine Symptomreduktion trotz bestehendem Restshunt pathophysiologisch erklären? Ist die alleinige Reduktion der Shuntgröße oder der Shuntvolumina das Entscheidende? Und warum haben auch Patienten ohne nachweisbaren Shunt Migräne?

Eine Annahme ist, dass die zum Teil sehr unterschiedlichen Befunde der einzelnen Studien zu diesem Thema durch die multifaktorielle Genese sowie verschiedene Pathomechanismen der Migräne begründet sind. Zukünftige Untersuchungen könnten dabei helfen, die einzelnen Subgruppen zu identifizieren. Voraussetzung für eine erfolgreiche Migränetherapie durch Katheterintervention ist das Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen und in diesem Fall die Identifizierung des Triggers (z.B. die Quelle von übertretenden Mikroembolien oder die Struktur der migräneinduzierenden Substanz). Eine weitere Voraussetzung sind diagnostische Methoden wie etwa Provokationstests, um die Patienten klassifizieren zu können.

Da Migräne eine so schwerwiegende, lebensbeeinträchtigende und sozial einschränkende Erkrankung ist, sollten weitere prospektive kontrollierte Studien die Zusammenhänge dieser Erkrankungen und einen möglichen Benefit der Intervention untersuchen. Potentielle Vorteile des interventionellen Verschlusses von intraatrialen Defekten bei Migränepatienten sind neben der Prävention von ischämischen Ereignissen wie TIA oder Schlaganfall oder Dekompressionskrankheit auch eine Reduktion

der Häufigkeit und Stärke der Kopfschmerzattacken und damit auch eine Erhöhung der Lebensqualität. Ob der Verschuß einer Chronifizierung der Migräne oder einem Medikamentenmissbrauch vorbeugen kann, ist bis jetzt ungeklärt. Auch ein positiver Einfluss auf die bei Migränepatienten diagnostizierten cerebralen Veränderungen wie die white matter lesions, deren Bedeutung noch unbekannt ist, ist denkbar (Reisman and Fuller 2009).

Mit den erhobenen Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung muß die Frage gestellt werden, welche Kriterien für den interventionellen PFO-Verschuß bei Migränepatienten gestellt werden müssen und ob die unterschiedlichen Ergebnisse Hinweise auf eine Sonderform der Migräne - von einigen Autoren PFO-Kopfschmerz genannt - geben können. Dies könnte zum Teil auch das Scheitern der MIST-Studie erklären und zur Fehlervermeidung bei weiteren prospektiven kontrollierten Studien beitragen. Als Einschlusskriterien für weitere Studien werden u.a. das Vorhandensein von Aura, MIDAS Score 3 bis 4, Nachweis eines Ruhe-Shunts bzw. große RLS sowie WML, ASA oder andere persistierende embryologische Strukturen wie eine Eustachische Klappe oder ein Chiari Netz, Gerinnungsstörungen (z.B. Faktor V Leiden, Protein C- und S- Mangel), ischämische Ereignisse wie TIA oder Schlaganfall in der Anamnese sowie Ausschluß einer zweiten RLS-Ursache (wie PAVM) diskutiert (Reisman and Fuller 2009).

Nicht außer Acht lassen sollte man bei den Überlegungen zu diesem Thema auch einen potentiellen Einfluß des verwendeten Okkludertyps (Größe, Material, Bestandteile, Oberflächenbeschaffenheit) auf die Untersuchungsergebnisse. So wurde zum Beispiel sowohl bei der MIST-Studie als auch bei der CLOSURE I-Studie der STARFlex®-Okkluder (NMT Medical Inc., Boston) verwendet. Beide Studien zeigten einen relativ hohen Anteil an Restshunts sowie peri- und postinterventionellen Komplikationen (Dowson, Mullen et al. 2008; Furlan, Reisman et al. 2012). Im Vergleich zu anderen Okkludersystemen wurde eine signifikant höhere Komplikationsrate (Vorkommen von Restshunt, Vorhofflimmern, Thrombenbildung) gezeigt (Taaffe, Fischer et al. 2008).

Zwei großangelegte Studien zu diesem Thema wurden, u.a aufgrund des strengen Studienprotokolls und der Einschlusskriterien der FDA (Food and Drug Administration), 2008 vorzeitig eingestellt: die ESCAPE Studie (Effect of Septal Closure of Atrial PFO

on Events of Migraine) und die MIST II Studie (A Prospective, Multi-Center, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of Patent Foramen Ovale Closure With the BioSTAR Septal Repair Implant to Reduce Refractory Migraine Headache With Aura). Aktuell laufen noch zwei weitere großangelegte Studien zu diesem Thema. Dies sind die kanadisch-europäische PRIMA Studie (Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale In Migraine With Aura - A Randomized Prospective Study) und die nordamerikanische PREMIUM Studie (Prospective Randomized Investigation to Evaluate Incidence of Headache Reduction in Subjects with Migraine and PFO Using the Amplatzer PFO Occluder® Compared to Medical Management).

Aufgrund der strengen Studienprotokolle und Einschlusskriterien kann es allerdings noch einige Zeit dauern bis neuere Ergebnisse eventuell Klarheit über einen möglichen Benefit der Intervention auf die Migräne schaffen.

