

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Neurologie

– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein –

**Epidemiologie und Verlauf der Migräne bei Patienten mit Multipler Sklerose**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

**Hendrik Friederichs**

aus Marburg/Lahn

2003

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.05.2004

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein –  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann

## ZUSAMMENFASSUNG

### **Epidemiologie und Verlauf der Migräne bei Patienten mit Multipler Sklerose**

Hendrik Friederichs

Die Multiple Sklerose ist die häufigste entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Auch Schmerzen sind kein seltenes Symptom der MS. In der vorliegenden Studie wurde unter Zuhilfenahme der Kriterien der International Headache Society (IHS) zum ersten Mal eine Evaluation der Lebenszeit-Prävalenz von Migräne bei MS durchgeführt.

Wir führten eine Fall-Kontroll-Studie durch, die 512 Patienten mit nach den Poser-Kriterien diagnostizierter MS einschloss. Als Kontrollgruppe dienten 512 streng alters- und geschlechtsgematchte Personen, die keinerlei Anamnese einer MS oder anderer neurologischer Krankheiten aufwiesen. Die Teilnehmer dieser Studie wurden aufgefordert, einen Fragebogen zu ihrer Kopfschmerzanamnese, der die IHS-Kriterien beinhaltete, auszufüllen.

347 (67,8%) der MS-Patienten waren weiblich. Bei Unterscheidung des Kollektivs nach der Verlaufsform der MS konnte 331 Patienten (64,6%) eine eindeutige Verlaufsform zugeordnet werden. Bei 196 Patienten (38,3%) wurde eine schubförmige Verlaufsform der MS, bei 45 Patienten (8,8%) eine primär chronische Verlaufsform und bei 90 Patienten (17,6%) eine sekundär chronische Verlaufsform diagnostiziert. Bei 71 der MS-Patienten (13,9%) konnte die Diagnose Migräne gestellt werden, während in der Kontrollgruppe bei 98 Patienten (19,1%) diese Diagnose zutraf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p=0,023$ ). Bei der schubförmigen Verlaufsform ließ sich bei 37 Patienten (18,9%), bei der primär chronischen Verlaufsform bei 5 Patienten (11,1%) und bei der sekundär chronischen Verlaufsform bei 8 Patienten (11,6%) eine Migräne diagnostizieren. Somit lag bei den Patienten mit der schubförmigen Verlaufsform der MS bei 18,9% und bei der chronischen Verlaufsform der MS bei 9,6% eine Migräne vor. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p=0,02$ ). Daraus lässt sich folgern, dass für den signifikanten Unterschied zwischen MS und Kontrollen primär die niedrige Prävalenz bei den chronischen Verlaufsformen der MS verantwortlich ist.

So konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass – im Gegensatz zu bisher veröffentlichten Studien – die Prävalenz der Migräne bei MS-Patienten signifikant niedriger als in der Normalbevölkerung ist.

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Problembeschreibung	2
1.2. Migräne	5
1.2.1. Epidemiologie der Migräne	5
1.2.2. Klinik der Migräne	5
1.2.3. Triggerfaktoren der Migräne	7
1.2.4. Pathophysiologie der Migräne	7
1.2.5. Genetik der Migräne	8
1.2.6. Diagnostik der Migräne	9
1.2.7. Behandlung der Migräne	11
1.2.8. Auswirkungen der Migräne auf die Lebensqualität	11
1.2.9. Volkswirtschaftliche Aspekte der Migräne	11
1.3. Multiple Sklerose	13
1.3.1. Epidemiologie der Multiplen Sklerose	13
1.3.2. Klinik der Multiplen Sklerose	14
1.3.3. Diagnostik der Multiplen Sklerose	16
1.3.4. Prognose der Multiplen Sklerose	17
1.4. Schmerzen bei MS	18
1.4.1. Verschiedene Schmerzformen bei MS	18
1.4.2. Kopfschmerzen bei MS	18
1.5. Fragestellung dieser Arbeit	20

2. Material und Methoden	24
2.1. Untersuchungsansatz	24
2.2. Untersuchungsgebiet	24
2.3. Befragter Personenkreis	25
2.3.1. Multiple Sklerose-Patienten	25
2.3.2. Kontrollpersonen	25
2.4. Patientenfragebogen	27
2.5. Auswertung der gewonnenen Daten	28
3. Ergebnisse	29
3.1. Beschreibung des Multiple Sklerose-Patientenkollektivs	29
3.1.1. Verlaufsform der MS	29
3.1.2. Alter der MS-Patienten	29
3.1.3. Geschlechtsverteilung	31
3.1.4. Dauer der MS	32
3.1.5. EDSS-Werte der MS-Patienten	32
3.2. Kopfschmerzen	34
3.2.1. Allgemeine Angaben zu Kopfschmerzen	34
3.3. Migräne	37
3.3.1. Migränediagnose	37
3.3.2. Migräne mit Aura	40
3.3.3. Dauer der Migräneattacken	40
3.3.4. Die Frequenz der Migräneattacken	41
3.3.5. Familienanamnese der Migräne	42
3.3.6. Inanspruchnahme medizinischer Hilfe	43

3.3.7. Inanspruchnahme eines Neurologen	43
3.3.8. Therapiezufriedenheit der Migräne	43
3.3.9. Therapiezufriedenheit bei Inanspruchnahme eines Neurologen	43
3.3.10. Migränetherapie	44
3.3.11. Veränderung der Frequenz der Migräne-Attacken bei MS-Erkrankung	44
3.3.12. Veränderung der Schmerzintensität der Migräne bei MS-Erkrankung	46
3.3.13. Händigkeit der Migränepatienten	48
3.3.14. Händigkeit der MS-Patienten	49
4. Diskussion	50
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	50
4.2. Diskussion der Methodik	51
4.3. Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang	53
4.3.1. Allgemeine Kopfschmerzen	53
4.3.2. Migräne	54
4.3.3. Migräne mit Aura	58
4.3.4. Durchschnittliche Migränedauer	59
4.3.5. Durchschnittliche Migränefrequenz	60
4.3.6. Familienanamnese	60
4.3.7. Inanspruchnahme medizinischer Hilfe	61
4.3.8. Inanspruchnahme eines Neurologen	62
4.3.9. Therapiezufriedenheit	62
4.3.10. Therapiezufriedenheit bei Inanspruchnahme eines Neurologen	63
4.3.11. Migränetherapie	63
4.3.12. Veränderung der Frequenz der Migräne-Attacken bei MS-Erkrankung	63

4.3.13. Veränderung der Schmerzintensität der Migräne bei MS-Erkrankung	64
4.3.14. Händigkeit der Migränepatienten und der MS-Patienten	65
4.4. Forschungsausblick	66
5. Zusammenfassung	67
6. Literaturverzeichnis	72
7. Anhang	I
7.1. Fragebogen für MS-Patienten	II
7.2. Fragebogen für gesunde Kontrollen	IX

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

## **1. Einleitung**

### **1.1. Problembeschreibung**

Circa 54 Millionen Menschen leiden in Deutschland an gelegentlichen oder chronischen Kopfschmerzen (Göbel et al. 1994). Man geht davon aus, dass mindestens 29 Millionen Deutsche Spannungskopfschmerzen haben. Neben weiteren 4,3 Millionen Patienten, die an unterschiedlich anderen Kopfschmerzformen leiden, stellt die Gruppe der Migränepatienten mit fast 21 Millionen Personen das zweitgrößte Kollektiv dar. Migränepatienten leiden im Durchschnitt ungefähr 34 Tage pro Jahr an dieser Krankheit, was große Einbußen an Lebensqualität und nicht zuletzt auch große volkswirtschaftliche Kosten für die Bundesrepublik Deutschland bedeutet (Brüggenjürgen 1992).

Man nimmt an, dass weniger als die Hälfte aller Migränepatienten jemals wegen dieser Erkrankung mit dem Gesundheitssystem in Kontakt kommt (Stewart et al. 1992; Launer et al. 1998). Es stellt sich die Frage, ob dieses für Patientenkollektive, die aufgrund einer anderen Erkrankung in stärkerem Kontakt mit dem Gesundheitssystem stehen, auch zutrifft. Hier ist zum Beispiel das Kollektiv der Patienten mit Multipler Sklerose (MS) zu nennen, die mit ihrer Krankheit sowohl allgemeinmedizinisch als auch neurologisch intensiv betreut werden.

Außerdem hat die Migräne aufgrund ihrer hohen Prävalenz und der für den Patienten schwierigen Abgrenzung gegenüber anderen Kopfschmerzformen den Charakter einer Volkskrankheit, da zudem die zur Therapie empfohlenen Medikamente zum Teil nicht verschreibungspflichtig, leicht erhältlich und auch gut wirksam sind. So besteht für den Patienten nicht unbedingt die Notwendigkeit, sich mit diesem Krankheitsbild an den ihn betreuenden Arzt zu wenden. Zudem liegt die Problematik der Migräne bei der MS sicherlich auch in der wahrscheinlichen Dominanz des Beschwerdebildes der MS, das den Patienten insbesondere bei einem aktuellen Schub zum Arzt führt.

Nachdem im klinischen Alltag der Eindruck entstanden war, dass MS-Patienten häufiger unter Migräne als die Normalbevölkerung leiden, sind schon verschiedene

kleinere Untersuchungen durchgeführt worden (Watkins und Espir 1967; Rolak und Brown 1990), die diese Vermutung bestätigt haben. Die Literatur beschreibt aber auch Fälle, bei denen schwere Kopfschmerzen ein Erstsymptom der MS darstellen sollen, so dass dort für den Arzt differentialdiagnostische Probleme auftauchen können (Nager et al. 1989; Galer et al. 1990; Haas et al. 1993).

