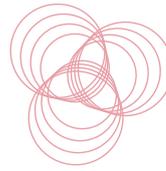


Universität
Rostock



Traditio et Innovatio



Universitätsmedizin
Rostock

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie

Direktor: Prof. Dr. Peter Kropp

Untersuchung des Einflusses verschiedener Wetterelemente als mögliche Auslöser migräneartiger Kopfschmerzen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizinwissenschaften
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Florian Wogenstein

aus Markneukirchen OT Breitenfeld

Rostock, den 1. März 2018

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002401

Dekan: Prof. Dr. Emil C. Reisinger

Gutachter:

1. Gutachter: Prof. Dr. Peter Kropp
Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie
Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter: PD Dr. Tim Jürgens
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. Hans-Joachim Hannich
Institut für Medizinische Psychologie
Universitätsmedizin Greifswald

Datum der Einreichung: 1. März 2018

Datum der Verteidigung: 15. Januar 2019

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Peter Kropp, Direktor des Instituts für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, für die Betreuung dieser Forschungsarbeit und die hilfreiche Unterstützung danken.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Jörg Scheidt vom Institut für Informationssysteme der Hochschule Hof für die zahlreichen konstruktiven Diskussionen, wertvollen Hinweise und vielen gemeinsam erarbeiteten Ideen. Ohne seine Unterstützung wäre die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Außerdem danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Charly Gaul von der Migräne- und Kopfschmerzklinik Königstein für seine Unterstützung im Rahmen des Projektes „Migräne Radar“ mit vielen nützlichen Hinweisen und seiner Hilfe bei der Teilnehmerakquise.

Weiterhin bedanke ich mich bei den aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Forschungsgruppe Analytische Informationssysteme des Instituts für Informationssysteme der Hochschule Hof, insbesondere Dirk Reinel, Johannes Drescher, Yannic Siebenhaar, Alexander Kern, Marcel Skrecki und Prof. Dr. Sven Rill. Auf ihre hilfreichen Tipps, fachlichen Diskussionen und unterstützende Hilfe, wie zuletzt das Korrekturlesen der Dissertation, konnte ich stets zählen.

Schließlich möchte ich noch meiner Familie für die uneingeschränkte Unterstützung und den Rückhalt während der Erstellung dieser Arbeit danken.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretische Grundlagen	3
2.1	Migräne	3
2.1.1	Symptome und Klassifikation	3
2.1.2	Epidemiologie der Migräne	4
2.1.3	Genetische Veranlagung	5
2.1.4	Migränebereitschaft	5
2.1.5	Auslösefaktoren von Migräneattacken	6
2.1.6	Pathophysiologie der Migräneattacke	6
2.1.7	Therapie	9
2.2	Wetter	11
2.2.1	Wetterelemente	11
2.2.2	Einfluss des Wetters auf den menschlichen Körper	13
2.2.3	Wetter als möglicher Migränetrigger	15
3	Fragestellung und Hypothesen	19
4	Methodik	22
4.1	Das Projekt „Migräne Radar“	22
4.1.1	Historie des Projektes	22
4.1.2	Aktueller Stand und Ziele	23
4.2	Datenerfassung	24
4.2.1	Design der Erfassung	24
4.2.2	Technische Umsetzung	30
4.3	Auswahl der Stichprobe	34
4.4	Untersuchte Variablen	35
4.5	Datenaufbereitung	37
4.6	Statistische Auswertung	40

5	Ergebnisse	44
5.1	Beschreibung der erhobenen Daten	44
5.1.1	Studienteilnehmer	44
5.1.2	Teilnahmezeitraum	47
5.1.3	Erfasste Migräneanfälle	48
5.2	Wettervariablen	51
5.2.1	Absolute Differenz zwischen zwei Tagen	52
5.2.2	Tagesschwankungen	54
5.2.3	Verteilung auf Patienten	55
5.3	Demografische Variablen	57
5.3.1	Geschlecht	57
5.3.2	Alter	58
6	Diskussion	59
6.1	Design der Datenerfassung	59
6.1.1	Auswahl der Patienten	59
6.1.2	Migränemeldungen der Patienten	61
6.1.3	Geografische Verteilung der Patienten	63
6.1.4	Zusammenfassung	64
6.2	Einfluss von Wetteränderungen	65
6.3	Demografischer Einfluss	69
7	Zusammenfassung und Fazit	70
8	Literaturverzeichnis	72
9	Selbstständigkeitserklärung	82

Abbildungsverzeichnis

4.1	Geographische Standorte der Wetterstationen (Siebenhaar, 2017)	29
4.2	Überblick über die Systemarchitektur des Migräne Radar	30
4.3	Exemplarisch ausgefülltes Formular zur Erfassung eines Migräneanfalls innerhalb der Webanwendung	32
4.4	Exemplarische Ansichten des Front-Ends (Android App)	33
5.1	Verteilungen zu den ausgewählten Teilnehmern	46
5.2	Anzahl der gleichzeitig aktiven Teilnehmer verteilt über den kompletten Zeitraum der Datenerfassung	48
5.3	Verteilungen zu den gemeldeten Migräneanfällen	50
5.4	Verteilung der p-Werte aller durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests auf die Stichprobe	52
5.5	Verteilung aller Tests der 15 Wettervariablen mit signifikanter Unterscheidung der Verteilungen nach der Korrektur für multiples Testen	53
6.1	Meldeverhalten für zwei ausgewählte Patienten innerhalb des jeweiligen Teilnahmezeitraums in Bezug auf den Verlauf der täglichen Lufttemperaturschwankung $ T_{max}(d_0) - T_{min}(d_0) $; Migräneattacken des jeweiligen Patienten sind durch vertikale, gestrichelte Linien dargestellt.	62

Tabellenverzeichnis

4.1	Abgeleitete unabhängige Variablen der Wetterelemente Lufttemperatur, Luftdruck und relative Luftfeuchtigkeit	36
4.2	Anzahl und Anteil der Wetterstationen mit vollständigen Daten pro Messwert im Zeitraum vom 01.01.2015 bis 30.09.2017 und die damit verbundenen durchschnittlichen und maximalen Entfernungen zu den Meldeorten der Patienten	39
4.3	Exemplarisch aufbereitete Daten für einen Patienten am Beispiel der Lufttemperaturdifferenz [°C] zwischen zwei aufeinanderfolgenden Tagen	41
5.1	Anzahl der ausgewählten Patienten	45
5.2	Anzahl der durch die Studienteilnehmer erfassten Migräneanfälle	49
5.3	Anzahl signifikanter Unterscheidungen pro getesteter Variable in Bezug auf absolute Wetteränderungen zwischen zwei Tagen nach der Korrektur für multiples Testen	53
5.4	Anzahl signifikanter Unterscheidungen pro getesteter Variable in Bezug auf Tagesschwankungen nach der Korrektur für multiples Testen	54
5.5	Anzahl Patienten mit signifikanten Ergebnissen	55
5.6	Darstellung aller Patienten mit signifikanten Ergebnissen	56
5.7	Verteilung der Patienten mit signifikanten Ergebnissen nach Geschlecht	57
5.8	Verteilung der Patienten mit signifikanten Ergebnissen auf die Altersgruppen	58

Abkürzungsverzeichnis

BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CI	confidence interval, Konfidenzintervall
CSD	Cortical spreading Depression
CSV	Comma-separated values
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMKG	Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft e.V
DWD	Deutscher Wetterdienst
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FTP	File Transfer Protocol
IHS	International Headache Society
NN	Normalnull
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
OR	odds ratio, Quotenverhältnis
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SD	standard deviation, Standardabweichung
TLS	Transport Layer Security

1 Einleitung

Weltweit leiden etwa 10 % der Bevölkerung an Migräne (Stovner et al., 2007). Dabei handelt es sich um eine neurologische Erkrankung, die sich meist durch anfallartige, halbseitige Kopfschmerzen in Begleitung vegetativer Symptome äußert. Betroffene werden durch die Krankheit im Alltag oft so stark beeinflusst, dass sie ihren täglichen Aktivitäten nicht mehr nachgehen können. Die Ursachen der Krankheit werden bisher noch nicht vollständig verstanden.

Ausgelöst werden kann ein Migräneanfall durch verschiedene Triggerfaktoren, die sich individuell sehr unterscheiden. Umwelteinflüsse, vor allem das Wetter, werden von Betroffenen häufig als auslösende Faktoren genannt (Kelman, 2007). Eindeutig wissenschaftlich nachgewiesen oder widerlegt ist diese Annahme bisher jedoch noch nicht (Becker, 2011). Bisherige Ergebnisse der Forschung zeigen in diesem Zusammenhang ein sehr kontroverses Bild. Meist wurde dabei versucht, Zusammenhänge patientenübergreifend zu finden. Neuere Ergebnisse lassen jedoch vermuten, dass nur bestimmte Subgruppen von Patienten empfindlich auf Änderungen des Wetters reagieren (Hoffmann et al., 2015). Um dies genauer zu untersuchen, ist eine hohe Anzahl an Studienteilnehmern erforderlich, deren Migräneanfälle über einen längeren Zeitraum erfasst werden.

Ziel dieses Forschungsvorhabens ist die Untersuchung der Auswirkung von Wetteränderungen auf Migränepatienten. Grundlage dazu ist das Forschungsprojekt „Migräne Radar“ (Wogenstein et al., im Erscheinen). Die Teilnehmer der Studie melden seit dem 1. Juni 2015 über eine Webseite und Anwendungen für Smartphones kontinuierlich umfassende Daten zu ihren Migräneanfällen. Ein neuartiger Ansatz zur Datenerhebung schaffte hier die Möglichkeit, eine große Menge an Migränedaten zu erfassen. So bestand bis zum 30. September 2017 bereits eine Datenbasis von 3878 aktiven¹ Studienteilnehmern mit insgesamt 60 891 gemeldeten Migräneereignissen, verteilt über ganz Deutschland, Österreich und die Schweiz.

¹ Als „aktiv“ werden Teilnehmer bezeichnet, die nach der Registrierung am Projekt mindestens einen Migräneanfall gemeldet haben.

Sollte ein kausaler Zusammenhang zwischen Wetterereignissen und dem Auftreten von Migräneanfällen vorhanden sein, wird erwartet, dass sich die Wahrscheinlichkeit, einen Migräneanfall zu erleiden, signifikant erhöht, wenn bestimmte Änderungen eines Wetterelements vorliegen. Es wird vermutet, dass Patienten jeweils auf verschiedene Faktoren empfindlich reagieren und sich somit Gruppen von Patienten mit gleicher Sensibilität bezüglich eines Umweltfaktors finden lassen. Teil der Untersuchung ist auch eine Betrachtung demografischer Aspekte der Patienten.

Die im Rahmen dieser Arbeit neu gewonnenen Erkenntnisse sollen anschließend dabei helfen, ein besseres Verständnis für die Migränepathophysiologie und deren Anfallauslöser zu entwickeln.

2 Theoretische Grundlagen

Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über die zum Verständnis dieser Arbeit notwendigen Grundlagen. Dazu wird zunächst die Migräneerkrankung genauer beschrieben. Anschließend wird das Wetter und dessen Einfluss auf den Menschen näher erläutert.

2.1 Migräne

Migräne ist eine neurologische Erkrankung – meist verbunden mit anfallartigen Kopfschmerzen – von der weltweit ein großer Anteil der Bevölkerung betroffen ist. Im Folgenden wird die Erkrankung näher beschrieben. Dazu werden die typischen Symptome erläutert sowie ein Überblick über die Klassifikation gegeben. Weiterhin wird die Epidemiologie aufgezeigt sowie mögliche Theorien zu den Ursachen beschrieben. Viele Patienten gehen davon aus, dass bestimmte Auslösefaktoren verantwortlich für ihre Migräneanfälle sind. Hierzu wird ein kurzer Überblick gegeben. Anschließend werden aktuelle Therapiemöglichkeiten aufgezeigt.

2.1.1 Symptome und Klassifikation

Die International Headache Society (IHS) unterscheidet unterschiedliche Arten von Kopfschmerzerkrankungen. Migräne zählt zu den primären Kopfschmerzen, da es sich bei den hier auftretenden Schmerzen selbst um die Symptome der Erkrankung handelt und nicht um Begleiterscheinungen einer anderen Erkrankung. Daneben wird noch zwischen sekundären Kopfschmerzen sowie schmerzhaften kranialen Neuropathien bzw. anderen Kopfschmerzen unterschieden (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013).

Eine Migräneerkrankung wird durch wiederkehrende Anfälle definiert, die sich oft durch pulsierende oder pochende, einseitige Kopfschmerzen äußern. Die auftretenden Schmerzen lassen sich meist in den mittleren bis oberen Bereich einer Schmerzskala einordnen. Begleitet

werden die Anfälle häufig durch vegetative Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel sowie Geräusch- und Lichtempfindlichkeit. Migräne wird in verschiedene Subtypen unterteilt, die zwei am häufigsten auftretenden sind mit ca. 60–70 % die *Migräne ohne Aura* sowie mit ca. 30–35 % die *Migräne mit Aura* (Russell, Rasmussen, Thorvaldsen & Olesen, 1995; Sakai & Igarashi, 1997; Lipton, Stewart, Diamond, Diamond & Reed, 2001). Wird ein Migräneanfall durch eine Aura begleitet, können bis zu 60 Minuten vor dem eigentlichen Schmerzbeginn neurologische Ausfallerscheinungen auftreten, z. B. visuelle oder andere sensorische Störungen.

Ein Migräneanfall lässt sich in vier bzw. – bei Migräne mit Aura – in fünf verschiedene Phasen einteilen: Prodromalphase, (Aura), Schmerzphase, Auflösungsphase sowie Erholungsphase (Blau, 1992). Das bedeutet, dass eine Migräneattacke mit der Prodromalphase bereits vor dem Einsetzen der eigentlichen Schmerzen beginnen kann und Symptome wie Heißhunger oder gesteigerte Sinneswahrnehmungen auftreten können (Blau, 1980; Burstein, Nosedá & Borsook, 2015). Dies erschwert auch die Bestimmung des genauen Zeitpunkts eines Anfallbeginns. Es wird davon ausgegangen, dass dieser bereits bis zu 24 Stunden vor der eigentlichen Schmerzphase liegen kann. Auch nach langsamen Abklingen des Schmerzes in der Auflösungsphase kann es in der Erholungsphase noch zu Symptomen wie Müdigkeit oder verringerter Nahrungsverträglichkeit kommen. Vereinzelt ist es auch möglich, dass bei Migräneattacken mit Aura keine Schmerzphase folgt. Unbehandelt dauert ein Migräneanfall in der Regel zwischen 4 und 72 Stunden, bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren können die Anfälle mit einer Dauer ab zwei Stunden auch kürzer ausfallen (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013).

Treten Kopfschmerzen an 15 oder mehr Tagen im Monat über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten auf, spricht man von einer chronischen Migräne (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013).

2.1.2 Epidemiologie der Migräne

Migräne hat in der Allgemeinbevölkerung eine Prävalenz von ca. 10 % (Stovner et al., 2007). Im Kindesalter ist die Krankheitshäufigkeit geringer, nimmt jedoch mit steigendem Alter zu. Etwa 1–3 % der Drei- bis Siebenjährigen, 4–11 % der Sieben- bis Elfjährigen und 8–23 % der Jugendlichen leiden an der Krankheit. Bis zu einem Alter von zehn Jahren ist das männliche Geschlecht häufiger betroffen, mit steigendem Alter verschiebt sich das Verhältnis von männlich zu weiblich jedoch (Lewis, 2007; Stewart, Linet, Celentano, Van Natta & Ziegler, 1991). Im Erwachsenenalter sind Frauen mit etwa 13 % mehr als doppelt so häufig betroffen

als Männer mit 6 % (Stovner et al., 2007). Regional gibt es ebenfalls große Unterschiede. In Europa (15 %) und Nordamerika (13 %) tritt die Krankheit häufiger auf als in Asien (9 %), Zentral-/Mittelamerika (9 %) und Afrika (5 %) (Stovner et al., 2007; Obermann & Katsarava, 2008). Bei Personen zwischen 30 und 45 Jahren ist die Prävalenz am größten (Lipton et al., 2007; Yoon et al., 2012).

2.1.3 Genetische Veranlagung

Es wird vermutet, dass für die Ausbildung einer Migräneerkrankung in der Summe verschiedenen Faktoren verantwortlich sind. Neben Umwelteinflüssen ist hier auch eine genetische Komponente vorhanden. Es wird von einer Heritabilität (Vererbbarkeit) von 0,34 bis 0,57 ausgegangen (Mulder et al., 2003). Für direkte Verwandte von Migränepatienten mit Aura gibt es ein ca. viermal höheres Risiko, auch an Migräne zu erkranken. Bei Migräne ohne Aura ist das Risiko etwa doppelt so hoch (Russell, Iselius & Olesen, 1996).

Die derzeit größte Metastudie, basierend auf 22 genomweiten Assoziationsstudien zu Migräne, konnte 44 Genvarianten auf 38 Genen identifizieren, die mit einem erhöhten Migränrisiko verbunden sind (Gormley et al., 2016). Untersucht wurden dabei Gen-Proben von etwa 375 000 Personen, darunter ca. 60 000 Migränepatienten. Die Studie umfasst Probanden aus Europa, Amerika und Australien. Die betroffenen Genvarianten sind vor allem an vaskulären Prozessen sowie Vorgängen der glatten Muskulatur beteiligt. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die durch Mutationen verursachten Fehlfunktionen in den entsprechenden Prozessen Auswirkungen auf die Blutversorgung im Gehirn haben könnten und unterstützen demnach die Theorie einer vaskulären Beteiligung bei der Migräneentstehung, siehe Abschnitt 2.1.6.

Mit besonderer Beachtung wurde die familiäre hemiplegische Migräne untersucht, eine seltene, autosomal dominant vererbte Form der Migräne mit halbseitigen Lähmungserscheinungen während der Auraphase (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013). Dabei konnten Mutationen in drei Genen identifiziert werden, die zu dieser speziellen Art der Migräne führen können (Russell & Ducros, 2011).

2.1.4 Migränebereitschaft

Es wird vermutet, dass zum Auslösen einer Migräneattacke eine gewisse Anfallbereitschaft vorhanden sein muss. Großen Einfluss scheint dabei der Neurotransmitter Serotonin zu haben. Auffällig ist, dass Migränepatienten im Zeitraum zwischen zwei Migräneanfällen

einen gestörten Serotoninstoffwechsel aufweisen, der sich u.a. durch einen verminderten Serotoninspiegel äußert (Hamel, 2007).

Zusätzlich ist bei Migränepatienten ein ungewöhnliches Habitationsverhalten zu beobachten, das auf die Veränderung im Serotoninstoffwechsel zurückzuführen sein kann (Wang, Timsit-Berthier & Schoenen, 1996). Im Gegensatz zu Gesunden scheint sich die Erregbarkeit bei Migränepatienten bei wiederholten Reizungen nicht zu verringern, sondern sie nimmt zu (Schoenen, Wang, Albert & Delwaide, 1995; Kropp & Gerber, 1993). Während der Migräneattacken weisen die Betroffenen jedoch eine normale Habituation auf (Judit, Sándor & Schoenen, 2000; Kropp & Gerber, 1995). Es wird vermutet, dass diese Unregelmäßigkeit in der Reizverarbeitung zu einer übermäßigen Stimulierung des Gehirns führen kann (Schürks & Diener, 2008). Ob diese Störung jedoch tatsächlich zu einer erhöhten Anfallbereitschaft führt und damit an der Auslösung einer Migräneattacke beteiligt ist, wurde bisher noch nicht vollständig geklärt (Stankewitz & May, 2008; Schoenen, Ambrosini, Sándor & Maertens de Noordhout, 2003).

2.1.5 Auslösefaktoren von Migräneattacken

Migräneattacken können entweder spontan oder durch bestimmte Trigger, die pathophysiologisch jedoch nicht als Ursache der Migräne einzuschätzen sind, ausgelöst werden. Im Durchschnitt berichten Patienten von sieben Auslösefaktoren, die bei ihnen zu einer Migräne führen können. Am häufigsten werden dabei Stress (79,7%), hormonelle Schwankungen bei Frauen in Folge der Menstruation (65,1%), fehlende Mahlzeiten (57,3%), das Wetter (53,2%) und unregelmäßiger Schlaf (49,8%) genannt (Kelman, 2007). Auch bestimmte Nahrungsmittel, wie Rotwein oder Schokolade, werden von Patienten oft als auslösende Faktoren benannt. Dies kann jedoch auch auf Symptome eines bereits begonnenen Migräneanfall in der Prodromalphase hindeuten, die sich unter anderem durch Heißhunger auf bestimmte Lebensmittel äußern können (Marcus, Scharff, Turk & Gourley, 1997). Des Weiteren können Migräneanfälle aber auch durch Erwartungshaltungen in Form von selbsterfüllenden Prophezeiungen ausgelöst werden (Kropp, Klinger & Dresler, 2015).

2.1.6 Pathophysiologie der Migräneattacke

Die Migräne ist eine komplexe neurologische Erkrankung, deren genaue Ursachen bisher noch nicht vollständig verstanden werden (Edmeads, 1991). Dabei gibt es verschiedene Hypothesen, die versuchen, die einzelnen Symptome zu erklären.

Vaskuläre Theorie

Die vaskuläre Theorie erklärt die Ursache der Migräne durch eine Erweiterung von Blutgefäßen (Vasodilatation) und einer, durch die damit verbundene Überdehnung ausgelösten, Reizung von Schmerzrezeptoren in den Gefäßwänden (Ray & Wolff, 1940). Weiterhin wird die Theorie auch durch die Tatsache untermauert, dass eine mechanische Verengung sowie vasokonstriktive Medikamente, wie Ergotamin, zu einer Minderung der Symptome führen (Graham & Wolff, 1938). Die Beteiligung des Gefäßsystems würde auch die pulsierenden Schmerzen erklären, die für einen Migränekopfschmerz typisch sind. Diese Annahme wurde jedoch mittlerweile infrage gestellt. Es kann bis jetzt kein kausaler Zusammenhang zwischen der Pulsfrequenz und den Schmerzen hergestellt werden (Mirza et al., 2012). Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Kopfschmerzphase unabhängig von einer Veränderung des zerebralen Gefäßsystems beginnen kann (Schoonman et al., 2008). Man geht daher davon aus, dass die vaskulären Veränderungen nicht ursächlich an der Entstehung der Migräne beteiligt sind, sondern dass es sich dabei bereits um begleitende Symptome handelt, die durch gefäßverändernde Botenstoffe, wie Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), ausgelöst werden (Gaul & Diener, 2016, Seite 70).

Theorie der neurogenen Entzündung

Bei der Theorie zur neurogenen Entzündung wird davon ausgegangen, dass die Migräne ihre Ursache in einer aseptischen Entzündung der Dura mater hat (Buzzi, Bonamini & Moskowitz, 1995; Moskowitz, 1993). Demnach wird dies durch die Freisetzung von Neuropeptiden, wie CGRP oder Substanz P, durch den Trigeminusnerv in Folge einer neuronalen Überaktivität verursacht. Dieser Vorgang konnte mit Hilfe von Tierversuchen und Untersuchungen am Menschen nachgewiesen werden (Escott, Beattie, Connor & Brain, 1995; Goadsby, Edvinsson & Ekman, 1988). Durch die, unter dem Einsatz von Botenstoffen, verursachte Sensibilisierung von sensorischen Nervenendigungen (Nozizeptoren) und einer Erweiterung von Blutgefäßen wird letztendlich der Kopfschmerz ausgelöst (Gaul & Diener, 2016, Seite 70). Unterstützt wird diese Hypothese auch durch die Tatsache, dass Triptane, die in der Migränebehandlung eine gute therapeutische Wirkung erzielen, eine neuronale Entzündung wirksam verhindern können (Buzzi, Dimitriadou, Theoharides & Moskowitz, 1992).

Eine zentrale Rolle der Schmerzentstehung scheint vor allem das in diesem Zusammenhang freigesetzte CGRP zu haben, das bei Migräneattacken in einer erhöhten Konzentration im Blut zu finden ist (Messlinger, Fischer & Lennerz, 2011; Goadsby et al., 1988). Dies zeigen auch

erste Ergebnisse zu CGRP-Antikörpern, die eine positive Wirkung in der prophylaktischen Behandlung erzielen (Dodick et al., 2014; Bigal & Walter, 2014).

Theorie der kortikalen Streudepolarisierung

Die Theorie der kortikalen Streudepolarisierung, auch als Cortical spreading Depression (CSD) bekannt, beschreibt die Aurasymptome als Folge einer Depolarisationswelle im Gehirn, die sich mit ca. 3–4 mm/min über den zerebralen Kortex bewegt (Porooshani, Porooshani, Gannon & Kyle, 2004). In deren Folge kommt es zu einer länger anhaltenden Hemmung der neuronalen Aktivität verbunden mit Veränderungen im zerebralen Blutfluss der betroffenen Region. Dies konnte durch Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) bestätigt werden (Hadjikhani et al., 2001). Weitgehend unklar ist derzeit jedoch noch eine Beteiligung der CSD an der Schmerzphase der Migräne. Auch wenn Hinweise für einen möglichen Einfluss an der Schmerzentstehung gefunden werden konnten (Nosedá, Constandil, Bourgeois, Chalus & Villanueva, 2010), gibt es auch Anzeichen, die gegen einen Zusammenhang sprechen. Denn eine Aura kann auch ohne die folgende Kopfschmerzphase oder, in seltenen Fällen, sogar nach einer Kopfschmerzphase auftreten (Russell & Olesen, 1996). Daher wird vermutet, dass es sich bei der Aura und dem Kopfschmerz um zwei voneinander getrennte Symptome der Migräne handelt (Gaul & Diener, 2016, Seite 72).

Zentrale Beteiligung des Hirnstamms und des Hypothalamus

Relativ unklar ist derzeit auch die Beteiligung zentraler Strukturen im Gehirn. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Bereiche im Hirnstamm, wie das periaquäduktale Grau, das eine wichtige Funktion in der Schmerzwahrnehmung hat, eine wesentliche Rolle in der Entstehung eines Migräneanfalls haben. Durch Untersuchungen mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) konnte hier – während Migräneattacken im Vergleich zum normalen Zustand – eine stärkere Durchblutung festgestellt werden (Bahra, Matharu, Buchel, Frackowiak & Goadsby, 2001; Weiller et al., 1995). Dies lässt auf eine erhöhte Aktivität in diesem Bereich schließen, was in der Folge wiederum zu einem Herabsetzen der Schmerzschwelle führt (Knight & Goadsby, 2001). Unklar ist, ob die Aktivität durch bereits vorhandene Reize ausgelöst wurde – und somit schon ein Symptom der Migräneattacke ist – oder ob es sich hier auf Grund einer Dysfunktion um die eigentliche Ursache handelt. Da die Aktivität bei der Gabe von Triptanen jedoch bestehen bleibt und sich erst mit der Beendigung des Migräneanfalls normalisiert, wird eine zentrale Funktion vermutet (Weiller et al., 1995).

Neben dem Hirnstamm scheint auch der Hypothalamus ursächlich an der Migräneattacke beteiligt zu sein (Denuelle, Fabre, Payoux, Chollet & Geraud, 2007). Dies könnte auch eine Erklärung für vegetative Begleitsymptome, wie Übelkeit oder Schwindel, sein. Eine aktuelle Studie, in der eine Migränepatientin über den Zeitraum von 30 Tagen jeweils täglich mittels fMRT untersucht wurde, bestätigte die zentrale Rolle (Schulte & May, 2016). Die Autoren vermuten, dass der Hypothalamus als „Migräne Generator“ durch Interaktionen mit dem Hirnstamm Einfluss auf zentrale Bereiche der Migränepathophysiologie ausübt.

2.1.7 Therapie

Eine Therapie der Migräne ist abhängig von der Schwere der Migräneerkrankung und der damit verbundenen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Dabei wird zwischen der akuten Behandlung einer Migräneattacke und prophylaktischen Maßnahmen unterschieden. Die verschiedenen Behandlungsmethoden werden individuell, ausgerichtet auf Intensität, Frequenz und Begleitsymptome der Migräneanfälle, eingesetzt.

Akute Behandlung der Migräneattacke

Zur akuten Behandlung von Migräneattacken empfiehlt eine gemeinsame Leitlinie der Deutschen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft e.V (DMKG) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) Medikamente aus den Gruppen der Nichtopioid-Analgetika, der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und der Triptane (Serotonin 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten) (Diener, 2012). Zur Behandlung der Begleiterscheinungen werden gegen Übelkeit und Erbrechen auch Antiemetika eingesetzt.

Analgetika und NSAR kommen vor allem bei leichten bis mittelschweren Migräneattacken zum Einsatz und werden von etwa 90 % der Migränepatienten in der Akuttherapie verwendet (Radtke & Neuhauser, 2009). Mittel der ersten Wahl sind u.a. Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Kombinationspräparate von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein (Haag et al., 2009). Am effektivsten sind jedoch in der Regel Triptane, wie Sumatriptan, Eletriptan oder Rizatriptan. Deren gute Wirksamkeit wurde in mehreren Meta-Studien bestätigt (Ferrari, Goadsby, Roon & Lipton, 2002; Pascual, Mateos, Roig, Sanchez del Rio & Jiménez, 2007; Thorlund et al., 2014). Eine Medikation mit Präparaten aus dieser Gruppe wird für mittelschwere bis starke Beschwerden empfohlen, wenn durch Analgetika oder NSAR keine oder nur eine zu geringe Wirksamkeit vorhanden ist (Diener, 2012). Die Wirkung ist dabei umso besser, je zeitiger eine Einnahme des Medikaments im Verlauf einer Attacke erfolgt

(Cady et al., 2000; Hu, Raskin, Cowan, Markson & Berger, 2002). Ein zu häufiger Einsatz von Schmerzmitteln, an mehr als 10 bis 15 Tagen im Monat, wird nicht empfohlen, da dies zu medikamenteninduzierten Kopfschmerzen führen kann (Goadsby, Lipton & Ferrari, 2002; Gaul & Diener, 2016, Seite 75). In diesen Fällen sollte eine prophylaktische Therapie zur Verminderung der Anfallfrequenz in Betracht gezogen werden.