Zusammenfassend stützt die hier vorliegende Untersuchung die in anderen Studien gezeigten Ergebnisse, dass eine bestimmte Gruppe von Migränepatienten von dem katheterinterventionellen Defektverschluß hinsichtlich einer Verbesserung des Migränekopfschmerzes profitiert. Etwa zwei Drittel (68 %) der Migränepatienten gaben eine postinterventionelle Verbesserung der Symptomatik an. Ein Einfluß der Intervention auf andere Kopfschmerzarten wurde nicht gefunden.

Eine Suche nach Möglichkeiten, diejenigen Patienten herauszufiltern, die von einem PFO-Verschluß nachhaltig profitieren, sollte auch in Zukunft verfolgt werden. Wie bei anderen Erkrankungen auch, sollte nicht von einer für alle Patienten gleich wirksamen Therapie ausgegangen werden. Dies gilt nicht nur für häufige Krankheitsbilder wie die arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus, sondern ebenfalls für die Migräne mit und ohne Aura. Multifaktoriell bedingte Erkrankungen sowie individuell bedingte Einflußfaktoren der einzelnen Erkrankten führen zwangsläufig auch zu unterschiedlichen Ansprechraten. Das unterschiedliche Ansprechen bestimmter Patientengruppen auf Therapien sollte zu einer genaueren Diagnostik und individuell abgestimmten Behandlungsansätzen führen, sowohl hinsichtlich medikamentöser als auch interventioneller Therapieansätze. Auch die medikamentöse Therapie und Prophylaxe der Migräne ist

oftmals von Nebenwirkungen begleitet und in der Praxis nicht für jeden Betroffenen wirksam. Da die Migräne eine ebenso vielschichtige wie einschränkende Erkrankung ist, sollte die Identifikation der therapiesensiblen Patienten zur Verminderung ihres Leidensdruckes das Ziel sein.

5 Zusammenfassung

Migräne ist nach dem Spannungskopfschmerz die häufigste primäre Kopfschmerz-erkrankung und betrifft ca. 10 - 20 % der Allgemeinbevölkerung. Bei ungefähr einem Viertel der Patienten handelt es sich um Migräne mit Aura, fokal neurologischen Störungen im Zusammenhang mit dem Migränekopfschmerz. Seit Ende der 1990er Jahre gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang von intraatrialen Septumdefekten wie dem persistierenden Foramen ovale (PFO) und dem Atriumseptumdefekt (ASD) und dem Auftreten von Migräne. In mehreren Untersuchungen wurde seitdem nicht nur eine erhöhte Prävalenz von Migräne, v.a. Migräne mit Aura, bei PFO-Patienten gezeigt, sondern auch eine Veränderung der Kopfschmerzsymptomatik nach einem perkutanen interventionellen Defektverschluß mittels Okkludersystemen. Es gibt verschiedene pathophysiologische Überlegungen zu dieser Assoziation. Ein Übertritt von Mikroembolien oder vasoaktiven Substanzen unter Umgehung des Lungenkreislaufs über den bestehenden Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene könnte in den arteriellen Kreislauf gelangen und dadurch im Gehirn eine Aura bzw. Migräneattacke triggern.

Die bisherigen Ergebnisse waren kontrovers und stammten überwiegend aus kleineren Studienpopulationen. Daher wurde die Frage, ob ein Verschluss eines Shunts auf Vorhofebene eine Migränesymptomatik verbessert, mit dieser Studie an einer großen Population untersucht. Von 1996 bis 2008 wurden im Universitären Herzzentrum Hamburg des UKE 664 Patienten (mittleres Alter $49,3 \pm 13,5$ Jahre; weiblich: 365 (55,0 %)) mit intraatrialen Defekten vorwiegend als Sekundärprophylaxe nach ischämischen Ereignissen mit Vorhofseptum-Okkludern durch Katheterintervention versorgt. Die Patientendaten wurden in einer Datenbank erfasst und retrospektiv ausgewertet. Die Patienten wurden postinterventionell schriftlich und/oder telefonisch kontaktiert und mittels eines allgemeinen sowie eines speziellen Migräne-Fragebogens standardisiert befragt. Insgesamt wurden 565 Patienten in diese Untersuchung eingeschlossen und bei ihnen das Auftreten von Kopfschmerzen erfasst. Bei der statistischen Analyse wurde die Prävalenz und Entwicklung von Migräne mit und ohne Aura bzw. der Kopfschmerzen untersucht.

Anhand des speziellen Fragebogens wurden die Kopfschmerzpatienten nach den Kriterien der International Headache Society (IHS) klassifiziert und zu einer postinterventionellen Veränderung des Kopfschmerzes befragt. Die Patienten wurden in verschiedene Untergruppen (kein Kopfschmerz, Migräne mit bzw. ohne Aura sowie Kopfschmerzen anderer Art) eingeteilt. 171 Patienten konnten so als Kopfschmerzpatienten identifiziert werden (mittleres Alter $45,3 \pm 12,2$ Jahre; weiblich: 113 (66,1 %)). Von den Kopfschmerzpatienten wurden 97 als Migränepatienten (17,2 %) und 74 als Patienten mit anderweitigen Kopfschmerzen (13,1 %) identifiziert. Von den Patienten mit Migräne wurden 63 als Migräne mit Aura (MA+) und 34 als Migräne ohne Aura (MA-) klassifiziert.

Die untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in den Basisparametern wie Art des Defektes, Indikation zum Verschuß, Defektgröße, Interventionsdaten, allgemeine Vorerkrankungen und aktuelle Medikation.