Die verschiedenen Untersuchungen an MS-Patienten, die das Ziel hatten, zum einen die Prävalenz von Schmerzen allgemein, zum anderen von Kopfschmerzen und auch Migräne im besonderen festzustellen, haben zu vollkommen unterschiedlichen Ergebnissen geführt. So fanden Clifford und Trotter in ihrer Untersuchung von 317 MS-Patienten bei 28,8% klinisch signifikante Schmerzen. In dieser Diagnose waren Kopfschmerzen und Parästhesien jedoch nicht eingeschlossen (Clifford und Trotter 1984). In einer dänischen Studie wurde nach einer Literaturübersicht festgestellt, dass annähernd zwei Drittel aller MS-Patienten im Verlauf ihrer Krankheit an einem Schmerzsyndrom leiden werden, zu denen auch chronische Kopfschmerzen gehören. Die gleiche Studie hebt heraus, dass nur 42% eines repräsentativen Kollektivs von MS-Patienten einer adäquaten Therapie dieser Schmerzsyndrome zugeführt wurde (Stenager et al. 1992). Bei den wenigen bisher durchgeführten Untersuchungen über MS ist man sich uneinig über die Prävalenz von Kopfschmerzen. Schon 1956 berichteten Abb und Schaltenbrand in einer Untersuchung, die 1420 MS-Patienten einschloss, von Kopfschmerzen als vierthäufigstem Symptom (Abb und Schaltenbrand 1956). Kurz darauf kamen Bonduelle und Alaberanes zu einem fast gegenteiligen Ergebnis. In ihrer Studie litten nur 5,5% der 145 Patienten an Kopfschmerzen, während es in der Studie von Abb und Schaltenbrand noch 37,5% waren (Bonduelle und Alaberanes 1962). Dies gegenteilige Ergebnis wurde dann von Poser et al. bei einer Untersuchung bestätigt (Poser et al. 1966). Auch Kurtzke et al. untersuchten in einer Studie - basierend auf Daten von 762 an MS erkrankten US-Amerikanischen Soldaten im 2. Weltkrieg - das Vorkommen von Kopfschmerzen. Sie stellten fest, dass initiale MS-Schübe in ungefähr 15% der Fälle von Kopfschmerzen begleitet werden, ohne die Ergebnisse jedoch weiter zu diskutieren (Kurtzke et al. 1968).

Erst 1969 veröffentlichten Watkins und Espir eine Studie mit dem Titel „Migraine and multiple sclerosis“, in der eine signifikant höhere Prävalenz der Migräne bei MS-Patienten im Vergleich mit sowohl alters- als auch geschlechtsgematchten

Kontrollfällen auffiel (Watkins und Espir 1969). Daraufhin legten aber Clifford und Trotter eine Untersuchung vor, die eine nur bei 5% liegende Prävalenz von Kopfschmerzen bei MS-Patienten fand (Clifford und Trotter 1984). 1990 folgte dann eine klinische Studie von Rolak und Brown, in der die Autoren nach detaillierter Kopfschmerz-Evaluation eine Assoziation zwischen Kopfschmerz und MS vermuteten (Rolak und Brown 1990). Interessanterweise finden sich in der Literatur auch Beschreibungen, in denen die Migräne mit Symptomen einer MS in Erscheinung treten soll (Buchholz und Reich 1996).

So reichen die Daten der bisher vorliegenden Studien für die Prävalenz der Migräne bei MS von 2,1% (Adams et al. 1950), über 5% (Clifford und Trotter 1984) und 27% (Watkins und Espir 1969) bis 52% (Rolak und Brown 1990). Dies läßt sich auf verschiedene Faktoren zurückführen. Die oben zitierten Untersuchungen wurden unter Zuhilfenahme verschiedener Kopfschmerzkriterien durchgeführt. Stewart et al. haben 1995 ausgeführt, dass ein wichtiger Grund für die Variationen in den ermittelten Migräne-Prävalenzen in den verschiedenen Kopfschmerzdefinitionen liegt (Stewart et al. 1995).

Die Beschreibung von verschiedenen Kopfschmerzformen, auch der Migräne, reichen bis ins Altertum zurück. Jedoch wurden erst in den letzten Jahrzehnten systematische Kopfschmerzklassifikationen entwickelt. Das Ad-Hoc-Committee on Classification of Headache entwickelte im Jahr 1962 eine pathogenetisch orientierte Klassifikation, die sich in den Folgejahren als gebräuchlichste Klassifikation durchsetzte. Problematisch war diese Klassifikation dadurch, daß bei vielen Kopfschmerzerkrankungen die Pathogenese nicht sicher bekannt war bzw. ist, und somit die rationelle Basis dieser Klassifikation beeinträchtigt ist. Eine grundlegende neue Einteilung von Kopf- und Gesichtsschmerzen wurde vom Komitee der International Headache Society (IHS) 1988 veröffentlicht. Diese 1988 veröffentlichte Kriterien haben in kurzer Zeit eine hohe Akzeptanz dadurch erreicht, dass die einzelnen Kopfschmerzformen phänomenologisch definiert werden. Diese Definitionen ermöglichen eine standardisierte und rationelle Diagnostik. Die Migräne wird in dieser Klassifikation in die zwei Hauptformen Migräne ohne Aura (früher: einfache, gewöhnliche Migräne) und Migräne mit Aura (früher klassische, komplizierte Migräne) unterteilt (Kopfschmerz-Klassifikations-

Komitee der International Headache Society 1989). Diese Einteilung hat den Vorteil einer Standardisierung der Diagnosefindung, die die so gefundenen Werte reproduzierbar und vor allem untereinander vergleichbarer macht. Bemerkenswert ist, daß es vor Einführung der IHS-Kriterien keine repräsentative Studie über die Prävalenz der Migräne in Deutschland gegeben hat (Göbel et al. 1994).

Auch andere Faktoren spielen für die große Varianz der o. g. Prävalenzzahlen eine Rolle. So ist z. B. die von Kurtzke vorgelegte Studie nur an Männern durchgeführt worden. Bei der Studie von Abb und Schaltenbrand sind 1420 Patienten in schriftlicher Form befragt worden. Die Untersuchungen variieren also sehr stark in ihren Methoden. In der Literatur finden sich keine Hinweise auf stattgefundene Untersuchungen zum Thema Migräne bei MS, die nach den neueren Kriterien der IHS klassifiziert wurden. So soll in der folgenden Studie versucht werden, unter Zuhilfenahme der Kriterien der IHS diese gezielte Möglichkeit der Diagnosefindung zu nutzen und somit zum ersten Mal eine Evaluation der Lebenszeit-Prävalenz von Migräne bei MS mit Hilfe der IHS-Kriterien durchzuführen.

## **1.2. Migräne**

### **1.2.1. Epidemiologie der Migräne**

Die große Bedeutung der Migräne wird durch epidemiologische Studien belegt. Migräne ist danach eine der häufigsten Kopfschmerzformen. Circa 6-8% aller Männer und 12-14% aller Frauen leiden an dieser Erkrankung. Dabei tritt die höchste Prävalenz dieser Erkrankung zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr auf. In diesem Alter sind Frauen sogar dreimal häufiger betroffen als Männer. Zudem sind die Migräneattacken bei Frauen auch meistens länger und intensiver. Generell ist die Migränehäufigkeit bei fast allen untersuchten Völkern gleich. Vor der Pubertät liegt die Migräneprävalenz allerdings nur bei circa 4-5% , zudem sind in diesem Alter Jungen und Mädchen gleich häufig betroffen (nach Diener 2002).

### **1.2.2. Klinik der Migräne**

Bei einem Migräneanfall kommt es attackenweise zu heftigen, meist einseitigen pulsierend-pochenden Kopfschmerzen, die bei körperlicher Belastung an Intensität zunehmen. Häufig beginnen die Kopfschmerzen morgens, sie können aber auch aus dem Schlaf heraus entstehen. Meistens sind die Kopfschmerzen einseitig, sie können aber auch innerhalb einer Attacke oder von Attacke zu Attacke die Seite wechseln. Der Migränekopfschmerz beginnt häufig im Nacken, um sich dann über die Kopf- und Schläfenregion bis in das Gesicht auszubreiten. Die Schmerzen erreichen innerhalb von 15 bis 120 Minuten ihre höchste Intensität und halten 4 – 72 Stunden an. Zudem sind solche Attacken häufig von weiteren klinischen Erscheinungen begleitet, wie z. B. Appetitlosigkeit, Übelkeit (80%), Erbrechen (40-50%), Lichtscheu, Lärmempfindlichkeit und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen. Bei vielen Patienten sind Alltagsaktivitäten und Arbeitsfähigkeit stark eingeschränkt oder ganz unmöglich (nach Diener 2002).

Nach einer repräsentativen Studie an über 4000 Patienten in Deutschland stellten Göbel und Mitarbeiter fest, dass Migränepatienten im Durchschnitt 2,82 Tage im Monat an der Migräne leiden. 66% der Patienten leiden einen oder zwei Tage pro Monat an ihrer Migräne (eigene Berechnungen aus Daten von Göbel et al. 1994). In derselben Studie gaben 60% der Patienten an, unter Migränekopfschmerzen von schwerer Intensität zu leiden, 36% gaben eine mittlere Intensität an, während nur 2% der Patienten sich eine leichte Kopfschmerzintensität attestierten.