Migräneprophylaxe

Ziel von prophylaktischen Behandlungen ist die Reduzierung der Frequenz, Dauer und Intensität von Migräneanfällen. Eine Prophylaxe kommt vor allem dann zum Einsatz, wenn die Lebensqualität unter der Erkrankung stark leidet. Gründe dafür können häufige Anfälle (mehr als drei im Monat), Attacken mit einer längeren Dauer als 72 Stunden sowie eine nicht oder nur unzureichend wirksame Akuttherapie sein (Diener, 2012). Dabei wird zwischen medikamentösen und nicht medikamentösen Therapien unterschieden, die auch kombinierbar sind.

Bei der medikamentösen Behandlung kommen Präparate wie Betarezeptorenblocker, Kalziumantagonisten, Antidepressiva oder Antiepileptika zum Einsatz. Betarezeptorenblocker, z.B. Propranolol und Metoprolol, gehören hier zu den Medikamenten der ersten Wahl (Diener, 2012). Bei einer chronischen Erkrankung kann zur Therapie auch Botulinumtoxin A eingesetzt werden. Da die verwendeten Präparate ursprünglich für andere Erkrankungen entwickelt wurden, bietet sich bei vorhandener Vorerkrankungen der Einsatz eines entsprechenden Medikaments an, z.B. Betarezeptorenblocker bei Bluthochdruck (arterieller Hypertonie) (Jackson et al., 2015). Die Wirkung der Medikation ist sehr individuell, deshalb ist ein Effekt meist nicht sofort feststellbar. Die Einstellung und Überprüfung, ob eine Besserung eintritt, verläuft über mehrere Wochen oder Monate. Eine Reduzierung der Anfallfrequenz um 50 % oder mehr spricht dabei für den Erfolg der Prophylaxe (Diener, 2012; Gaul & Diener, 2016, Seite 80).

Neben der Behandlung mit Medikamenten kommen in der Migräneprophylaxe auch nicht medikamentöse Verfahren zum Einsatz. Die besten Ergebnisse werden durch therapeutische Patientenberatung, Biofeedbacktherapie, Entspannungsverfahren und kognitive Verhaltenstherapie erreicht (Kropp et al., 2016). Auch ein geregelter Tagesablauf und Lebensstil kann dazu beitragen, eine Verminderung der Beeinträchtigung durch die Migräne zu bewirken (Goadsby & Sprenger, 2010). Eine zu starke Konzentration auf mögliche Auslöser wird nach heutigem Stand jedoch kritisch gesehen und kann durch gewisse Erwartungshaltungen, in Form von selbsterfüllenden Prophezeiungen, sogar zu einer Verstärkung der Migräne führen (Kropp et al., 2015).

2.2 Wetter

Wetter wird definiert als der kurzfristige Zustand der Atmosphäre an einem bestimmten Ort. Es setzt sich aus verschiedenen messbaren Elementen, wie Lufttemperatur, Luftfeuchtigkeit, Luftdruck, Bewölkung, Wind, Niederschlag und Sichtweite, zusammen. Wird das Wetter für einen bestimmten Ort über einen längeren Zeitraum betrachtet, spricht man hingegen von dem Klima (Ahrens, 2009, Seite 18). Im Folgenden werden relevante Wetterelemente sowie die Voraussetzungen zu deren Messung vorgestellt. Weiterhin wird beschrieben, welchen Einfluss das Wetter auf den menschlichen Körper hat. Dabei wird besonders die aktuelle Studienlage im Zusammenhang mit Migräne aufgezeigt.

2.2.1 Wetterelemente

Es gibt verschiedene Wetterelemente, die zum Teil gegenseitig Einfluss aufeinander ausüben (Ahrens, 2009, Seite 196). Die Erfassung der messbaren Wetterelemente geschieht mittels Wetterstationen. Für offizielle Wetterstationen gibt es dabei amtliche Vorgaben, die Messinstrumente sind hier in sogenannten Wetterhütten installiert (Häckel, 2008, Seite 379). In der Regel müssen sich dabei einzelne Messgeräte – etwa für die Erfassung der Temperatur – zwei Meter über dem Boden befinden (Ahrens, 2009, Seite 83), um vergleichbare Ergebnisse zu erreichen (Häckel, 2008, Seite 379). Dabei muss sichergestellt werden, dass die Sensoren nicht durch direkte Sonneneinstrahlung oder andere externe Störfaktoren beeinflusst werden (Schönwiese, 2008, Seite 69). Dies kann sonst zur Verfälschung der Messergebnisse führen, wie z.B. fehlerhafte Temperaturmessungen. Aus diesem Grund ist es notwendig, Wetterdaten von einem Anbieter zu beziehen, dessen Wetterstationen diesen Vorgaben entsprechen. Nur so können vergleichbare Ergebnisse, auch zwischen verschiedenen Wetterstationen, erreicht werden. Im Folgenden werden die im Rahmen dieser Arbeit relevanten Wetterelemente kurz vorgestellt.

Lufttemperatur

Die Lufttemperatur (T) wird physikalisch definiert über die mittlere kinetische Energie innerhalb eines Luftvolumens. Je langsamer die Eigengeschwindigkeit der Luftmoleküle ist, desto niedriger ist die Temperatur. Angegeben wird die Temperatur in der SI-Basiseinheit Kelvin (K). Die Skala beginnt mit 0 K am absoluten Nullpunkt, der sich $273,15\text{ K}$ unter dem Gefrierpunkt von Wasser befindet. In der Meteorologie gebräuchlicher ist die Temperatur-

angabe in Grad Celsius ($^{\circ}\text{C}$). Definiert wird diese über den Gefrier- (0°C) und Siedepunkt (100°C) von Wasser (Schönwiese, 2008, Seite 67).

Das Prinzip der Temperaturmessung beruht auf der physikalischen Eigenschaft, dass Materialien, wie z.B. Quecksilber im Flüssigkeitsthermometer, bei Änderungen der Temperatur auch ihr Volumen verändern (Schönwiese, 2008, Seite 68). Elektronische Messgeräte, die immer häufiger eingesetzt werden, basieren auf der Korrelation von elektrischem Widerstand und der Temperatur. Daher sind auch Messstationen realisierbar, die ohne menschliches Eingreifen die Temperatur erfassen und übertragen können.

Luftdruck

Der Luftdruck (p) lässt sich beschreiben als die Kraft, die alle Moleküle als Masse – in Abhängigkeit von der Erdbeschleunigung – innerhalb einer Luftsäule über einer gewissen Fläche aufbringen. Mit steigender Höhe nimmt der Luftdruck daher schnell ab (Ahrens, 2009, Seite 12). Durch den Menschen kann er in üblichen Höhenlagen nicht direkt wahrgenommen werden, er ist jedoch durch die Ausbildung von Hoch- und Tiefdruckgebieten ein entscheidender Bestandteil des Wetters und an der atmosphärischen Zirkulation beteiligt (Schönwiese, 2008, Seite 69–70). Gemessen wird der Luftdruck in der SI-Basiseinheit Pascal (Pa), in der Meteorologie wird meist die Einheit Hektopascal (hPa) verwendet (Schönwiese, 2008, Seite 70). Da der Luftdruck in Abhängigkeit von der Höhe über Normalnull (NN) steht, ist für eine vergleichende Betrachtung von Messwerten verschiedener Wetterstationen eine Korrektur notwendig (Schönwiese, 2008, Seite 71–72).

Messinstrumente für den Luftdruck werden Barometer genannt. Hier gibt es verschiedene Ausführungen, die auf einer luftdruckabhängigen Verdrängung von Flüssigkeiten (Quecksilberbarometer) oder plastischen Verformung (Dosenbarometer) basieren (Schönwiese, 2008, Seite 72). Wie bei der Lufttemperatur gibt es auch zur Erfassung des Luftdrucks elektronische Sensoren, die eine Fernübertragung ermöglichen (Häckel, 2008, Seite 410).

Luftfeuchtigkeit

Als Luftfeuchtigkeit (H) wird der gasförmige Anteil des Wassers am Luftgemisch der Atmosphäre bezeichnet. Bewölkung und Niederschlag sind nicht Bestandteil der Luftfeuchtigkeit (Schönwiese, 2008, Seite 74). Das Aufnahmevermögen der Luft für Wasserdampf ist begrenzt und korreliert mit der Temperatur. So ist die Luft bei niedrigen Temperaturen bereits bei einem geringeren absoluten Wasseranteil vollständig gesättigt als bei höheren Temperaturen.

Die Luft kann infolgedessen bei höheren Temperaturen mehr Wasser aufnehmen. Diese absolute Luftfeuchtigkeit wird angegeben in g/m^3 und beschreibt die Masse des Wasseranteils innerhalb eines definiertes Luftvolumen von einem Kubikmeter. Ein weiteres wichtiges Feuchtemaß ist die relative Luftfeuchtigkeit, die in Prozent angegeben wird und den Sättigungsgelhalt der Luft beschreibt. Eine relative Luftfeuchtigkeit von 100 % bedeutet demnach, dass die maximale Aufnahmefähigkeit der Luft – abhängig von der Temperatur – erreicht wurde und kein weiteres Wasser mehr aufgenommen werden kann (Ahrens, 2009, Seite 93 ff.).

Messinstrumente zur Ermittlung der Luftfeuchtigkeit basieren auf verschiedenen physikalischen Grundlagen. Das am meisten verbreitete beruht auf einer Längenveränderung von menschlichem Haar in Abhängigkeit von der relativen Luftfeuchtigkeit – je höher die Luftfeuchtigkeit ist, desto stärker dehnt sich das Haar aus. Entsprechend gegensätzlich verhält es sich anschließend bei abnehmender Luftfeuchtigkeit (Häckel, 2008, Seite 390–391). Durch geeignete Sensoren ist auch eine Fernübertragung möglich. Daneben gibt es auch rein elektronische Verfahren zur Messung der Luftfeuchtigkeit (Häckel, 2008, Seite 393–394).

2.2.2 Einfluss des Wetters auf den menschlichen Körper

Das Wetter beeinflusst den Menschen und seine Lebensweise auf vielfältige Art und Weise (Horanont, Phithakkitnukoon, Leong, Sekimoto & Shibasaki, 2013). Zahlreiche Studien zeigen, dass auch Auswirkungen auf den Gesundheitszustand bestehen (Nakaji et al., 2004; Timmermans et al., 2015; Koppe, Zacharias & Bernhard, 2013). Bestimmte Wetterbedingungen, wie extreme Hitze oder Kälte, können sich negativ auf die Gesundheit auswirken und zu Erkrankungen führen bzw. ein vorhandenes Krankheitsbild verschlechtern (Keatinge, 2002). Umfragen zur Wetterfühligkeit in Deutschland haben ergeben, dass etwa 50–55 % der Befragten davon ausgehen, dass das Wetter einen Einfluss auf ihre Gesundheit hat (Koppe, Zacharias & Bernhard, 2013; Höppe, von Mackensen, Nowak & Piel, 2002). Am häufigsten wurden hier Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Schlafstörungen, Müdigkeit und Gelenkschmerzen genannt. Im Folgenden wird ein Überblick über den jahreszeitlichen Verlauf sowie die Wetterabhängigkeit verschiedener Erkrankungen gegeben.

Jahreszeitlicher Verlauf

Epidemiologische Studien zum Jahresverlauf von Morbidität und Mortalität verschiedener Krankheiten zeigen, dass es eine starke jahreszeitliche Abhängigkeit – vor allem in Bezug auf die Sterblichkeit – gibt. Besonders im Winter ist eine erhöhte krankheitsabhängige Sterberate

zu beobachten (Nakaji et al., 2004; Healy, 2003). Einen großen Anteil daran haben Herz- und Kreislauferkrankungen, wie koronare Herzkrankheiten (ca. 33 %) und Schlaganfälle (ca. 20 %) (Näyhä, 2005). Aber auch Erkrankungen der Atemwege sind hier mit ca. 20 % beteiligt. Zurückzuführen lässt sich die erhöhte Sterberate vornehmlich auf die kälteren Temperaturen in dieser Jahreszeit (Healy, 2003).

Herz- und Kreislauferkrankungen

Wie oben bereits beschrieben, haben niedrige Temperaturen im Winter einen großen Einfluss auf Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems. Kältere Temperaturen können zu einer erhöhten Blutviskosität und zu hohem Blutdruck (Hypertonie) führen und damit das Risiko für Erkrankungen mit vaskulärer Beteiligung erhöhen (Keatinge, 2002). Aber auch hohe Temperaturen können in diesem Zusammenhang zu einer Beeinflussung der Gesundheit führen (Koppe, Bernhard & Stefan, 2013), dies trifft insbesondere für ältere Menschen zu (Yu et al., 2012). Generell ist zu beobachten, dass Menschen mit einem höheren Alter stärker auf Einflüsse des Wetters reagieren als jüngere (Anderson & Bell, 2009). Neben der Temperatur können sich auch Luftdruck oder starker Wind negativ auf das Herz-/Kreislaufsystem auswirken (Goerre et al., 2007).

Atemwegserkrankungen

Auch auf die Atemwege haben Temperaturveränderungen einen großen Einfluss und können zu Erkrankungen führen (Näyhä, 2005). So begünstigen kalte Temperaturen eine Ausprägung von Atemwegserkrankungen (Keatinge, 2002). Indirekt wird dies noch unterstützt durch den überwiegenden Aufenthalt in engen, unbelüfteten Räumen während der Wintermonate. Des Weiteren werden Erkrankungen der Atemwege aber auch durch andere Wetterelemente negativ beeinflusst. So können auch bestimmte Ausprägungen der Luftfeuchtigkeit schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit haben. Demnach erhöht eine niedrige relative Luftfeuchtigkeit, kombiniert mit ebenfalls niedrigen Temperaturen, das Risiko einer Influenzainfektion (Davis, Rossier & Enfield, 2012). Villeneuve, Leech und Bourque (2005) sehen zudem einen Zusammenhang zwischen Nebel und Gewitter mit einer erhöhten Anzahl von Asthmafällen.

Sonstige Erkrankungen

Das Wetter hat darüber hinaus Auswirkung auf eine Vielzahl weiterer Erkrankungen. So können durch Arthrose verursachte Gelenkbeschwerden bei niedrigen Temperaturen und hoher Luftfeuchtigkeit verstärkt zu Schmerzen führen (Timmermans et al., 2015; Strusberg, Mendelberg, Serra & Strusberg, 2002). Auch die Psyche kann durch das Wetter beeinflusst werden. Lee, Tsai und Lin (2007) sehen bzgl. bipolarer Erkrankungen eine Korrelationen mit Niederschlag, Temperatur und Sonnenscheindauer. Likhvar, Honda und Ono (2011) konnten zeigen, dass erhöhte Temperaturen zu einer signifikanten Steigerung von Suiziden führen.

2.2.3 Wetter als möglicher Migränetrigger

Wie bereits in Abschnitt 2.2.2 erwähnt, wurde in Umfragen zum Thema Wetterfähigkeit Kopfschmerz als häufigste Form der gesundheitlichen Beeinflussung durch das Wetter genannt (Koppe, Zacharias & Bernhard, 2013; Höppe et al., 2002). Tatsächlich gehen viele Migränepatienten davon aus, dass das Wetter ihre Krankheit negativ beeinflusst und Migräneattacken auslösen kann (Robbins, 1994; Wöber & Wöber-Bingöl, 2010; Turner & Houle, 2017). Über die Hälfte der Teilnehmer einer von Kelman (2007) durchgeführten Befragung betroffener Patienten zu möglichen Triggerfaktoren nannten das Wetter als einen wahrscheinlichen Auslöser ihrer Migräneanfälle. Dabei gehen Frauen (47 %) häufiger von einem Zusammenhang aus als Männer (32 %) (Robbins, 1994). Wissenschaftliche Untersuchungen zum Thema zeigen jedoch ein sehr kontroverses Bild, eindeutige Ergebnisse sind bisher noch nicht vorhanden (Becker, 2011).

Methoden der Datenerfassung

Studien zur Untersuchung des Wettereinflusses auf Migräneanfälle unterscheiden generell zwei verschiedene Arten der Datenerfassung, die in der Anzahl der erreichbaren Patienten und den Möglichkeiten der Auswertung stark differenziert sind. Tagebuchbasierte Studien erfassen die Daten meist von einer festen Patientengruppe, die ihre Migräneanfälle – mit zugehörigen Informationen wie Zeit, Stärke, Begleiterscheinungen etc. – über einen längeren Zeitraum protokollieren (Schulman, Leviton, Slack, Porter & Graham, 1980; Osterman, Lövstrand, Lundberg, Lundquist & Muhr, 1981; Zebenholzer et al., 2011; Scheidt et al., 2013; Hoffmann et al., 2015). Bisherige tagebuchbasierte Studien nutzen als Datengrundlage meist jedoch nur die Aufzeichnungen weniger Patienten ($N < 100$). Individuelle Trigger lassen sich daher nur sehr schlecht identifizieren. Andererseits werden teilweise auch Studien basie-

rend auf der Einlieferung von Patienten in Kliniken durchgeführt (Villeneuve, Szyszkowicz, Stieb & Bourque, 2006; Szyszkowicz, 2008; Mukamal, Wellenius, Suh & Mittleman, 2009; Yilmaz, Gurger, Atescelik, Yildiz & Gurbuz, 2015). Diese haben – trotz relativ hoher Teilnehmerzahlen ($N > 1000$) – den Nachteil, dass keine Analysen über längere Zeiträume zu bestimmten Patienten oder Patientengruppen möglich sind.

Jahreszeitlicher Verlauf

Betrachtet man die Migräne im Jahresverlauf, indem nach saisonal bedingten Häufungen von Migräneattacken gesucht wird, kommt man zu verschiedenen Ergebnissen. Ivar Bekkelund, Hindberg, Bashari, Godtlielsen und Bjørnar Alstadhaug (2011) konnten in einer Studie mit 40 weiblichen Patienten über den Zeitraum von einem Jahr keine generelle Abhängigkeit von der Jahreszeit feststellen, in einer Subgruppe kam es jedoch gehäuft im Sommer zu Migräneanfällen. Yang, Fuh, Huang, Shia und Wang (2015) kamen dagegen zu einem gegensätzlichen Ergebnis. Dabei wurden – ebenfalls nicht allgemeingültig, sondern nur in einer Subgruppe – vor allem im Winter häufiger Migräneanfälle registriert. Andere konnten wiederum keinen signifikanten Zusammenhang bzgl. einer saisonalen Abhängigkeit feststellen (Hoffmann, Lo, Neeb, Martus & Reuter, 2011).

Wetterelemente

Ein ähnliches Bild zeigt sich beim Blick auf die einzelnen Wetterelemente. Es gibt einige Studien, die keine oder nur eine sehr unwesentliche Verbindung zwischen Migräneattacken und dem Wetter feststellen konnten (Wilkinson & Woodrow, 1979; Schulman et al., 1980; De Matteis et al., 1994; Zebenholzer et al., 2011; Bolay & Rapoport, 2011). Andere Untersuchungen wiederum ließen Beziehungen zu verschiedenen Wetterelementen erkennen, die jedoch zum Teil widersprüchliche Ergebnisse lieferten.

Osterman et al. (1981) konnten eine Korrelation der Anfallfrequenz mit Luftdruckänderungen erkennen. Die signifikante Korrelation fand hier jedoch zeitlich nach den Anfällen statt. Die Autoren vermuten daher, dass diese Wetterelemente nicht primär als Auslöser verantwortlich sein können und es wurde von weiteren beeinflussenden Wetterfaktoren ausgegangen. Auch Kimoto et al. (2011) sahen eine Korrelation mit Wetteränderungen nach dem Anfall. Hier konnten signifikant mehr Migräneanfälle festgestellt werden, wenn es zwischen dem Tag des Anfalls und dem folgenden Tag zu einem Luftdruckabfall kam. Konträr sind dagegen die Ergebnisse von Szyszkowicz (2008), da hier eine Korrelation zum einen mit

erhöhtem Luftdruck, zum anderen vor dem eigentlichen Anfall hergestellt werden konnte. Cull (1981) hingegen konnte bzgl. des Luftdrucks einen komplett gegenteiligen Effekt feststellen. Niedriger Luftdruck sowie Erhöhungen des Luftdrucks um 15 hPa führten in der Folge zu signifikant weniger Attacken.

Auch bei Betrachtung der Temperatur sind keine einheitlichen und eindeutigen Ergebnisse zu erkennen. Mukamal et al. (2009) konnten zeigen, dass es in Folge von höheren Temperaturen zu einer ebenfalls erhöhten Anzahl von neuen Migränefällen in der von den Autoren betrachteten Notaufnahme kam. Eine Studie von Yang et al. (2015) hingegen ergab, dass für Patienten, die selbst davon ausgehen, temperatursensitiv zu sein, ein Zusammenhang zwischen niedrigen Temperaturen und ihren Migräneattacken besteht. In einer frühen Auswertung der Daten der ersten Phase des Projektes „Migräne Radar“ konnten auch Zusammenhänge zwischen Temperaturänderungen und Migräneanfällen hergestellt werden. Dabei zeigte sich, dass es in Folge einer positiven sowie auch negativen Temperaturänderung vermehrt zu Migräneanfällen kam. So führte z. B. ein Anstieg der Temperatur um 5 °C zu einer um 20 % höheren Wahrscheinlichkeit, einen Migräneanfall zu erleiden (Scheidt et al., 2013).

Darüber hinaus gibt es einige Studien, die signifikante Korrelationen zu anderen Wetterelementen feststellen konnten. Connelly, Miller, Gerry und Bickel (2010) konnten bei der Untersuchung von Kopfschmerzen bei Kindern einen Zusammenhang mit relativer Luftfeuchtigkeit und Niederschlag erkennen. Villeneuve et al. (2006) hingegen sehen einen positiven Effekt des Windes. Windgeschwindigkeiten über 19 km/h führten 8 bis 12 Stunden später zu einer verringerten Anzahl an Einlieferungen von Migränepatienten in die hier beobachtete Notaufnahme. Prince, Rapoport, Sheftell, Tepper und Bigal (2004) fassten verschiedene Wetterelemente zu insgesamt drei Faktoren zusammen. Die Ergebnisse lassen einen Zusammenhang zwischen absoluten Werten der Temperatur und der Luftfeuchtigkeit erkennen.

Besondere Wetterphänomene

Einige Studien fokussierten sich auch auf spezielle Wetterelemente oder Wetterphänomene. Unter anderem wurde der Einfluss von Sferics untersucht (Vaitl, Propson, Stark & Schienle, 2001; Walach, Betz & Schweickhardt, 2001). Dabei handelt es sich um elektromagnetische Wellen, die durch elektromagnetische Entladungen innerhalb der Atmosphäre in Form von Blitzen ausgelöst werden können (Ahrens, 2009, Seite 393). Vaitl et al. (2001) konnten einen Zusammenhang erkennen, der jedoch nur in den Herbstmonaten zu beobachten war. Dabei

war zu sehen, dass es bei erhöhter Sferics-Aktivität zu einer höheren Anzahl an Migräneanfällen kam. Im Sommer – wie bei einem starken Zusammenhang durch die erhöhte Gewitteraktivität anzunehmen wäre – konnte jedoch keine Korrelation festgestellt werden. Walach et al. (2001) sahen bei einer gemischten Gruppe aus Migräne- und Spannungskopfschmerzpatienten nur bei einem von 21 Patienten einen möglichen Einfluss von Sferics.

Cooke, Rose und Becker (2000) untersuchten den Einfluss des Chinook auf Migränepatienten. Hier handelt es sich um einen warmen trockenen Wind an der Ostseite der Rocky Mountains, der dem europäischen Föhn sehr ähnelt (Ahrens, 2009, Seite 247). Dabei zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit für Migräneanfälle an Tagen kurz vor bzw. während des Windes erhöht war. Auch zum Föhn der Alpen gibt es Ergebnisse, die einen Einfluss auf Kopfschmerzerkrankungen erkennen lassen (Walach, Schweickhardt & Bucher, 2002). Eine eindeutige Aussage bezüglich Migräne kann hier jedoch nicht getroffen werden, da, neben Migränepatienten, wiederum auch Spannungskopfschmerzpatienten Teil der Studie waren.

Ferner wurde in einigen Studien auch der Einfluss des Sonnenwindes und dessen Auswirkung auf das Erdmagnetfeld im Zusammenhang mit Migräne untersucht. Auch hier kamen die Autoren zu verschiedenen Ergebnissen. Kuritzky, Zoldan, Hering und Stoupe (1987) konnten bei stärkerer geomagnetischer Aktivität vermehrt Migräneattacken mit höherer Schmerzintensität registrieren. De Matteis et al. (1994) hingegen konnten keine signifikante Korrelation finden.

Fazit zum aktuellen Stand der Forschung

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass bisher kein eindeutiger und allgemein gültiger Zusammenhang zwischen dem Wetter und dem Auftreten von Migräneattacken hergestellt werden kann. Die sehr unterschiedlichen Resultate lassen vermuten, dass Patienten unterschiedlich sensitiv auf verschiedene Wetterparameter reagieren und das Anfallrisiko daher nur bei gewissen Subgruppen durch den Einfluss des Wetters erhöht wird (Hoffmann et al., 2015). Obwohl viele Patienten davon ausgehen, dass sie vom Wetter beeinflusst werden, kann dies auch durch selektive Assoziationen zu zurückliegenden Anfällen – die dem Schema ihrer These entsprechen – erklärt werden (Lipton, 2000). Indem Prince et al. (2004) die Teilnehmer vor der wissenschaftlichen Analyse zu ihrer Wetterfähigkeit befragten, konnte festgestellt werden, dass die Selbsteinschätzung nur bei wenigen Patienten zutrifft. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine frühere Studie von Cooke et al. (2000).

3 Fragestellung und Hypothesen

Migräneattacken können durch verschiedene äußere Einflüsse ausgelöst werden. Vor allem Wetteränderungen werden von Betroffenen dabei häufig diskutiert. Wie bereits im vorherigen Kapitel vorgestellt, gehen viele Patienten davon aus, dass ein Zusammenhang zwischen dem Wetter und ihren Migräneattacken besteht. Nach aktuellem Stand der Forschung steht ein eindeutiger wissenschaftlicher Nachweis bisher jedoch noch aus. Zentrales Ziel dieser Arbeit ist daher die Untersuchung, ob Wetteränderungen Einfluss auf die Anfallfrequenz von Migränepatienten haben. Bisherige Studien konnten vereinzelt – vor allem für die Wetterelemente Lufttemperatur, Luftdruck und Luftfeuchtigkeit – Effekte im Zusammenhang mit dem Auftreten von Migräneanfällen beobachten. Die Ergebnisse sind bisher jedoch sehr widersprüchlich. Dies kann auch an der Methodik vieler bisheriger Studien liegen, denen meist nur Daten weniger Teilnehmer zugrunde liegen oder die – bei Studien basierend auf Klinikeinlieferungen – keine langfristigen Untersuchungen auf Patientenebene zulassen. Aus diesem Grund wurde das Forschungsprojekt „Migräne Radar“ gestartet. Dabei wurde ein moderner Datenerfassungsansatz konzipiert und implementiert, der es mit relativ geringem Aufwand erlaubt, tagebuchbasierte Studien, ortsunabhängig mit einer deutlich höheren Anzahl an Patienten als bisher möglich, durchzuführen. Durch die große Reichweite und der damit verbundenen hohen Patientenzahl des Projektes werden neue Erkenntnisse in Bezug auf Migränetrigger erwartet. Daraus leitet sich die erste Hypothese ab:

Hypothese 1:

Es wird erwartet, dass die neue Methode der Datenerfassung deutlich mehr Patienten als bisherige tagebuchbasierte Studien erreichen kann, um so detailliertere und auf Subgruppen basierende Aussagen treffen zu können.

Da die Schmerzphase, bedingt durch die davorliegende Prodromalphase und Aura, meist erst verzögert einsetzt, ist es schwierig den genauen Beginn einer Migräneattacke zu bestimmen. Daher kann auch nicht festgestellt werden, welche Zeit zwischen der Beeinflus-

sung durch einen möglichen Trigger und den ersten wahrnehmbaren Symptomen liegt. Dies kann sich auch von Patient zu Patient unterscheiden. Aus diesem Grund wird definiert, dass Wetteränderungen in einem Zeitraum von bis zu drei Tagen vor dem Beginn eines Anfalls betrachtet werden. Wetteränderungen werden im Rahmen dieser Arbeit definiert als die Änderung des Tagesdurchschnittswertes eines Wetterelements zwischen zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Da dies jedoch kurzfristige Änderungen innerhalb eines Tages nicht berücksichtigt, wird zusätzlich noch die maximale Schwankung innerhalb eines Tages pro Wetterelement untersucht. Diese beschreibt die Differenz des maximalen und minimalen Wertes des jeweiligen Wetterelements innerhalb des Tages. Dazu werden die folgenden Hypothesen definiert:

Hypothese 2:

Es wird erwartet, dass Änderungen der Tagesdurchschnittswerte der Wetterelemente a) Lufttemperatur, b) Luftdruck und c) relative Luftfeuchtigkeit zweier aufeinanderfolgender Tage bei einzelnen Patienten zu einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit führen, einen Migräneanfall zu erleiden.

Hypothese 3:

Es wird erwartet, dass Schwankungen der Wetterelemente a) Lufttemperatur, b) Luftdruck und c) relative Luftfeuchtigkeit innerhalb eines Tages bei einzelnen Patienten zu einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit führen, einen Migräneanfall zu erleiden.

Hypothese 4:

Es wird erwartet, dass sich Patienten identifizieren lassen, die auf Änderungen von mehr als einem Wetterelement empfindlich reagieren.

Weiterhin soll untersucht werden, welchen Einfluss demografische Merkmale in diesem Zusammenhang haben. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass ältere Menschen stärker von Wetteränderungen negativ beeinflusst werden (Anderson & Bell, 2009). Überprüft wird, ob dies auch für Migräneerkrankungen zutrifft. Zu Migränetriggern durchgeführte Umfragen kamen weiterhin zu dem Ergebnis, dass Frauen häufiger davon ausgehen, vom Wetter beeinflusst zu werden als Männer (Robbins, 1994; Kelman, 2007). Wissenschaftlich bestätigt werden konnte diese Vermutung, basierend auf Selbsteinschätzungen der Patienten,

bisher noch nicht. Zur Überprüfung der beiden Fragestellungen wird die folgende Hypothese definiert:

Hypothese 5:

Es wird erwartet, dass a) ältere sowie b) weibliche Patienten stärker auf Änderungen des Wetters reagieren.