Die Migränepatienten waren signifikant jünger als die Kopfschmerzpatienten und die Gruppe der Patienten ohne Kopfschmerz ($42,2 \pm 11,3$ J. vs. $49,1 \pm 12,3$ J. vs. $51,2 \pm 13,6$ J.; $p < 0,01$). Außerdem war die Geschlechterverteilung innerhalb der Subgruppen unterschiedlich. Während sich in der Migränegruppe ein erhöhter Anteil an weiblichen Patienten fand, war die Verteilung in der Kopfschmerzgruppe und der Gruppe ohne Kopfschmerzen ausgeglichen (weiblich: 74,2 % vs. 55,4 % vs. 51,1 %; $p < 0,01$). Von den 97 Migränepatienten gaben 66 eine postinterventionelle Verbesserung bzw. ein Verschwinden der Migräne an, während bei den 74 Kopfschmerzpatienten nur 23 eine subjektive Verbesserung feststellten (68,0 % vs. 31,1 %; $p < 0,01$). Das Vorhandensein von Aura hatte keinen Einfluss auf die Veränderung der Migräne. In der Subgruppe MA+ gaben 41 Patienten und in der Subgruppe MA- 25 Patienten eine Verbesserung an (65,1 % vs. 73,5 %; $p = 0,39$).

Unter den Migränepatienten gaben vor allem ältere Patienten eine Verbesserung der Symptomatik an, während jüngere Patienten weniger Veränderungen angaben ($p < 0,01$). Von den 66 Migränepatienten, die eine Verbesserung angaben, waren 45 weiblich und 21 männlich (68,2 % vs. 31,8 %). Neben einem Einfluss des Alters (Hazard ratio 1,11; 95% KI 1,04 bis 1,19; $p < 0,01$), konnte auch das Geschlecht als unabhängiger Einflussfaktor auf die Verbesserung der Migräne gefunden werden (weibliches Geschlecht Hazard ratio

0,19; 95%KI 0,04 bis 0,93; $p=0,038$). Die Symptomverbesserung der Migräne war unabhängig von anderen Faktoren wie den allgemeinen Vorerkrankungen oder der aktuellen Medikation. In der Gruppe der Kopfschmerzpatienten konnte weder eine Alters- noch eine Geschlechtsabhängigkeit der Symptomveränderung gezeigt werden.

Als Limitationen der Studie sind neben dem retrospektiven Design und dem Fehlen einer Kontrollgruppe auch das Fehlen einer präinterventionellen Erfassung der Migräne und die zum Teil sehr unterschiedliche follow-up Zeit anzumerken. Um sowohl einen Placeboeffekt als auch den natürlichen Verlauf der Migräneabnahme im Alter ausschließen zu können, werden randomisierte kontrollierte Studien benötigt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen jedoch, dass es zumindest bei einem Teil der Migränepatienten nach einem interventionellen Verschluß intraatrialer Defekte zu einer Verbesserung bzw. einem Verschwinden der Migränesymptomatik kommen kann. Eine Symptomveränderung war in dem von uns untersuchten Kollektiv unabhängig vom Vorhandensein einer Migräneaura, aber abhängig vom Alter und Geschlecht der Patienten. Bei anderen Kopfschmerzpatienten hatte der Defektverschluß keinen signifikanten Einfluss auf die Symptomatik.

6 Literaturverzeichnis

- Adami, A., G. Rossato, et al.** (2008). "Right-to-left shunt does not increase white matter lesion load in migraine with aura patients." *Neurology* **71**(2): 101-107.
- Alameddine, F. and P. C. Block** (2004). "Transcatheter patent foramen ovale closure for secondary prevention of paradoxical embolic events: acute results from the FORECAST registry." *Catheterization & Cardiovascular Interventions* **62**(4): 512-516.
- Anzola, G. P., G. B. Frisoni, et al.** (2006). "Shunt-associated migraine responds favorably to atrial septal repair: a case-control study." *Stroke* **37**(2): 430-434.
- Anzola, G. P., M. Magoni, et al.** (1999). "Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study." *Neurology* **52**(8): 1622-1625.
- Anzola, G. P., E. Morandi, et al.** (2006). "Different degrees of right-to-left shunting predict migraine and stroke: data from 420 patients." *Neurology* **66**(5): 765-767.
- Aurora, S. K., S. H. Kori, et al.** (2006). "Gastric stasis in migraine: more than just a paroxysmal abnormality during a migraine attack." *Headache* **46**(1): 57-63.
- Azarbal, B., J. Tobis, et al.** (2005). "Association of interatrial shunts and migraine headaches: impact of transcatheter closure." *Journal of the American College of Cardiology* **45**(4): 489-492.
- Berger, F., M. Vogel, et al.** (1999). "Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery." *Annals of Thoracic Surgery* **68**(1): 75-78.
- Berlit, P. H., R. F. Schmidt, et al.** (2006). *Klinische Neurologie*, Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Bigal, M. E., T. Kurth, et al.** (2010). "Migraine and cardiovascular disease: a population-based study." *Neurology* **74**(8): 628-635.
- Bigal, M. E., J. N. Liberman, et al.** (2006). "Obesity and migraine: a population study." *Neurology* **66**(4): 545-550.