Der beschriebenen Kopfschmerzattacke kann eine Aura vorausgehen. Bei 10-15% der Patienten beginnt die Migräneattacke mit dieser sogenannten Migräneaura, die eine Periode mit neurologischen Reiz- und Ausfallerscheinungen bezeichnet, die der eigentlichen Kopfschmerzphase vorgeschaltet sind. Diese Symptome entwickeln sich typischerweise über einen Zeitraum von 10 bis 20 Minuten und bilden sich anschließend wieder langsam zurück. Die meisten Patienten leiden unter Reiz- und Ausfallerscheinungen des visuellen Cortex mit Sehstörungen, der Wahrnehmung von Lichtblitzen und Fortefikationen (gezackte Lichtlinien) und Gesichtsfelddefekten. Neben den primär vorhandenen Sehstörungen kann es auch zu Sensibilitätsstörungen, Paresen, Sprech- oder Sprachstörungen, Schwindel und Gleichgewichtsstörungen kommen. Erst anschließend beginnt die eigentliche Kopfschmerzphase.

Viele Patienten spüren vor dem Migräneanfall eine sogenannte Prodromalphase mit Störungen des Flüssigkeitshaushaltes (Ödeme), Verstopfung, Heißhunger auf Süßigkeiten, Müdigkeit, Aggressivität oder gesteigertem Antrieb.

Nach McGregor werden unter einer menstruellen Migräne Migräneattacken verstanden, die ausschließlich oder fast ausschließlich in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Monatsblutung auftreten. Diese Attacken sind zudem häufig länger als normale Migräneattacken (McGregor 1996).

Während der Schwangerschaft wird die Migräne häufig besser, bei etwa einem Drittel der Patientinnen sistiert sie ganz, um dann nach der Geburt wieder erneut in Erscheinung zu treten.

Im natürlichen Verlauf nimmt sowohl die Häufigkeit als auch die Schwere der Migräneattacken nach dem 45. Lebensjahr langsam ab, es ist jedoch keine sichere Prognose möglich.

Bei Kindern sind die Migräneattacken prinzipiell kürzer als bei Erwachsenen. Außerdem können die Attacken auch fast ausschließlich mit heftiger Übelkeit, Erbrechen und Schwindel einhergehen (nach Diener 2002).

### **1.2.3. Triggerfaktoren der Migräne**

Bei den zur Migräne gehörigen Triggerfaktoren handelt es sich um biologische Faktoren oder Umwelteinflüsse, die bei entsprechender innerer Reaktionsbereitschaft des Patienten eine Migräneattacke auslösen können. Einer der wesentlichsten dieser Triggerfaktoren sind die Hormonschwankungen bei Frauen, aber auch Änderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus werden von den Patienten häufig genannt. Dazu kommen noch Umweltfaktoren wie Flackerlicht, Lärm, Aufenthalt in großer Höhe, Aufenthalt in Kälte sowie verqualmte Räume, aber auch Wettereinflüsse, insbesondere Föhn in Süddeutschland und in den Alpenregionen, wobei letztere aber wissenschaftlich nicht belegt sind (Diener 1992).

Als Migräne-auslösende Substanzen werden zudem Alkohol (primär in Form von Rotwein), seltener Nahrungsmittel wie bestimmte Käsesorten beschrieben.

Zudem wird in der Literatur darauf hingewiesen, daß Schwankungen des Coffein-Spiegels bei regelmäßigem Coffeingenuß zu Migräneattacken führen können.

### **1.2.4. Pathophysiologie der Migräne**

Es existiert gegenwärtig zur Erklärung der Migräne nur ein pathophysiologisches Konzept, da noch nicht alle Details der Pathophysiologie der Migräne bekannt sind. Zentrale Rolle in diesem pathophysiologischen Konzept spielt eine Hirnregion im Hirnstamm und Mittelhirn, die als „Migränegenerator“ verstanden wird. Vor wenigen Jahren ist es gelungen mit Hilfe der Positronenemissionstomographie während Migräneattacken in dieser Region eine gesteigerte Durchblutung nachzuweisen (Weiller et al. 1995). Äste des N. trigeminus und des N. facialis innervieren die arteriellen

Gefäße von Gehirn und Dura mater. Der „Migränegenerator“ enthemmt schmerzmodulierende zentrale Systeme und löst damit einen efferenten Impulsstrom in parasympathischen Fasern aus, die zum Teil mit dem N. facialis verlaufen. Daraufhin kommt es zu einer Dilatation der Blutgefäße. Die Weitstellung der Gefäße führt zu einer Extravasation von Plasma. Es entwickelt sich eine aseptische, neurogene Entzündung. Eine Vielzahl von proinflammatorischen und exzitatorisch wirksamen Mediatoren wird freigesetzt (z. B. Serotonin, CGRP). Anschließend werden über die afferenten Fasern des N. trigeminus Schmerzsignale aus den Gefäßwänden zum Ncl. caudalis des N. trigeminus entsandt. Dort werden die Signale umgeschaltet und zum Thalamus weitergeleitet, um dann dem Patienten bewusst zu werden.

Die Aura entspricht einem Phänomen, das im Tierexperiment als „Spreading Depression“ bezeichnet wird. Dieses von Leao begründete Konzept beschreibt, wie sich nach lokaler Reizung der Hirnrinde eine kurze Exzitationswelle kreisförmig über Teile der Hirnrinde ausbreitet (Leao 1944). Danach folgt mit 2 –3 mm/min eine länger anhaltende Hemmung der neuronalen Aktivität, die mit einer reduzierten Durchblutung verbunden ist. Bei Patienten mit überwiegend visueller Symptomatik kann während der Aura eine kortikale Oligämie, die sich von okzipital her ausbreitet, festgestellt werden (nach Diener 2002)

### **1.2.5. Genetik der Migräne**

Nach Evers haben epidemiologische Studien zur Genetik der Migräne insgesamt gezeigt, dass es einen genetischen Faktor in der Ätiopathogenese der Migräne geben muss. Es sei jedoch bisher nicht gelungen, einen einfachen oder komplexeren Mendel-Erbgang nachzuweisen (Evers et al. 1996).

Bei einer speziellen Sonderform der Migräne, der Familiären Hemiplegischen Migräne, bei der es während der Attacke im Rahmen der Aura zu einer fast kompletten halbseitigen Lähmung kommt, wurden Gendefekte lokalisiert. Diese fanden sich auf den Chromosomen 19p13 und 1q31, wobei das Gen auf ersterem Chromosom überwiegend einen cerebral exprimierten P/Q-Calciumkanal kodiert.

Zudem weisen viele Zwillingsstudien darauf hin, dass es sich bei der Migräne mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine Erbkrankheit handelt. Neuere Studien haben bestätigt, dass ein erhöhtes Risiko für Migräne auf genetischer Grundlage besteht, dass dieses aber in erster Linie nur eine Disposition für Migräne bewirkt und dass weitere, exogene Faktoren zur klinischen Manifestation der Krankheit erforderlich sind (sog. Diathese-Streß-Modell) (nach Evers et al.1996).

### **1.2.6. Diagnostik der Migräne**

Die Diagnose einer Migräne wird rein phänomenologisch aufgrund der anamnestischen Angaben des Patienten gestellt.

Von der IHS wurden 1988 formale Kriterien für die Diagnosestellung einer Migräne veröffentlicht (Kopfschmerz-Klassifikations-Komitee der IHS 1989). Diese werden im folgenden dargestellt:

#### **Migräne ohne Aura:**

**A:** Mindestens 5 Attacken, die die Kriterien A-D erfüllen

**B:** Kopfschmerzdauer 4-72 Stunden (unbehandelt oder ohne Erfolg behandelt)

**C:** Kopfschmerz mit folgenden Eigenschaften (mindestens 2):

-unilateral

-pulsierend

-mittelstark bis stark

-Verstärkung durch körperliche Aktivität

**D:** Kopfschmerz ist begleitet von (mindestens 1):

-Übelkeit / Erbrechen

-Photo-/ Phonophobie

**E:** Anamnese, allgemein körperliche und neurologische Untersuchung und ggf. weiterführende Untersuchungen schließen eine sekundäre Ursache der Kopfschmerzen aus

#### **Migräne mit Aura**

**A:** Mindestens 2 Attacken, die das Kriterium B erfüllen

**B:** Attacken mit folgenden Eigenschaften (mindestens 3):

-mindestens 1 reversibles Aura-Symptom

- Entwicklung von mindestens 1 Aura-Symptom in > 4 min oder 2 Aura-Symptome in Folge
- 1 Aura-Symptom maximal 60 min
- Kopfschmerz folgt der Aura spätestens nach 60 min (kann auch vor oder gleichzeitig mit der Aura beginnen)

**C:** Anamnese, allgemein körperliche und neurologische Untersuchung und ggf. weiterführende Untersuchungen schließen eine sekundäre Ursache der Kopfschmerzen aus

### **Differentialdiagnose (DD) der Migräne**

Kopfschmerzen, die erstmalig und plötzlich auftreten und sehr stark sind (DD Subarachnoidalblutung, intrazerebrale Blutung), die allmählich immer stärker werden (DD subdurales Hämatom, Massenläsion), die erstmalig bei kleinen Kindern (DD Meningitis, Enzephalitis, Liquorzirkulationsstörung, zerebrale Raumforderung) oder im fortgeschrittenen Lebensalter auftreten (DD Arteriitis temporalis, Massenläsion) oder die mit systemischen (DD z. B. Kollagenose, Sinusitis) oder neurologischen Begleiterscheinungen auftreten (DD z. B. Hirnblutung, zerebrale Ischämie), sollten weiter abgeklärt werden. Auch die Hypertonie stellt eine DD dar, die einer weiteren Abklärung bedarf.