4 Methodik

Das folgende Kapitel beschreibt die für die Untersuchung verwendete Methodik. Dazu wird zunächst das Projekt „Migräne Radar“ sowie die für die Untersuchung eingesetzte und auf modernen Webtechnologien basierende Datenerhebungsplattform vorgestellt. Anschließend wird die verwendete Vorgehensweise zur Datenerfassung dargestellt. Weiterhin werden die Voraussetzungen zur Auswahl der Stichprobe definiert sowie die benutzten statistischen Verfahren und das Vorgehen zur Analyse der Daten erläutert.

4.1 Das Projekt „Migräne Radar“

Die für diese Arbeit verwendeten Daten wurden im Rahmen des Projektes „Migräne Radar“¹ erfasst, das durch das Institut für Informationssysteme der Hochschule Hof in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie der Universitätsmedizin Rostock und der Migräne- und Kopfschmerzambulanz Königstein betrieben wird. Dabei handelt es sich um ein sogenanntes Citizen Science bzw. bürgerwissenschaftliches Projekt zur Erforschung möglicher Auslöser von Migräneanfällen. Hierbei wird stark auf die Mitwirkung der Patienten gesetzt, zum einen als Teilnehmer, zum anderen werden auch Anregungen der Betroffenen zur Verbesserung des Projektes berücksichtigt.

Der für diese Arbeit verwendete Datensatz wurde innerhalb der zweiten Projektphase erfasst, die von den Erfahrungen eines Vorprojektes profitierte. Im Folgenden wird das Projekt, seine Historie und die Ziele kurz vorgestellt.

4.1.1 Historie des Projektes

Das Projekt „Migräne Radar“ wurde im Jahr 2011 als Studentenprojekt an der Hochschule Hof gestartet. Es war eines von 15 Gewinnerprojekten des Wettbewerbs „Was macht gesund“ des Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Gesundheitsjah-

¹ Die Projektwebseite ist unter <https://www.migraene-radar.de/> erreichbar.

res 2011. Gegenstand des Projektes war zunächst die Untersuchung, ob medizinische Studien auf Basis von Daten des Web 2.0 durchgeführt werden können. Das Ziel war die Analyse, ob Wetteränderungen zu einem vermehrten Auftreten von Migräneanfällen führen (Reinel, Rill, Scheidt & Wogenstein, 2011; Reinel & Wogenstein, 2011). Dazu war ursprünglich vorgesehen, Äußerungen zu Migräneanfällen in Kurznachrichten (Tweets) der Mikroblogging Plattform Twitter² zu analysieren und über die enthaltenen Ortsinformationen mit Wetterdaten des Deutschen Wetterdienstes (DWD)³ zu korrelieren. Zusätzlich wurden auch ein Webformular sowie Anwendungen für Smartphones, sogenannten Smartphone Apps, zur direkten Meldung von Migräneattacken bereitgestellt. Dabei zeigte sich, dass Twitter als Datenquelle für diesen Anwendungsfall weniger geeignet ist, da von den Verfassern der Tweets in zu geringem Maße eine valide Ortsangabe mitgeliefert wurde, welche zur Untersuchung von Korrelationen mit den relevanten Wetterdaten notwendig wäre. Dieser Ansatz der Datenerfassung wurde deshalb nicht weiter verfolgt. Im Gegensatz dazu stellte sich die Erhebung von Migräneanfällen über das Webformular bzw. die Smartphone Apps als eine gut geeignete Methode heraus, um eine große Anzahl an Teilnehmern zu erreichen. Begünstigt wurde dies durch eine starke mediale Aufmerksamkeit, die das Projekt auf sich zog. Wie sich zeigte, sind viele Migränepatienten bereit, Informationen zu ihren Anfällen zur Verfügung zu stellen. Im Zeitraum von Juli 2011 bis Ende Mai 2015 wurden insgesamt 22 274 Migräneanfälle registriert (Drescher et al., 2015). Da die Meldungen in diesem Zeitraum ohne Registrierung stattfanden, sind jedoch keine Zahlen zu der realen Anzahl an Teilnehmern verfügbar und es konnten auch keine Auswertungen auf Einzelpatientenbasis durchgeführt werden.

Ergebnisse dieses Vorprojektes, basierend auf den erfassten Migräneattacken eines kompletten Jahres vom 1. Juni 2011 bis zum 31. Mai 2012, wurden 2013 vorgestellt (Scheidt et al., 2013). Dabei konnten Hinweise auf einen geringen Einfluss des Wetters gefunden werden. So führten z. B. Temperaturänderungen von 5 °C in den folgenden ein bis drei Tagen zu einer um ca. 20 % höheren Anzahl an gemeldeten Migräneanfällen.

4.1.2 Aktueller Stand und Ziele

Basierend auf den Erfahrungen und Ergebnissen des Vorprojektes, startete im Juni 2015 die zweite Phase des Projektes unter dem offiziellen Namen „Migräne Radar 2.0“. Nachfolgende Erwähnungen unter der Bezeichnung „Migräne Radar“ beziehen sich daher immer auf diese zweite Projektphase. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie der Universitätsmedizin Rostock und der Migräne- und

² <https://twitter.com>

³ <https://www.dwd.de>

Kopfschmerzambulanz Königstein wurde die Vorgehensweise grundlegend überarbeitet, um die Schwächen des ursprünglichen Projektes zu beheben. Im Zuge dessen wurde die inhaltliche Fragestellung auf die Erforschung weiterer externer Einflüsse als mögliche Trigger erweitert, wie etwa eine Abhängigkeit vom Wochentag oder der Aktivität des Erdmagnetfeldes. Dazu wurde der Umfang der erfassten Daten ausgeweitet und eine Registrierung der Teilnehmer eingeführt, sodass Betrachtungen auf Patientenebene durchgeführt werden konnten. Um valide Ergebnisse zur Art des Kopfschmerzes zu erhalten, wurde ein validierter diagnostischer Fragebogen in den Registrierungsprozess integriert (Göbel, 1994). Die Datenerfassung mittels Webanwendung und Smartphone-Apps wurde beibehalten. Um die Teilnehmer zu motivieren, am Projekt teilzunehmen, wurden Funktionen eines klassischen Migränetagebuches integriert. So ist es möglich, die eigenen Migräneanfälle übersichtlich in einem Kalender darzustellen sowie einen Export mit der Auflistung aller Anfälle für den behandelnden Arzt zu erstellen. Detaillierte Informationen zur Datenerfassung und Implementierung sind zur Veröffentlichung angenommen (Wogenstein et al., im Erscheinen) und werden im folgenden Abschnitt näher erläutert.

4.2 Datenerfassung

Im folgenden Abschnitt wird die der Untersuchung zugrundeliegende Datenerfassung näher beschrieben. Dabei wird zunächst das Design der Erhebung näher erläutert. Anschließend wird ein Überblick über die technische Umsetzung gegeben.

4.2.1 Design der Erfassung

Wie in Abschnitt 4.1 erwähnt, werden die Informationen zu Migräneanfällen nicht wie in vielen bisherigen Studien über ein handschriftliches Tagebuch erfasst (Schulman et al., 1980; Osterman et al., 1981; Zebenholzer et al., 2011; Hoffmann et al., 2015), sondern mittels einer Webplattform sowie Smartphone Apps. Wie unter Abschnitt 2.2.3 beschrieben, beruhen die meisten tagebuchbasierten Studien nur auf einer geringen Anzahl von Patienten ($N < 100$). Durch die hier verwendete Methode der Datenerfassung werden nicht nur Patienten einer einzelnen Klinik, und der damit meist verbundenen lokalen Beschränkung, eingebunden, sondern es können von Migräne Betroffene aus ganz Deutschland, Österreich und der Schweiz am Projekt teilnehmen und ihre Migräneanfälle melden. Auf diese Weise kann eine viel höhere Anzahl an Patienten erreicht werden, als dies mit einem klassischen Vorgehen möglich wäre. Das Studiendesign wurde durch die Ethikkommission an der Medizinischen

Fakultät der Universität Rostock geprüft und mit einem positiven Votum bewertet (Registriernummer: A 2017-0091). Im Folgenden werden die erfassten Daten vorgestellt und näher beschrieben.

Datenschutz

Die Datenerfassung erfolgt anonymisiert. Im Rahmen des Datenschutzes werden keine Daten erhoben, die eine direkte Identifizierung einzelner Personen zulassen würde. So werden weder Name, Adresse noch das genaue Geburtsdatum gespeichert. Weiterhin werden die Nutzer darauf hingewiesen, für die Registrierung am Projekt eine anonyme E-Mail-Adresse zu verwenden, um keine Rückschlüsse auf den Namen zu ermöglichen. Die Patienten werden bei der Registrierung durch einen – mit den deutschen Datenschutzgesetzen konformen – Datenschutzhinweis darüber informiert.

Kopfschmerzklassifizierung

Zur Kopfschmerzklassifizierung wird der Kieler Kopfschmerzfragebogen – ein validierter Fragebogen nach den Kriterien der IHS – verwendet, den die Teilnehmer nach der Registrierung ausfüllen (Göbel, 1994; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 1988). Dabei wird zwischen Migräne, episodischen und chronischen Kopfschmerzen des Spannungstyps sowie anderen Kopfschmerzen unterschieden. Zusätzlich wurde für Migränapatienten nach dem Vorhandensein einer Aura gefragt. Das Ergebnis sowie die Antworten auf die einzelnen Fragen werden für jeden Patienten gespeichert.

Benutzerdaten

Um Migräneanfälle melden zu können, ist für den Patienten zunächst eine Registrierung am Projekt notwendig. Dabei werden einmalig bestimmte Profildaten erhoben, die im Folgenden aufgelistet sind:

- Account Informationen: Zur Verwaltung des Zugangs zur Erhebungsplattform werden eine E-Mail-Adresse sowie ein Passwort erfasst.
- Profildaten: Darüber hinaus werden einige demografische Daten gespeichert. Diese beinhalten das Geburtsjahr, den Wohnort, das Geschlecht, das Arbeitsmodell (*Vollzeit, Teilzeit, Schüler oder Student, Rentner* sowie *nicht berufstätig*) und Informationen zu einer möglichen Schichtarbeit (*ja, nein*).

Migränedaten

Die Anfallmeldungen der Teilnehmer enthalten verschiedene Informationen, die den Anfall, die aufgetretenen Schmerzen sowie die Symptome genauer beschreiben. Die Fragen wurden dabei so konzeptioniert, dass möglichst viele Informationen zur genauen Beschreibung der Migräneattacke – basierend auf der Klassifikation der IHS (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013) – abgefragt werden können, ohne den Teilnehmer mit einer zu umfangreichen Befragung zu überfordern. Damit soll erreicht werden, dass die Patienten möglichst lange am Projekt teilnehmen und nicht durch zu hohen Aufwand zu schnell demotiviert werden. Die erfassten Daten werden anschließend kurz erläutert:

- Zeitliche Information: Zu jedem Anfall werden der Beginn sowie das Ende mit einer Auflösung von fünf Minuten abgefragt.
- Ortsinformation: Es wird jeweils der Ort zu Beginn einer Migräneattacke erfasst. Dies erlaubt eine Verbindung der gemeldeten Informationen mit Umwelteinflüssen, wie dem Wetter. Die Auflösung basiert dabei auf Ebene der Postleitzahlen in Deutschland, Österreich und der Schweiz.
- Medikation: Es werden alle Medikamente erfasst, die während einer Migräneattacke eingenommen wurden. Um die Auswahl für die Patienten nicht zu unübersichtlich und dadurch möglicherweise zu mühevoll zu gestalten, wurden die Medikamente in acht Gruppen eingeteilt. Diese umfassen *Triptane*, *Ibuprofen*, *Acetylsalicylsäure*, *Paracetamol*, *Kombinationspräparat*, *Metamizol*, *Tramadol* oder *Tilidin* sowie *Pfefferminzöl*. Sollten nicht aufgelistete Medikamente zur Akuttherapie verwendet werden, können diese als *Sonstiges* aufgenommen werden. Diese Medikamente können dann durch den Patienten in einem Freitextfeld, siehe weiter unten, notiert werden. Weiterhin wird die subjektiv empfundene Besserung der Beschwerden durch die Medikamente abgefragt. Diese kann angegeben werden mit *ja*, *nein* oder *wenig*. Neben medikamentösen Mitteln zur Therapie der Migräneattacke werden darüber hinaus noch andere ergriffene Maßnahmen zur Linderung der Beschwerden abgefragt, wie *Pausen* oder *Hinlegen*, *Kühlen*, *Kaffee* oder *Sonstiges*.
- Schmerzintensität: Die Schmerzstärke wird auf einer numerischen Rating-Skala (Hawker, Mian, Kendzerska & French, 2011) zwischen 0, für keine Schmerzen, und 10, für die stärksten vorstellbaren Schmerzen, erfasst. Eine Schmerzstärke von 0 ist zulässig, da, wie unter Abschnitt 2.1.1 beschrieben, auch Migräneanfälle ohne Schmerzphase auftreten können. Ergänzt wird die numerische Skala durch eine verbale Beschreibung der einzelnen Werte,

um das subjektive Schmerzempfinden besser bewerten zu können und somit vergleichbarere Ergebnisse zu erhalten.

- Schmerzort und Ursprung des Schmerzes: Weiterhin wird erfragt, auf welcher Seite des Kopfes sich die Schmerzen auswirken (*links, rechts* oder *beidseitig*) sowie an welcher Stelle die Kopfschmerzen ihren Ursprung hatten (*am Kopf, um das Auge, im Nacken* oder *Sonstiges*).
- Schmerztyp: Es kann die Art des Schmerzes angegeben werden. Dabei wird zwischen *pulsierend / pochend / klopfend, dumpf / drückend* und *stechend* unterschieden. Entspricht der Schmerz keinem der vorgegebenen Muster, kann der Patient auch *Sonstiges* angeben.
- Begleitsymptome: Zu jeder Migräneattacke werden für Migräne typische Begleitsymptome abgefragt. Dabei kann angegeben werden, ob der Anfall von *Übelkeit, Erbrechen, Licht-, Lärm- und Geruchsempfindlichkeit, Rückzugs- / Ruhebedürfnis, Bewegungsdrang, Schwindel* oder *Sonstiges* begleitet wurde. Mehrfachnennungen sind hier ebenfalls möglich.
- Behinderung von Aktivitäten und Arbeitsausfall: Des Weiteren wird erfragt, ob es aufgrund des Migräneanfalls zu einer Beeinträchtigung von geplanten Aktivitäten oder sogar zu einem Arbeitsausfall gekommen ist. In diesem Fall kann die Anzahl der ausgefallenen Tage angegeben werden.
- Freitext: Patienten haben die Möglichkeit, zu jedem Anfall zusätzliche Informationen, wie nicht aufgeführte Medikamente oder Vermutungen zu den möglichen Triggern, zu erfassen. Die hier getätigten Informationen werden nicht für die wissenschaftliche Auswertung verwendet und sind nur als persönliche Notizen der Patienten zu betrachten.

Wetterdaten

Um den Zusammenhang zwischen dem Wetter und dem Auftreten von Migräneanfällen untersuchen zu können, sind die entsprechenden Messwerte der ausgewählten Wetterelemente, siehe Kapitel 3, in ausreichender Genauigkeit sowie geografischer und zeitlicher Auflösung erforderlich. Untersucht wird dabei jeweils der Tag zu Beginn des Migräneanfalls selbst, definiert als d_0 . Da es nach Beginn eines Anfalls zunächst einige Zeit dauern kann, bis die ersten Symptome auftreten, wie unter Kapitel 2.1.1 beschrieben, werden auch die zwei davor liegenden Tage d_{-1} und d_{-2} betrachtet. Die konkret daraus abgeleiteten und zur Untersuchung definierten Wettervariablen werden anschließend in Kapitel 4.4 beschrieben. Nachfolgend werden die dafür nötigen Messdaten und die damit verbundenen Anforderungen definiert sowie der optimale Anbieter für die Wetterinformationen auf Basis einer Evaluation bestimmt.

Für die Untersuchung ist es nötig, dass Messwerte – entweder direkt oder anhand der Rohdaten berechenbar – für die Tagesdurchschnitte $T_{avg}(d_x)$, $p_{avg}(d_x)$ und $H_{avg}(d_x)$, Maxima $T_{max}(d_x)$, $p_{max}(d_x)$ und $H_{max}(d_x)$ sowie Minima $T_{min}(d_x)$, $p_{min}(d_x)$ und $H_{min}(d_x)$ für die jeweils genannten Wetterelemente Lufttemperatur, Luftdruck sowie relativer Luftfeuchtigkeit vorhanden sind. Die Anforderungen der statistischen Tests verlangen außerdem, dass die ausgewählten Wetterstationen Daten für jeden Tag des Beobachtungszeitraums liefern. Weiterhin wird ein möglichst dichtes Netz an Wetterstationen in Deutschland, Österreich und der Schweiz angestrebt, um jedem Patienten Wetterinformationen einer möglichst nahe gelegenen Station zuordnen zu können. Dies wird nachfolgend in Kapitel 4.5 genauer evaluiert.

Die Recherche und Evaluierung vorhandener Anbieter frei verfügbarer Wetterdaten sowie der anschließende Aufbau einer Wetterdatenbank wurde auf Basis dieser konzeptionellen Überlegungen durch eine Masterarbeit an der Hochschule Hof durchgeführt (Siebenhaar, 2017). Im Rahmen dessen wurden zwei verfügbare Provider identifiziert, die bzgl. ihrer Eignung im Folgenden kurz vorgestellt werden:

- Deutscher Wetterdienst: Beim Deutschen Wetterdienst (DWD) handelt es sich um den offiziellen meteorologischen Dienst der Bundesrepublik Deutschland. Der DWD bietet ein engmaschiges Netz von 496 Wetterstationen innerhalb Deutschlands. Dabei werden jedoch nicht von jeder Station alle verfügbaren Messdaten erfasst. Im Gegensatz zur Lufttemperatur und der Luftfeuchtigkeit, deren Werte von fast allen Wetterstationen erfasst werden, wird der Luftdruck nur von ca. 200 aller Stationen gemessen. Für die Schweiz und Österreich werden keine Wetterdaten angeboten. Die angebotenen Daten umfassen stündliche sowie tageweise aggregierte Werte verschiedener Wetterelemente (DWD Climate Data Center (CDC), 2017c, 2017a, 2017b). Das benötigte Spektrum an Wetterdaten wird voll abgedeckt. Dabei ist der tägliche Durchschnitt für alle erforderlichen Wetterelemente direkt vorhanden, Minima und Maxima sind nur für die Lufttemperatur vorberechnet, können jedoch für die relative Luftfeuchtigkeit und den Luftdruck aus den stündlichen Messdaten berechnet werden. Die Daten des DWD können frei über einen FTP-Server als Download bezogen werden.
- Weather Underground: Weather Underground ist ein international agierender Wetterdienst mit dem Sitz in den Vereinigten Staaten von Amerika. Es werden weltweite Wetterdaten angeboten. Dabei wird zwischen zwei verschiedenen Qualitätsstufen der Wetterwerte unterschieden. Zum einen gibt es Daten von offiziellen Wetterstationen, die in Deutschland leider nur die Flughäfen beinhalten. Des Weiteren gibt es Wetterdaten von privat betriebenen Wetterstationen, deren Verlässlichkeit jedoch nicht gewährleistet werden kann und die deshalb hier nicht weiter betrachtet werden. Für den gesamten deutsch-

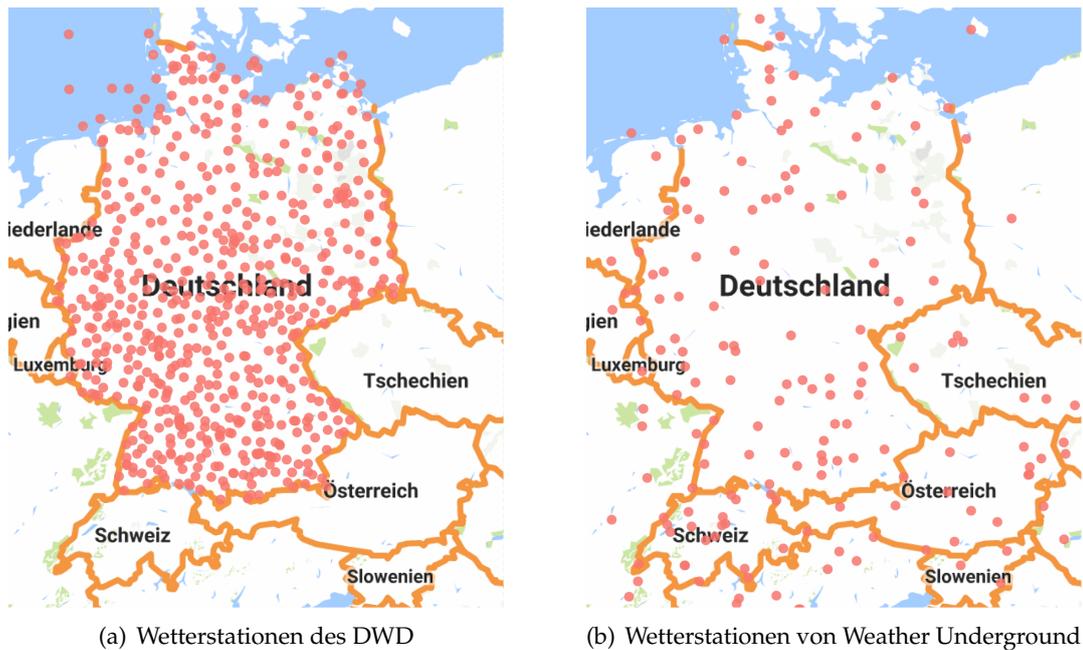


Abbildung 4.1: Geographische Standorte der Wetterstationen (Siebenhaar, 2017)

sprachigen Raum ergeben sich zusammen 171 relevante Stationen – innerhalb Deutschlands sind es jedoch weniger als 100. Wie auch beim DWD, beinhalten die zur Verfügung stehenden Daten alle benötigten Informationen. Im Gegensatz zum DWD sind hier jedoch bereits alle Daten vorberechnet. Zum Bezug der Daten bietet Weather Underground eine geeignete Schnittstelle an. Die Zugriffe über diese Schnittstelle sind innerhalb des freien Angebots limitiert, sodass in Folge dessen ein Bezug der Daten nur jeweils einmal wöchentlich möglich ist.

Vergleicht man die beiden Dienste, bietet der DWD die deutlich besser geeigneten Daten an. Dies ergibt sich zum einen aus einer leicht besseren Kontinuität der hier bereitgestellten Wetterwerte (Siebenhaar, 2017). Des Weiteren wird ein viel engmaschigeres Netz an Wetterstationen angeboten, wie der Vergleich der beiden Dienste in Abbildung 4.1 deutlich macht.

Trotz der Beschränkung des DWD auf Daten innerhalb Deutschlands wurde sich aus den genannten Gründen dafür entschieden, die Daten des DWD als Basis für die Studie zu verwenden. Auch wenn Weather Underground Daten für Österreich und die Schweiz anbietet, ist die Abdeckung an Wetterstationen für die Untersuchung zu gering, sodass, vor allem im ländlichen Raum, zu große Entfernungen zwischen Meldeorten und den Wetterstationen vorhanden wären.

Für Österreich und die Schweiz gab es zum Zeitpunkt der Untersuchung keine zum DWD vergleichbaren Möglichkeiten, Wetterdaten zu erhalten. Die Migränedaten der Patienten aus

den beiden Ländern wurden daher nicht für die Studie verwendet, zur genauen Beschreibung der ausgewählten Stichprobe siehe auch Kapitel 4.3.

4.2.2 Technische Umsetzung

Im Folgenden wird ein Überblick über die Systemarchitektur und Implementierung des Projektes gegeben. Die Erfassungsplattform ist aufgeteilt in Front-End und Back-End, wie in Abbildung 4.2 dargestellt. Das Front-End bildet dabei die Interaktion mit dem Benutzer ab, das Back-End die Logik zur Verarbeitung, Speicherung und Auswertung der erfassten Daten.

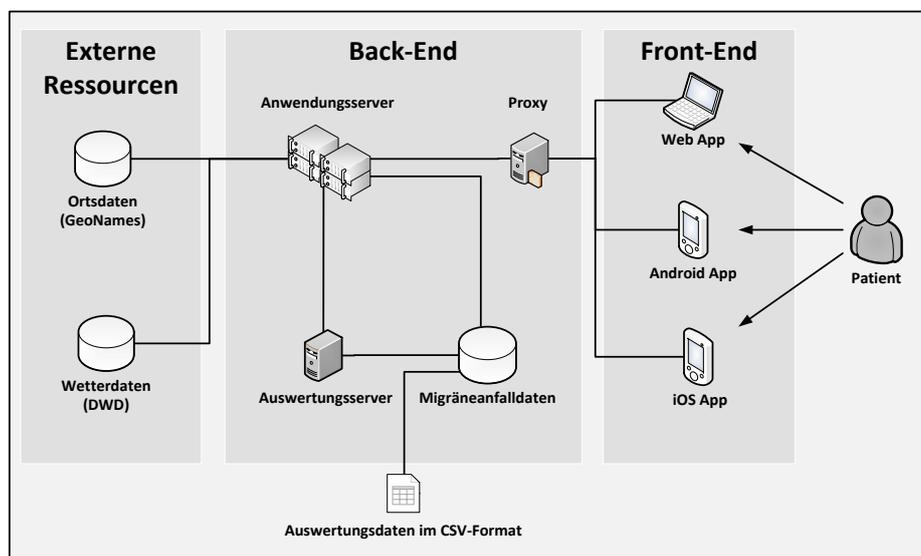


Abbildung 4.2: Überblick über die Systemarchitektur des Migräne Radar

Front-End

Um eine möglichst hohe Teilnehmerzahl zu erreichen, wurde die Unterstützung verschiedener Endgeräte vorgesehen. Dazu wurden Versionen des Front-Ends für die Smartphoneplattformen Android sowie iOS entwickelt. Um Patienten ohne Smartphone erreichen zu können, wurde zusätzlich eine plattformübergreifende Webanwendung entwickelt. Alle Versionen bieten den gleichen Funktionsumfang. Die Implementierungen für die Smartphones wurden jeweils an die Designrichtlinien der entsprechenden Plattform ausgerichtet.

Zentrale Aufgabe des Front-Ends ist die Erfassung der Migräneanfälle. Dazu wurde ein Formular – dargestellt in Abbildung 4.3 am Beispiel der Webanwendung – implementiert, das die unter Abschnitt 4.2.1 definierten Anforderungen erfüllt. Durch geeignete Validierungsmethoden wurde sichergestellt, dass alle Formularfelder den Anforderungen entsprechend ausgefüllt werden müssen. Dies umfasst u.a. die Überprüfung der eingegebenen Zeiten, sodass der Beginn einer Attacke nicht in der Zukunft oder nach dem Ende der Attacke liegen kann. Um sicherzugehen, dass keine Fragen versehentlich ausgelassen werden, wird jeweils überprüft, ob für jede Frage eine Antwort gegeben wurde. Basierend auf einer Empfehlung der IHS, dass zwischen zwei Anfällen mindestens 24 Stunden schmerzfreie Zeit liegen müssen, wurde sichergestellt, dass ein Patient für jeden Tag jeweils nur einen Migräneanfall melden kann (Tfelt-Hansen et al., 2012). Die Bestimmung der Position eines Patienten bei Beginn einer Migräneattacke geschieht über die Postleitzahl. Um den Patienten das Ausfüllen des Formulars zu vereinfachen, wird jeweils der im Profil angegebene Heimatort vorausgewählt. Dieser kann jedoch jederzeit geändert werden, sollte der Anfall anderenorts stattgefunden haben. Durch die Verwendung der Ortsdatenbank *GeoNames* – einer freien Ressource für weltweite Ortsinformationen auf unterschiedlich detaillierten Administrativebenen (GeoNames, 2015) – werden die Postleitzahlen anschließend den entsprechenden geografischen Koordinaten zugeordnet.

Daneben werden verschiedene Visualisierungen und Auswertungen für die Patienten angeboten. Über eine Kalenderansicht – siehe Abbildung 4.4(a) – ist es möglich, einen Überblick über die eigenen Anfälle zu bekommen und diese zu bearbeiten oder zu löschen. So können bereits erfasste Anfälle später um zusätzliche Informationen ergänzt werden, etwa wenn die Schmerzen nach der Einnahme eines Medikaments erneut einsetzen und sich daraus resultierend die Dauer des Anfalls verlängert. Intern werden durch die Benutzer gelöschte oder bearbeitete Meldungen archiviert, sodass Auswertungen reproduzierbar bleiben, auch wenn die Daten durch den Patienten mittlerweile geändert wurden. Weiterhin werden allgemeine Statistiken zu den insgesamt gemeldeten Migräneanfällen bereitgestellt. Diese umfassen jährliche, wöchentliche – wie in Abbildung 4.4(b) dargestellt – sowie geografische Verteilungen der Meldungen. Zusätzlich werden pro Patient noch individuelle Auswertungen im PDF-Format angeboten, die als Ausdruck zur Vorlage beim behandelnden Arzt zur Verfügung gestellt werden. Da die Generierung, je nach Auslastung des Systems, pro Patient mehrere Sekunden bis Minuten benötigt, werden diese nicht in Echtzeit angezeigt, sondern durch das Back-End jeweils einmal täglich generiert und zum Abruf angeboten. Folgende Auswertungen stehen zur Verfügung:

- Auflistung aller Anfälle: Die gemeldeten Migräneanfälle werden tabellarisch, inklusive aller erfassten Informationen, aufgelistet.