- Bigal, M. E. and R. B. Lipton** (2009). "The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine." *Neurologic Clinics* **27**(2): 321-334.
- Breslau, N., R. B. Lipton, et al.** (2003). "Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis." *Neurology* **60**(8): 1308-1312.
- Buring, J. E., R. Peto, et al.** (1990). "Low-dose aspirin for migraine prophylaxis." *JAMA* **264**(13): 1711-1713.
- Butera, G., G. G. L. Biondi-Zoccai, et al.** (2010). "Systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence on migraine and patent foramen ovale percutaneous closure: much ado about nothing?" *Catheterization & Cardiovascular Interventions* **75**(4): 494-504.
- Cabanes, L., J. L. Mas, et al.** (1993). "Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography." *Stroke* **24**(12): 1865-1873.
- Caputi, L., S. Usai, et al.** (2010). "Microembolic Air Load During Contrast-Transcranial Doppler: A Trigger for Migraine With Aura?" *Headache* **50**: 1320-1327
- Carod-Artal, F. J., L. da Silveira Ribeiro, et al.** (2006). "Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients. A transcranial Doppler study." *Cephalalgia* **26**(8): 934-939.
- Cutrer, F. M.** (2010). "Pathophysiology of migraine." *Seminars in Neurology* **30**(2): 120-130.
- Dalla Volta, G., M. Guindani, et al.** (2005). "Prevalence of patent foramen ovale in a large series of patients with migraine with aura, migraine without aura and cluster headache, and relationship with clinical phenotype." *Journal of Headache & Pain* **6**(4): 328-330.
- Daniel, W. G. H., H. Kaemmerer, et al.** (1999). *Thiemes Innere Medizin*, Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Daniels, C., C. Weytjens, et al.** (2004). "Second harmonic transthoracic echocardiography: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale." *European Journal of Echocardiography* **5**(6): 449-452.

- Del Sette, M., S. Angeli, et al.** (1998). "Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study." *Cerebrovascular Diseases* **8**(6): 327-330.
- Diener, H.-C., J.-P. Jansen, et al.** (2002). "Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison." *European Neurology* **47**(2): 99-107.
- Diener, H.-C., T. Kurth, et al.** (2007). "Patent foramen ovale and migraine." *Current Pain & Headache Reports* **11**(3): 236-240.
- Diener, H.-C., T. Kurth, et al.** (2007). "Patent foramen ovale, stroke, and cardiovascular disease in migraine." *Current Opinion in Neurology* **20**(3): 310-319.
- Diener, H. C., G. Fritsche, et al.** (2008). *Therapie der Migräne; Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Diener, H. C., M. Kuper, et al.** (2008). "Migraine-associated risks and comorbidity." *Journal of Neurology* **255**(9): 1290-1301.
- Diener, H. C., V. Pfaffenrath, et al.** (2005). "The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study." *Cephalalgia* **25**(10): 776-787.
- Diener, H. C. and N. Putzki** (2008). *Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Diener, H. C., C. F. Schorn, et al.** (2008). "The importance of placebo in headache research." *Cephalalgia* **28**(10): 1003-1011.
- Domitrz, I., J. Mieszkowski, et al.** (2007). "Relationship between migraine and patent foramen ovale: a study of 121 patients with migraine." *Headache* **47**(9): 1311-1318.

- Dowson, A., M. J. Mullen, et al.** (2008). "Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache.[Erratum appears in *Circulation*. 2009 Sep 1;120(9):e71-2]." *Circulation* **117**(11): 1397-1404.
- Dowson, A. J., H. Massiou, et al.** (2004). "Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset." *Headache* **44**(4): 318-322.
- Etminan, M., B. Takkouche, et al.** (2005). "Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies." *BMJ* **330**(7482): 63.
- Evers, S., A. May, et al.** (2008). "Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne; Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie." *Nervenheilkunde* **27**: 933–949
- Ferrari, M. D., K. I. Roon, et al.** (2001). "Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials." *Lancet* **358**(9294): 1668-1675.
- Furlan, A. J., M. Reisman, et al.** (2012). "Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale." *New England Journal of Medicine* **366**(11): 991-999.
- Garg, P., S. J. Servoss, et al.** (2010). "Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: results of a case-control study." *Circulation* **121**(12): 1406-1412.
- Gervil, M., V. Ulrich, et al.** (1999). "The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura." *Neurology* **53**(5): 995-999.
- Gervil, M., V. Ulrich, et al.** (1999). "Migraine without aura: a population-based twin study." *Annals of Neurology* **46**(4): 606-611.
- Giardini, A., A. Dondi, et al.** (2007). "Spontaneous large right-to-left shunt and migraine headache with aura are risk factors for recurrent stroke in patients with a patent foramen ovale." *International Journal of Cardiology* **120**(3): 357-362.