Differentialdiagnostisch am bedeutsamsten für die Migräne ist sicherlich der Spannungskopfschmerz, der die am häufigsten vorkommende Kopfschmerzart darstellt. Allerdings lassen sich beide Kopfschmerzarten bereits durch die Anamnese relativ leicht voneinander differenzieren. Patienten mit Spannungskopfschmerzen berichten häufig über mittelstarke, den ganzen Kopf betreffende, dumpf-drückende Schmerzen, die im Lauf des Tages zunehmen. Beim sogenannten episodischen Spannungskopfschmerz dauern sie ½ Stunde bis maximal eine Woche. Beim chronischen Spannungskopfschmerz sind sie permanent vorhanden. Im Gegensatz zur Migräne fehlen in den meisten Fällen Trigger-Faktoren und weitere Begleiterscheinungen. Die Patienten sind selten arbeitsunfähig. Eine familiäre Häufung, wie sie bei der Migräne beschrieben wird, tritt nur beim chronischen

Spannungskopfschmerz auf. Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen. Erkrankungsbeginn ist im 25. – 30. Lebensjahr. Migräne und chronischer Spannungskopfschmerz können auch kombiniert vorkommen (Diener 2002).

Zur weiteren Diagnostik gehören eine gründliche neurologische und internistische Untersuchung und, wenn Zweifel an der Diagnose bestehen, bildgebende Diagnostik wie ein Computertomogramm oder ein Kernspintomogramm.

### **1.2.7. Behandlung der Migräne**

Da die Migräne eine biologisch bedingte und genetisch determinierte Erkrankung ist, besteht keine Möglichkeit, die Krankheit zu heilen. Dementsprechendes Ziel ist es, die akuten Attacken hinsichtlich Schwere der Kopfschmerzen, Dauer der Attacke und Ausprägung der Begleitsymptome zu behandeln. Treten Attacken sehr häufig auf, besteht die Indikation für eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse Prophylaxe. Ziel dieser Intervalltherapie ist es, die Häufigkeit, Schwere und Dauer der Attacken zu reduzieren. Die Therapie soll in dieser Arbeit jedoch nicht im Mittelpunkt stehen.

### **1.2.8. Auswirkungen der Migräne auf die Lebensqualität**

Terwindt und Mitarbeiter stellten im Rahmen der Genetic Epidemiology of Migraine (GEM) - Studie fest, dass Patienten mit Migräne im Vergleich zu Patienten ohne Migräne eine deutliche Einschränkung in der Lebensqualität aufweisen. In dieser Studie stellte sich eine Korrelation zwischen der Häufigkeit von Migräneattacken und der Einschränkung der Lebensqualität heraus (Terwindt et al. 2000).

### **1.2.9. Volkswirtschaftliche Aspekte der Migräne**

Brüggenjürgen ermittelte 1994 unter der Annahme einer Migräneprävalenz von acht Prozent die daraus resultierenden volkswirtschaftlichen Kosten der Bundesrepublik Deutschland. Er errechnete 0,5 Milliarden DM direkte Kosten durch die Behandlung, 2,6 Milliarden DM indirekte Kosten durch Produktivitätseinbuße und weitere 2 Milliarden DM, die durch Leistungseinschränkung durch Migräneattacken am

Arbeitsplatz bedingt sind. Dies ergibt Gesamtkosten von 5,1 Milliarden DM pro Jahr (Stand: 1994) allein für die Bundesrepublik Deutschland, so dass sich daraus dringend eine frühestmögliche Diagnose und entsprechender Therapiebeginn der Migräne ergeben (Brüggenjürgen 1994).

### **1.3. Multiple Sklerose**

#### **1.3.1. Epidemiologie der Multiplen Sklerose**

Wie auch bei der Migräne wird die Bedeutung der MS durch epidemiologische Studien belegt. Die MS stellt sich als häufigste entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems in unseren Breiten dar. Dabei zeigt die MS eine deutliche Geschlechterbevorzugung. Große Studien der letzten 20 Jahre erbrachten Verhältnisse im Bereich von 1,9 bis 3,1 zu 1 im Sinne eines erhöhten MS-Risikos für Frauen. Nach Beginn der Erkrankung besteht grundsätzlich kein Unterschied des Verlaufs bei Männern und Frauen (Gold und Rieckmann 2000). Die Daten sprechen eher für einen hormonellen Faktor, der die erhöhte Suszeptibilität von Frauen erklären könnte.

Mittlerweile ist bekannt, daß es ein typisches geographisches Verteilungsmuster gibt. Die Prävalenz der MS in südlichen Breitengraden ist extrem gering. Sie liegt z. B. in Südafrika in der weißen Bevölkerung bei nur etwa 10 pro 100.000 während sie nördlich des Äquators deutlich ansteigt. Üblicherweise wird in Mitteleuropa eine hohe Prävalenz der MS mit einer Spanne von 30-60 Erkrankten pro 100.000 angenommen. In einigen Studien werden in Deutschland Prävalenzraten von 80 bis 100 pro 100.000 angegeben (Lauer 1994). Noch weiter nördlich steigen die Prävalenzraten teilweise auf über 100 pro 100.000 an.

In Migrationsstudien wurde untersucht, ob sich die Prävalenz der MS bei einem Ortswechsel im Lebenslauf von Patienten verändert. Man konnte dabei altersbezogene Grenzlinien nachweisen, welche man um das 15. Lebensjahr herum annimmt. Falls die Umsiedlung danach erfolgte, wurde das Risiko des Ausgangslandes beibehalten. Bei einer Migration vor dem 15. Lebensjahr passte sich die Prävalenzrate der des neuen Heimatlandes an.

Es gibt deutliche Hinweise auf die Beteiligung genetischer Faktoren. So haben schwarze US-Amerikaner, völlig unabhängig von der Lebensregion, ein nur ca. 50%iges Erkrankungsrisiko im Vergleich zu weißen Amerikanern. Dementsprechend befällt die MS vor allem die europäische Bevölkerung (einschließlich die aus Europa stammenden Nordamerikaner) und viel weniger Asiaten und schwarze Afrikaner. Bei

Verwandten ersten Grades von MS-Patienten liegt das Erkrankungsrisiko etwa 20 bis 50 mal höher als in der Normalbevölkerung (etwa 2% gegenüber 0,1% der allgemeinen Bevölkerung) (Martin und Hohlfeld 2000). Das Konkordanzrisiko bei eineiigen Zwillingen liegt um den Faktor zehn höher als bei zweieiigen Zwillingen (Sadovnick und Ebers 1995; Sadovnick et al. 1996). Adoptionsstudien einer kanadischen Arbeitsgruppe (Ebers et al. 1995) konnten zeigen, dass Familienmitglieder von früh adoptierten und später an MS erkrankten Patienten dagegen kein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen. Zudem hat man festgestellt, daß Individuen, die für HLA-DR2 positiv sind, gegenüber HLA-DR2 negativen Individuen ein etwa 4-fach erhöhtes Risiko besitzen, später an MS zu erkranken.

### **1.3.2. Klinik der Multiplen Sklerose**

Der Krankheitsverlauf der MS ist höchst variabel und im Einzelfall nur schwer vorhersagbar. Die MS ist eine komplexe Erkrankung, deren Symptome entweder durch eine Demyelinisierung mit Leitungsverlangsamung, Leitungsblock oder durch einen axonalen Schaden ausgelöst werden. Bestimmte Initialsymptome wie Sehstörungen, Lähmungen und Parästhesien zeigen sich in jeweils mehr als 40% der Fälle (Poser et al. 1982). Im weiteren Verlauf können grundsätzlich alle zentralen neurologischen Systeme betroffen sein. Auch hierbei finden sich Sehstörungen, Paresen, Ataxie und Parästhesien als dominierende Symptome, jedoch treten bei ca. 60% der Patienten auch autonome Störungen im Bereich der Blase auf und bei einem Drittel bereits frühzeitig im Verlauf neuropsychologische Auffälligkeiten, insbesondere kognitive Symptome.

Grundsätzlich unterscheidet man den schubförmigen Verlauf und die chronisch-progrediente Verschlechterung, wobei Übergangsformen (Rudick et al. 1997) existieren. Als Schub definiert man - nach Ausschluß physiologischer Schwankungen - akute, ohne assoziierte Infekte oder Fieber auftretende neurologische Ausfälle bzw. eine Verschlechterung vorbestehender Symptome, die mindestens 24 Stunden lang anhalten (Gold und Rieckmann 2000). Bei schubförmigen Verläufen kann es nach der Verschlechterung wieder zur kompletten Rückbildung der Symptome kommen oder nur eine Teilremission eintreten. Die chronisch-progrediente MS zeichnet sich dagegen

durch unterschiedlich rasch zunehmende Verschlechterung des neurologischen Befundes ohne Remissionen aus. Dies kann sich im Anschluss an eine ursprünglich schubförmige Form der MS entwickeln, was bei 30% bis 50% der initial schubförmig verlaufenden Erkrankungen der Fall ist. Man spricht dann von einer sekundär progredienten Form. Neuerdings wurde die „transitorische MS“ als sogenannter Übergang zur progredienten Verlaufsform definiert (Gayou et al. 1997). Im natürlichen Verlauf der unbehandelten Erkrankung liegt die Schubrate in den ersten Jahren mit bis zu 1,8 Schüben im jährlichen Durchschnitt am höchsten und nimmt dann in den Folgejahren um bis zu 80% ab. Dieser Rückgang der klinischen Schubrate entspricht nach heutigem Kenntnisstand dem natürlichen Verlauf. Nach McAlpine und Compston liegt die Schubrate nach zwei Jahren bei 0,42 pro Jahr und nach 10 Jahren bei 0,3 pro Jahr (McAlpine und Compston 1952). Circa 5% bis 10% der MS-Patienten haben nie Schübe; die Erkrankung nimmt von Beginn an einen schleichenden, unaufhaltsam primär chronisch progredienten Verlauf.