- Monatlicher Überblick: Zusätzlich werden wichtige Informationen zu einem Migräneanfall, u.a. Intensität, Dauer und Medikation, in einer monatlichen Übersicht dargestellt.
- Wochenverteilung: Eine Verteilung der Migräneanfälle über die Wochentage wird als Balkendiagramm dargestellt.
- Medikamentengebrauch: Für jedes Medikament wird die Häufigkeit der Einnahme sowie die jeweilige Wirksamkeit angezeigt.
- Schmerzintensität: Die Verteilung der Schmerzintensität der gemeldeten Anfälle wird als Balkendiagramm angezeigt. Zusätzlich wird mit Hilfe eines Streudiagramms der Zusammenhang der Schmerzintensität mit der Dauer eines Migräneanfalls gezeigt.

The image shows a web-based form for recording a migraine attack, divided into three main sections:

- Zeit und Ort (Time and Location):**
 - Beginn: 09:00, 07.12.2017
 - Ende: 15:00, 08.12.2017
 - Ort: Germany (selected), 18147 Rostock
- Medikation (Medication):**
 - Medikation: ja, nein
 - Medikamente:
 - Triptan
 - Ibuprofen
 - ASS
 - Paracetamol
 - Kombinationspräparat
 - Metamizol
 - Tramadol oder Tilidin
 - Pfefferminzöl
 - sonstiges
 - Besserung durch Medikamente: ja, nein, wenig
 - Andere Maßnahmen: ja, nein
 - Pause und Hinlegen
 - Kühlen
 - Kaffee
 - sonstiges
- Schmerzdaten (Pain Data):**
 - Intensität: Slider set to 6 (0-10 scale)
 - Stärkere Schmerzen, evtl. auch verbunden mit Schlafstörungen (checkbox checked)
 - Schmerzort: links
 - Schmerzart: pulsierend / pochend / klopfend
 - Wo begann der Schmerz: am Kopf
 - Begleiterscheinung (Übelkeit etc.): ja, nein
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Lichtempfindlichkeit
 - Lärmempfindlichkeit
 - Geruchsempfindlichkeit
 - Rückzugs-/Ruhebedürfnis
 - Bewegungsdrang
 - Schwindel
 - sonstiges
 - Behinderung von Aktivitäten: ja, nein
 - Anzahl ausgefallener Arbeitstage: 1 Tag
 - Persönliche Bemerkung: 600mg Ibuprofen

Abbildung 4.3: Exemplarisch ausgefülltes Formular zur Erfassung eines Migräneanfalls innerhalb der Webanwendung

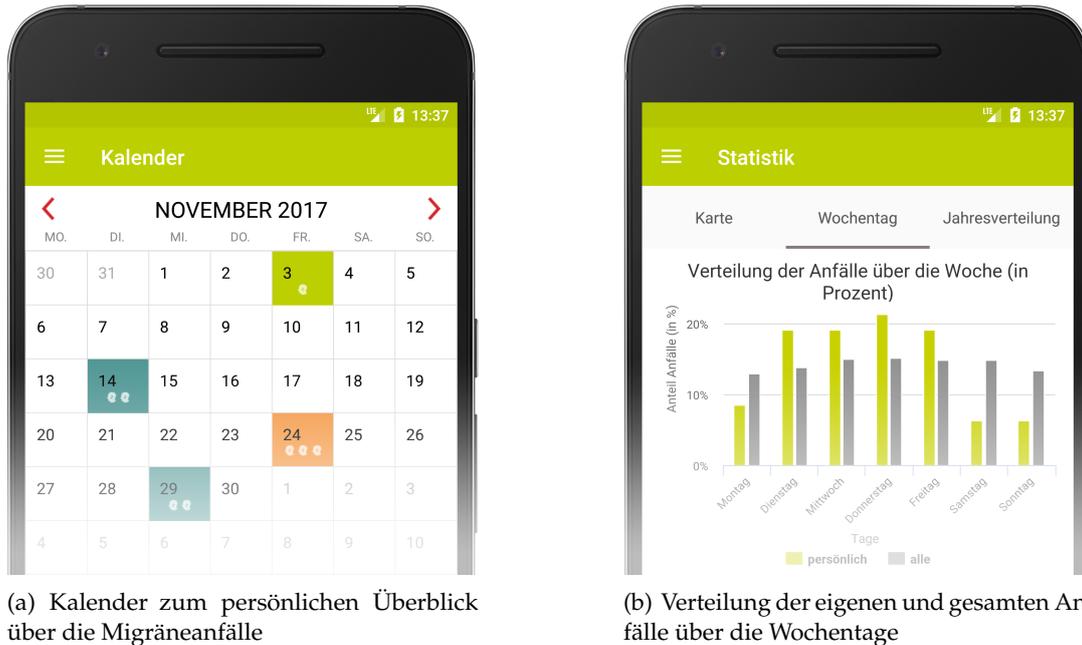


Abbildung 4.4: Exemplarische Ansichten des Front-Ends (Android App)

Eine weitere Funktion des Front-Ends ist die Administration des Benutzerprofils. Dazu gehört zum einen der Registrierungsprozess, andererseits aber auch die Bearbeitung der Profilinformationen sowie die Möglichkeit, den Account zu löschen. Beim Löschen des Accounts wird sichergestellt, dass alle Accountdaten entfernt werden, die gemeldeten Migräneattacken sowie Zugehörigkeit zueinander jedoch für die Auswertung erhalten bleiben. Anschließend sind die Daten komplett anonymisiert, eine Zuordnung zur E-Mail-Adresse ist nicht mehr möglich.

Back-End

Hauptaufgabe des Back-Ends ist die Speicherung und Verwaltung aller benötigter Informationen in einer Datenbank. Dies umfasst die durch das Front-End erfassten Migräneanfälle und Profilinformationen ebenso wie die vom DWD bezogenen Wetterdaten. Dabei wird durch das Back-End sichergestellt, dass – bei Verwendung mehrerer Geräte durch einen Benutzer – alle Endgeräte durch Synchronisation auf dem gleichen Datenstand sind. Darüber hinaus werden durch das Back-End die Antworten des Kopfschmerzfragebogens ausgewertet und gespeichert, sodass jedem Patienten der sich daraus ergebende Kopfschmerztyp zugeordnet werden kann. Wie unter Abschnitt 4.2.2 beschrieben, werden die durch das Front-End angebotenen individuellen Auswertungen einmal täglich erstellt. Die Erstellung wird zeitgesteuert jeweils nachts um 2:00 Uhr durchgeführt.

Bei der Implementierung wurde darauf geachtet, dass aktuelle Standards zum Schutz der Daten und der Privatsphäre zum Einsatz kommen. Dies umfasst die folgenden Punkte:

- Verschlüsselter Datentransfer: Der Datentransport zwischen dem Front-End und dem Back-End wird durch den Einsatz aktueller Verschlüsselungsstandards (Transport Layer Security (TLS)) gesichert. Dazu kommt ein Reverse-Proxy zum Einsatz, der neben der Verschlüsselung auch für eine Zwischenspeicherung statischer Ressourcen innerhalb der Webanwendung verantwortlich ist.
- Passwortrichtlinie: Durch geeignete Mechanismen wird dafür gesorgt, dass Passwörter mindestens eine Zahl, einen Groß- sowie Kleinbuchstaben enthalten müssen und nicht kürzer als acht Zeichen sein dürfen. Zum Schutz der Passwörter werden diese mit einer kryptografischen Hashfunktion gespeichert. Damit wird die Loginfunktion sichergestellt, ein Rückschluss auf das eigentliche Passwort ist jedoch mit vertretbarem Aufwand nicht mehr möglich.
- Limitierung fehlgeschlagener Loginversuche: Zum Schutz der Benutzeraccounts und zur Vermeidung böswilliger Loginversuche führen drei fehlgeschlagene Passworteingaben zu einer Sperrung des Accounts für fünf Minuten.
- Anonymisierte Zugriffsprotokollierung: Alle Zugriffe werden anonym protokolliert, so dass keine Rückschlüsse auf den für den Zugriff verwendeten Internetanschluss mehr möglich sind.

4.3 Auswahl der Stichprobe

Die für diese Untersuchung verwendeten Daten wurden im Rahmen des Projektes „Migräne Radar“ im Zeitraum vom 1. Juni 2015 bis 30. September 2017 erfasst. Während des Zeitraums konnten die Projektteilnehmer auch Migräneanfälle rückwirkend bis zum 1. Januar 2015 melden, sodass Daten von zwei Jahren und neun Monaten vorhanden sind. In der Summe sind 6217 Teilnehmer registriert, 3878 davon haben mindestens einen Migräneanfall gemeldet. Es wurden nur Daten von Patienten berücksichtigt, deren Beschwerden nach den Kriterien des Kieler Kopfschmerzfragebogens, siehe Kapitel 4.2.1, ursächlich auf Migräne zurückzuführen sind. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 60 891 Migräneanfälle gemeldet.

Für diese Arbeit wurde ein Subset der Daten ausgewählt. Patienten mit chronischer Migräne (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013, Seite 650) wurden für die Auswertung ausgeschlossen. Es wird davon ausgegangen, dass

bei hoher Anfallfrequenz, wie dies bei Patienten mit chronischer Migräne der Fall ist, keine äußeren Trigger verantwortlich sein können. Dazu wird das Verhältnis von Tagen mit Migränebeginn zu kopfschmerzfremen Tagen – über einen Zeitraum von mindestens 90 Tagen – betrachtet. Patienten mit einem höheren Anteil an Migränetagen im Vergleich zu Tagen ohne Kopfschmerzen wurden für die Auswertung nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurde vorausgesetzt, dass ein Patient mindestens 10 Migräneanfälle gemeldet haben muss. Da in den verwendeten Wetterdaten des DWD keine Messwerte für Österreich und die Schweiz enthalten waren, wurden nur die Patienten ausgewählt, die diese Mindestanzahl an Anfällen innerhalb von Deutschland gemeldet haben. Außerdem war festzustellen, dass einige Patienten bei der Registrierung das jeweils aktuelle und in der Eingabemaske vorausgewählte Jahr als Geburtsjahr angegeben haben. Hier wurde davon ausgegangen, dass die Patienten ihr Alter nicht mitteilen wollten. Dies wird auch am jeweils ausgewählten Arbeitsmodell sichtbar, das in diesen Fällen nicht dem erwarteten Alter entspricht. Patienten, mit einem daraus resultierenden Alter von fünf Jahren oder darunter, wurden daher von der Stichprobe ausgeschlossen. Um die oben genannte Voraussetzung bzgl. chronischer Migräne prüfen zu können, wurden nur Daten von Patienten verwendet, die Migräneanfälle über einen Zeitraum von mehr als 90 Tagen gemeldet haben.

Zusammenfassend ergeben sich daraus die folgenden Kriterien zur Auswahl der Patienten für die Untersuchung:

- Migräne nach den Kriterien des Kieler Kopfschmerzfragebogens
- mindestens 10 gemeldete Anfälle innerhalb von Deutschland
- Teilnahme am Projekt für mindestens 90 Tage
- Alter größer als fünf Jahre
- keine chronische Migräne

4.4 Untersuchte Variablen

Aus den zu untersuchenden Wetterelementen Lufttemperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftdruck wurden diverse unabhängige Variablen abgeleitet. Wie in Kapitel 3 definiert, werden für jedes Wetterelement jeweils a) die absoluten Differenzen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Tagen d_{x-1} und d_x sowie b) die Tagesschwankung für einen Tag d_x untersucht. Die absolute Differenz zwischen zwei Tagen wird dabei auf Basis der Tagesdurchschnitte

des jeweiligen Wetterwertes der entsprechenden Tage berechnet. Betrachtet werden dabei die absoluten Differenzen, da sich bei einer vorzeichenbehafteten Untersuchung gleichzeitig vorhandene Effekte für positive und negative Wetteränderungen ausgleichen und somit durch die verwendete Systematik nicht feststellbar wären. Tagesschwankungen berechnen sich aus der Differenz des täglichen Maximums und Minimums des jeweiligen Wetterwertes. Auf diese Weise kann der Einfluss starker kurzfristiger Wetteränderungen analysiert werden, die bei alleiniger Konzentration auf die täglichen Werte durch die Bildung des Durchschnitts und der damit verbundenen Glättung nicht mehr sichtbar wären.

Betrachtet wird für alle Variablen immer jeweils der Tag zu Beginn eines Anfalls d_0 sowie die zwei davorliegenden Tage d_{-1} und d_{-2} , sodass sich für jedes Wetterelement sechs unabhängige Variablen herleiten. Für alle drei untersuchten Elemente zusammen ergibt dies in der Summe 18 zu untersuchende Variablen. Bei Überprüfung der Abhängigkeiten zwischen den definierten Variablen wurde jedoch festgestellt, dass in Bezug auf die Tagesschwankungen die Lufttemperatur eine starke Korrelation mit der relativen Luftfeuchtigkeit aufwies. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt über den Untersuchungszeitraum mehr als 0,8 für zwei exemplarisch ausgewählte Wetterstationen im Norden (Hamburg) und Süden (München) Deutschlands (Pearson, 1895). Aufgrund des starken Zusammenhangs wurde die relative Luftfeuchtigkeit bzgl. der Tagesschwankungen nicht weiter betrachtet. Die Anzahl der zu untersuchenden Variablen, dargestellt in Tabelle 4.1, verringert sich dadurch auf 15 und erhöht so die Teststärke, da auf diese Weise insgesamt weniger Tests auf die gleiche Stichprobe ausgeführt werden müssen.

	Lufttemperatur	Luftdruck	rel. Luftfeuchtigkeit
a) Differenz Tagesdurchschnitt	$ T_{avg}(d_{x-1}) - T_{avg}(d_x) $ für $x = \{0, -1, -2\}$	$ p_{avg}(d_{x-1}) - p_{avg}(d_x) $ für $x = \{0, -1, -2\}$	$ H_{avg}(d_{x-1}) - H_{avg}(d_x) $ für $x = \{0, -1, -2\}$
b) Tagesschwankung	$T_{max}(d_x) - T_{min}(d_x)$ für $x = \{0, -1, -2\}$	$p_{max}(d_x) - p_{min}(d_x)$ für $x = \{0, -1, -2\}$	–

Tabelle 4.1: Abgeleitete unabhängige Variablen der Wetterelemente Lufttemperatur, Luftdruck und relative Luftfeuchtigkeit

Des Weiteren werden die Auswirkungen von Wetteränderungen in Subgruppen betrachtet, basierend auf den beiden demografischen Variablen *Geschlecht* – mit den Ausprägungen *männlich* und *weiblich* – sowie dem *Alter* der Patienten – eingeteilt in die Gruppen ≤ 60 Jahre und >60 Jahre. Wie unter Kapitel 3 definiert, ist das Ziel dabei zu beantworten, ob weibliche Patienten oder Patienten höheren Alters ein erhöhtes Risiko für Migräneattacken in Abhängigkeit von Änderungen des Wetters aufweisen.

Für jeden Patienten einzeln wird der Einfluss der unabhängigen Variablen auf die dichotome Variable Migräne (*ja/nein*) untersucht. Insgesamt wird anschließend die Gesamthäufigkeit an Patienten betrachtet, die mindestens für eine der 15 Variablen einen signifikanten Zusammenhang bezüglich ihrer Migräneanfälle aufweisen können.

4.5 Datenaufbereitung

Bevor die Tagebucheinträge der Patienten ausgewertet wurden, waren verschiedene Vorverarbeitungsschritte notwendig. Auch die Wetterdaten konnten nicht direkt verwendet werden und mussten zunächst aufbereitet werden. Die einzelnen Schritte sowie ihre Notwendigkeit werden im Folgenden genauer beschrieben.

Aufbereitung der Migränemeldungen

Da Patienten an der Studie jederzeit hinzukommen oder die Teilnahme beenden können und die Meldungen nicht direkt ärztlich überwacht werden, war vor der weiteren Auswertung eine Bereinigung und Aufbereitung der Daten nötig. Die einzelnen durchgeführten Schritte werden im Folgenden aufgeführt:

- Anonymisierung: Vor der wissenschaftlichen Auswertung wurden die erfassten Daten aus Datenschutzgründen komplett anonymisiert. Es wurden nur die benötigten Informationen aus der Datenbank extrahiert und im CSV-Format für weitere Analysen zur Verfügung gestellt. Dabei wurde auch die E-Mail Adresse der Teilnehmer entfernt, sodass keine Verbindung mehr zu den Patienten hergestellt werden kann.
- Anfalldauer: Die IHS definiert in (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013, Seite 645) die Dauer eines Migräneanfalls mit 4 bis 72 Stunden. Da diese Bedingung bei der Anfallerfassung nicht berücksichtigt wird, können jedoch auch Migräneanfälle mit einer Dauer länger als 72 Stunden gemeldet werden. Basierend auf der Definition ist daher in solchen Fällen meistens davon auszugehen, dass das Ende der Attacke – und damit auch die Dauer – durch die Systematik der Datenerfassung fehlerhaft angegeben wurde. Anfälle eines Patienten, die eine Dauer von 72 Stunden übersteigen, wurden daher auf die durchschnittliche Dauer aller innerhalb der Definition liegenden Anfälle des Patienten gekürzt. Anschließend wurde die korrigierte Endzeit des Anfalls berechnet. Dies ist vor allem wichtig für den folgenden Bereinigungsprozess.

– Anfallfreie Zeit: Durch die verwendete Systematik beim Melden von Anfällen kann es dazu kommen, dass Anfälle für einen Zeitraum gemeldet werden, in dem bereits ein anderer Anfall des gleichen Patienten erfasst wurde. Weiterhin wird durch eine Richtlinie der IHS vorgeschlagen, dass zwei aufeinanderfolgende Einträge in Migränetagebüchern eine kopfschmerzfremde Zeit von mindestens 24 Stunden aufweisen müssen (Tfelt-Hansen et al., 2012, Seite 22). Es können jedoch Fälle auftreten, die diese Bedingung nicht erfüllen. Dies ist z. B. der Fall, wenn Patienten den Schmerz einer Attacke durch Medikamente unterdrücken und davon ausgehen, die Attacke wäre damit beendet. Treten durch Nachlassen der Medikation erneut Schmerzen auf, kann dies fälschlicherweise als neue Migräneattacke gedeutet und dementsprechend gemeldet werden. Dies würde zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen. Die betroffenen Datensätze mussten daher vor der Auswertung entsprechend angepasst werden. Da für die Analyse der Daten im Rahmen dieser Arbeit nur der Beginn einer Attacke – und nicht deren tatsächliche Dauer – von Bedeutung war, wurden alle Anfälle entfernt, die einen vorhergehenden Anfall überschritten bzw. zwischen denen weniger als 24 Stunden lagen. Betrachtet wurden dabei jeweils alle nachfolgenden Anfälle des Patienten, da auch mehrere Überlappungen möglich sind.

Auswahl und Bereinigung der Wetterdaten

Wie unter Abschnitt 4.2.1 beschrieben, wurden bestimmte Anforderungen an die Wetterdaten definiert. Wichtig war dabei, dass die Daten für die verwendeten Wetterstationen als kontinuierliche Zeitreihen vorliegen, d.h. es dürfen im betrachteten Zeitraum keine fehlenden Werte auftreten. Trotz der hohen Qualität der Messdaten des DWD konnte diese Voraussetzung nicht für alle Wetterstationen durchgehend erfüllt werden. Vereinzelt waren die Daten lückenhaft. Fehlen die Wetterwerte nur für einzelne, nicht zusammenhängende Tage, können genaue Näherungswerte für die fehlenden Werte durch Interpolationsverfahren berechnet werden. Eine vom DWD durchgeführte Studie verwendete zur Berechnung einzelner Fehlwerte z. B. eine lineare Interpolation sowie die Daten benachbarter Wetterstationen, wenn es zu größeren Lücken innerhalb der Datensätze kam (Koppe, Bernhard & Stefan, 2013).

Ein ähnliches Verfahren wurde auch zur Aufbereitung der hier verwendeten Wetterdaten definiert. Für einzelne Fehltage werden zur Berechnung des nicht vorhandenen Wertes s_0 die Werte der entsprechenden Station für den Vortag s_{-1} , den Folgetag s_{+1} sowie die Wetterwerte der geografisch nächstgelegenen Wetterstation für die drei Tage n_{-1} , n_0 und n_{+1} berücksichtigt. Voraussetzung ist dabei, dass die Tendenz der Wetteränderung der beiden Stationen in Bezug auf s_{-1} und s_{+1} zu n_{-1} und n_{+1} gleich ist. Anderenfalls wird die Station über-

sprungen und die wiederum nächstgelegene verwendet. Wird innerhalb einer Entfernung von 50 km keine geeignete Wetterstation gefunden, kann der Wert nicht berechnet werden und die Wetterstation wird für die Auswertung ausgeschlossen. Für die Lufttemperatur und den Luftdruck wird der fehlende Wert anschließend durch die Gleichung 4.1 berechnet, für die relative Luftfeuchtigkeit wird die angepasste Gleichung 4.2 mit harmonischer anstatt arithmetischer Mittelung verwendet, da es sich hierbei um relative Werte mit Beschränkung auf den Bereich zwischen 0 % und 100 % handelt.

$$s_0 = n_0 - \frac{n_{-1} + n_{+1}}{2} + \frac{s_{-1} + s_{+1}}{2} \quad (4.1)$$

$$s_0 = n_0 - \frac{2 \cdot n_{-1} \cdot n_{+1}}{n_{-1} + n_{+1}} + \frac{2 \cdot s_{-1} \cdot s_{+1}}{s_{-1} + s_{+1}} \quad (4.2)$$

In seltenen Fällen fehlen die Messwerte jedoch für mehrere aufeinanderfolgende Tage. Die Wetterwerte der Stationen, für die dies zutrifft, können nicht verwendet werden, da eine Interpolation hier zu ungenaue Ergebnisse liefern würde.

Nach der Berechnung von fehlenden Werten und der Filterung von Wetterstationen mit unvollständigen Daten für den jeweiligen Messwert, verbleibt von den insgesamt 496 Wetterstationen jeweils noch die in Tabelle 4.2 dargestellte Anzahl an Stationen. Der relative Anteil an geeigneten Stationen ist zusätzlich jeweils in Prozent angegeben. Weiterhin ist die damit verbundene durchschnittliche sowie maximale Entfernung der Patienten zur nächstgelegenen Wetterstation bezüglich des entsprechenden Wetterwertes angegeben.

Wetterwert	Stationen		Entfernung in km		
	Anzahl	%	ø	SD	Max
Tagesdurchschnitt					
Lufttemperatur	461	92,9	9,6	6,0	40,3
rel. Luftfeuchtigkeit	244	49,2	16,1	10,3	61,5
Luftdruck	99	20,0	24,2	16,0	103,4
Tagesminimum und -maximum					
Lufttemperatur	449	90,5	9,7	6,0	40,3
Luftdruck	155	31,3	18,3	11,7	64,3

Tabelle 4.2: Anzahl und Anteil der Wetterstationen mit vollständigen Daten pro Messwert im Zeitraum vom 01.01.2015 bis 30.09.2017 und die damit verbundenen durchschnittlichen und maximalen Entfernungen zu den Meldeorten der Patienten (ø: Durchschnitt, SD: Standardabweichung, Max: Maximum)

Wie man sehen kann, sind die Messwerte für die Lufttemperatur bei den meisten Stationen vollständig. Hier kommt es selten zu fehlenden Daten, die zu einem Ausschluss der Station

führen. Anders sieht dies für die relative Luftfeuchtigkeit und den Luftdruck aus. Ungefähr die Hälfte der Wetterstationen mussten bezüglich der relativen Luftfeuchtigkeit aufgrund unvollständiger Daten ausgeschlossen werden. Da in Bezug auf den Luftdruck generell weniger Stationen mit Messdaten vorhanden sind, konnten hier nur Daten von weniger als einem Drittel aller Wetterstationen verwendet werden.

Die verbleibende Anzahl an Wetterstationen ist jedoch ausreichend, um für alle Patienten innerhalb der Stichprobe geeignete Wetterdaten mit einer vertretbaren Entfernung zur nächstgelegenen Messstation zuordnen zu können. In den meisten Fällen liegt die Entfernung vom Meldeort bis zur Wetterstation unterhalb von 50 km. Für Messwerte des Luftdrucks liegt die nächste Wetterstation in Einzelfällen in einer Entfernung von bis zu 100 km. Durch den – im Gegensatz zur Lufttemperatur oder der Luftfeuchtigkeit – geringen Einfluss von lokalen Gegebenheiten auf Luftdruckzonen, wird davon ausgegangen, dass sich dies nicht negativ auf die Ergebnisse auswirkt. Des Weiteren ist durch die Betrachtung von Änderungen der Wetterwerte der absolute Luftdruck nicht relevant, eine Korrektur der Werte auf NN, wie unter Abschnitt 2.2.1 beschrieben, ist daher hier nicht notwendig.

4.6 Statistische Auswertung

Für die statistischen Auswertungen kam die Software R in Version 3.4.3 sowie die R-Studio Umgebung in Version 1.0.153 zum Einsatz (R Core Team, 2016). Bei der Analyse der Daten wurde ähnlich vorgegangen, wie bei einer in Berlin mit 100 Patienten durchgeführten Studie zur Untersuchung des Wettereinflusses auf Migräneanfälle (Hoffmann et al., 2015).

Die Untersuchung wurde auf Patientenebene durchgeführt. Zunächst wurde dazu für jeden Patienten der Stichprobe der Teilnahmezeitraum auf Grundlage des ersten und letzten gemeldeten Migräneanfalls bestimmt. Dieser Zeitraum wurde daraufhin für jeden Patienten in Tage mit und ohne Attackenbeginn klassifiziert. Im Gegensatz zu der in Berlin durchgeführten Studie – Hoffmann et al. (2015) klassifizierten den kompletten Zeitraum über die gesamte Dauer eines Anfalls als Folge von Migräneereignissen – wurde die Dauer des Anfalls dabei nicht berücksichtigt. Dieses, auf den Beginn einer Attacke bezogene, Vorgehen erschien geeigneter für die Untersuchung des Zusammenhangs von Wetteränderungen als mögliche Attackenauslöser.

Nach der Klassifizierung wurden die entsprechenden Wetterdaten zugeordnet. Dazu musste zunächst der Hauptaufenthaltsort für jeden Patienten bestimmt werden. Dies geschah unter der Annahme, dass sich der Patient hauptsächlich an dem Ort aufhielt, von dem er

am häufigsten Migräneanfälle gemeldet hat. Dies war notwendig, um auch Wetterdaten für migränefreie Tage zuordnen zu können, sodass kontinuierliche Daten über den kompletten Teilnahmezeitraum zur Verfügung standen, um mögliche Unterschiede bzgl. der Wetteränderungen für die beiden Klassen feststellen zu können. Für jedes Wetterelement wurde so, basierend auf dem Hauptaufenthaltort, die nächstgelegene Wetterstation ausgewählt und deren Daten dem Patienten zugeordnet. Anschließend wurden für alle Tage und pro Wetterelement a) die absoluten Differenzen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Tagen sowie b) die Tagesschwankungen berechnet. Wie in Kapitel 4.4 bereits beschrieben, berechnen sich letztere aus der Differenz zwischen Tagesminimum und -maximum des jeweiligen Wetterwertes. Betrachtet wurde dabei jeweils der Tag des Anfalls sowie die zwei davorliegenden Tage, wie dies am Beispiel der Lufttemperaturdifferenz zwischen zwei Tagen in Tabelle 4.3 dargestellt ist.

Datum	Migräne	$ T_{avg}(d_{-1}) - T_{avg}(d_0) $	$ T_{avg}(d_{-2}) - T_{avg}(d_{-1}) $	$ T_{avg}(d_{-3}) - T_{avg}(d_{-2}) $
...
2017-12-01	nein	2	3	5
2017-12-02	ja	7	2	3
2017-12-03	nein	2	7	2
2017-12-04	nein	3	2	7
2017-12-05	ja	6	3	2
...

Tabelle 4.3: Exemplarisch aufbereitete Daten für einen Patienten am Beispiel der Lufttemperaturdifferenz [$^{\circ}\text{C}$] zwischen zwei aufeinanderfolgenden Tagen

Zunächst war vorgesehen, für jeden Patienten und pro Wettervariable einen Student's t-Test durchzuführen (Student, 1908). Dazu wurden zunächst die nötigen Voraussetzungen überprüft. Eine Verifizierung auf Normalverteilung erfolgte durch den Shapiro-Wilk-Test (Shapiro & Wilk, 1965). Die Verteilung der Varianzen der Stichproben wurde mit dem Levene-Test überprüft (Levene, 1960). Dabei zeigte sich, dass für die Stichproben der einzelnen Patienten die für den t-Test geforderte Homoskedastizität vorliegt, die Wetterwerte aber – vor allem durch die Entscheidung, absolute Änderungen zu betrachten – nicht immer einer Normalverteilung folgen und der t-Test somit für eine Analyse der Wetterdaten nicht geeignet war. Daher wurde stattdessen der Mann-Whitney-U-Test mit einem Signifikanzniveau von 5 % zum Vergleich der Verteilungen verwendet (Mann & Whitney, 1947). Dabei wird als Nullhypothese $H_0: F_{Migräne}(x) = F_{keine\ Migräne}(x)$ geprüft, ob die Verteilung der Wetterwerte an bzw. vor Migränetagen und die Verteilung an Tagen ohne Migräne gleich sind. Die Alternativhypothese H_1 sagt demnach aus, dass es einen Unterschied gibt und somit ein Zusammenhang zwischen der jeweiligen Wetteränderung und den Migräneanfällen des Patienten vorhanden ist.

Da auf diese Weise jedoch für jeden Patienten 15 Tests durchgeführt wurden und sich die Wahrscheinlichkeit dementsprechend erhöhte, durch Kumulierung des Alphafehlers zufällig einen signifikanten Test zu erhalten, war eine Korrektur für multiples Testen notwendig. Durch die hohe Anzahl der durchzuführenden Tests konnte eine Korrektur über alle p-Werte durch den damit verbundenen hohen Verlust der Teststärke nicht durchgeführt werden. Stattdessen wurde die Bonferroni-Holm Methode auf Patientenebene angewendet, um die Family-Wise Error Rate (FWR) zu kontrollieren (Holm, 1979). Dabei wurden alle p-Werte der Einzeltests pro Patient vom kleinsten zum größten Wert sortiert. Für jeden Rang i wurde anschließend ein neues lokales α von Rang 1 bis k nach der Gleichung $\alpha_i = \frac{0,05}{k-i+1}$ berechnet. Die tatsächlichen p-Werte wurden anschließend der Reihe nach von 1 bis k mit den neu berechneten lokalen α_i verglichen. Sobald der erste p-Wert größer war, als das entsprechende berechnete α_i , wurde abgebrochen. Alle p-Werte, die dabei kleiner als das berechnete α_i waren, haben die Nullhypothese H_0 zurückgewiesen. Das würde in diesem Fall bedeuten, dass der damit getestete Wetterwert für den entsprechenden Patienten einen signifikanten Unterschied bzgl. Migränetagen im Vergleich zu anfallfreien Tagen aufweist.