- Giardini, A., A. Danti, et al.** (2006). "Transcatheter patent foramen ovale closure mitigates aura migraine headaches abolishing spontaneous right-to-left shunting." *American Heart Journal* **151**(4): 922.e921-925.
- 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., L. Edvinsson, et al.** (1990). "Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache." *Annals of Neurology* **28**(2): 183-187.
- Gobel, H., M. Petersen-Braun, et al.** (1994). "The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society." *Cephalalgia* **14**(2): 97-106.
- Gori, S., N. Morelli, et al.** (2006). "The extent of right-to-left shunt fails to correlate with severity of clinical picture in migraine with aura." *Neurological Sciences* **27**(1): 14-17.
- Hacke, W.** (2010). *Neurologie*, Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Hadjikhani, N., M. Sanchez Del Rio, et al.** (2001). "Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **98**(8): 4687-4692.
- Hagen, P. T., D. G. Scholz, et al.** (1984). "Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts." *Mayo Clinic Proceedings* **59**(1): 17-20.
- Hamel, E.** (2007). "Serotonin and migraine: biology and clinical implications." *Cephalalgia* **27**(11): 1293-1300.
- Handke, M., A. Harloff, et al.** (2007). "Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients." *New England Journal of Medicine* **357**(22): 2262-2268.
- Harms, V., M. Reisman, et al.** (2007). "Outcomes after transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism." *American Journal of Cardiology* **99**(9): 1312-1315.

- Harrington, M. G., A. N. Fonteh, et al.** (2010). "Capillary endothelial Na(+), K(+), AT-Pase transporter homeostasis and a new theory for migraine pathophysiology." *Headache* **50**(3): 459-478.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache, S.** (2004). "The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition." *Cephalalgia* **24** Suppl 1: 9-160.
- Homma, S., R. L. Sacco, et al.** (2002). "Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study." *Circulation* **105**(22): 2625-2631.
- Hu, X. H., L. E. Markson, et al.** (1999). "Burden of migraine in the United States: disability and economic costs." *Archives of Internal Medicine* **159**(8): 813-818.
- ICD-10-WHO** (2011). ICD-10-WHO Version 2011;
Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision
Kapitel VI Krankheiten des Nervensystems (G00-G99)
Episodische und paroxysmale Krankheiten des Nervensystems (G40-G47)
www.dimdi.de, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.
- ICHD-II** (2004). "The International Classification of Headache Disorders: 2nd edn (ICHD-II)
- Headache Classification Committee of the International Headache Society.**" *Cephalalgia* **24** [Suppl 1]: 9-160.
- Ifergane, G., D. Buskila, et al.** (2006). "Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients." *Cephalalgia* **26**(4): 451-456.
- Jarjour, I. T. and E. O'Brian Smith** (2007). "Syncope in migraine: the population-based CAMERA study." *Neurology* **68**(11): 878; author reply 878-879.
- Jesurum, J. T., C. J. Fuller, et al.** (2008). "Frequency of migraine headache relief following patent foramen ovale "closure" despite residual right-to-left shunt." *American Journal of Cardiology* **102**(7): 916-920.

- Jesurum, J. T., C. J. Fuller, et al.** (2009). "Diagnosis of secondary source of right-to-left shunt with balloon occlusion of patent foramen ovale and power M-mode transcranial Doppler." *Jacc: Cardiovascular Interventions* **2**(6): 561-567.
- Jesurum, J. T., C. J. Fuller, et al.** (2007). "Migraineurs with patent foramen ovale have larger right-to-left shunt despite similar atrial septal characteristics." *Journal of Headache & Pain* **8**(4): 209-216.
- Khairy, P., C. P. O'Donnell, et al.** (2003). "Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review." *Annals of Internal Medicine* **139**(9): 753-760.
- Kimmelstiel, C., C. Gange, et al.** (2007). "Is patent foramen ovale closure effective in reducing migraine symptoms? A controlled study." *Catheterization & Cardiovascular Interventions* **69**(5): 740-746.
- Klotzsch, C., G. Janssen, et al.** (1994). "Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients." *Neurology* **44**(9): 1603-1606.
- Koppen, H., I. Palm-Meinders, et al.** (2012). "Right-to-left shunts and micro-embolization in migraine. [Miscellaneous Article]." *Current Opinion in Neurology* **25**: June 2012;2025(2013):2263-2268.
- Kruit, M. C., L. J. Launer, et al.** (2005). "Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study." *Brain* **128**(Pt 9): 2068-2077.
- Kruit, M. C., L. J. Launer, et al.** (2006). "Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine." *Stroke* **37**(4): 1109-1112.
- Kruit, M. C., M. A. van Buchem, et al.** (2004). "Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions." *JAMA* **291**(4): 427-434.
- Kurth, T., J. M. Gaziano, et al.** (2007). "Migraine and risk of cardiovascular disease in men." *Archives of Internal Medicine* **167**(8): 795-801.
- Kurth, T., G. Holtmann, et al.** (2006). "Prevalence of unexplained upper abdominal symptoms in patients with migraine." *Cephalalgia* **26**(5): 506-510.