Unabhängig von dieser Einteilung spricht man von einer benignen MS, wenn die Patienten noch 15 Jahre nach Beginn der Erkrankung ohne wesentliche Einschränkung im Alltag voll aktiv sein können (Hawkins und McDonnell 1999). Demgegenüber ist die maligne Verlaufsform der MS durch einen rasch progredienten Verlauf gekennzeichnet, der in kurzer Zeit zu signifikanter Behinderung des Patienten führt. Depressive Syndrome treten bei MS-Patienten deutlich häufiger als bei direkten Familienangehörigen oder in der Kontrollbevölkerung auf (Sadovnick et al. 1996).

In seltenen Fällen können schmerzhafte Mißempfindungen im Vordergrund der Symptomatik stehen. Diese führen oft zu jahrelangen diagnostischen Irrwegen, bis die Diagnose gestellt werden kann. Dies gilt auch für andere, ungewöhnliche klinische Manifestationen der Erkrankung (Gold et al. 1990). Gerade bezüglich depressiver Symptomatik und Suizidalität muß man bei MS-Patienten eine etwa 7fach höhere Suizidrate im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung annehmen (Sadovnick et al. 1991)

### **1.3.3. Diagnostik der Multiplen Sklerose**

Die diagnostischen Möglichkeit der Liquoruntersuchung erlaubt es heutzutage auf sog. „laborgestützter Basis“ die Diagnose bereits früher als bei den rein auf neurologischen Untersuchungen basierenden Schumacher-Kriterien (Schumacher 1966) zu stellen. Dies und die erweiterte Diagnostik in Form von Kernspintomographie und Elektrophysiologie („paraklinisch“) findet in den sog. „Poser-Kriterien“ (Poser et al. 1983) Berücksichtigung.

Diagnostische Kriterien der schubförmigen MS nach Poser:

#### **Gesicherte MS:**

-Histopathologische Diagnose post mortem

#### **Klinisch gesicherte MS:**

-Zwei Schübe und klinische Hinweise für zwei getrennte Läsionen des ZNS

-Zwei Schübe; klinische Hinweise für eine Läsion und paraklinische Hinweise für eine weitere Läsion

#### **Laborunterstützt gesicherte MS:**

-Zwei Schübe; klinische Hinweise für eine Läsion oder paraklinische Hinweise für eine weitere separate Läsion und passender Liquorbefund (oligoklonale Banden / erhöhter IgG Index)

-Ein Schub; klinische Hinweise für zwei separate Läsionen und passender Liquorbefund (oligoklonale Banden / erhöhter IgG Index)

-Ein Schub; klinische Hinweise für eine Läsion und paraklinische Hinweise für eine andere, separate Läsion und passender Liquorbefund (oligoklonale Banden / erhöhter IgG Index)

#### **Klinisch wahrscheinliche MS:**

-Mindestens zwei Schübe mit monofokalen, klinischen Befunden

-Ein Schub mit multifokalen, klinischen Befunden und zusätzlich mono- oder multifokalen neurophysiologischen oder neuroradiologischen Befunden

**Laborunterstützte, wahrscheinliche MS:**

- Mindestens zwei Schübe mit monofokalen, klinischen Befunden und erhöhtem intrathekalem IgG Index mit oder ohne oligoklonalen Banden
- Ein Schub mit multifokalen, klinischen oder monofokalen neurophysiologischen oder neuroradiologischen Befunden und erhöhter intrathekalen IgG-Produktion mit oder ohne oligoklonalen Banden

**Klinisch mögliche oder fragliche MS:**

- Klinische, neurophysiologische und neuroradiologische Befunde mit oder ohne passenden Liquorbefund, die nicht ausreichend charakteristisch sind; es wird eine andere Erkrankung vermutet

Durchschnittlich dauert es fünf bis sieben Jahre vom Ausbruch bis zur Diagnose der MS (Weinshenker 1998).

**1.3.4. Prognose der Multiplen Sklerose**

Im allgemeinen haben Patienten mit primär chronisch-progredientem Verlauf eine deutlich raschere Progression und somit ungünstigere Prognose als Patienten mit schubförmigen Erkrankungen (Cottrell et al. 1999). Der entscheidende Parameter für die Prognose hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem bestimmten Zeitraum besteht im aktuellen Behinderungsgrad (Phadke 1987). Während 94% der Patienten ohne Behinderung nach 10 Jahren noch lebten, reduziert sich der Anteil bei leichter Behinderung auf 80%, bei mäßiger Behinderung auf 69 % und bei schwerer Behinderung sogar auf nur 28%.

## **1.4. Schmerzen bei MS**

### **1.4.1. Verschiedene Schmerzformen bei MS**

Auch Schmerzen sind kein seltenes Symptom der MS. Untersuchungen der letzten Jahre geben die Schmerzprävalenz der MS im Bereich von 50% - 80% der Patienten an (Clifford und Trotter 1984; Vermote et al. 1986; Moulin et al. 1988; Vaney 1990; Stenager et al. 1991; Archibald et al. 1994; Mäurer und Rieckmann 1999), denen allerdings verschiedene Ursachen zugeordnet werden müssen. So sind z. B. Rückenschmerzen, die durch z. B. paretische Fehlhaltungen, Spastik, Muskelspasmen oder Osteoporose nach längerer Kortikosteroidtherapie entstehen, eine typische Folgeerscheinung der MS. Eine weitere Folge der MS ist z. B. der dysästhetische Extremitätenschmerz, ein nachts und bei Hitze zunehmender Schmerz, der für die Patienten sehr belastend sein kann. Bei MS-Patienten kommen auch radikuläre Schmerzen vor. Diese erfordern allerdings immer auch den differentialdiagnostischen Ausschluss einer mechanischen Wurzelirritationen (Ramirez-Lassepas 1992). In etwa einem Drittel der Fälle sollen Schmerzen für den MS-Patienten eines der am meisten störenden Symptome der Erkrankung sein (Stenager et al. 1991).

Außerdem können permanente oder transiente Schmerzen in ca. 20% der Fälle bereits ein Frühsymptom der MS sein. Dagegen bestehen interessanterweise keine Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Schmerzen und der Verlaufsform der MS, dem Grad der Behinderung (EDSS) sowie dem Alter des Patienten bei Erkrankungsbeginn (Mäurer und Rieckmann 1999). Auch konnte noch keine eindeutige Beziehung zwischen dem Geschlecht der Patienten und der Inzidenz der Schmerzen hergestellt werden (Stenager et al. 1991; Warnell 1991; Moulin 1998).

### **1.4.2. Kopfschmerzen bei MS**

Mäurer und Rieckmann (1999) ordnen Kopfschmerzen (Migräne, Cluster- und Spannungskopfschmerzen) unter häufigen Schmerzsyndromen bei der MS ein.

Im klinischen Erscheinungsbild der MS sind des weiteren sog. paroxysmale Symptome seit Jahrzehnten bekannt (McAlpine 1972). Paroxysmale Symptome sind kurzzeitig, d.h. Sekunden bis Minuten andauernde und stereotyp wiederkehrende klinische Symptome, die spontan oder getriggert mehrfach pro Stunde oder Tag auftreten können (Twomey und Espir 1980). Die Häufigkeit dieser paroxysmalen Symptome liegt bei etwa 10%-20% der Patienten mit gesicherter oder wahrscheinlicher MS (Ostermann und Westerberg 1975; Moulin et al. 1988). Dazu zählen neuralgiforme Schmerzen im Trigeminusgebiet (Brisman 1987) mit einer Häufigkeit von 1,5%. Sie sind damit 37-mal häufiger als in der Gesamtbevölkerung (Soyka 1999). Symptomatische Trigeminusneuralgien bei der MS treten im Gegensatz zur idiopathischen Form häufiger bei jüngeren Patienten und häufiger bilateral auf. Häufig finden sich gleichzeitig leichte sensible Defizite im Gesichtsbereich. Man nimmt als häufige Ursache eine Läsion im Eintrittsbereich des N. trigeminus in den Hirnstamm an (Gass et al. 1997). Bei einem Teil der MS-Patienten mit Trigeminusneuralgie scheint pathogenetisch aber nicht in erster Linie die MS, sondern z. B. eine mikrovaskuläre Kompression beteiligt zu sein, die bei medikamentöser Therapieresistenz durch entsprechende operative Intervention behoben werden kann (Broggi et al. 1999).

Weitere Erkenntnisse zu Kopfschmerzen bei MS wurden bereits oben im Kapitel Einleitung beschrieben und anhand der bisher vorliegenden Untersuchungen näher erläutert.

## 1.5. Fragestellung dieser Arbeit

Über die Assoziation von MS und Migränekopfschmerz existieren unterschiedliche Literaturangaben. Die wenigen Arbeiten, die gezielt Migräne bei MS-Patienten untersuchten, fanden Prävalenzen von 27% (Watkins und Espir 1969) bzw. 21% (Rolak und Brown 1990). Die Prävalenz war damit in beiden Arbeiten signifikant höher als die von 12% bzw. 10% in den Kontrollgruppen, jedoch wurden nicht die Kriterien der IHS angewendet. Matthews (1985) stellte fest, dass 32,5% der MS Patienten im Verlauf der Krankheit an Kopfschmerzen leiden. Auch finden sich immer wieder Berichte über eine zeitgleiche Erstmanifestation von Migräne und Beginn bzw. Exazerbation der MS (Freedman und Gray 1989; Galer et al. 1990; Sandyk und Awerbuch 1993).