Zunächst wurde betrachtet, wie häufig signifikante Ergebnisse für die einzelnen Variablen aufgetreten sind. Da die Korrektur für multiples Testen nur auf Patientenebene durchgeführt wurde, wird hier mit einem Anteil fälschlicherweise abgewiesener Nullhypothesen gerechnet. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese für einen Test in Bezug auf eine Variable fälschlicherweise abgelehnt wurde, liegt näherungsweise bei $0,05 \cdot 15^{-1}$ bzw. 0,33 %.

Anschließend wurde bestimmt, für wie viele Patienten mindestens für eine der untersuchten Variablen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte und wie hoch für diesen Fall der Erwartungswert bei einer zufälligen Verteilung ist. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einer zufälligen Verteilung der p-Werte für einen Patienten – unter Berücksichtigung der Bonferroni-Holm Korrektur – für mindestens eine Wettervariable ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,05 \cdot 15^{-1}$) festgestellt werden kann, folgt der Binomialverteilung und berechnet sich deshalb nach der Formel 4.3. Für diesen Fall beträgt die Wahrscheinlichkeit daher 4,77 %.

$$\binom{15}{1} \cdot \left(\frac{0,05}{15}\right)^1 \cdot \left(1 - \frac{0,05}{15}\right)^{14} \approx 0,0477 \quad (4.3)$$

Eine Häufigkeit über 4,77 % sagt dementsprechend aus, dass mehr Patienten als erwartet einen Zusammenhang zeigen und daher nicht mehr von einer zufälligen Verteilung ausgegangen werden kann. Des Weiteren wurden noch die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten

von genau zwei⁴ oder drei⁵ signifikanten Tests für einen Patienten bestimmt, siehe die Gleichungen 4.4 und 4.5. Auch hier zeigen Häufigkeiten über 0,127 % für zwei und $2,425 \cdot 10^{-8}$ % für drei Wettervariablen einen vorhandenen Zusammenhang.

$$\binom{15}{2} \cdot \left(\frac{0,05}{14}\right)^2 \cdot \left(1 - \frac{0,05}{14}\right)^{13} \cdot \left(\binom{2}{2} \cdot \left(\frac{14}{15}\right)^2 \cdot \left(\frac{1}{15}\right)^0 + \binom{1}{1} \cdot \left(\frac{14}{15}\right)^1 \cdot \left(\frac{1}{15}\right)^1 \right) \approx 0,00127 \quad (4.4)$$

$$\binom{15}{3} \cdot \left(\frac{0,05}{13}\right)^3 \cdot \left(1 - \frac{0,05}{13}\right)^{12} \cdot \left(\binom{3}{3} \cdot \left(\frac{13}{14}\right)^3 \cdot \left(\frac{1}{14}\right)^0 + \binom{3}{2} \cdot \left(\frac{13}{14}\right)^2 \cdot \left(\frac{1}{14}\right)^1 \right) \cdot \left(\binom{2}{2} \cdot \left(\frac{14}{15}\right)^2 \cdot \left(\frac{1}{15}\right)^0 + \binom{1}{1} \cdot \left(\frac{14}{15}\right)^1 \cdot \left(\frac{1}{15}\right)^1 \right) \approx 2,425 \cdot 10^{-10} \quad (4.5)$$

Zur Überprüfung, ob sich Wetteränderungen signifikant unterschiedlich auf das Geschlecht oder Alter auswirken, wurde anschließend der Chi-Quadrat-Test verwendet (Pearson, 1900). Unterschiede in der Altersverteilung zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmern wurden mittels Student's t-Test untersucht.

⁴ Voraussetzung ist dabei ein p-Wert mit $p < 0,05 \cdot 14^{-1}$ sowie mindestens ein p-Wert mit $p < 0,05 \cdot 15^{-1}$.

⁵ Vorausgesetzt wird hier ein p-Wert mit $p < 0,05 \cdot 13^{-1}$, mindestens zwei mit $p < 0,05 \cdot 14^{-1}$ sowie ein p-Wert davon mit $p < 0,05 \cdot 15^{-1}$.

5 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Untersuchung dargestellt. Dazu wird zunächst ein Überblick über die erfassten Daten gegeben. Anschließend werden die Ergebnisse bezüglich der Wettervariablen sowie der demografischen Variablen vorgestellt.

5.1 Beschreibung der erhobenen Daten

Wie unter Kapitel 4.3 bereits beschrieben, wurden die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Daten mit Hilfe des Projektes „Migräne Radar“ erhoben. Ausgewählt wurde dafür ein Subset, das den in Kapitel 4.3 definierten Voraussetzungen entspricht. Im Anschluss wird ein Überblick über die dabei ausgewählten Patienten und Migräneanfälle gegeben.

5.1.1 Studienteilnehmer

Tabelle 5.1 zeigt die Anzahl der für die Studie berücksichtigten Teilnehmer. Aus den insgesamt 6217 registrierten Teilnehmern wurden 786 Patienten, die alle unter Kapitel 4.3 definierten Anforderungen erfüllen und somit u.a. mindestens zehn Anfälle innerhalb von Deutschland gemeldet haben, als Stichprobe für die Studie ausgewählt. Mit 632 (80,4 %) Patientinnen sind überwiegend Daten von weiblichen Teilnehmern in der Stichprobe enthalten. Die Anzahl der Männer, deren Daten für die Studie verwendet wurden, liegt hingegen bei nur 154 (19,6 %) Teilnehmern. Interessant ist dabei, dass Frauen innerhalb der Studie, mit einem Verhältnis von etwa 4:1, deutlich stärker vertreten sind, als dies durch die Geschlechterverteilung der Erkrankung innerhalb der Allgemeinbevölkerung zu erwarten ist. Wie in Kapitel 2.1.2 beschrieben, liegt das Verhältnis hier nur bei etwa 2:1 (Stovner et al., 2007). Durch das Projekt „Migräne Radar“ werden also deutlich mehr Frauen als Männer angesprochen.

Ebenfalls in Tabelle 5.1 dargestellt, ist der Anteil der Patienten, die unter einer Aura leiden. Hier liegt das Verhältnis bei 1:1. Das bedeutet, dass etwa gleich viele Patienten an der Studie

beteiligt sind, deren Migräneanfälle durch eine Aura begleitet werden, wie Patienten ohne Aurasymptome. In der Allgemeinbevölkerung ist die Migräne ohne Aura, wie in Kapitel 2.1.1 beschrieben, mit einem Verhältnis von ca. 2:1 stärker vertreten (Russell et al., 1995; Sakai & Igarashi, 1997; Lipton et al., 2001).

Abbildung 5.1(a) zeigt die geografische Verteilung¹ der Patienten, deren Daten für die Studie berücksichtigt wurden. Wie man sehen kann, sind diese über ganz Deutschland verteilt. Durch die generell höhere Bevölkerungsdichte in bestimmten Regionen treten jedoch in Großstädten und Ballungsgebieten erwartungsgemäß stärkere Häufungen auf, wie man am Beispiel von Berlin oder München gut erkennen kann. Größere Ansammlungen in Bayern und dem Ballungsraum um Frankfurt am Main sind auf erhöhte Medienwirksamkeit des Projektes in Bayern und Werbemaßnahmen für das Projekt durch die Migräne und Kopfschmerzambulanz in Königstein zurückzuführen.

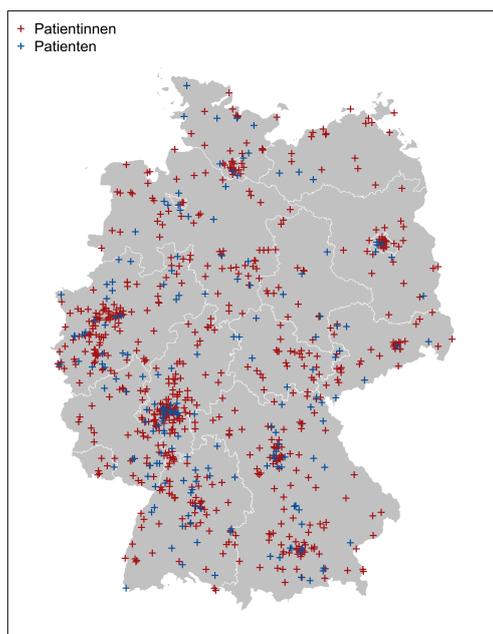
Patienten	Gesamt		Weiblich		Männlich	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Insgesamt	786		632		154	
nach Aura						
ohne Aura	405	51,5	322	50,9	83	53,9
mit Aura	381	48,5	310	49,1	71	46,1
nach Alter						
Minimum	11		11		13	
Maximum	79		79		73	
Mittelwert	43,0		41,9		47,5	
SD	12,7		12,7		11,2	
≤ 60	724	92,1	591	93,5	133	86,4
> 60	62	7,9	41	6,5	21	13,6
nach Arbeitsmodell						
Vollzeit	445	56,6	326	51,6	119	77,3
Teilzeit	189	24,0	176	27,8	13	8,4
Schüler/Student	62	7,9	56	8,9	6	3,9
Rentner	30	3,8	23	3,6	7	4,5
nicht berufstätig	60	7,6	51	8,1	9	5,8
nach Schichtarbeit						
ja	79	10,1	51	9,7	18	11,7
nein	707	89,9	571	90,3	136	88,3

Tabelle 5.1: Anzahl der ausgewählten Patienten

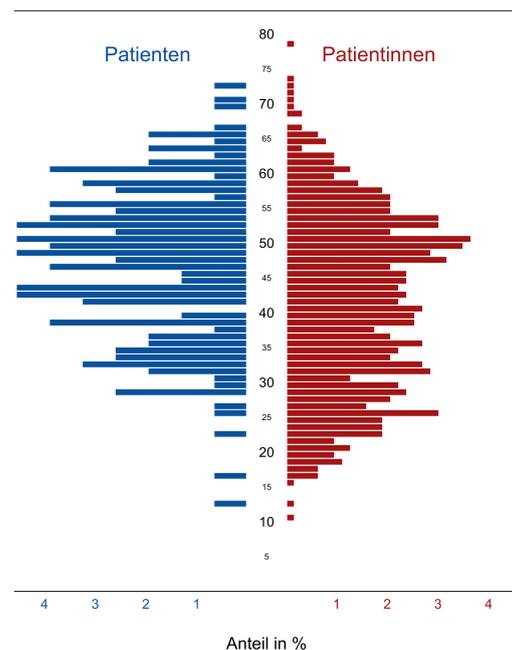
Das Alter der Teilnehmer lag zum Zeitpunkt der Untersuchung im Durchschnitt bei 43,0 Jahren und bewegte sich im Bereich von 11 bis 79 Jahren. Weibliche Teilnehmer waren im Durchschnitt $41,9 \pm 12,9$ Jahre alt. Der Anteil der männlichen Patienten war mit durchschnitt-

¹ Die geografische Zuordnung basiert auf dem im Profil hinterlegten Wohnort.

lich $47,5 \pm 11,2$ Jahren deutlich älter. Der Altersunterschied wurde mit dem Student's t-Test überprüft und ist signifikant ($p < 0,001$). Die unterschiedliche Altersverteilung zeigt sich auch beim Vergleich der Altersgruppen von Patienten kleiner oder gleich sechzig Jahre mit dem Anteil der über sechzigjährigen, wie ebenfalls in Tabelle 5.1 dargestellt. Insgesamt beträgt der Anteil an Datensätze für Teilnehmer mit einem Alter über sechzig Jahren etwa 8 %. In der Gruppe der männlichen Patienten ist der Anteil der über sechzigjährigen hingegen deutlich höher und beträgt 13,6 %. Bei den weiblichen Teilnehmern ist der entsprechende Anteil älterer Patienten mit 6,5 % nur etwa halb so groß. Die Unterschiede kann man auch sehr deutlich in der in Abbildung 5.1(b) dargestellten Altersverteilung nach Geschlechtern erkennen. Dabei bezieht sich der prozentuale Anteil der einzelnen Altersstufen jeweils auf die Gesamtzahl der Patientinnen bzw. Patienten. Wie man hier sieht, liegt vor allem bei männlichen Betroffenen ein Defizit der Teilnehmerzahlen im Bereich unter dreißig Jahren vor. Durch den insgesamt relativ geringen Männeranteil ist die Verteilung generell weniger gleichmäßig als die der Patientinnen.



(a) Geografische Verteilung



(b) Altersverteilung in Prozent nach Geschlecht

Abbildung 5.1: Verteilungen zu den ausgewählten Teilnehmern

In Tabelle 5.1 ist auch die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Arbeitsmodelle dargestellt. Über 80 % der Teilnehmer der Studie gehen demnach einer regelmäßigen Beschäftigung nach. Mit 56,6 % üben die meisten Patienten einen Vollzeitberuf aus. Zwischen den Geschlechtern zeigen sich hier jedoch größere Unterschiede. So arbeiten 77,3 % der männlichen Teilnehmer in einer vollzeitbeschäftigten Anstellung, bei den weiblichen Teilnehmern

sind es nur etwas mehr als die Hälfte (51,6 %). Dafür ist hier ein viel größerer Anteil in Teilzeit beschäftigt (27,8 %), bei den Männern sind es nur 8,4 %. Etwa 10 % der Teilnehmer arbeiten im Schichtsystem. Zwischen den Geschlechtern gibt es dabei keinen großen Unterschied. Die Verteilung des Alters spiegelt sich auch in den ausgeübten Beschäftigungsmodellen wider, denn es sind vergleichsweise wenige Rentner (3,8 %) sowie Schüler / Studenten (7,9 %) an der Studie beteiligt. Teilnehmer, die für sich selbst angaben, nicht berufstätig zu sein, sind mit 7,6 % innerhalb der Stichprobe vertreten.

5.1.2 Teilnahmezeitraum

Da sich am Projekt jederzeit neue Patienten registrieren können oder aber auch die Teilnahme beenden können, unterscheidet sich der Teilnahmezeitraum für jeden Patienten. Wie unter Kapitel 4.3 beschrieben, wird dabei zunächst eine Teilnahme am Projekt von mindestens 90 Tagen gefordert. So gibt es neben Patienten, die mit 998 Tagen fast die komplette Projektlaufzeit ihre Anfälle gemeldet haben, auch einige, die mit 92 Tagen nur über eine kurze Zeit ihre Migräneanfälle erfasst haben. Durchschnittlich nahmen die ausgewählten Patienten mit $394,7 \pm 225,2$ Tagen etwas mehr als ein Jahr am Projekt teil und meldeten dabei ihre Migräneanfälle.

Abbildung 5.2 zeigt die zeitliche Entwicklung der gleichzeitig aktiv am Projekt beteiligten Teilnehmer innerhalb des Untersuchungszeitraums vom 01. Januar 2015 bis zum 30. September 2017. Da der Teilnahmezeitraum eines Patienten durch den jeweils ersten und letzten gemeldeten Migräneanfall bestimmt wird, fällt die Kurve gegen Ende des Untersuchungszeitraums ab. Dies bedeutet jedoch nicht zwingend, dass die entsprechenden Patienten die Teilnahme beendet haben, sondern nur, dass sie innerhalb dieser Zeit keinen Anfall mehr gemeldet haben. Der schwache Anstieg zu Beginn des Untersuchungszeitraums ist darauf zurückzuführen, dass Patienten erst ab Juni 2015 aktiv am Projekt teilnehmen konnten und somit erst ab diesem Zeitpunkt Ihre Migräneanfälle meldeten. Ein Teil der Teilnehmer nutzte jedoch die Möglichkeit, Daten aus bereits vorhandenen Migränetagebüchern rückwirkend zu übertragen, sodass für die entsprechenden Patienten bereits Daten für Anfang 2015 vorhanden waren. Im Durchschnitt waren über den Untersuchungszeitraum $310,1 \pm 149,4$ Teilnehmer der Stichprobe aktiv am Projekt beteiligt. Maximal nahmen 477 Patienten gleichzeitig am Projekt teil.

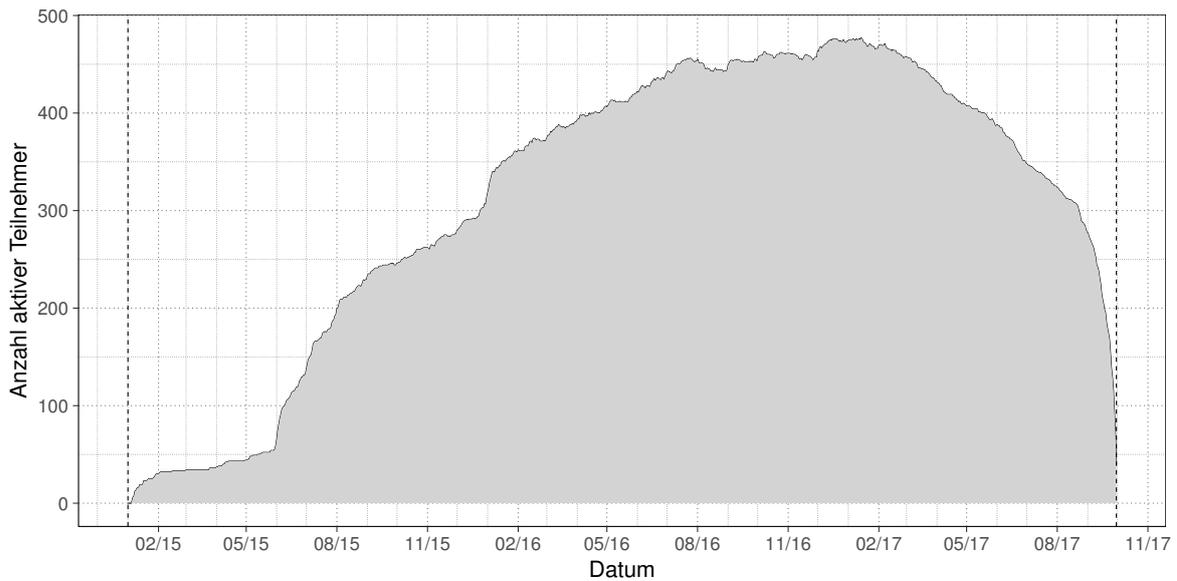


Abbildung 5.2: Anzahl der gleichzeitig aktiven Teilnehmer verteilt über den kompletten Zeitraum der Datenerfassung

5.1.3 Erfasste Migräneanfälle

Tabelle 5.2 zeigt die Menge der durch die Studienteilnehmer erfassten Migräneanfälle sowie die Häufigkeiten der zusätzlich zu jedem Anfall erfassten Informationen. Die Patienten meldeten zusammen insgesamt 34 188 Migräneattacken, dabei lag die Anzahl der pro Patient gemeldeten Anfälle zwischen 10 und 362. Die Verteilung der Anzahl der gemeldeten Migräneanfälle pro Patient ist in Abbildung 5.3(d) dargestellt. Im Mittel (Median) meldeten die Patienten 27 Anfälle. Unteres und oberes Quartil lagen dabei bei $Q_{0,25} = 16$ sowie $Q_{0,75} = 51$. Männer meldeten im Mittel, mit einem Median von 28 ($Q_{0,25} = 16$, $Q_{0,75} = 67,5$), mehr Anfälle als Frauen. Hier lag der Median bei 27 ($Q_{0,25} = 16$, $Q_{0,75} = 50$). Verbunden waren die Anfälle dabei meist mit Begleitsymptomen wie einem erhöhten Rückzugs- und Ruhebedürfnis, Licht- und Lärmempfindlichkeit sowie Übelkeit.

Die meisten Migräneanfälle wurden innerhalb der Stichprobe jeweils am Mittwoch gemeldet, wie in Abbildung 5.3(a) zu sehen ist. Dies kann eine mögliche Erklärung dafür sein, weshalb es donnerstags gehäuft zu Patientenbesuchen bei spezialisierten Ärzten kommt (Kropp, Müller, Barchmann, Straube & Studiengruppe, 2011). Die Autoren vermuteten, dass ein vermehrtes Auftreten von Migräneanfällen am Tag davor dafür verantwortlich sein kann. An Montagen wurden hingegen die wenigsten Anfälle gemeldet. Der Einfluss des Wochentags auf die Wahrscheinlichkeit, einen Migräneanfall zu erleiden, wurde – ebenfalls basierend auf den Daten des Projektes „Migräne Radar“ – detailliert und patientenbasiert in einer getrennten Studie untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Migräneanfälle bei etwa einem Viertel der Patienten ungleich, aber meist nicht zufällig, über die Woche verteilt

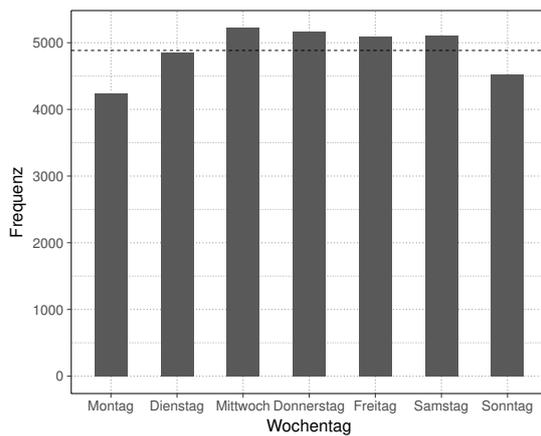
5 Ergebnisse

Migräneanfälle	Gesamt		Weiblich		Männlich	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Insgesamt	34 188		26 287		7 901	
Anfälle pro Patient						
Minimum	10		10		10	
Maximum	362		312		362	
Mittelwert	43,5		41,6		51,3	
SD	44,3		40,7		56,58	
Angabe des Schmerzortes						
keine Angabe	50	0,1	46	0,2	4	0,1
links	12 113	35,4	9 605	36,5	2 508	31,7
rechts	12 041	35,2	9 334	35,5	2 707	34,4
beidseitig	9 984	29,2	7 302	27,8	2 682	33,9
Angabe der Schmerzart						
keine Angabe	46	0,1	41	0,2	5	0,1
pulsierend/pochend/klopfend	13 607	39,8	10 599	40,3	3 008	38,1
dumpf/drückend	14 131	41,3	10 643	40,5	3 488	44,1
stechend	5 648	16,5	4 319	16,4	1 329	16,8
Sonstiges	756	2,2	685	2,6	71	0,9
Angabe des Schmerzbeginns						
keine Angabe	47	0,1	42	0,2	5	0,1
am Kopf	18 535	54,2	13 592	51,7	4 943	62,6
um das Auge	7 967	23,3	6 586	25,1	1 381	17,5
im Nacken	6 994	20,5	5 485	20,9	1 509	19,1
Sonstiges	645	1,9	582	2,2	63	0,8
Angabe zu Symptomen (Mehrfachnennungen möglich)						
Übelkeit	13 565	39,7	10 914	41,5	2 651	33,6
Erbrechen	1 392	4,1	1 076	4,1	316	4,0
Lichtempfindlichkeit	15 304	44,8	12 367	47,0	2 937	37,2
Lärmempfindlichkeit	14 522	42,5	11 577	44,0	2 945	37,3
Geruchsempfindlichkeit	8 403	24,6	7 055	26,8	1 348	17,1
Rückzugs-/Ruhebedürfnis	16 817	49,2	13 575	51,6	3 242	41,0
Bewegungsdrang	737	2,2	488	1,9	249	3,2
Schwindel	6 204	18,1	4 965	18,9	1 239	15,7
Sonstiges	2 847	8,3	2 289	8,7	558	7,1
Behinderung von Aktivitäten						
ja	21 535	63,0	16 831	64,0	4 704	59,5
nein	12 653	37,0	9 456	36,0	3 197	40,5
Angabe von Arbeitsausfall						
kein Ausfall	29 296	85,7	22 533	85,7	6 763	85,6
1 Tag	3 411	10,0	2 553	9,7	858	10,9
2 Tage	518	1,5	422	1,6	96	1,2
3 Tage oder mehr	963	2,8	779	3,0	184	2,3

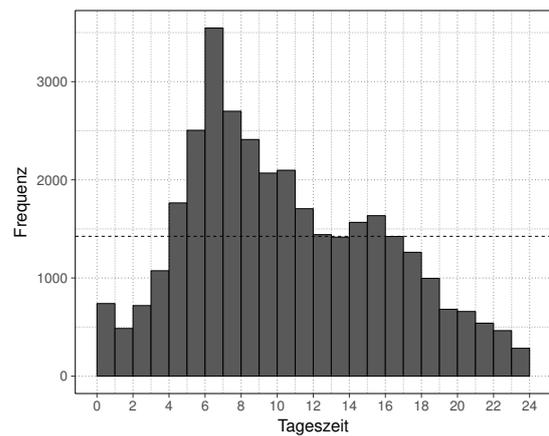
Tabelle 5.2: Anzahl der durch die Studienteilnehmer erfassten Migräneanfälle

sind. Die Verteilungen folgten dabei verschiedenen Mustern. Ein für alle betroffenen Patienten universell gültiges Muster, wie die häufig diskutierte Wochenendmigräne (Morrison, 1990; Alstadhaug, Salvesen & Bekkelund, 2007), konnte jedoch nicht gefunden werden. Vielmehr treten verschiedene individuelle Muster auf. Die Ergebnisse sind zur Veröffentlichung vorgesehen.

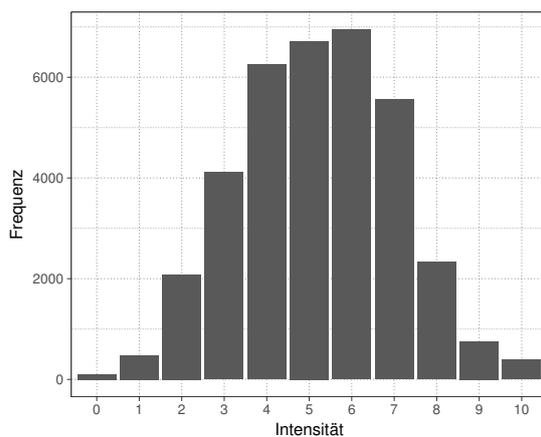
Betrachtet man die Verteilung der gemeldeten Migräneanfälle über den Tag, wie in Abbildung 5.3(b) dargestellt, wird ersichtlich, dass innerhalb der erfassten Daten die Migräneanfälle meist am Morgen zwischen 6:00 Uhr und 7:00 Uhr begannen. In der Nacht, zwischen 23:00 Uhr und 24:00 Uhr, wurden hingegen die wenigsten Anfälle gemeldet. Ein Teil der ungewöhnlich häufigen Meldungen um Mitternacht, zwischen 0:00 Uhr und 1:00 Uhr, könnten dahingehend begründet sein, dass Patienten diese Zeit angeben, wenn sie morgens schon mit einer Migräne aus dem Schlaf erwachen und somit kein genauer Beginn der Attacke mehr feststellbar ist.



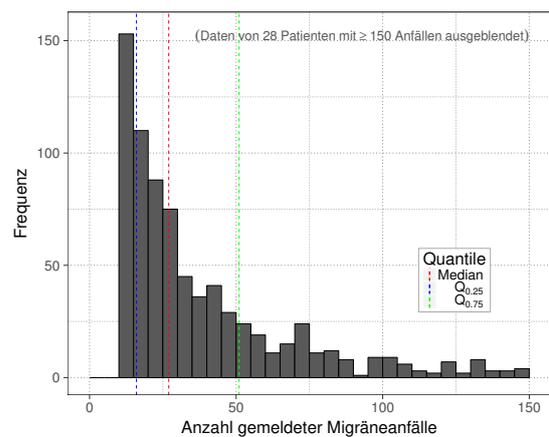
(a) Wochentage



(b) Tageszeit



(c) Schmerzintensität



(d) Anfallfrequenz

Abbildung 5.3: Verteilungen zu den gemeldeten Migräneanfällen

Wie unter Kapitel 4.2.1 beschrieben, erfassten die Patienten für jeden Migräneanfall die Schmerzintensität auf einer numerischen Skala zwischen 0 und 10. Abbildung 5.3(c) zeigt die Verteilung der Schmerzstärke für die in der Stichprobe berücksichtigten Migräneanfälle. Wie man sehen kann, wird den Migräneanfällen durch die Patienten am häufigsten die Intensität 6 zugeordnet. Der Mittelwert (Median) liegt bei einem Wert von 5. Dabei werden die Patienten in etwa zwei Drittel aller Migräneanfälle durch die damit verbundenen Symptome in ihren täglichen Aktivitäten behindert – bei ca. 15 % der Anfälle waren die Patienten sogar so stark beeinträchtigt, dass sie ihren beruflichen Beschäftigungen mindestens einen oder mehreren Tagen nicht nachgehen konnten.

5.2 Wettervariablen

Wie unter Kapitel 4.4 beschrieben, wurden für jeden Patienten 15 verschiedene wetterbezogene Variablen untersucht. Es wurde getestet, ob Unterschiede in den Verteilungen der 15 Variablen für Tage mit $[F_{Migräne}(x)]$ und ohne $[F_{keine Migräne}(x)]$ Migränebeginn vorhanden sind. Dazu wurde, wie zuvor in Kapitel 4.6 erläutert, der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für jede Variable wurde hier ein p-Wert bestimmt, der den Zusammenhang der beiden Verteilungen beschreibt. Für das festgesetzte Signifikanzniveau von 5 % konnte die Nullhypothese $H_0: F_{Migräne}(x) = F_{keine Migräne}(x)$ für Ergebnisse mit einem p-Wert unter 0,05 abgelehnt werden. In diesem Fall wird von einem signifikanten Unterschied der beiden Verteilungen ausgegangen, was infolgedessen auf einen Zusammenhang zwischen dem entsprechenden Wetterwert und den Migräneanfällen des Patienten schließt. Insgesamt wurden 11 790 Tests auf die Daten der 786 Patienten durchgeführt.