- Kurth, T., M. A. Slomke, et al.** (2005). "Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study." *Neurology* **64**(6): 1020-1026.
- Kurth, T., C. Tzourio, et al.** (2008). "Migraine: a matter of the heart?" *Circulation* **118**(14): 1405-1407.
- Landzberg, M. J., L. J. Sloss, et al.** (1995). "Orthodeoxia-platypnea due to intracardiac shunting--relief with transcatheter double umbrella closure." *Catheterization & Cardiovascular Diagnosis* **36**(3): 247-250.
- Lapergue, B., C. Rosso, et al.** (2006). "Frequency of migraine attacks following stroke starts to decrease before PFO closure." *Neurology* **67**(6): 1099-1100.
- Lashley, K. S.** (1941). "Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine." *Archives of Neurology and Psychiatry* **46**(2): 331-339.
- Launer, L. J., G. M. Terwindt, et al.** (1999). "The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study." *Neurology* **53**(3): 537-542.
- Leão, A. A. P.** (1944). "Spreading depression of activity in the cerebral cortex." *Journal of Neurophysiology* **7**(6): 359-390.
- Libby, P., R. O. Bonow, et al.** (2008). *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Saunders, Elsevier Inc.
- Lindsey, J. B. and L. D. Hillis** (2007). "Clinical update: atrial septal defect in adults." *Lancet* **369**(9569): 1244-1246.
- Lipton, R. B. and M. E. Bigal** (2005). "The epidemiology of migraine." *American Journal of Medicine* **118** Suppl 1: 3S-10S.
- Lipton, R. B., S. Diamond, et al.** (2001). "Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II." *Headache* **41**(7): 638-645.
- Lipton, R. B., J. Goldstein, et al.** (2005). "Aspirin is efficacious for the treatment of acute migraine." *Headache* **45**(4): 283-292.
- Luermans, J. G. L. M., M. C. Post, et al.** (2009). "Is a predominant left-to-right shunt associated with migraine?: A prospective atrial septal defect closure study." *Catheterization & Cardiovascular Interventions* **74**(7): 1078-1084.

- Marie Valente, A. and J. F. Rhodes** (2007). "Current indications and contraindications for transcatheter atrial septal defect and patent foramen ovale device closure." *American Heart Journal* **153**(4 Suppl): 81-84.
- Martin, F., P. L. Sanchez, et al.** (2002). "Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism." *Circulation* **106**(9): 1121-1126.
- Menken, M., T. L. Munsat, et al.** (2000). "The global burden of disease study: implications for neurology." *Archives of Neurology* **57**(3): 418-420.
- Milner, P. M.** (1958). "Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao." *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* **10**(4): 705.
- Mohr, J. P., J. L. Thompson, et al.** (2001). "A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke." *New England Journal of Medicine* **345**(20): 1444-1451.
- Moon, R. E., E. M. Camporesi, et al.** (1989). "Patent foramen ovale and decompression sickness in divers." *Lancet* **1**(8637): 513-514.
- Morandi, E., G. P. Anzola, et al.** (2003). "Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment?" *Journal of Interventional Cardiology* **16**(1): 39-42.
- Mortelmans, K., M. Post, et al.** (2005). "The influence of percutaneous atrial septal defect closure on the occurrence of migraine." *European Heart Journal* **26**(15): 1533-1537.
- Nozari, A., E. Dilekoz, et al.** (2010). "Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale." *Annals of Neurology* **67**(2): 221-229.
- Oedegaard, K. J., D. Neckelmann, et al.** (2006). "Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT Study." *Cephalalgia* **26**(1): 1-6.
- Olesen, J., H.-C. Diener, et al.** (2004). "Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine." *New England Journal of Medicine* **350**(11): 1104-1110.

- Olesen, J., B. Larsen, et al.** (1981). "Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine." *Annals of Neurology* **9**(4): 344-352.
- Post, M. C., T. G. W. Letteboer, et al.** (2005). "A pulmonary right-to-left shunt in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia is associated with an increased prevalence of migraine." *Chest* **128**(4): 2485-2489.
- Post, M. C., J. G. L. M. Luermans, et al.** (2007). "Patent foramen ovale and migraine." *Catheterization & Cardiovascular Interventions* **69**(1): 9-14.
- Post, M. C., V. Thijs, et al.** (2004). "Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine." *Neurology* **62**(8): 1439-1440.
- Post, M. C., V. Thijs, et al.** (2006). "Embolization of pulmonary arteriovenous malformations and decrease in prevalence of migraine." *Neurology* **66**(2): 202-205.
- Radat, F. and J. Swendsen** (2005). "Psychiatric comorbidity in migraine: a review." *Cephalalgia* **25**(3): 165-178.
- Rasmussen, B. K.** (1995). "Epidemiology of headache." *Cephalalgia* **15**(1): 45-68.
- Rasmussen, B. K.** (2001). "Epidemiology of headache." *Cephalalgia* **21**(7): 774-777.
- Rasmussen, B. K. and J. Olesen** (1992). "Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study." *Cephalalgia* **12**(4): 221-228; discussion 186.
- Reisman, M., R. D. Christofferson, et al.** (2005). "Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale." *Journal of the American College of Cardiology* **45**(4): 493-495.
- Reisman, M. and C. J. Fuller** (2009). "Is patent foramen ovale closure indicated for migraine?: patent foramen ovale closure for migraine." *Circulation: Cardiovascular Interventions* **2**(5): 468-474.
- Richter, F. and A. Lehmenkuhler** (2008). "[Cortical spreading depression (CSD): a neurophysiological correlate of migraine aura]." *Der Schmerz* **22**(5): 544-546.
- Rigatelli, G., P. Cardaioli, et al.** (2010). "Transcatheter patent foramen ovale closure is effective in reducing migraine independently from specific interatrial septum anatomy and closure devices design." *Cardiovascular Revascularization Medicine* **11**(1): 29-33.