Zudem gibt es augenscheinliche Gemeinsamkeiten beider Erkrankungen. MS und Migräne sind familiäre Erkrankungen, welche mehrheitlich bei Frauen im Alter zwischen 20 und 45 Jahren auftreten. Außerdem sind beide Erkrankungen mit einer hohen Inzidenz von Depressionen assoziiert (SurrIDGE 1969; Schiffer et al. 1986; Joffe et al. 1987; Merikangas et al. 1988). Zu guter Letzt ist bemerkenswert, dass beide Krankheiten mit einer erhöhten Thrombozytenaggregation einhergehen (Couch und Hassanein 1977; Dalessio 1978; Neu et al. 1982).

Sandyk und Awerbuch (1993) vertreten eine Hypothese, nach der das von ihnen an Einzelfällen beobachtete gemeinsame Auftreten von MS-Schüben und Migräne-Attacken eine Dysregulation des 5-HT-Systems in der Pathophysiologie beider Erkrankungen impliziert. Nach Lance (1992) und Silberstein (1992) scheint Serotonin (5-HT) der wichtigste Neurotransmitter in der Pathogenese der Migräne zu sein.

Freedman und Gray (1989) vermuteten, dass demyelinisierende Läsionen im Hirnstamm einen dort - nach nun bereits diskutierten Ergebnissen funktioneller Bildgebung - lokalisierten Migränegenerator (Weiller et al. 1995) aktivieren können oder vielleicht mit hemmenden modulierenden Impulsen interferieren können, die die Gefäßveränderungen zu Beginn der Migräne-Attacke triggern. Alternativ vermuteten sie, dass die entzündlichen Begleitreaktionen während eines MS-Schubes vasoaktive Substanzen wie Amine, Bradykinine und ATP freisetzen können, die eine Migräne-Attacke triggern können.

Die Pathogenese der Migräne wurde lange nach einer Theorie von Harold Wolff erklärt, in der davon ausgegangen wurde, dass Veränderungen im cerebralen Gefäßmuskeltonus zur Entwicklung einer Migräne führen (Wolff 1963). Neuere Studien, die auf Leao's Konzept der „Spreading Depression“ beruhen (Leao 1944), favorisieren eine primäre neuronale Verletzung mit nachfolgender Einbeziehung der cerebralen Zirkulation (Lauritzen 1987). Die Monoamin-Hypothese der Migräne, vertreten von Sicuteri et al. (1961) sowie Sicuteri (1974), postuliert, dass ein cerebraler 5-HT-Mangel die Schmerzwahrnehmung vermindert und dass der Migränekopfschmerz zentralen Ursprungs ist, also von einer genetisch determinierten Störung des Monoamin-Metabolismus im Hirnstamm, im speziellen von 5-HT, abhängig ist.

Experimentelle Tierstudien lassen vermuten, dass das 5-HT-System ebenfalls in die Pathogenese der MS involviert ist. O'Brien et al. (1962) demonstrierten an Meerschweinchen, dass LSD, das die 5-HT-Freisetzung herabsetzt und zudem als postsynaptischer 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonist wirkt (Buckholtz et al. 1990), die Schwere der Experimentellen Allergischen Encephalomyelitis (EAE), eine tierexperimentelle Modellerkrankung der MS, verstärkt (Wisniewski und Keith 1977). Man glaubt, dass eine Veränderung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke einen wichtigen Schritt in der Pathogenese der MS darstellt (Poser 1992). In der Pathogenese der Migräne vermutet man ebenfalls ein Zusammenbrechen der Integrität der Blut-Hirn-Schranke in Folge der neurogenen Entzündung (Silberstein 1992). So beinhaltet die hier vorgestellte Hypothese die Vermutung, dass eine verminderte 5-HT-Funktion zu einer vermehrten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke prädisponieren kann und somit zu einer erhöhten Anfälligkeit für MS-Schübe und die Entwicklung einer Migräne führen kann.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Auftreten von Migränekopfschmerzen in Zusammenhang mit MS-Schüben einen gemeinsamen Pathomechanismus, der das 5-HT-System beinhaltet, vermuten lässt. Die Rolle des 5-HT in der Aufrechterhaltung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke unterstützt diese Behauptung (Sharma und Dey 1986 a und 1986 b; Siegal und Siegal 1991).

Kritik an der Studie von Sandyk und Awerbuch besteht in der Auswahl der von ihnen als Fallbeispiele ausgesuchten Patienten. So ist aus der angegebenen Anamnese der Patienten nicht ersichtlich, ob die Diagnose der Migräne unter Zuhilfenahme der IHS-Kriterien gestellt worden ist. So berichten die Autoren, dass eine Patientin nach 5-tägiger Methylprednisolonbehandlung einen teilweisen Rückgang der Kopfschmerzen erlangte. Per Definition der IHS gelten aber nur Kopfschmerzen als Migräne, die bis zu 72 Stunden andauern. Außerdem haben in der schon erwähnten Studie von Freedman und Gray (1989), die die Autoren als Beleg für ihren klinischen Zusammenhang von Migräne und MS aufführen, nur 4% von 1113 Patienten zeitgleich zum Auftreten des ersten MS-Schubes oder während nachfolgender Schübe migräneartige Kopfschmerzen. In der klinischen Betreuung der MS-Patienten hingegen spielen Migräne bzw. Kopfschmerz nach Beobachtungen der MS-Ambulanz der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster eine untergeordnete Rolle. In Einzelfällen beobachtete man dort sogar das dauerhafte Sistieren von Migräne nach Erstmanifestation oder Schüben der MS (persönliche Mitteilung).

Die Prävalenz der Migräne der MS-Patienten wird in dieser Studie anhand eines Fragebogens erhoben, der die diagnostischen Kriterien der IHS für Migräne ohne und mit Aura (Diagnosen 1.1 und 1.2) beinhaltet. Während die bisherigen Arbeiten zu diesem Thema keine oder inzwischen veraltete Klassifikationen benutzten, wird die Prävalenz so erstmals anhand operationalisierter Kriterien erhoben. Als Kontrolle dienen die Daten von geschlechts- und altersgematchten Gesunden. Zwei Fragen sollen retrospektiv Aufschluss darüber geben, ob sich die Häufigkeit oder die Schwere der Migräneattacken seit Auftreten der MS verändert hat.

Weiterhin ist zu klären, ob noch andere Kopfschmerzformen bei MS-Patienten auftreten. Hierbei wurde aus Gründen der Praktikabilität nur eine offene Frage gestellt. Sowohl Spannungskopfschmerzen (Rolak und Brown, 1990) und Clusterkopfschmerzen (Ara et al. 1989) als natürlich auch Trigeminusneuralgien treten nach Literaturangaben bei MS-Patienten gehäuft auf. Immer wieder erscheinen Einzelfallberichte über spezielle Kopfschmerzformen als MS-spezifische Symptome (Nager et al. 1989; Galer et al. 1990; Haas et al. 1993).

Zudem stellt sich die Frage, ob die Migräne von MS-Patienten adäquat therapiert wird. MS-Patienten haben in der Regel häufigen Kontakt zu Neurologen. Es ist anzunehmen, dass ihnen somit auch eine suffiziente Migränetherapie aus der Hand des Spezialisten zuteil wird. Möglicherweise wird die Migräne wegen der anderen MS-spezifischen Beschwerden aber auch vernachlässigt. Eine dänische Untersuchung ergab, dass nur 42% der MS-Patienten mit Schmerzsyndromen eine adäquate Schmerztherapie erhalten (Stenager et al. 1992). Die Angaben zu „behandelnder Arzt der Migräne“, „eingesetzte Medikamente“ und „Zufriedenheit mit der Therapie“ sollen mit denen einer großen deutschen epidemiologischen Studie (Göbel et al. 1994) verglichen werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1.1. Untersuchungsansatz**

Bei der vorliegenden Studie führten wir eine Fall-Kontroll-Studie durch, die 512 Patienten mit nach den Poser-Kriterien klinisch gesicherter diagnostizierter MS einschloss. Als Kontrollgruppe dienten 512 streng alters- und geschlechtsgematchte Personen, die keinerlei Anamnese einer MS oder anderer neurologischer Krankheiten aufwiesen. Die Teilnehmer dieser Studie wurden aufgefordert, einen Fragebogen zu ihrer Kopfschmerzanamnese, der die IHS-Kriterien beinhaltet, auszufüllen. Anschließend erfolgte unter Zuhilfenahme dieser Daten eine Deskription des MS-Kollektives und der Kontrollgruppe.

### **2.1.2. Untersuchungsgebiet**

Die erforderlichen Adressen für die vorliegende Untersuchung wurden aus der Patienten-Datenbank der Multiple-Sklerose-Ambulanz des Universitätsklinikums Münster gewonnen. Zudem wurden Patienten der Klinik für Neurologie des St. Josef-Hospital der Ruhr-Universität Bochum und der MS-Ambulanz der Sauerlandklinik Hachen in diese Untersuchung mit einbezogen. So erstreckt sich das Untersuchungsgebiet dieser Studie auf ganz Nordrhein-Westfalen sowie das weitere Einzugsgebiet dieser Kliniken vor allem in Richtung Norden und Osten. Dementsprechend werden in dieser Studie zum Vergleich der Migräneprävalenzen und weiteren Daten primär die Ergebnisse der in Westdeutschland durchgeführten repräsentativen Studie von Göbel et al. (1994) herangezogen.