Abbildung 5.4 zeigt die Verteilung der p-Werte aller durchgeführten Tests als Histogramm mit einer Binbreite von 0,01. Wäre kein Zusammenhang vorhanden, würde dies in einer Gleichverteilung der p-Werte, dargestellt durch die horizontale gestrichelte Linie, resultieren.

Wie man der Abbildung jedoch entnehmen kann, ist die Verteilung leicht in Richtung kleinerer p-Werte verschoben. Damit treten mehr Ergebnisse mit einem p-Wert unter 0,05 auf, als bei einer Gleichverteilung zu erwarten wären. Das bedeutet folglich, dass innerhalb der durchgeführten Tests eine höhere Anzahl signifikanter Unterscheidungen in den Verteilungen zwischen Migränetagen und Tagen ohne Migräne festgestellt werden konnten als angenommen. Die Verteilung zeigt daher, dass ein Zusammenhang zwischen Wetteränderungen und Migräneanfällen existiert. Der Effekt ist jedoch klein und trifft nicht allgemeingültig für alle Patienten zu. Vielmehr deutet dies darauf hin, dass nur einzelne Patienten empfindlich auf Änderungen der untersuchten Wetterelemente bzgl. ihrer Migräneanfälle reagieren.

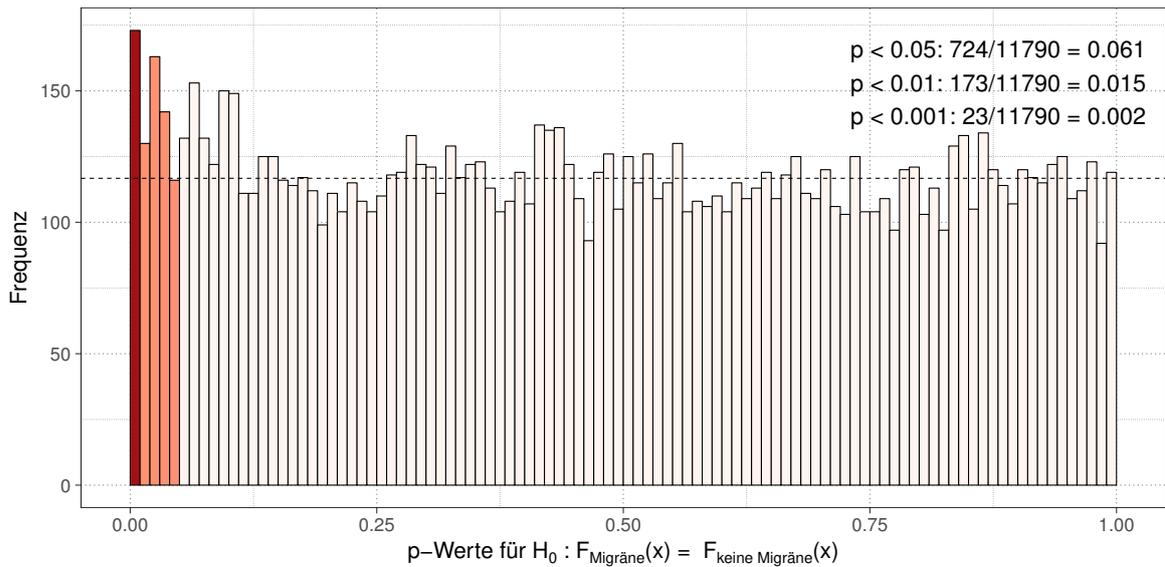


Abbildung 5.4: Verteilung der p-Werte aller durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests auf die Stichprobe

Nach Durchführung der Korrektur für multiple Tests, wie unter Kapitel 4.6 beschrieben, verbleiben 80 Testergebnisse mit einer signifikanten Unterscheidung der beiden Verteilungen. Abbildung 5.5 zeigt die Ergebnisse sortiert nach den einzelnen Wettervariablen.

Dabei sieht man sehr deutlich, dass signifikante Unterschiede der Verteilungen am häufigsten für Tagesschwankungen der Lufttemperatur auftreten. Da die Ergebnisse allerdings auf einer patientenweisen Anwendung der Bonferroni-Holm Methode beruhen, werden hier, wie unter Kapitel 4.6 beschrieben, für jede der getesteten Variablen – bei jeweils 786 durchgeführten Tests – bereits etwa drei Ergebnisse (0,33 %) mit fälschlicherweise abgelehnter Nullhypothese erwartet. Im Folgenden werden die Ergebnisse daher bezüglich der definierten Variablen noch genauer betrachtet. Anschließend wird dargestellt, wie sich die Ergebnisse auf einzelne Patienten verteilen.

5.2.1 Absolute Differenz zwischen zwei Tagen

Untersucht wurden zunächst die absoluten Änderungen der Wetterelemente zwischen zwei aufeinanderfolgenden Tagen, wie in Kapitel 4.4 definiert. Die Ergebnisse der dabei durchgeführten Tests sind in Tabelle 5.3 dargestellt. Zu sehen sind hier jeweils die aufgetretenen Anzahlen an signifikanten Testergebnissen pro untersuchter wetterbezogener Variable. Die p-Werte geben dabei an, mit welcher Wahrscheinlichkeit signifikante Tests in der Höhe der erfassten Anzahl oder mehr erwartet werden können, wenn kein Zusammenhang vorhanden wäre und die Ergebnisse dementsprechend einer Gleichverteilung folgen würden. Bei

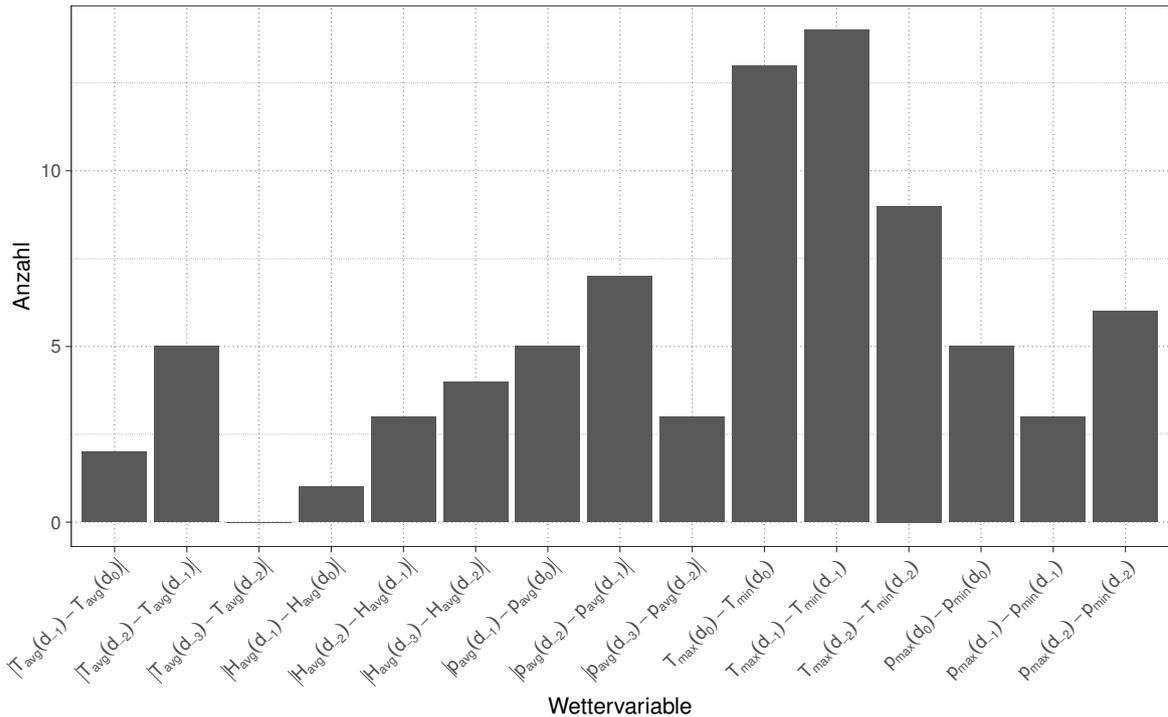


Abbildung 5.5: Verteilung aller Tests der 15 Wettervariablen mit signifikanter Unterscheidung der Verteilungen nach der Korrektur für multiples Testen

einem p-Wert unter 0,05 kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse nicht durch eine zufällige Verteilung erreicht wurden, sondern ein Zusammenhang in Bezug auf die entsprechende Variable als Auslöser von Migräneanfällen vorhanden ist.

Wettervariable	Anzahl (N)	p-Wert
$ T_{avg}(d_{-1}) - T_{avg}(d_0) $	2	0,49
$ T_{avg}(d_{-2}) - T_{avg}(d_{-1}) $	5	0,05
$ T_{avg}(d_{-3}) - T_{avg}(d_{-2}) $	0	0,93
$ H_{avg}(d_{-1}) - H_{avg}(d_0) $	1	0,74
$ H_{avg}(d_{-2}) - H_{avg}(d_{-1}) $	3	0,27
$ H_{avg}(d_{-3}) - H_{avg}(d_{-2}) $	4	0,13
$ p_{avg}(d_{-1}) - p_{avg}(d_0) $	5	0,05
$ p_{avg}(d_{-2}) - p_{avg}(d_{-1}) $	7	0,005**
$ p_{avg}(d_{-3}) - p_{avg}(d_{-2}) $	3	0,27

Tabelle 5.3: Anzahl signifikanter Unterscheidungen pro getesteter Variable in Bezug auf absolute Wetteränderungen zwischen zwei Tagen nach der Korrektur für multiples Testen (** $p < 0,01$)

Wie man der Tabelle entnehmen kann, werden für absolute Wetteränderungen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Tagen die erwarteten Ergebnisse in Bezug auf Änderungen des Luftdrucks zwischen dem Tag d_{-2} und d_{-1} übertroffen. Das bedeutet, dass für Migräneanfälle einiger Patienten ein Zusammenhang mit Luftdruckveränderungen zwischen den

zwei Tagen vor dem eigentlichen Anfall besteht. Obwohl auch für weitere hier untersuchte Variablen Tests mit signifikanten Ergebnissen festgestellt werden konnten, lag die Gesamtanzahl jedoch jeweils nicht signifikant über der erwarteten Häufigkeit pro Variable, sodass ein eindeutiger Nachweis weiterer Korrelationen nicht möglich war.

5.2.2 Tagesschwankungen

Anschließend wurden die definierten Wetterelemente in Bezug auf Änderungen innerhalb eines Tages genauer betrachtet. Tabelle 5.4 zeigt die Anzahl der Testergebnisse, die sich hier für jede der untersuchten Variablen ergaben. Wie unter Kapitel 4.4 beschrieben, wurde dabei die tägliche Spannweite eines Wetterwertes für die zwei Tage vor sowie am Tag des Anfallbeginns selbst untersucht. Wie schon im vorherigen Abschnitt, gibt der p-Wert auch hier die Wahrscheinlichkeit an, N oder mehr signifikante Tests bei einer Gleichverteilung der Ergebnisse zu erhalten, sodass Werte unter 0,05 auf eine nicht zufällige Verteilung schließen lassen.

Wettervariable	Anzahl (N)	p-Wert
$ T_{max}(d_0) - T_{min}(d_0) $	13	<0,001^{***}
$ T_{max}(d_{-1}) - T_{min}(d_{-1}) $	14	<0,001^{***}
$ T_{max}(d_{-2}) - T_{min}(d_{-2}) $	9	<0,001^{***}
$ p_{max}(d_0) - p_{min}(d_0) $	5	0,05
$ p_{max}(d_{-1}) - p_{min}(d_{-1}) $	3	0,27
$ p_{max}(d_{-2}) - p_{min}(d_{-2}) $	6	0,018[*]

Tabelle 5.4: Anzahl signifikanter Unterscheidungen pro getesteter Variable in Bezug auf Tagesschwankungen nach der Korrektur für multiples Testen (* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$)

Die Ergebnisse zeigen, dass für die Mehrheit der hier untersuchten Wettervariablen eine deutlich höhere Anzahl signifikanter Ergebnisse auftritt, als bei einer willkürlichen Verteilung erwartet werden. Dies betrifft vor allem die betrachteten Variablen hinsichtlich Lufttemperaturschwankungen innerhalb eines Tages. Alle drei diesbezüglich untersuchten Variablen zeigen deutlich mehr signifikante Testergebnisse, als per Zufall angenommen. Den stärksten Einfluss haben Schwankungen am Tag vor dem Anfallbeginn (d_{-1}) sowie am Anfalltag selbst (d_0), aber auch Unterschiede der Lufttemperaturschwankung zwei Tage vor einem Anfall (d_{-2}) zeigen einen Einfluss. Das bedeutet folglich, dass Abweichungen in der täglichen Lufttemperaturspanne bei einzelnen Patienten am gleichen Tag oder den folgenden zwei Tagen zu einer höheren Wahrscheinlichkeit führen, eine Migräneattacke zu erleiden.

Auch in Bezug auf den Luftdruck konnte hier ein Zusammenhang festgestellt werden. Wie man ebenfalls in Tabelle 5.4 sehen kann, sind Unterschiede in der Tagesspanne zwei Tage vor einem Anfall von Bedeutung.

5.2.3 Verteilung auf Patienten

Im Folgenden wurde untersucht, wie sich die Testergebnisse auf die einzelnen Patienten verteilen. So lassen sich die insgesamt 80 signifikanten Ergebnisse 66 eindeutigen Patienten zuordnen. Das bedeutet, dass für 8,4 % der Teilnehmer ein signifikanter Unterschied in den Verteilungen der Migränetage und migrärefreien Tage in mindestens einer der untersuchten Wettervariablen festgestellt werden konnte. Durch Anwendung der Bonferroni-Holm Korrektur auf Patientenbasis wird hier jedoch, wie in Kapitel 4.6 beschrieben, bereits bei etwa 37 (4,7 %) Patienten ein zufällig signifikanter Zusammenhang für genau eine Wettervariable erwartet. Die Wahrscheinlichkeiten, zufällig genau zwei oder drei signifikante Ergebnisse für einen Patienten zu erhalten, liegen bei 0,127 % und $2,425 \cdot 10^{-8}$ %. Für die beiden Fälle wird daher, bei einem Stichprobenumfang von 786 Patienten, zufällig nur ein bzw. gar kein Patient mit entsprechenden Ergebnissen erwartet. Vier oder mehr signifikante Tests pro Patient traten innerhalb der Stichprobe nicht auf.

Tabelle 5.5 zeigt, wie häufig der Fall auftritt, dass bei Patienten genau eine, zwei oder drei Wettervariablen mit signifikanten Testergebnissen auftreten. Die p-Werte geben dabei erneut an, mit welcher Wahrscheinlichkeit N oder mehr signifikante Testergebnisse bei zufälliger Verteilung für die jeweilige Klasse erwartet wurden. Bei einem p-Wert unter 0,05 kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl nicht durch eine zufällige Verteilung zustande kam und das Ergebnis daher auf einen vorhandenen Zusammenhang zurückzuführen ist.

Signifikante Variablen pro Patient	Anzahl (N)	p-Wert
Genau eine Wettervariable	54	0,004**
Genau zwei Wettervariablen	10	<0,001***
Genau drei Wettervariablen	2	<0,001***

Tabelle 5.5: Anzahl Patienten mit signifikanten Ergebnissen (** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Wie man in der Tabelle sehen kann, ergeben sich für alle drei Fälle jeweils mehr Patienten mit entsprechendem Ergebnis als bei einer zufälligen Verteilung erwartet wurden. Dies zeigt mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit, dass einige Patienten empfindlich auf Änderungen der untersuchten Wetterelemente reagieren. Des Weiteren belegen die Ergebnisse auch, dass einzelne Patienten durch Änderungen mehrerer wetterbezogener Variablen beeinflusst werden können.

5 Ergebnisse

Pat.ID	Absolute Differenz zwischen zwei Tagen									Tagesschwankung					
	Lufttemperatur			rel. Luftfeucht.			Luftdruck			Lufttemperatur			Luftdruck		
	[-1,0]	[-2,-1]	[-3,-2]	[-1,0]	[-2,-1]	[-3,-2]	[-1,0]	[-2,-1]	[-3,-2]	[0]	[-1]	[-2]	[0]	[-1]	[-2]
100										+					
240								+							
325										+	+				
334					+										
374											+				
401															
444										+					-
447								-							
628												+			
652												-			
667										+		+			
680					+										
693									-						
798	+														
847								-							
936											+	+	+		
958										+					
1375								-							
1531												-			
1574		-													
1633													-		
1696										-					
1710															
1840		-													
2017															
2077															+
2099								+							
2208		-													
2302														+	+
2320								+		+				+	+
2493														+	
2545														+	+
2583					-										
2726										-					
2899											+				
2928													-		
2988								-							
3039									-						
3084						+									
3133							+								
3207					-										
3389								-							
3436								-							
3634															+
3636						-									
3713							+								
3880										+					
3922		+													
3972															+
4057															-
4122											+				
4201													-		
4296		-													
4461								-							
4752											-				
4787													+		
4822								+				-			
5141						-									
5194												-			
5296													-		
5354											-				
5418														-	
5422															
5633															
5706															-
5929	-														

Tabelle 5.6: Darstellung aller Patienten mit signifikanten Ergebnissen

Die Einzelergebnisse aller Patienten mit signifikanten Testergebnissen für mindestens eine der getesteten Variablen sind in Tabelle 5.6 dargestellt. Durch das Plus- oder Minuszeichen wird jeweils angegeben, ob die Differenz des Mittelwertes der Migränetage größer oder kleiner ist als die Differenz der Tage ohne Migräne. Wie man sehen kann, gibt es zum einen Studienteilnehmer, für die größere Änderungen der Wetterelemente zu Migräneanfällen führen, andererseits aber auch Patienten, die sensibel reagieren, wenn das Wetter stabiler ist und sich die Wetterwerte – im Gegensatz zu Tagen ohne Migräne – weniger stark ändern.

5.3 Demografische Variablen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den in Kapitel 3 definierten demografischen Aspekten vorgestellt. Dazu wird zunächst gezeigt, wie sich die Ergebnisse auf die Geschlechter verteilen. Anschließend wird das Ergebnis der Untersuchung, ob ältere Menschen in Bezug auf ihre Migräneanfälle häufiger durch Wetteränderungen beeinflusst werden, dargestellt.

5.3.1 Geschlecht

Wie zuvor bereits gezeigt, konnten für insgesamt 66 Teilnehmer Zusammenhänge zwischen Wetteränderungen und den jeweils gemeldeten Migräneanfällen festgestellt werden. Tabelle 5.7 zeigt nun die Aufteilung der Patienten mit signifikanten Ergebnissen nach Geschlecht. Für jede Gruppe ist dabei jeweils die Gesamtanzahl der Patienten sowie die absolute und relative Anzahl von Patienten mit signifikantem Ergebnis dargestellt. Wie unter Kapitel 4.6 beschrieben, wird die Überprüfung eines möglichen Unterschiedes zwischen den beiden Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Geschlecht	Gesamt	Patienten mit sign. Ergebnissen	
		Anzahl	%
weiblich	632	57	9,0
männlich	154	9	5,8

Tabelle 5.7: Verteilung der Patienten mit signifikanten Ergebnissen nach Geschlecht

Wie man dabei sehen kann, zeigen Frauen hier zunächst häufiger signifikante Ergebnisse als Männer ($OR = 1,6$). Das Ergebnis relativiert sich jedoch nach Anwendung des Chi-Quadrat-Tests, denn der Unterschied zwischen Männern und Frauen ist nicht signifikant ($p = 0,20$; $95\% \text{ CI} = 0,77 - 3,3$). Daher kann auf Basis der Stichprobe nicht davon ausgegangen werden, dass Frauen in Bezug auf ihre Migräneanfälle stärker von Wetteränderungen betroffen sind als Männer.

5.3.2 Alter

Anschließend wurde untersucht, ob ältere Teilnehmer häufiger von Wetteränderungen beeinflusst werden. In Tabelle 5.8 sind dazu die Ergebnisse in Bezug auf die unter Kapitel 4.4 definierten Altersklassifikation dargestellt. Auch hier werden die Gesamtzahlen der jeweiligen Klassen sowie die Patienten mit signifikanten Ergebnissen, absolut sowie relativ, dargestellt.

Altersgruppe	Gesamt	Patienten mit sign. Ergebnissen	
		Anzahl	%
≤ 60	724	60	8,3
> 60	62	6	9,7

Tabelle 5.8: Verteilung der Patienten mit signifikanten Ergebnissen auf die Altersgruppen

Wie man sehen kann, treten im Alter ab sechzig Jahren relativ gesehen geringfügig mehr signifikante Ergebnisse auf als in der Altersgruppe unter sechzig Jahren ($OR = 1,19$). Jedoch konnte auch hier kein signifikanter Unterschied ($p = 0,70$; 95% $CI = 0,49 - 2,87$) zwischen den untersuchten Gruppen festgestellt werden. Ein stärkerer Einfluss von Wetteränderungen auf Migräneanfälle bei höherem Alter der Patienten kann demnach mit den vorliegenden Daten nicht bestätigt werden.

6 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Zusammenhang von Wetteränderungen und dem Auftreten von Migräneanfällen genauer untersucht. Um eine hohe Anzahl an Patienten erreichen zu können, geschah dies unter Zuhilfenahme einer neuen Datenerfassungsmethode. Im folgenden Kapitel werden die hier gewonnenen Erkenntnisse bzgl. der Fragestellung und im Kontext bisheriger Forschungsergebnisse diskutiert. Dabei wird über die Annahme oder Ablehnung der unter Kapitel 3 definierten Hypothesen entschieden. Zunächst wird dazu das verwendete Datenerfassungsdesign näher betrachtet und dessen Potential beurteilt. Anschließend werden die Ergebnisse in Bezug auf die untersuchten Wetterelemente sowie die demografischen Variablen im Zusammenhang der aktuellen Studienlage diskutiert.

6.1 Design der Datenerfassung

Die hier verwendete Methode zur Erfassung von Migräneanfällen, detailliert beschrieben in Kapitel 4.2.1, ermöglicht es, überregional Migräneanfälle einzelner Patienten über längere Zeiträume zu erfassen. Die Vorteile, die sich so für die Durchführung der Studie ergaben sowie mögliche Einschränkungen, werden im Folgenden diskutiert.

6.1.1 Auswahl der Patienten

Da die bisherige Studienlage ein sehr kontroverses Bild bzgl. eines möglichen Wettereinflusses auf Migräneanfälle zeigt, wird vermutet, dass es keinen allgemeinen Zusammenhang gibt und Patienten unterschiedlich sensitiv auf verschiedene Wetteränderungen reagieren (Hoffmann et al., 2015). Um den Einfluss des Wetters auf einzelne Patienten untersuchen zu können, ist daher eine große Anzahl an Studienteilnehmern erforderlich.

Bisherige Untersuchungen des Wettereinflusses auf Migräneanfälle unterscheiden, wie unter Kapitel 2.2.3 bereits beschrieben, zwei verschiedene Methoden der Datenerfassung. Tagebuchbasierte Studien beruhen meist nur auf einer geringen Anzahl an Teilnehmern von

$N < 100$ (Osterman et al., 1981; De Matteis et al., 1994; Cooke et al., 2000; Walach et al., 2002; Prince et al., 2004; Yang et al., 2015; Hoffmann et al., 2015), haben jedoch den Vorteil, Auswirkungen auf eine feste Gruppe von Patienten über einen längeren Zeitraum zu untersuchen. Studien hingegen, deren Daten auf Migräneregistrierungen in Notaufnahmen beruhen, basieren zwar auf hohen Patientenzahlen von $N > 1000$ (Villeneuve et al., 2006; Szyszkowicz, 2008; Mukamal et al., 2009; Yilmaz et al., 2015), haben jedoch den großen Nachteil eines fehlenden Anfallverlaufs zu den Patienten, da die berücksichtigten Migräneattacken durch das Design der Datenerfassung mit den Einlieferungen gleichzusetzen sind.

Der hier verwendete Ansatz zur Erhebung der Daten verbindet die Vorteile beider Methoden. Im Gegensatz zu bisherigen tagebuchbasierten Studien hat die im Rahmen dieser Arbeit eingesetzte Methode zur Datenerfassung den Vorteil, dass sich mit relativ wenig Aufwand, durch die Verwendung von Web- und Smartphone-Anwendungen, eine große Anzahl an Studienteilnehmern erreichen lässt. Der Stichprobenumfang betrug $N = 786$ Teilnehmer.

Durch das verwendete Design ergeben sich jedoch auch mögliche Einschränkungen. Da sich Patienten frei am Projekt registrieren können, fehlt eine ärztliche Diagnose des eigentlichen Kopfschmerztyps. Im Gegensatz zu Studien, die in einem klinischen Umfeld durchgeführt werden, wurden die Patienten hier nicht direkt durch einen Arzt betreut und dementsprechend diagnostiziert (Yang et al., 2015; Kimoto et al., 2011). Durch einen validierten Fragebogen wurde jedoch sichergestellt, dass Falschklassifizierungen vermieden werden und die Kopfschmerzdiagnose der Patienten mit einer vergleichbaren Genauigkeit erhoben werden kann (Göbel, 1994). Auch ist in klassischen Studiendesigns eine Bestimmung der korrekten Kopfschmerzart nicht immer sichergestellt wie z. B. Studien zeigen, die auf Daten von Behandlungen in Notaufnahmen basieren. Die hier behandelnden Ärzte sind, im Rahmen einer Notfallversorgung, meist keine Spezialisten auf dem jeweiligen Gebiet, sodass es daher u.a. zu Fehlklassifizierungen kommen kann (Mukamal et al., 2009).

Weiterhin unterliegt die Stichprobe einem Selektions-Bias, der bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Dieser betrifft hier, wie man dies auch bei vielen anderen Studien sehen kann (Villeneuve et al., 2006; Prince et al., 2004; Cooke et al., 2000), zum einen das Geschlecht, zum anderen aber auch das Alter. So werden, wie unter Kapitel 5.1.1 gezeigt, durch das Projekt „Migräne Radar“ – im Gegensatz zur Prävalenz der Erkrankung innerhalb der Allgemeinbevölkerung (Stovner et al., 2007) – deutlich mehr Frauen als Männer angesprochen. Dies macht sich vor allem im Altersbereich der unter 30-jährigen bemerkbar. Hier beteiligen sich nur wenige Männer am Projekt. Dies kann verschiedene Ursachen haben. Eine mögliche Begründung ist der Umstand, dass über das Projekt „Migräne Radar“ überwiegend in Medien berichtet wurde, die thematisch vorwiegend von Frauen

konsumiert werden. Daher wurde hier vor allem beim weiblichen Geschlecht stärker auf das Projekt aufmerksam gemacht. Andererseits besteht auch die Möglichkeit, dass bei Männern das Interesse, Informationen über ihre Erkrankung zu teilen, generell geringer ist als bei Frauen.

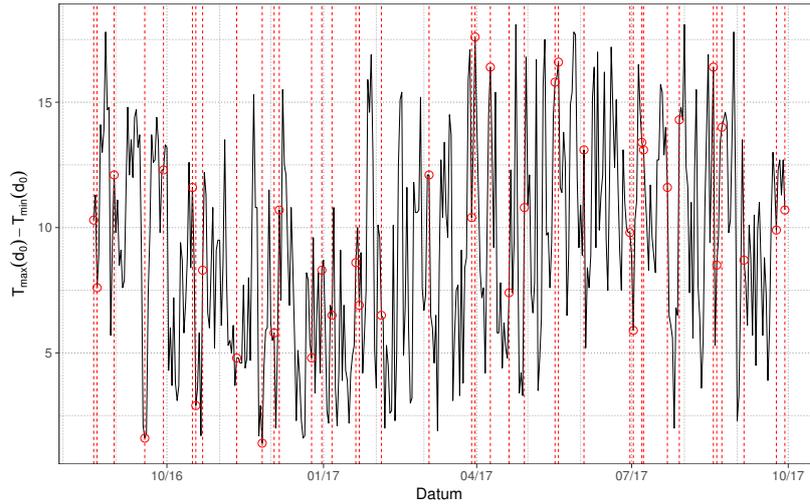
Neben der Geschlechtsverteilung wurde auch deutlich, dass der Anteil an Teilnehmern mit zunehmendem Alter stark abnimmt. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass Smartphones und das Internet derzeit im Alter noch generell weniger genutzt werden und daher bereits die Grundbedingungen für eine Teilnahme am Projekt nicht gegeben sind (Lutter, Meinecke & Tropf, 2017, Seite 15).

6.1.2 Migränemeldungen der Patienten

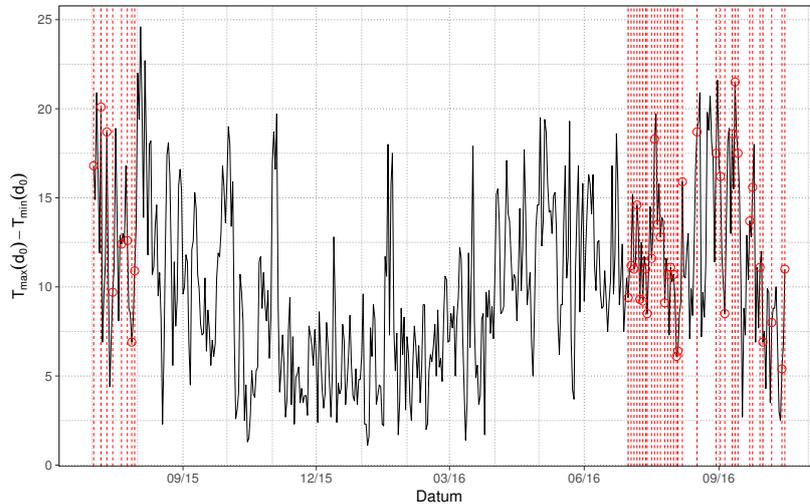
Bisherige tagebuchbasierte Studien arbeiteten mit etwa 1500 bis 3500 Migräneanfällen (Cooke et al., 2000; Zebenholzer et al., 2011). Untersuchungen, die auf Migräneregistrierungen in Notaufnahmen basieren, verwenden Daten von bis zu 10 000 Patienten bzw. Migräneanfällen (Szyszkowicz, 2008). Wie unter Kapitel 5.1.3 beschrieben, wurden im Rahmen dieser Arbeit durch die 786 Teilnehmer der Studie insgesamt 34 188 Migräneanfälle erfasst. Somit können die Zahlen bisheriger Untersuchungen weit übertroffen werden. Wie bereits erwähnt, hat die für diese Studie verwendete Datenerfassungsmethode darüber hinaus noch den Vorteil, neben der großen Menge an Migränedaten, die erfassten Attacken einzelnen Patienten zuordnen zu können.