- Rigatelli, G., P. Cardaioli, et al.** (2009). "Transcatheter interatrial shunt closure as a cure for migraine: can it be justified by paradoxical embolism-risk-driven criteria?" *American Journal of the Medical Sciences* **337**(3): 179-181.
- Rigatelli, G., F. Dell'Avvocata, et al.** (2010). "Primary transcatheter patent foramen ovale closure is effective in improving migraine in patients with high-risk anatomic and functional characteristics for paradoxical embolism." *Jacc: Cardiovascular Interventions* **3**(3): 282-287.
- Rodes-Cabau, J., S. Mineau, et al.** (2008). "Incidence, timing, and predictive factors of new-onset migraine headache attack after transcatheter closure of atrial septal defect or patent foramen ovale." *American Journal of Cardiology* **101**(5): 688-692.
- Rundek, T., M. S. V. Elkind, et al.** (2008). "Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS).[Erratum appears in Circulation. 2008 Oct 28;118(18):e682]." *Circulation* **118**(14): 1419-1424.
- Russell, M. B. and J. Olesen** (1995). "Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine." *BMJ* **311**(7004): 541-544.
- Russell, M. B. and J. Olesen** (1996). "A nosographic analysis of the migraine aura in a general population." *Brain* **119**(Pt 2): 355-361.
- Russell, M. B., V. Ulrich, et al.** (2002). "Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey." *Headache* **42**(5): 332-336.
- Sanchez del Rio, M. and U. Reuter** (2004). "Migraine aura: new information on underlying mechanisms." *Current Opinion in Neurology* **17**(3): 289-293.
- Sanchez del Rio, M., D. Bakker, et al.** (1999). "Perfusion weighted imaging during migraine: spontaneous visual aura and headache." *Cephalalgia* **19**(8): 701-707.
- Sandler, M.** (1972). "Migraine: a pulmonary disease?" *Lancet* **1**(7751): 618-619.
- Scher, A. I., M. E. Bigal, et al.** (2005). "Comorbidity of migraine." *Current Opinion in Neurology* **18**(3): 305-310.
- Scher, A. I., L. S. Gudmundsson, et al.** (2009). "Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts." *JAMA* **301**(24): 2563-2570.

- Schrader, H., L. J. Stovner, et al.** (2001). "Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study." *BMJ* **322**(7277): 19-22.
- Schulman, E. A. and K. F. Dermott** (2003). "Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs." *Headache* **43**(7): 729-733.
- Schurks, M.** (2012). "Genetics of migraine in the age of genome-wide association studies." *Journal of Headache & Pain* **13**(1): 1-9.
- Schurks, M. and H. C. Diener** (2008). "Pathophysiology of migraine and clinical implications." *Der Schmerz* **22**(5): 523-526, 528-530.
- Schwedt, T. J., B. M. Demaerschalk, et al.** (2008). "Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review." *Cephalalgia* **28**(5): 531-540.
- Schwerzmann, M., K. Nedeltchev, et al.** (2005). "Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura." *Neurology* **65**(9): 1415-1418.
- Schwerzmann, M., S. Wiher, et al.** (2004). "Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks." *Neurology* **62**(8): 1399-1401.
- Schwerzmann, M., K. Nedeltchev, et al.** (2007). "Patent Foramen Ovale Closure: a New Therapy for Migraine." *Catheterization & Cardiovascular Interventions* **69**(2): 277-284.
- Shanoudy, H., A. Soliman, et al.** (1998). "Prevalence of patent foramen ovale and its contribution to hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea." *Chest* **113**(1): 91-96.
- Silberstein, S., N. Mathew, et al.** (2000). "Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group." *Headache* **40**(6): 445-450.
- Silberstein, S. D.** (2004). "Migraine." *Lancet* **363**(9406): 381-391.
- Silberstein, S. D. and W. B. Young** (1995). "Migraine aura and prodrome." *Seminars in Neurology* **15**(2): 175-182.
- Slavin, L., J. M. Tobis, et al.** (2007). "Five-year experience with percutaneous closure of patent foramen ovale." *American Journal of Cardiology* **99**(9): 1316-1320.

- Sommer, R. J., Z. M. Hijazi, et al.** (2008). "Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: Shunt lesions." *Circulation* **117**(8): 1090-1099.
- Sorensen, S. G., H. Aguilar, et al.** (2010). "Transient neurological symptoms during contrast transcranial Doppler right-to-left shunt testing in patients with cryptogenic neurological disease." *Journal of Interventional Cardiology* **23**(3): 284-290.
- Stewart, W. F., R. B. Lipton, et al.** (2001). "Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability." *Neurology* **56**(6 Suppl 1): S20-28.
- Stewart, W. F., R. B. Lipton, et al.** (1999). "Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers." *Cephalalgia* **19**(2): 107-114; discussion 174.
- Stewart, W. F., A. Shechter, et al.** (1994). "Migraine prevalence. A review of population-based studies." *Neurology* **44**(6 Suppl 4): S17-23.
- Stewart, W. F., J. Staffa, et al.** (1997). "Familial risk of migraine: a population-based study." *Annals of Neurology* **41**(2): 166-172.
- Stewart, W. F., C. Wood, et al.** (2008). "Cumulative lifetime migraine incidence in women and men." *Cephalalgia* **28**(11): 1170-1178.
- Sztajzel, R., D. Genoud, et al.** (2002). "Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke." *Cerebrovascular Diseases* **13**(2): 102-106.
- Taaffe, M., E. Fischer, et al.** (2008). "Comparison of three patent foramen ovale closure devices in a randomized trial (Amplatzer versus CardioSEAL-STARflex versus Helex occluder)." *American Journal of Cardiology* **101**(9): 1353-1358.
- Tembl, J., A. Lago, et al.** (2007). "Migraine, patent foramen ovale and migraine triggers." *Journal of Headache & Pain* **8**(1): 7-12.
- Tepper, S. J., C. Cleves, et al.** (2009). "Patent foramen ovale and migraine: association, causation, and implications of clinical trials." *Current Pain & Headache Reports* **13**(3): 221-226.
- Thijs, R. D., M. C. Kruit, et al.** (2006). "Syncope in migraine: the population-based CAMERA study." *Neurology* **66**(7): 1034-1037.