## **2.2. Befragter Personenkreis**

### **2.2.1. Multiple Sklerose-Patienten**

Es wurden alle in der Datenbank der MS-Ambulanz der Universitätsklinik Münster gespeicherten Patienten angeschrieben und gefragt, ob sie an einer Befragung zum Thema Kopfschmerzen teilnehmen wollen. Die in dieser Datenbank gespeicherten Patienten erfüllen alle die Kriterien einer klinisch gesicherten, laborunterstützt gesicherten, klinisch wahrscheinlichen oder laborunterstützt wahrscheinlichen MS nach Poser (siehe oben) (Poser et al. 1983). Dem Anschreiben lagen ein Fragebogen und ein bereits frankierter Rückumschlag bei. Für eventuelle Rückfragen wurde eine Telefonnummer angegeben. Insgesamt handelte es sich dabei um 811 MS-Patienten, von denen 421 geantwortet haben, 210 nicht geantwortet haben und 180 nicht erreicht werden konnten. Diese Befragung wurde im Zeitraum vom 01.11.1999 bis zum 01.12.2000 durchgeführt. Zudem wurden diese Fragebögen auch Patienten der MS-Ambulanz der Sauerlandklinik Hachen und der Abteilung für Neurologie des St. Josef-Hospital der Ruhr-Universität Bochum gegeben und von 81 bzw. 78 Patienten ausgefüllt. So wurden insgesamt 580 ausgefüllte Fragebögen eingereicht, von denen 68 wegen fehlender Daten nicht akzeptiert werden konnten. Die restlichen 512 Fragebögen wurden alters- und geschlechtsspezifisch gematcht.

### **2.2.2. Kontrollpersonen**

Für die Zusammenstellung der Kontrollgruppe wurden Begleiter von Patienten der Pädiatrischen und der Internistischen Ambulanzen des Universitätsklinikums Münster gebeten, an einer Befragung zum Thema Kopfschmerzen teilzunehmen. Genau wie die angeschriebenen MS-Patienten, wurden die Personen nicht interviewt, sondern der befragte Personenkreis sollte die ausgehändigten Fragebögen ohne Unterstützung ausfüllen. Für eventuelle Rückfragen stand aber der Verteiler der Fragebögen zur Verfügung. Die Fragebögen wurden nach dem Ausfüllen wieder eingesammelt. Auf

diese Art wurden insgesamt mehr als 900 Kontroll-Fragebögen gesammelt, bis ausreichend alters- und geschlechtsspezifische Kontrollen zur Verfügung standen.

### **2.3. Der Patientenfragebogen**

In dieser Studie wurde auf ein indirektes Verfahren der Diagnosefindung zurückgegriffen, den Fragebogen. Trotz der zum Teil als problematisch einzuschätzenden Methode der Patientenbefragung (siehe Abschnitt 4.2.: Diskussion der Methodik), wurde dennoch diese Methode verwandt, da aufgrund des Studienzieles, ein möglichst großes Patientenkollektiv zu erreichen, das persönliche Interview ein nicht zu realisierendes zeitaufwendiges Verfahren darstellte.

Als Untersuchungsmittel wurden nun zwei verschiedene Fragebögen – einmal für das MS-Patientenkollektiv und einmal für das Kollektiv der Kontrollpersonen – erstellt.

Die entsprechenden Vorlagen sind im Anhang einzusehen.

Der Fragebogen war zum großen Teil standardisiert, bestand also bis auf den Angaben zur Beschreibung körperlicher Symptome bei Kopfschmerzen, Bedingungen für die Kopfschmerzen, Beschreibung anderer vorhandener Kopfschmerzen und Angaben zur medikamentösen Therapie der Kopfschmerzen aus ausschließlich geschlossenen Fragen. Die Dauer für das Ausfüllen des Fragebogens betrug zwischen fünf und 30 Minuten.

## 2.4. Auswertung der gewonnenen Daten

Die Patientenfragebögen wurden gesammelt und im Rahmen der elektronischen Datenverarbeitung in das Statistikprogramm SPSS® Version 10.1 eingegeben. Die ersten beiden Fragen des Fragebogens zu Geschlecht und Alter der befragten Person dienten der Zuordnung der Patienten und der Kontrollpersonen zueinander.

Das primäre Interesse dieser Arbeit lag in der Ermittlung der Lebenszeit-Prävalenz der Migräne der MS-Patienten im Vergleich mit einer alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppe. So wurden in den Fragen 3 bis 14 die IHS- Kriterien der Migräne abgefragt, um eine entsprechend gesicherte Diagnose stellen zu können.

Die folgenden neun Fragen des Fragebogens beschäftigten sich mit Fragestellungen zu den Themen Bedingungen für Kopfschmerzen, das Vorhandensein von anderen Kopfschmerzen, das Vorhandensein von Sehfehlern und deren Korrektur, Schwere- und Häufigkeitsveränderungen von den attackenartigen Kopfschmerzen, Therapiezufriedenheit, Inanspruchnahme von medikamentöser und personeller medizinischer Hilfe und das Edinburgh-Inventory zur Händigkeit.

Diese Daten wurden unter Zuhilfenahme von elektronischer Datenverarbeitung gespeichert, es wurden Häufigkeiten berechnet und diese zwischen MS-Patienten und Kontrollgruppe verglichen. Im folgenden Teil der Arbeit wurde der Chi-Quadrat-Test zu Hilfe genommen. Unter Verwendung dieses Testverfahrens wurden die Korrelationskoeffizienten für verschiedene Kriterien berechnet und so eine Abhängigkeit oder Unabhängigkeit zwischen diesem Parameter und der Zugehörigkeit zu einer vorher bestimmten Gruppe belegt. Es wurden in der Untersuchung 14 Merkmale getestet, die sich aus der Patientenbefragung ergaben.

Als weitere statistische Testverfahren kamen die Kruskal-Wallis-Analyse bzw. die univariate Varianzanalyse zum Einsatz.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Beschreibung des Multiple Sklerose-Patientenkollektivs

##### 3.1.1. Verlaufsformen der MS

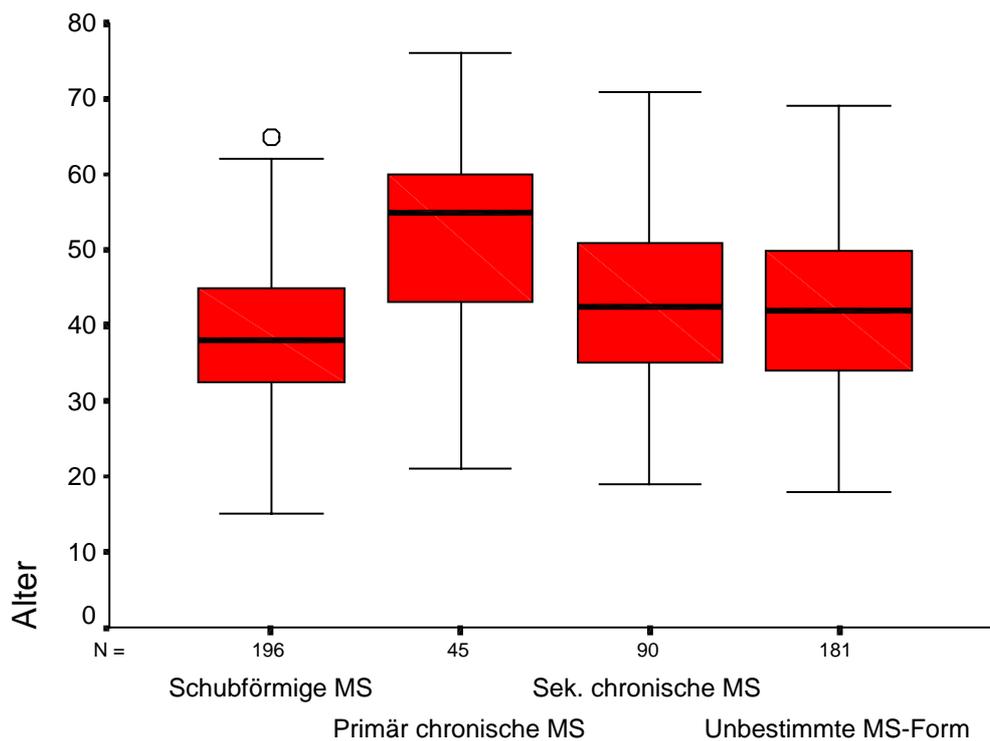
Das untersuchte MS-Patientenkollektiv bestand aus 512 Patienten. Bei Unterscheidung des Kollektivs nach der Verlaufsform der MS konnte 431 Patienten (64,6%) eine eindeutige Verlaufsform zugeordnet werden, bei den restlichen 181 Patienten (35,4%) wurde für die Verlaufsform die Beschreibung „unbestimmte Form der MS“ gewählt. So wurde bei 196 Patienten (38,3%) eine schubförmige Verlaufsform der MS, bei 45 Patienten (8,8%) eine primär chronische Verlaufsform und bei 90 Patienten (17,6%) eine sekundär chronische Verlaufsform diagnostiziert (Tab. 1).

	Häufigkeit	Prozent
Schubförmige MS	196	38,3
Primär chronische MS	45	8,8
Sekundär chronische MS	90	17,6
Unbestimmte Form der MS	181	35,4
Gesamt	512	100,0

Tabelle 1: Die Verteilung der Verlaufsformen der MS im untersuchten Patientenkollektiv

##### 3.1.2. Alter der MS-Patienten

Die untersuchten MS-Patienten und damit auch die untersuchten Kontrollpersonen hatten ein Durchschnittsalter von  $42,1 \pm 11,0$  Jahren. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit der schubförmigen Verlaufsform betrug  $38,9 \pm 9,2$  Jahre, mit der primär chronischen Verlaufsform  $52,9 \pm 10,7$  Jahre und mit der sekundär chronischen Verlaufsform  $43,6 \pm 11,2$  Jahre (Abb. 1). Die Unterschiede in der Altersstruktur sind signifikant ( $p < 0,001$ ).



### Verlaufsform der MS

Abb. 1: Alter in Abhängigkeit von der Verlaufsform der MS; die Box stellt den Interquartilbereich mit 50% der Werte dar. Die quer über die Box gelegte Linie gibt die Lage des Medians wieder. Ausreißer werden durch kleine Kreise dargestellt. Die von der Box ausgehenden Linien führen jeweils bis zum höchsten und niedrigsten Wert, ohne Ausreißer zu berücksichtigen.