Eine mögliche Einschränkung kann in diesem Zusammenhang jedoch das unstete Meldeverhalten einzelner Patienten sein. In der Regel melden die Patienten über den kompletten Teilnahmezeitraum regelmäßig ihre Migräneanfälle, wie in Abbildung 6.1(a) durch die gestrichelten roten Linien dargestellt. Bei einzelnen Patienten innerhalb der Stichprobe konnten jedoch größere Unterbrechungen in ihren Migränemeldungen festgestellt werden. Abbildung 6.1(b) zeigt einen solchen Fall. Nachdem der hier gezeigte Patient zunächst in regelmäßigem Abstand seine Anfälle gemeldet hat, werden fast ein Jahr lang keine Anfälle mehr erfasst, bis er erneut begann, seine Anfälle zu melden. Dabei kann jedoch nicht zwingend festgestellt werden, aus welchem Grund der Patient in dieser Zeit keine Anfälle erfasst hat. Zum einen ist es möglich, dass er in dieser Zeit tatsächlich nicht unter Migräneanfällen litt. Andererseits kann es auch sein, dass er zwischenzeitlich die Motivation am Projekt teilzunehmen verloren hat.

Der beschriebene Fall kann unter bestimmten Umständen dazu führen, dass für Patienten fälschlicherweise signifikante Unterschiede in den Verteilungen zwischen Migränetag



(a) Stetes Meldeverhalten



(b) Unstetes Meldeverhalten

Abbildung 6.1: Meldeverhalten für zwei ausgewählte Patienten innerhalb des jeweiligen Teilnahmezeitraums in Bezug auf den Verlauf der täglichen Lufttemperaturschwankung $|T_{max}(d_0) - T_{min}(d_0)|$; Migräneattacken des jeweiligen Patienten sind durch vertikale, gestrichelte Linien dargestellt.

und Tagen ohne Migräne festgestellt werden. Dies ist bei der Untersuchung von Wetterelementen, die einer jahreszeitlichen Schwankung unterliegen, möglich, wenn der Patient zufällig regelmäßig innerhalb der gleichen Jahreszeit Anfälle gemeldet hat. Der in den beiden Abbildungen 6.1(a) und 6.1(b) beispielhaft dargestellte Verlauf der täglichen Lufttemperaturschwankung $|T_{max}(d_0) - T_{min}(d_0)|$ veranschaulicht diesen Umstand. Da es jedoch nicht möglich ist festzustellen, aus welchem Grund der Patient in diesem Zeitraum keine Migräneanfälle gemeldet hat, können die entsprechenden Daten nicht ausgeschlossen werden. Im Rahmen einer vollumfänglichen Lösung dieses Problems müssten die am Projekt registrierten Patienten täglich nach ihrem Wohlbefinden befragt werden, sodass auch Tage ohne

Migräne erfasst werden. Dies wäre jedoch für die Teilnehmer mit viel Aufwand verbunden. Die im Rahmen des Projektes bereitgestellten Anwendungen werden von vielen Teilnehmern hauptsächlich als Migränetagebuch verwendet, mit dem Zusatznutzen, die Forschung zu unterstützen. Eine tägliche Abfrage könnte – vor allem bei Patienten, die durch ihre Migräne weniger stark beeinträchtigt werden – dazu führen, dass sie die Motivation am Projekt teilzunehmen verlieren und erscheint daher nur für kleinere Kontrollgruppen umsetzbar. Dabei gilt es zu beachten, dass eine zu intensive Auseinandersetzung mit der Krankheit durch die täglichen Abfragen, bedingt durch selbsterfüllende Prophezeiungen, wiederum verstärkt zu Migräneanfällen führen kann (Kropp et al., 2015).

6.1.3 Geografische Verteilung der Patienten

Bisherige Studien berücksichtigen meist nur Patienten, die innerhalb eines definierten Umkreises der auszuführenden Klinik oder Notaufnahme liegen. Hoffmann et al. (2015) schlossen in ihrer tagebuchbasierten Untersuchung z. B. nur Patienten innerhalb eines Radius von 50 km um ihre Klinik in Berlin ein. Studien, basierend auf Einlieferungen in Notaufnahmen, können schon auf Grund des Studiendesigns nur Patienten aus der näheren Umgebung der Notaufnahme berücksichtigen. So beschränkt sich z. B. die von Szyszkowicz (2008) durchgeführte Untersuchung auf Montreal und die nähere Umgebung. Aufgrund der Begrenzung auf einen bestimmten Ort sind diese Studien auch auf die dort jeweils vorherrschenden Wetterbedingungen limitiert.

Gegenüber bisherigen Studien hat die im Rahmen der Arbeit verwendete Erfassungsplattform den Vorteil, Informationen zu Migräneanfällen ortsunabhängig erheben zu können. Erfasst wurden dabei zunächst Daten aus ganz Deutschland, Österreich und der Schweiz. Für die eigentliche Auswertung der erhobenen Migränemeldungen konnten jedoch durch die Einschränkung der zur Verfügung stehenden Wetterdaten nur Daten aus Deutschland verwendet werden.

Eine mögliche Herausforderung, die bei Studien zur Untersuchung des lokalen Wettereinflusses berücksichtigt werden muss, ergibt sich aus einem sich ändernden Aufenthaltsort der Patienten, der gegebenenfalls Auswirkung auf die Ergebnisse haben kann. Dabei gibt es verschiedene Szenarien. Zum einen können die Patienten bereits durch längere Reisen oder tägliches Pendeln zwischen Wohnung und Arbeitsstätte durch das unterschiedliche Wetter und die damit verbundenen Wetteränderungen beeinflusst werden. Andererseits können durch das Studiendesign auch keine sich ändernden Standorte berücksichtigt werden, wie es z. B. durch häufiges Reisen vorkommen kann, da die Aufenthaltsorte für Tage ohne Migräne

nicht erfasst werden. Für die Daten vieler Patienten ($N = 374$) stellt dies kein Problem dar, da sie ihre Migräneanfälle immer vom gleichen Ort gemeldet haben. 341 Teilnehmer hingegen erfassten ihre Migräneanfälle von zwei bis fünf verschiedenen Orten. Einige wenige Patienten (71) reisten sogar so häufig, dass sie ihre Anfälle von mehr als fünf unterschiedlichen Standorten meldeten.

Um den Einfluss von Ortswechseln zu überprüfen, wurden die statistischen Tests deshalb noch einmal getrennt auf das Subset der 374 Patienten mit nur einem Meldeort durchgeführt. Dies schließt natürlich nicht aus, dass die Patienten während der migränefreien Tage nicht doch einen Ortswechsel vollzogen haben und in dieser Zeit bloß keinen Anfall erlitten haben. Die Methode kann jedoch einen Anhaltspunkt bieten, um problematische Einflüsse durch die Ortswechsel identifizieren zu können. Durch die Untersuchung dieses Subsets konnten jedoch tendenziell gleiche Ergebnisse wie bei der Analyse der gesamten Stichprobe festgestellt werden. Daher wird davon ausgegangen, dass sich dies im Umfang der Stichprobe nicht negativ auf die Ergebnisse auswirkt.

6.1.4 Zusammenfassung

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die neue Methode der Datenerfassung ein hohes Potential zur Durchführung medizinischer Studien hat. Es konnten mit relativ geringem Aufwand deutlich höhere Zahlen an Teilnehmern erreicht werden, als dies mit einem traditionellen Studiendesign bisher möglich war, sodass sich auch Untersuchungen auf Patientenebene durchführen lassen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, die Reichweite der Erfassungsplattform in Zukunft noch zu erweitern, um auf diese Weise weitere Regionen und somit eine noch höhere Anzahl an potentiellen Studienteilnehmern sowie den damit verbundenen Daten zu erreichen.

Durch die Verwendung eines validierten Kopfschmerzfragebogens zur Diagnose der Kopfschmerzart kann des Weiteren sichergestellt werden, dass für die Studie nur Daten von Patienten mit Migräne nach IHS-Kriterien berücksichtigt wurden (Göbel, 1994; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 1988).

Auch wenn geringe Einschränkungen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen, kann *Hypothese 1* damit insgesamt bestätigt werden.

6.2 Einfluss von Wetteränderungen

Das primäre Ziel dieser Arbeit war die Beantwortung der Frage, ob Migräneattacken vermehrt durch Änderungen des Wetters ausgelöst werden können. Auch wenn in Umfragen mehr als die Hälfte der Beteiligten davon ausgehen, dass das Wetter ein möglicher Auslöser ihrer Migräneattacken ist (Kelman, 2007), konnten frühere Studien dies bisher weder eindeutig bestätigen noch widerlegen (Becker, 2011). Vielmehr zeigt die aktuelle Studienlage ein sehr widersprüchliches Bild. Einige Studien konnten keine Zusammenhänge mit dem Wetter erkennen (Wilkinson & Woodrow, 1979; Schulman et al., 1980; De Matteis et al., 1994; Zebenholzer et al., 2011; Bolay & Rapoport, 2011). Andere hingegen sahen Korrelationen bezüglich bestimmter Wetterelemente, wie dem Luftdruck (Osterman et al., 1981; Kimoto et al., 2011) oder der Lufttemperatur (Mukamal et al., 2009; Scheidt et al., 2013; Yang et al., 2015). Neueste Erkenntnisse lassen vermuten, dass die Auslöser der Attacken sehr individuell sind und daher nur eine Subgruppe von Patienten sensibel auf Änderungen des Wetters reagiert (Hoffmann et al., 2015).

Auf Grundlage der bisherigen Forschungsergebnisse wurden daher die drei Wetterelemente Lufttemperatur, Luftdruck sowie relative Luftfeuchtigkeit genauer betrachtet. Die Untersuchung fand auf Patientenebene statt. Betrachtet wurden dabei einerseits Änderungen der absoluten Differenzen der jeweiligen Tagesdurchschnittswerte zwischen zwei aufeinanderfolgenden Tagen sowie andererseits Schwankungen innerhalb eines Tages. Der untersuchte Zeitraum bezog sich jeweils auf den Tag des Anfallbeginns selbst sowie die zwei Tage davor. Der Grund für diese Entscheidung liegt in der Vermutung, dass ein beeinflussender Faktor bereits Stunden oder Tage vor den eigentlichen Schmerzen liegen kann und auch eine Prodromalphase durch unspezifische Symptome von den Patienten nicht immer als Bestandteil der Migräne wahrgenommen wird (Blau, 1980). Da bei Betrachtung der Tagesspanne eine hohe Korrelation zwischen Lufttemperatur und relativer Luftfeuchtigkeit vorhanden war, wurde die relative Luftfeuchtigkeit nur in Bezug auf Änderungen zwischen zwei Tagen betrachtet. Insgesamt wurden so, wie in Kapitel 4.4 beschrieben, 15 zu untersuchende unabhängige Variablen definiert.

Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass für einen kleinen Anteil der Patienten signifikante Zusammenhänge zwischen Wetteränderungen und ihren Migräneanfällen bestehen. Vor allem Abweichungen in der täglichen Lufttemperaturspanne sind von Bedeutung. Für alle drei diesbezüglich untersuchten Variablen konnten innerhalb der Stichprobe deutlich mehr Tests mit signifikanten Unterscheidungen zwischen Tagen mit und ohne Migräne festgestellt werden als erwartet. Ausschlaggebend sind dabei jedoch nicht nur Abweichungen mit stärkerer

Tendenz. Einige Patienten zeigen auch vermehrt Anfälle nach Tagen mit geringeren Lufttemperaturschwankungen. Ähnliche Ergebnisse konnten auch durch Hoffmann et al. (2015) ermittelt werden. Neben Korrelationen zu absoluten Wetterwerten fanden die Autoren hier auch Einflüsse von positiven sowie negativen Lufttemperaturänderungen auf einzelne Patienten. Einen Einfluss von Lufttemperaturänderungen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Tagen, wie er auch in einer Auswertung von Daten aus der ersten Projektphase des „Migräne Radar“ festgestellt wurde, konnte innerhalb der jetzt untersuchten Stichprobe jedoch nicht gefunden werden (Scheidt et al., 2013). Andere Studien untersuchten hingegen den Zusammenhang von Migräneanfällen mit absoluten Werten der Lufttemperatur. Mukamal et al. (2009) konnten Zusammenhänge bezüglich höherer Lufttemperaturen feststellen, Yang et al. (2015) wiederum identifizierten Korrelationen mit niedrigeren Lufttemperaturen. Insgesamt zeigen die hier neu gewonnenen Erkenntnisse, zusammen mit den Ergebnissen bisheriger Studien, dass die Lufttemperatur mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Einfluss auf Migränapatienten hat, der dazu führt, dass es vermehrt zu Migräneanfällen kommt. Die diversen Resultate lassen aber vermuten, dass kein genereller Wirkmechanismus existiert, der alle Patienten betrifft. Vielmehr scheinen individuelle Sensibilitäten auf unterschiedliche Ausprägungen der Lufttemperatur vorhanden zu sein.

Die Lufttemperatur korreliert in Bezug auf die Tagesschwankungen, wie in Kapitel 4.4 beschrieben, stark mit der relativen Luftfeuchtigkeit. Daher kann davon ausgegangen werden, dass auch für die Tagesschwankungen der relativen Luftfeuchtigkeit ähnliche Wechselbeziehungen vorhanden sind. Dabei kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch ein Zusammenwirken der beiden Elemente einen pathophysiologischen wirksamen Einfluss auf einzelne Patienten hat, der für die Erhöhung der Wahrscheinlichkeit verantwortlich ist, einen Migräneanfall zu erleiden. Hier sind weitere Untersuchungen nötig. Für Änderungen der relativen Luftfeuchtigkeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Tagen konnten hingegen keine Zusammenhänge festgestellt werden.

Die Betrachtung von Luftdruckänderungen zeigte hingegen erneut deutliche Zusammenhänge. Wie schon bei der Auswertung der Lufttemperaturänderungen, wurden auch hier signifikante Ergebnisse in Verbindung mit Änderungen der täglichen Schwankung festgestellt. So kam es bei einzelnen Patienten zwei Tage nach einer abweichenden Tagesschwankung des Luftdrucks vermehrt zu Migräneanfällen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen hinsichtlich der Lufttemperatur traten hier jedoch auch Korrelationen in Bezug auf Änderungen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Tagen auf. Unterschiede der täglichen absoluten Differenz zwischen den zwei Tagen vor einem Anfallbeginn führten vereinzelt ebenfalls zu einer höheren Wahrscheinlichkeit, einen Migräneanfall zu erleiden. Auch in Bezug auf den Luftdruck konnten bisherige Studien sehr unterschiedliche Ergebnisse feststellen. Szyszkowicz (2008)

sah Zusammenhänge mit höherem Luftdruck und Migräneanfällen. Cull (1981) hingegen zeigte, dass in Folge von Luftdruckveränderungen signifikant weniger Anfälle auftraten. Andere fanden darüber hinaus auch Korrelationen mit Luftdruckänderungen, die nach dem eigentlichen Anfall stattfanden (Osterman et al., 1981; Kimoto et al., 2011). Daher wurde hier vermutet, dass das Zusammenwirken noch weiterer Wetterelemente einen Einfluss haben muss. Gegebenenfalls könnte hierbei die Auswirkung von Sferics – wie sie vereinzelt bereits durch einigen Studien festgestellt werden konnte (Vaitl et al., 2001; Walach et al., 2001) – eine entscheidende Rolle spielen, sodass weitere Untersuchungen auf Basis von Kombinationen verschiedener Wetterelemente nötig sind.

Insgesamt konnte somit gezeigt werden, dass sowohl Wetteränderungen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Tagen sowie auch Änderungen innerhalb eines Tages für einzelne Patienten zu einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit führen können, einen Migräneanfall zu erleiden. Aus diesem Grund können die beiden *Hypothesen 2 und 3* bestätigt werden. Interessant ist dabei, dass die Patienten auf Änderungen verschiedener Wetterelemente empfindlich reagieren. So konnten Korrelationen für Lufttemperatur- und Luftdruckänderungen festgestellt werden. Weiterhin wurde gezeigt, dass einige Patienten auf mehr als die Änderung eines Wetterelements empfindlich reagieren. Darauf basierend kann auch *Hypothese 4* bestätigt werden. Die gewonnenen Ergebnisse unterstützen damit die Vermutung von Hoffmann et al. (2015), dass es keinen allgemeingültigen Zusammenhang in Bezug auf das Wetter gibt, wie er von vielen Patienten vermutet wird (Kelman, 2007). Vielmehr gibt es eine relativ kleine Subgruppe von Patienten mit entsprechend erhöhter Sensibilität bezüglich Wetteränderungen.

Migräne ist eine komplexe Erkrankung. Welche Mechanismen – in Folge externer Reizungen, wie der Änderung des Wetters – tatsächlich zum Auslösen von Migräneanfällen führen, wird bisher noch nicht vollständig verstanden. Dies zeigen auch die diversen, in Kapitel 2.1.6 beschriebenen, Theorien zur Erklärung der pathophysiologischen Vorgänge während einer Migräneattacke. Eine Beeinflussung durch das Wetter ist daher auf verschiedene Arten denkbar. Wie zuvor in Kapitel 2.2.2 beschrieben, können Änderungen der Lufttemperatur Auswirkungen auf die Blutviskosität und den Blutdruck haben (Keatinge, 2002). Eine mögliche Beeinflussung von Migränepatienten durch Lufttemperaturänderungen, wie im Rahmen der Arbeit festgestellt, könnte daher gut durch die vaskuläre Theorie, siehe Kapitel 2.1.6, erklärt werden. Durch Blutdruckänderungen ausgelöste Reizungen von Rezeptoren der Blutgefäße können dazu führen, dass weitere Prozesse der Migränepathophysiologie aktiviert werden und es in der Folge zu einem Anfall kommt (Ray & Wolff, 1940). Andererseits sind auch Beeinflussungen denkbar, die nur indirekt auf das Wetter zurückzuführen sind, jedoch einen Wirkung auf die pathophysiologischen Prozesse haben können, die zum Auslösen einer Mi-

grüneattacke führen. So hängt etwa die Durchführung vieler Freizeitaktivitäten im Freien von Änderungen des Wetters ab. Schlechte Wetterverhältnisse können demnach zu einer verringerten physischen Aktivität führen (Goerre et al., 2007). Denkbar ist, dass ein Defizit hier zur einem verringerten Stressabbau führt. Stress wird in Umfragen durch Patienten am häufigsten als möglicher Auslöser ihrer Attacken genannt (Kelman, 2007). Darüber hinaus ist es auch nicht ausgeschlossen, dass verschiedene Einflussfaktoren gleichzeitig eintreten müssen, um einen Migräneanfall auszulösen. Um dies genauer zu untersuchen, sind jedoch weitere Studien – die neben dem Wetter auch weitere mögliche Trigger berücksichtigen – notwendig.

Mit der hier gewählten Auswertungsmethode konnte gezeigt werden, dass Einflüsse durch Änderungen des Wetters für einzelne Patienten vorhanden sind. Es bestehen jedoch auch Einschränkungen durch das verwendete Studiendesign. Dies ist besonders in der hohen Anzahl der durchgeführten Tests begründet und wurde in diesem Zusammenhang bereits von Walach et al. (2002) kritisch diskutiert. Das Wetter ist ein sehr komplexes System, das auf dem Zusammenwirken verschiedener Elemente beruht (Ahrens, 2009, Seite 18). Eine beeinflussende Wirkung können dabei sowohl absolute Ausprägungen einzelner oder Kombinationen mehrerer Wetterelemente als auch deren Änderungen haben. Da es für den Patienten schwierig ist, den genauen Anfallbeginn festzustellen, ist zudem nicht klar, zu welchem Zeitpunkt vor einem Anfall ein beeinflussendes Ereignis wirksam sein muss, um einem Migräneanfall eindeutig zugeordnet werden zu können. Aus diesem Grund ist die Betrachtung verschiedener Zeiträume notwendig. Insgesamt ergibt sich somit eine große Menge möglicher Variablen, die es zu untersuchen bedarf. Dies führt jedoch zwingend zu einer hohen Anzahl an durchzuführenden Tests mit einem damit verbundenen Verlust der Teststärke. Das bedeutet, dass sich das Vorhandensein eines kleinen Effekts immer schwerer feststellen lässt, je mehr multiple Test durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurde die Bonferroni-Holm-Korrektur im hier vorliegenden Fall auch nicht über alle Tests angewendet. Ein Effekt wäre so nicht mehr feststellbar gewesen. Die Korrektur wurde stattdessen pro Patient durchgeführt. Da auf diese Weise jedoch bereits zufällig für einige Patienten mit signifikanten Ergebnissen gerechnet werden musste, konnte ein mögliches signifikantes Ergebnis für einen bestimmten Patienten nicht sicher bestätigt werden. Es konnte nur festgestellt werden, ob mehr Patienten signifikante Ergebnisse zeigen, als durch eine zufällige Verteilung erwartet wird.

Da vor allem für die Lufttemperatur und den Luftdruck Einflüsse festgestellt wurden, wird vorgeschlagen, weitere Studien in diesem Bereich durchzuführen, um den Einfluss detaillierter zu untersuchen. Nachdem überwiegend kurzfristige Änderungen dieser beiden Wetterelemente die Wahrscheinlichkeit erhöhten, einen Migräneanfall zu erleiden, sind hier primär noch kurzzeitigere Änderungen sowie deren Frequenz, die bei Berechnung der täglichen

Schwankung aus Maximal- und Minimalwert nicht berücksichtigt werden konnten, von Interesse. Dazu bieten sich die vom DWD seit November 2017 neu angebotenen Datensätze für die entsprechenden Messwerte der jeweiligen Wetterelemente in zehnminütlicher Auflösung an (DWD Climate Data Center (CDC), 2018). Bisher wurden die Messwerte durch den DWD ausschließlich in stündlicher und täglicher Aggregation zur Verfügung gestellt.

6.3 Demografischer Einfluss

Eine weitere Zielsetzung der Arbeit war die Untersuchung, welchen Einfluss bestimmte demografische Eigenschaften auf die Sensibilität in Bezug auf Wetteränderungen haben. So geben Frauen in Umfragen häufiger an, vom Wetter beeinflusst zu werden als Männer (Robbins, 1994; Kelman, 2007). Die Ergebnisse zeigen auch eine dementsprechende Tendenz, denn das Verhältnis liegt innerhalb der Stichprobe bei etwa 2:1. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant und konnte somit nicht bestätigt werden. *Hypothese 5a*) kann dementsprechend nicht unterstützt werden. Eine mögliche Erklärung dafür kann das ungleiche Verhältnis zwischen Frauen und Männern innerhalb der Stichprobe sein, denn wie bereits zuvor beschrieben, sind Männer unterrepräsentativ an der Studie beteiligt. Um diese Frage vollständig zu klären, sollten daher noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Des Weiteren wurde auch der Einfluss des Alters in diesem Zusammenhang untersucht, denn im Allgemeinen sind ältere Menschen meist stärker von Änderungen des Wetters betroffen als jüngere (Anderson & Bell, 2009). Ziel war es daher zu untersuchen, ob dies auch im Rahmen der Migräneerkrankung zutrifft. Innerhalb der Stichprobe konnte in Bezug auf die Wetterempfindlichkeit nur ein geringfügig höherer Anteil bei älteren Patienten festgestellt werden. Der Unterschied ist jedoch auch hier wieder nicht signifikant, sodass auch *Hypothese 5b*) nicht bestätigt werden kann. Ein Einfluss kann dabei auch die starke Ungleichverteilung bezüglich des Alters der Patienten innerhalb der Stichprobe sein. Patienten, mit einem Alter über sechzig Jahren, sind vergleichsweise nur wenige am Projekt beteiligt.

7 Zusammenfassung und Fazit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses von Wetteränderungen als mögliche Auslöser von Migräneanfällen. Dabei wurden auch demografische Eigenschaften der Patienten und deren Auswirkung auf eine eventuell vorhandene Wettersensibilität berücksichtigt. Wie in Kapitel 2.2.3 vorgestellt, ist die aktuelle Studienlage in diesem Bereich sehr kontrovers. Eindeutige Ergebnisse sind bisher noch nicht vorhanden. Es wird jedoch vermutet, dass Patienten individuell sehr unterschiedlich auf Wetteränderungen reagieren und sich die Ergebnisse daher so stark unterscheiden.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde auf Daten des Projektes „Migräne Radar“ zurückgegriffen. Im Gegensatz zu den meisten bisherigen Studien, wurde dabei zur Datenerhebung kein handschriftliches Tagebuch verwendet. Vielmehr wurde eine neue Methode zur Datenerfassung, basierend auf einer Webplattform sowie Smartphone-Anwendungen für Android und iOS, eingesetzt. Hier konnte gezeigt werden, dass durch das neue Studiendesign eine deutlich höhere Anzahl an Patienten erreicht werden kann als bei üblichen Untersuchungen. Insgesamt wurde eine Stichprobe mit 786 Patienten und 34 188 gemeldeten Migräneanfälle ausgewählt. Die Patienten waren über ganz Deutschland verteilt, sodass die Untersuchung nicht auf das spezifische Wetter eines einzelnen Ortes beschränkt war.

Untersucht wurden Wetteränderungen der Elemente *Lufttemperatur*, *relative Luftfeuchtigkeit* sowie *Luftdruck*. Die statistische Auswertung fand auf Patientenebene statt und war aufgeteilt in zwei Bereiche. Zunächst wurden Wetteränderungen der Tagesdurchschnittswerte zwischen zwei aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Um auch größere Wetteränderungen innerhalb eines Tages berücksichtigen zu können, die bei Verwendung des Tagesmittels zwingend verloren gehen würden, wurde zusätzlich die Differenz zwischen täglichem Maximum und Minimum eines Wetterwertes betrachtet. Bestandteil der Untersuchung waren hier jeweils der Tag des Anfallbeginns sowie die zwei Tage davor. Durch die hohe Anzahl der durchgeführten Tests wurde zur Korrektur der Alphafehler-Kumulierung die Bonferroni-Holm Methode eingesetzt.

Die Ergebnisse zeigen, dass Änderungen des Wetters das Risiko, einen Migräneanfall zu erleiden, für einzelne Patienten erhöhen können. Der größte Einfluss konnte dabei bei Lufttemperaturschwankungen innerhalb eines Tages beobachtet werden. So konnten hier bei einigen Patienten in den Tagen vor einem Migräneanfall bzw. am Tag des Anfalls selbst Unterschiede zu migränefreien Tagen in der täglichen Lufttemperaturspanne festgestellt werden. Auch bezüglich des Luftdrucks konnten bei einzelnen Patienten Korrelationen gefunden werden. Neben Änderungen der Tagesspanne hatten hier jedoch auch die Differenzen zwischen zwei Tagen einen Einfluss. Kein Effekt konnte dagegen bezüglich der untersuchten Variablen zur relativen Luftfeuchtigkeit gefunden werden. Interessant war dabei jedoch, dass einige Patienten eine Sensibilität für mehrere der untersuchten Variablen aufwiesen.

Signifikante Unterscheidungen in Bezug auf die untersuchten demografischen Variablen konnten hingegen nicht festgestellt werden. So konnte weder der Nachweis erbracht werden, dass Frauen – beruhend auf Selbsteinschätzungen (Robbins, 1994) – noch ältere Menschen – begründet durch Erfahrungen mit anderen Erkrankungen (Anderson & Bell, 2009) – stärker von Wetteränderungen bezüglich der Migräne betroffen sind.

Der überwiegende Anteil signifikanter Ergebnisse trat bei Wetteränderungen innerhalb eines Tages auf. Daher wird vermutet, dass Patienten vor allem von kurzfristigen Wetteränderungen beeinflusst werden. Die Betrachtung der täglichen Spanne zwischen Maximal- und Minimalwerten bezüglich der einzelnen Wetterelemente kann dabei zunächst nur einen ersten Anhaltspunkt geben. Daher wird vorgeschlagen, in weiteren Untersuchungen die Änderungen der Lufttemperatur und des Luftdrucks auf stündlicher Basis oder noch kürzeren Intervallen zu untersuchen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass kein allgemein für alle Patienten gültiger Einfluss des Wetters auf Migränepatienten vorhanden ist. Vielmehr reagieren Patienten unterschiedlich bis gar nicht empfindlich auf Änderungen des Wetters. Im Falle einer vorhandenen Wettersensitivität sind die Auslöser von Patient zu Patient darüber hinaus jeweils verschieden. Dies kann auch eine Erklärung für die meist sehr unterschiedlichen Ergebnisse bisheriger Studien sein. Für weiterführende Untersuchungen in diesem Bereich wird daher eine Konzentration auf einzelne Patienten vorgeschlagen, um so Subgruppen mit Ähnlichkeiten bezüglich der Wettersensibilität identifizieren zu können. In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass die dafür notwendigen Stichprobenumfänge gut durch moderne Datenerfassungsmethoden, wie sie das Projekt „Migräne Radar“ zur Verfügung stellt, erhoben werden können.