- Torti, S. R., M. Billinger, et al.** (2004). "Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale." *European Heart Journal* **25**(12): 1014-1020.
- Tronvik, E., L. J. Stovner, et al.** (2003). "Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial." *JAMA* **289**(1): 65-69.
- Truong, T., L. Slavin, et al.** (2008). "Prevalence of migraine headaches in patients with congenital heart disease." *American Journal of Cardiology* **101**(3): 396-400.
- van de Ven, L. L., C. L. Franke, et al.** (1997). "Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study." *Cephalalgia* **17**(5): 596-599.
- Vigna, C., N. Marchese, et al.** (2009). "Improvement of migraine after patent foramen ovale percutaneous closure in patients with subclinical brain lesions: a case-control study." *Jacc: Cardiovascular Interventions* **2**(2): 107-113.
- Voet, A., J. G. L. M. Luermans, et al.** (2008). "New-onset and persistent migraine early after percutaneous atrial septal defect closure disappear at follow-up." *Acta Clinica Belgica* **63**(4): 262-268.
- Vogel, M., F. Berger, et al.** (1999). "Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects." *Heart* **82**(1): 30-33.
- Wahl, A., F. Praz, et al.** (2009). "Percutaneous closure of patent foramen ovale for migraine headaches refractory to medical treatment." *Catheterization & Cardiovascular Interventions* **74**(1): 124-129.
- Wahl, A., F. Praz, et al.** (2010). "Improvement of migraine headaches after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism." *Heart* **96**(12): 967-973.
- Webb, G. and M. A. Gatzoulis** (2006). "Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview." *Circulation* **114**(15): 1645-1653.
- Webster, M. W., A. M. Chancellor, et al.** (1988). "Patent foramen ovale in young stroke patients." *Lancet* **2**(8601): 11-12.
- Weiller, C., A. May, et al.** (1995). "Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks." *Nature Medicine* **1**(7): 658-660.

- Wertman, B., B. Azarbal, et al.** (2006). "Adverse events associated with nickel allergy in patients undergoing percutaneous atrial septal defect or patent foramen ovale closure." *Journal of the American College of Cardiology* **47**(6): 1226-1227.
- Wessman, M., G. M. Terwindt, et al.** (2007). "Migraine: a complex genetic disorder." *Lancet Neurology* **6**(6): 521-532.
- Wilmschurst, P. and S. Nightingale** (2001). "Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts." *Clinical Science* **100**(2): 215-220.
- Wilmschurst, P. and S. Nightingale** (2006). "The role of cardiac and pulmonary pathology in migraine: a hypothesis." *Headache* **46**(3): 429-434.
- Wilmschurst, P., S. Nightingale, et al.** (2006). "Relation of atrial shunts to migraine in patients with ischemic stroke and peripheral emboli." *American Journal of Cardiology* **98**(6): 831-833.
- Wilmschurst, P., M. Pearson, et al.** (2005). "Re-evaluation of the relationship between migraine and persistent foramen ovale and other right-to-left shunts." *Clinical Science* **108**(4): 365-367.
- Wilmschurst, P. T., S. Nightingale, et al.** (2000). "Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons." *Lancet* **356**(9242): 1648-1651.
- Wilmschurst, P. T., S. Nightingale, et al.** (2005). "Clopidogrel reduces migraine with aura after transcatheter closure of persistent foramen ovale and atrial septal defects." *Heart* **91**(9): 1173-1175.
- Wilmschurst, P. T., M. J. Pearson, et al.** (2004). "Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura." *Heart* **90**(11): 1315-1320.
- Windecker, S., A. Wahl, et al.** (2004). "Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke." *Journal of the American College of Cardiology* **44**(4): 750-758.
- Zeller, J. A., K. Frahm, et al.** (2004). "Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke?" *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **75**(7): 984-987.

7 Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Ralf Köster (Chefarzt der Abteilung für Innere Medizin, Johanniter-Krankenhaus Geesthacht) für seine freundliche Unterstützung, Geduld, Hilfe und aufgewendete Zeit bedanken.

Weiterer Dank geht an meinen Betreuer Dr. med. Olaf Franzen (Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital) für die Hilfe bei der Erstellung der Datenbank und Zurverfügungstellung der Patientendaten, PD Dr. med. Volker Rudolph (UHZ) für die Hilfe bei der statistische Auswertung der Daten und Beantwortung aller aufkommenden Fragen sowie Prof. Dr. med. Arne May (Institut für Systemische Neurowissenschaften, UKE) für die Beratung zum Thema Migräne und Kopfschmerz.

Ein großer Dank geht an meine Mutter Monika Wittwer für ihre Geduld und Verständnis. Außerdem möchte ich Hendrik Meyer und Johannes Beuing danken.

8 Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe, Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:

Hamburg, den