8 Literaturverzeichnis

- Ahrens, C. D. (2009). *Meteorology Today: An Introduction to Weather, Climate and the Environment* (9. Aufl.). Cengage Learning.
- Alstadhaug, K. B., Salvesen, R. & Bekkelund, S. (2007). Weekend migraine. *Cephalalgia*, 27 (4), 343–346.
- Anderson, B. G. & Bell, M. L. (2009). Weather-Related Mortality: How Heat, Cold, and Heat Waves Affect Mortality in the United States. *Epidemiology*, 20 (2), 205–213.
- Bahra, A., Matharu, M. S., Buchel, C., Frackowiak, R. S. & Goadsby, P. J. (2001). Brainstem activation specific to migraine headache. *The Lancet*, 357 (9261), 1016–1017.
- Becker, W. J. (2011). Weather and migraine: Can so many patients be wrong? *Cephalalgia*, 31 (4), 387–390.
- Bigal, M. E. & Walter, S. (2014). Monoclonal Antibodies for Migraine: Preventing Calcitonin Gene-Related Peptide Activity. *CNS Drugs*, 28 (5), 389–399.
- Blau, J. N. (1980). Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *British Medical Journal*, 281 (6241), 658–660.
- Blau, J. N. (1992). Migraine: theories of pathogenesis. *The Lancet*, 339 (8803), 1202–1207.
- Bolay, H. & Rapoport, A. (2011). Does Low Atmospheric Pressure Independently Trigger Migraine? *Headache*, 51 (9), 1426–1430.
- Burstein, R., Nosedà, R. & Borsook, D. (2015). Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *Journal of Neuroscience*, 35 (17), 6619–6629.
- Buzzi, M. G., Bonamini, M. & Moskowitz, M. A. (1995). Neurogenic model of migraine. *Cephalalgia*, 15 (4), 277–280.
- Buzzi, M. G., Dimitriadou, V., Theoharides, T. C. & Moskowitz, M. A. (1992). 5-Hydroxytryptamine receptor agonists for the abortive treatment of vascular headaches block mast cell, endothelial and platelet activation within the rat dura mater after trigeminal stimulation. *Brain Research*, 583 (1-2), 137–149.
- Cady, R. K., Sheftell, F., Lipton, R. B., O'Quinn, S., Jones, M., Gayla Putnam, D., Crisp, A., Metz, A. & McNeal, S. (2000). Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: Retrospective analyses of data from three clinical trials. *Clinical Therapeutics*, 22 (9), 1035–1048.
- Connelly, M., Miller, T., Gerry, G. & Bickel, J. (2010). Electronic Momentary Assessment of Weather Changes as a Trigger of Headaches in Children. *Headache*, 50 (5), 779–789.
- Cooke, L. J., Rose, M. S. & Becker, W. J. (2000). Chinook winds and migraine headache. *Neurology*, 54 (2), 302–307.

- Cull, R. (1981). Barometric Pressure and Other Factors in Migraine. *Headache*, 21 (3), 102–104.
- Davis, R. E., Rossier, C. E. & Enfield, K. B. (2012). The Impact of Weather on Influenza and Pneumonia Mortality in New York City, 1975–2002: A Retrospective Study. *PLoS ONE*, 7 (3), 1–8.
- De Matteis, G., Vellante, M., Marrelli, A., Villante, U., Santalucia, P., Tuzi, P. & Prencipe, M. (1994). Geomagnetic Activity, Humidity, Temperature and Headache: Is, There Any Correlation? *Headache*, 34 (1), 41–43.
- Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., Chollet, F. & Geraud, G. (2007). Hypothalamic Activation in Spontaneous Migraine Attacks. *Headache*, 47 (10), 1418–1426.
- Diener, H. C. (2012). Therapie der Migräne. In H. C. Diener et al. (Hrsg.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* - Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (5. Aufl., S. 688–718). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Dodick, D. W., Goadsby, P. J., Spierings, E. L. H., Scherer, J. C., Sweeney, S. P. & Grayzel, D. S. (2014). Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Neurology*, 13 (9), 885–892.
- Drescher, J., Wogenstein, F., Evers, S., Gaul, C., Kropp, P. & Scheidt, J. (2015). Projekt Migräne Radar. *Nervenheilkunde*, 34 (10), 818–824.
- DWD Climate Data Center (CDC). (2017a). *Aktuelle stündliche Stationsmessungen der Lufttemperatur und Luftfeuchte für Deutschland*. (Qualitätskontrolle noch nicht vollständig durchlaufen, Version recent, abgerufen am 03.11.2017)
- DWD Climate Data Center (CDC). (2017b). *Aktuelle stündliche Stationsmessungen des Luftdrucks für Deutschland*. (Qualitätskontrolle noch nicht vollständig durchlaufen, Version recent, abgerufen am 03.11.2017)
- DWD Climate Data Center (CDC). (2017c). *Aktuelle tägliche Stationsbeobachtungen (Temperatur, Druck, Niederschlag, Sonnenscheindauer, etc.) für Deutschland*. (Qualitätskontrolle noch nicht vollständig durchlaufen, Version recent, abgerufen am 03.11.2017)
- DWD Climate Data Center (CDC). (2018). *Log der durchgeführten Änderungen auf dem CDC FTP-Server*. Zugriff auf ftp://ftp-cdc.dwd.de/pub/CDC/Change_log_CDC_ftp.txt (Version vom 01.02.2018)
- Edmeads, J. (1991). What is migraine? Controversy and stalemate in migraine pathophysiology. *Journal of Neurology*, 238 (1), S2—S5.
- Escott, K. J., Beattie, D. T., Connor, H. E. & Brain, S. D. (1995). Trigeminal ganglion stimulation increases facial skin blood flow in the rat: a major role for calcitonin gene-related peptide. *Brain Research*, 669 (1), 93–99.
- Ferrari, M. D., Goadsby, P. J., Roon, K. I. & Lipton, R. B. (2002). Triptans (Serotonin, 5-HT_{1B/1D} Agonists) in Migraine: Detailed Results and Methods of a Meta-Analysis of 53 Trials. *Cephalalgia*, 22 (8), 633–658.
- Gaul, C. & Diener, H. C. (Hrsg.). (2016). *Kopfschmerzen - Pathophysiologie - Klinik - Diagnostik - Therapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- GeoNames. (2015). *GeoNames*. (<http://geonames.org/>, Datenstand vom 26.05.2015)
- Goadsby, P. J., Edvinsson, L. & Ekman, R. (1988). Release of Vasoactive Peptides in the Extracerebral Circulation of Humans and the Cat During Activation of the Trigemino-vascular System. *Annals of Neurology*, 23 (2), 193–196.
- Goadsby, P. J., Lipton, R. B. & Ferrari, M. D. (2002). Migraine – Current Understanding and Treatment. *The New England Journal of Medicine*, 346 (4), 257–270.
- Goadsby, P. J. & Sprenger, T. (2010). Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *The Lancet Neurology*, 9 (3), 285–298.
- Göbel, H. (1994). Paper-Pencil Tests for Retrospective and Prospective Evaluation of Primary Headaches on the Basis of the IHS Criteria. *Headache*, 34 (10), 564–568.
- Goerre, S., Egli, C., Gerber, S., Defila, C., Minder, C., Richner, H. & Meier, B. (2007). Impact of weather and climate on the incidence of acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology*, 118 (1), 36–40.
- Gormley, P., Anttila, V., Winsvold, B. S., Palta, P., Esko, T., Pers, T. H., Farh, K.-H., Cuenca-Leon, E., Muona, M., Furlotte, N. A., Kurth, T., Ingason, A., McMahon, G., Ligthart, L., Terwindt, G. M., Kallela, M., Freilinger, T. M., Ran, C., Gordon, S. G., Stam, A. H., Steinberg, S., Borck, G., Koironen, M., Quaye, L., Adams, H. H. H., Lehtimäki, T., Sarin, A.-P., Wedenoja, J., Hinds, D. A., Buring, J. E., Schürks, M., Ridker, P. M., Hrafnsdottir, M. G., Stefansson, H., Ring, S. M., Hottenga, J.-J., Penninx, B. W. J. H., Färkkilä, M., Artto, V., Kaunisto, M., Vepsäläinen, S., Malik, R., Heath, A. C., Madden, P. A. F., Martin, N. G., Montgomery, G. W., Kurki, M. I., Kals, M., Mägi, R., Pärn, K., Hämäläinen, E., Huang, H., Byrnes, A. E., Franke, L., Huang, J., Stergiakouli, E., Lee, P. H., Sandor, C., Webber, C., Cader, Z., Muller-Myhsok, B., Schreiber, S., Meitinger, T., Eriksson, J. G., Salomaa, V., Heikkilä, K., Loehrer, E., Uitterlinden, A. G., Hofman, A., van Duijn, C. M., Cherkas, L., Pedersen, L. M., Stubhaug, A., Nielsen, C. S., Männikkö, M., Mihailov, E., Milani, L., Göbel, H., Esserlind, A.-L., Christensen, A. F., Hansen, T. F., Werge, T., Anttila, V., Artto, V., Belin, A. C., Boomsma, D. I., Børte, S., Chasman, D. I., Cherkas, L., Christensen, A. F., Cormand, B., Cuenca-Leon, E., Smith, G. D., Dichgans, M., van Duijn, C., Eising, E., Esko, T., Esserlind, A.-L., Ferrari, M., Frants, R. R., Freilinger, T. M., Furlotte, N. A., Gormley, P., Griffiths, L., Hamalainen, E., Hansen, T. F., Hiekkala, M., Ikram, M. A., Ingason, A., Järvelin, M.-R., Kajanne, R., Kallela, M., Kaprio, J., Kaunisto, M., Kubisch, C., Kurki, M., Kurth, T., Launer, L., Lehtimäki, T., Lessel, D., Ligthart, L., Litterman, N., van den Maagdenberg, A. M. J. M., Macaya, A., Malik, R., Mangino, M., McMahon, G., Muller-Myhsok, B., Neale, B. M., Northover, C., Nyholt, D. R., Olesen, J., Palotie, A., Palta, P., Pedersen, L. M., Pedersen, N., Posthuma, D., Pozo-Rosich, P., Pressman, A., Quaye, L., Raitakari, O., Schürks, M., Sintas, C., Stefansson, K., Stefansson, H., Steinberg, S., Strachan, D., Terwindt, G. M., Vila-Pueyo, M., Wessman, M., Winsvold, B. S., Wrenthall, W., Zhao, H., Zwart, J.-A., Kaprio, J., Aromaa, A. J., Raitakari, O., Ikram, M. A., Spector, T., Järvelin, M.-R., Metspalu, A., Kubisch, C., Strachan, D. P., Ferrari, M. D., Belin, A. C., Dichgans, M., Wessman, M., van den Maagdenberg, A. M. J. M., Zwart, J.-A., Boomsma, D. I., Smith, G. D., Stefansson, K., Eriksson, N., Daly, M. J., Neale, B. M., Olesen, J., Chasman, D. I., Nyholt, D. R. & Palotie, A. (2016). Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nature Genetics*, 48 (8), 856–866.

- Graham, J. R. & Wolff, H. G. (1938). Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 39 (4), 737–763.
- Haag, G., Diener, H. C., May, A., Meyer, C., Morck, H., Straube, A., Wessely, P. & Evers, S. (2009). Leitlinie: Selbstmedikation bei Migräne und beim Kopfschmerz vom Spannungstyp - Evidenzbasierte Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Österreichischen Kopfschmerzgesell. *Nervenheilkunde*, 28 (6), 382–397.
- Häckel, H. (2008). *Meteorologie* (6. Aufl.). Stuttgart: Verlag Eugen Ulmer.
- Hadjikhani, N., Sanchez del Rio, M., Wu, O., Schwartz, D., Bakker, D., Fischl, B., Kwong, K. K., Cutrer, F. M., Rosen, B. R., Tootell, R. B., Sorensen, A. G. & Moskowitz, M. A. (2001). Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (Bd. 98, S. 4687–4692).
- Hamel, E. (2007). Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*, 27 (11), 1295–1300.
- Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T. & French, M. (2011). Measures of Adult Pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care & Research*, 63 (S11), S240–S252.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (1988). Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*, 8 (Suppl. 7), 1–96.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 33 (9), 629–808.
- Healy, J. (2003). Excess winter mortality in Europe: a cross country analysis identifying key risk factors. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 57, 784–790.
- Hoffmann, J., Lo, H., Neeb, L., Martus, P. & Reuter, U. (2011). Weather sensitivity in migraineurs. *Journal of Neurology*, 258 (4), 596–602.
- Hoffmann, J., Schirra, T., Lo, H., Neeb, L., Reuter, U. & Martus, P. (2015). The influence of weather on migraine - are migraine attacks predictable? *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2 (1), 22–28.
- Holm, S. (1979). A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6 (2), 65–70.
- Höppe, P., von Mackensen, S., Nowak, D. & Piel, E. (2002). Prävalenz von Wetterfühligkeit in Deutschland. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 127 (1/2), 15–20.
- Horanont, T., Phithakkitnukoon, S., Leong, T. W., Sekimoto, Y. & Shibasaki, R. (2013). Weather Effects on the Patterns of People's Everyday Activities: A Study Using GPS Traces of Mobile Phone Users. *PLoS ONE*, 8 (12), e81153.

- Hu, X. H., Raskin, N. H., Cowan, R., Markson, L. E. & Berger, M. L. (2002). Treatment of Migraine with Rizatriptan: When to Take the Medication. *Headache*, 42 (1), 16–20.
- Ivar Bekkelund, S., Hindberg, K., Bashari, H., Godtlielsen, F. & Bjørnar Alstadhaug, K. (2011). Sun-induced migraine attacks in an Arctic population. *Cephalalgia*, 31 (9), 992–998.
- Jackson, J. L., Cogbill, E., Santana-Davila, R., Eldredge, C., Collier, W., Gradall, A., Sehgal, N. & Kuester, J. (2015). A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS ONE*, 10 (7), e0130733.
- Judit, Á., Sándor, P. & Schoenen, J. (2000). Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia*, 20 (8), 714–719.
- Keatinge, W. R. (2002). Winter mortality and its causes. *International Journal of Circumpolar Health*, 61 (4), 292–299.
- Kelman, L. (2007). The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*, 27 (5), 394–402.
- Kimoto, K., Aiba, S., Takashima, R., Suzuki, K., Takekawa, H., Watanabe, Y., Tatsumoto, M. & Hirata, K. (2011). Influence of Barometric Pressure in Patients with Migraine Headache. *Internal Medicine*, 50 (18), 1923–1928.
- Knight, Y. E. & Goadsby, P. J. (2001). The periaqueductal grey matter modulates trigemino-vascular input: A role in migraine? *Neuroscience*, 106 (4), 793–800.
- Koppe, C., Bernhard, D. & Stefan, Z. (2013). Einfluss des Wetters auf das Auftreten von ischämischen Herzkrankheiten (ICD Code: I20-I25) in Deutschland. *Deutscher Wetterdienst*.
- Koppe, C., Zacharias, S. & Bernhard, D. (2013). Repräsentativbefragung zur Wetterfühligkeit in Deutschland. *Deutscher Wetterdienst*.
- Kropp, P. & Gerber, W. D. (1993). Is increased amplitude of contingent negative variation in migraine due to cortical hyperactivity or to reduced habituation? *Cephalalgia*, 13 (1), 37–41.
- Kropp, P. & Gerber, W. D. (1995). Contingent negative variation during migraine attacks and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. *Cephalalgia*, 15 (2), 123–128.
- Kropp, P., Klinger, R. & Dresler, T. (2015). Schmerztagebuch, Wochenende, Schokolade und Rotwein: Die Erwartungshaltung - Migräneauslöser Nummer 1? *MMW-Fortschritte der Medizin*, 157 (2), 62–66.
- Kropp, P., Meyer, B., Dresler, T., Fritsche, G., Gaul, C., Niederberger, U., Förderreuther, S., Malzacher, V., Jürgens, T. P., Marziniak, M. & Straube, A. (2016). Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Nervenheilkunde*, 35 (7-8), 502–515.
- Kropp, P., Müller, B., Barchmann, D., Straube, A. & Studiengruppe, u. d. (2011). An welchem Wochentag besuchen Migränepatienten den Spezialisten? Eine Untersuchung unter Praxisbedingungen. *Nervenheilkunde*, 30 (11), 922–924.

- Kuritzky, A., Zoldan, Y., Hering, R. & Stoupel, E. (1987). Geomagnetic Activity and the Severity of the Migraine Attack. *Headache*, 27 (2), 87–89.
- Lee, H.-C., Tsai, S.-Y. & Lin, H.-C. (2007). Seasonal variations in bipolar disorder admissions and the association with climate: A population-based study. *Journal of Affective Disorders*, 97 (1-3), 61–69.
- Levene, H. (1960). Robust Tests for Equality of Variances. In I. Olkin, S. G. Ghurye, W. Hoefding, W. G. Madow & H. B. Mann (Hrsg.), *Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling* (S. 278–292). Stanford, Calif: Stanford University Press.
- Lewis, D. W. (2007). Pediatric Migraine. *Pediatrics in Review*, 28 (2), 43–53.
- Likhvar, V., Honda, Y. & Ono, M. (2011). Relation between temperature and suicide mortality in Japan in the presence of other confounding factors using time-series analysis with a semiparametric approach. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 16 (1), 36–43.
- Lipton, R. B. (2000). Fair winds and foul headaches: Risk factors and triggers of migraine. *Neurology*, 54 (2), 280–281.
- Lipton, R. B., Bigal, M. E., Diamond, M., Freitag, F., Reed, M. L. & Stewart, W. F. (2007). Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*, 68 (5), 343–349.
- Lipton, R. B., Stewart, W. F., Diamond, S., Diamond, M. L. & Reed, M. (2001). Prevalence and Burden of Migraine in the United States: Data From the American Migraine Study II. *Headache*, 41 (7), 646–657.
- Lutter, T., Meinecke, C. & Tropf, T. (2017). *Zukunft der Consumer Technology - 2017*. Bitkom.
- Mann, H. B. & Whitney, D. R. (1947). On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*, 18 (1), 50–60.
- Marcus, D. A., Scharff, L., Turk, D. & Gourley, L. M. (1997). A double-blind provocative study of chocolate as a trigger of headache. *Cephalalgia*, 17 (8), 855–862.
- Messlinger, K., Fischer, M. J. M. & Lennerz, J. K. (2011). Neuropeptide Effects in the Trigeminal System: Pathophysiology and Clinical Relevance in Migraine. *Keio Journal of Medicine*, 60 (3), 82–89.
- Mirza, A. F., Mo, J., Holt, J. L., Kairalla, J. A., Heft, M. W., Ding, M. & Ahn, A. H. (2012). Is there a relationship between throbbing pain and arterial pulsations? *Journal of Neuroscience*, 32 (22), 7572–7576.
- Morrison, D. P. (1990). Occupational stress in migraine is weekend headache a myth or reality? *Cephalalgia*, 10 (4), 189–193.
- Moskowitz, M. A. (1993). Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology*, 43 (6 Suppl. 3), S16–S20.
- Mukamal, K. J., Wellenius, G. A., Suh, H. H. & Mittleman, M. A. (2009). Weather and air pollution as triggers of severe headaches. *Neurology*, 72 (10), 922–927.
- Mulder, E. J., van Baal, C., Gaist, D., Kallela, M., Kaprio, J., Svensson, D. A., Nyholt, D. R., Martin, N. G., MacGregor, A. J., Cherkas, L. F., Boomsma, D. I. & Palotie, A. (2003). Ge-

- netic and Environmental Influences on Migraine: A Twin Study Across Six Countries. *Twin Research*, 6 (5), 422–431.
- Nakaji, S., Parodi, S., Fontana, V., Umeda, T., Suzuki, K., Sakamoto, J., Fukuda, S., Wada, S. & Sugawara, K. (2004). Seasonal changes in mortality rates from main causes of death in Japan (1970–1999). *European Journal of Epidemiology*, 19 (10), 905–913.
- Näyhä, S. (2005). Environmental temperature and mortality. *International Journal of Circumpolar Health*, 64 (5), 451–458.
- Nosedá, R., Constandil, L., Bourgeois, L., Chalus, M. & Villanueva, L. (2010). Changes of Meningeal Excitability Mediated by Corticotrigeminal Networks: A Link for the Endogenous Modulation of Migraine Pain. *Journal of Neuroscience*, 30 (43), 14420–14429.
- Obermann, M. & Katsarava, Z. (2008). Epidemiology of unilateral headaches. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8 (9), 1313–1320.
- Osterman, P. O., Lövstrand, K. G., Lundberg, P. O., Lundquist, S. & Muhr, C. (1981). Weekly Headache Periodicity and the Effect of Weather Changes on Headache. *International Journal of Biometeorology*, 25 (1), 39–45.
- Pascual, J., Mateos, V., Roig, C., Sanchez del Rio, M. & Jiménez, D. (2007). Marketed Oral Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review on Efficacy and Tolerability. *Headache*, 47 (8), 1152–1168.
- Pearson, K. (1895). Note on Regression and Inheritance in the Case of Two Parents. In *Proceedings of the Royal Society of London* (Bd. 58, S. 240–242).
- Pearson, K. (1900). On the Criterion that a given System of Deviations from the Probable in the Case of a Correlated System of Variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from Random Sampling. *Philosophical Magazine Series 5*, 50 (302), 157–175.
- Porooshani, H., Porooshani, A., Gannon, L. & Kyle, G. (2004). Speed of progression of migrainous visual aura measured by sequential field assessment. *Neuro-Ophthalmology*, 28 (2), 101–105.
- Prince, P. B., Rapoport, A. M., Sheftell, F. D., Tepper, S. J. & Bigal, M. E. (2004). The Effect of Weather on Headache. *Headache*, 44 (6), 596–602.
- R Core Team. (2016). R: A language and environment for statistical computing [Software-Handbuch]. Vienna, Austria. Zugriff auf <https://www.R-project.org/>
- Radtke, A. & Neuhauser, H. (2009). Prevalence and Burden of Headache and Migraine in Germany. *Headache*, 49 (1), 79–89.
- Ray, B. S. & Wolff, H. G. (1940). Experimental studies on headache - Painsensitive structures of the head and their significance in headache. *Archives of Surgery*, 41 (4), 813–856.
- Reinel, D., Rill, S., Scheidt, J. & Wogenstein, F. (2011). The Migraine Radar - A Medical Study Analyzing Twitter Messages? In *Proceedings of the First International Conference on Advances in Information Mining and Management* (S. 103–106).
- Reinel, D. & Wogenstein, F. (2011). *Migräne Radar - Eine medizinische Studie basierend auf den Daten des Web 2.0.* (Masterthesis). Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hof.

- Robbins, L. (1994). Precipitating Factors in Migraine: A Retrospective Review of 494 Patients. *Headache*, 34 (4), 214–216.
- Russell, M. B. & Ducros, A. (2011). Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*, 10 (5), 457–470.
- Russell, M. B., Iselius, L. & Olesen, J. (1996). Migraine without aura and migraine with aura are inherited disorders. *Cephalalgia*, 16 (5), 305–309.
- Russell, M. B. & Olesen, J. (1996). A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain*, 119 (2), 355–361.
- Russell, M. B., Rasmussen, B. K., Thorvaldsen, P. & Olesen, J. (1995). Prevalence and Sex-Ratio of the Subtypes of Migraine. *International Journal of Epidemiology*, 24 (3), 612–618.
- Sakai, F. & Igarashi, H. (1997). Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia*, 17 (1), 15–22.
- Scheidt, J., Koppe, C., Rill, S., Reinel, D., Wogenstein, F. & Drescher, J. (2013). Influence of temperature changes on migraine occurrence in Germany. *International Journal of Biometeorology*, 57 (4), 649–654.
- Schoenen, J., Ambrosini, A., Sándor, P. S. & Maertens de Noordhout, A. (2003). Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clinical Neurophysiology*, 114 (6), 955–972.
- Schoenen, J., Wang, W., Albert, A. & Delwaide, P. J. (1995). Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *European Journal of Neurology*, 2 (2), 115–122.
- Schönwiese, C.-D. (2008). *Klimatologie* (3. Aufl.). Stuttgart: Verlag Eugen Ulmer.
- Schoonman, G. G., van der Grond, J., Kortmann, C., van der Geest, R. J., Terwindt, G. M. & Ferrari, M. D. (2008). Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation – a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain*, 131 (8), 2192–2200.
- Schulman, J., Leviton, A., Slack, W., Porter, D. & Graham, J. R. (1980). The Relationship of Headache Occurrence to Barometric Pressure. *International Journal of Biometeorology*, 24 (3), 263–269.
- Schulte, L. H. & May, A. (2016). The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*, 139 (7), 1987–1993.
- Schürks, M. & Diener, H. C. (2008). Pathophysiologie der Migräne im klinischen Kontext. *Schmerz*, 22 (5), 523–530.
- Shapiro, S. S. & Wilk, M. B. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 52 (3/4), 591–611.
- Siebenhaar, Y. (2017). *Konzeption und Entwicklung einer Umweltdatenbank zur Durchführung von wissenschaftlichen Analysen des Forschungsprojekts „Migräne Radar“*. (Masterthesis). Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hof.
- Stankewitz, A. & May, A. (2008). Kortikale Dysbalance des Migränikerhirns – Hyperexzitabilität als Folge einer Sensitisierung? *Der Schmerz*, 22 (Suppl. 1), 17–21.

- Stewart, W. F., Linet, M. S., Celentano, D. D., Van Natta, M. & Ziegler, D. (1991). Age- and Sex-specific Incidence Rates of Migraine with and without Visual Aura. *American Journal of Epidemiology*, 134 (10), 1111–1120.
- Stovner, L. J., Hagen, K., Jensen, R., Katsarava, Z., Lipton, R. B., Scher, A. I., Steiner, T. J. & Zwart, J. A. (2007). The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 27 (3), 193–210.
- Strusberg, I., Mendelberg, R. C., Serra, H. A. & Strusberg, A. M. (2002). Influence of weather conditions on rheumatic pain. *The Journal of Rheumatology*, 29 (2), 335–338.
- Student. (1908). The Probable Error of a Mean. *Biometrika*, 6 (1), 1–25.
- Szyszkowicz, M. (2008). Air Pollution and Daily Emergency Department Visits for Headache in Montreal, Canada. *Headache*, 48 (3), 417–423.
- Tfelt-Hansen, P., Pascual, J., Ramadan, N., Dahlöf, C., D'Amico, D., Diener, H.-C., Hansen, J. M., Lanteri-Minet, M., Loder, E., McCrory, D., Plancade, S. & Schwedt, T. (2012). Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia*, 32 (1), 6–38.
- Thorlund, K., Mills, E. J., Wu, P., Ramos, E., Chatterjee, A., Druyts, E. & Goadsby, P. J. (2014). Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia*, 34 (4), 258–267.
- Timmermans, E. J., Schaap, L. A., Herbolsheimer, F., Dennison, E. M., Maggi, S., Pedersen, N. L., Castell, M. V., Denking, M. D., Edwards, M. H., Limongi, F., Sánchez-Martínez, M., Siviero, P., Queipo, R., Peter, R., van der Pas, S. & Deeg, D. J. H. (2015). The Influence of Weather Conditions on Joint Pain in Older People with Osteoarthritis: Results from the European Project on OsteoArthritis. *The Journal of Rheumatology*, 42 (10), 1885–1892.
- Turner, D. P. & Houle, T. T. (2017). Influences on headache trigger beliefs and perceptions. *Cephalalgia*, 333102417739310.
- Vaitl, D., Propson, N., Stark, R. & Schienle, A. (2001). Natural very-low-frequency sferics and headache. *International Journal of Biometeorology*, 45 (3), 115–123.
- Villeneuve, P. J., Leech, J. & Bourque, D. (2005). Frequency of emergency room visits for childhood asthma in Ottawa, Canada: the role of weather. *International Journal of Biometeorology*, 50 (1), 48–56.
- Villeneuve, P. J., Szyszkowicz, M., Stieb, D. & Bourque, D. A. (2006). Weather and Emergency Room Visits for Migraine Headaches in Ottawa, Canada. *Headache*, 46 (1), 64–72.
- Walach, H., Betz, H. D. & Schweickhardt, A. (2001). Sferics and headache: a prospective study. *Cephalalgia*, 21 (6), 685–690.
- Walach, H., Schweickhardt, A. & Bucher, K. (2002). Hat das Wetter Einfluss auf Kopfschmerzen? Eine Evaluation der Biowetterklassen. *Schmerz*, 16 (1), 1–8.
- Wang, W., Timsit-Berthier, M. & Schoenen, J. (1996). Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology*, 46 (5), 1404–1409.

- Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Jüptner, M., Kaube, H., Schayck, R. v., Coenen, H. H. & Diener, H. C. (1995). Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Medicine*, 1 (7), 658–660.
- Wilkinson, M. & Woodrow, J. (1979). Migraine and Weather. *Headache*, 19 (7), 375–378.
- Wöber, C. & Wöber-Bingöl, C. (2010). Chapter 12 - Triggers of migraine and tension-type headache. In M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab (Hrsg.), *Headache* (Bd. 97, S. 161–172). Elsevier.
- Wogenstein, F., Gaul, C., Kropp, P., Scheidt, J., Siebenhaar, Y. & Drescher, J. (im Erscheinen). Design and implementation of a platform for the citizen science project migraine radar. *it - Information Technology*. (Zur Veröffentlichung angenommen)
- Yang, A. C., Fuh, J.-L., Huang, N. E., Shia, B.-C. & Wang, S.-J. (2015). Patients with migraine are right about their perception of temperature as a trigger: time series analysis of headache diary data. *Journal of Headache and Pain*, 16.
- Yilmaz, M., Gurger, M., Atescelik, M., Yildiz, M. & Gurbuz, S. (2015). Meteorologic parameters and migraine headache: ED study. *American Journal of Emergency Medicine*, 33 (3), 409–413.
- Yoon, M. S., Katsarava, Z., Obermann, M., Fritsche, G., Oezyurt, M., Kaesewinkel, K., Katsarova, A., Santowski, I., Diener, H. & Moebus, S. (2012). Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *Journal of Headache and Pain*, 13 (3), 215–223.
- Yu, W., Mengersen, K., Wang, X., Ye, X., Guo, Y., Pan, X. & Tong, S. (2012). Daily average temperature and mortality among the elderly: a meta-analysis and systematic review of epidemiological evidence. *International Journal of Biometeorology*, 56 (4), 569–581.
- Zeberholz, K., Rudel, E., Frantal, S., Brannath, W., Schmidt, K., Wöber-Bingöl, C. & Wöber, C. (2011). Migraine and weather: A prospective diary-based analysis. *Cephalalgia*, 31 (4), 391–400.

9 Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Dazu habe ich keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen verwendet und die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Rostock, den 1. März 2018

Florian Wogenstein