Zudem wurde eine Altersstratifizierung in 5-Jahres-Blöcken vorgenommen, um die Verteilung der Altersstufen besser darstellen zu können. Beginnend mit der Einteilung „bis 19 Jahre“ und der Einteilung „20 bis 24 Jahre“ wurde so fortlaufend zugeordnet. Die Ergebnisse stellen sich wie folgt dar (Abb. 2):

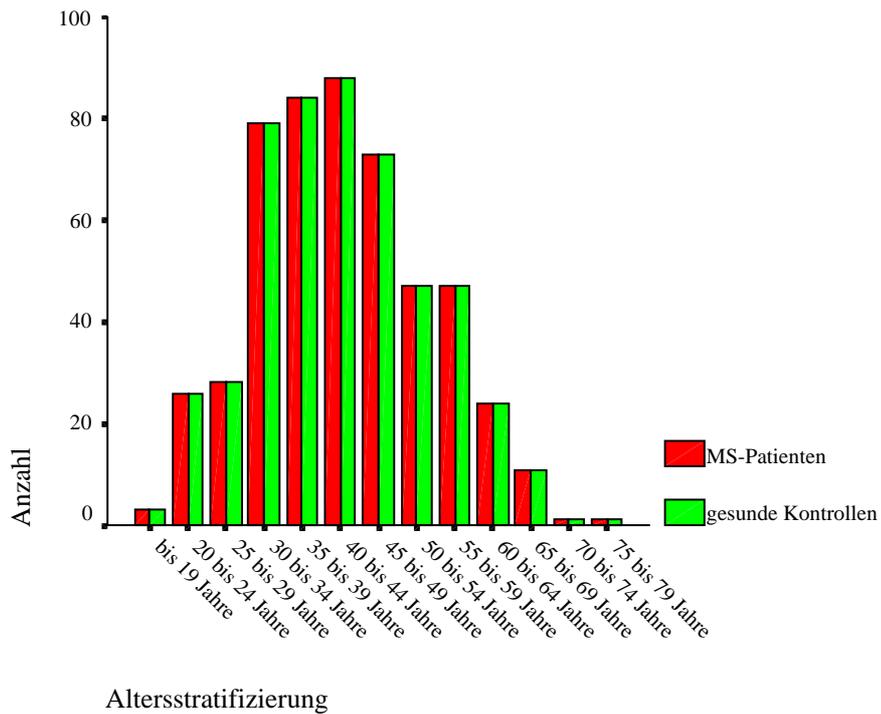


Abb. 2: Die Altersstratifizierung des untersuchten Patientenkollektivs

### 3.1.3. Geschlechtsverteilung

347 (67,8%) der MS-Patienten waren weiblich. Da die Kontrollpersonen alters- und geschlechtsspezifisch gematched worden sind, entspricht die Geschlechtsverteilung der MS-Patienten der der Kontrollpersonen (Abb. 3).

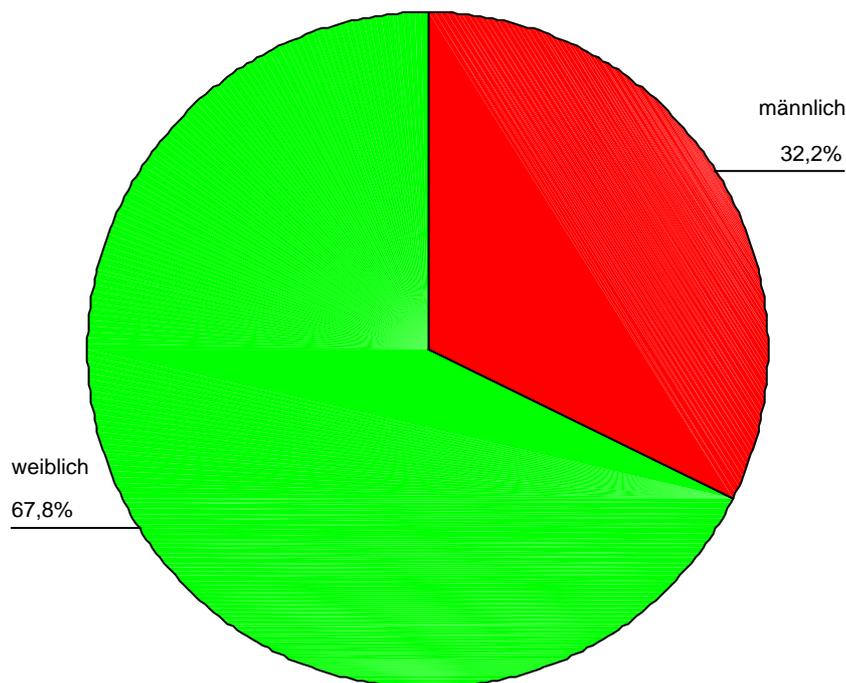


Abb. 3: Die Geschlechtsverteilung des untersuchten Patientenkollektivs

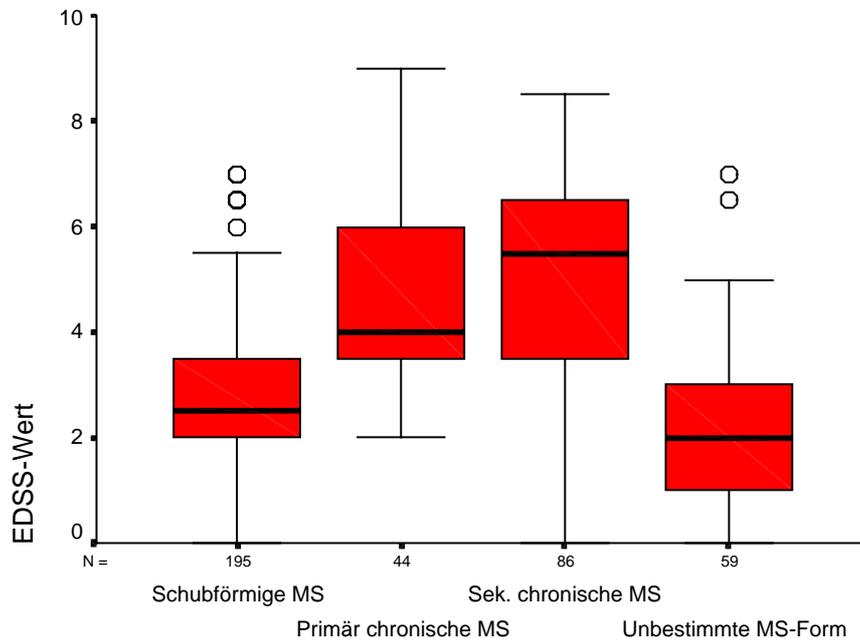
### 3.1.4. Dauer der MS

Bei der Frage nach der Dauer der MS stellte sich heraus, dass die MS bei Patienten mit schubförmiger Verlaufsform seit durchschnittlich  $9,6 \pm 6,8$  Jahren, mit primär chronischer Verlaufsform seit durchschnittlich  $12,5 \pm 10,1$  Jahren und mit sekundär chronischer Verlaufsform seit durchschnittlich  $14,5 \pm 9,1$  Jahren bestand. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist signifikant ( $p < 0,001$ ). 50 der 512 Patienten machten zu der entsprechenden Frage im Fragebogen keine Angaben.

### 3.1.5. EDSS-Werte der MS-Patienten

Nach Sichtung der Patientenakten konnte für 384 (75,0%) der Patienten nachträglich der zuletzt bestimmte EDSS-Wert angegeben werden. Bei Patienten mit schubförmig progredienter Verlaufsform lag der durchschnittliche EDSS-Wert bei  $2,7 \pm 0,1$ , bei der primär chronischen Verlaufsform bei durchschnittlich  $4,8 \pm 0,3$  und bei der sekundär

chronischen Verlaufsform bei  $5,0 \pm 0,2$  (Abb. 4). Dieser Unterschied zwischen den einzelnen MS-Gruppen ist signifikant ( $p < 0,001$ ).



#### Verlaufsform der MS

Abb. 4: Die EDSS-Werte der MS-Patienten in Abhängigkeit von der Verlaufsform der MS; die Box stellt den Interquartilbereich mit 50% der Werte dar. Die quer über die Box gelegte Linie gibt die Lage des Medians wieder. Ausreißer werden durch kleine Kreise dargestellt. Die von der Box ausgehenden Linien führen jeweils bis zum höchsten und niedrigsten Wert, ohne Ausreißer zu berücksichtigen.

## 3.2. Kopfschmerzen

### 3.2.1. Allgemeine Angaben zu Kopfschmerzen

Mit dem Ausfüllen des Fragebogens gaben 301 (58,8%) der MS-Patienten und 323 (63,1%) der Kontrollen an, unter Kopfschmerzen zu leiden oder gelitten zu haben. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Bei den MS-Untergruppen gaben 131 (66,8%) der MS-Patienten mit der schubförmigen Verlaufsform, 21 (46,7%) mit der primär chronisch progredienten und 46 (51,1%) mit der sekundär chronischen Verlaufsform an, Kopfschmerzen zu haben. Der Anteil der Patienten mit Kopfschmerzen in der Gruppe der MS-Patienten mit schubförmiger Verlaufsform ist jeweils signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen (jeweils  $p < 0,05$ ), während die Patientengruppen mit primär und sekundär chronischem Verlauf keinen signifikanten Unterschied in der Kopfschmerz-Prävalenz aufweisen.

Die genauere Betrachtung der Patienten mit positiver Kopfschmerzanamnese in bezug auf das Alter ergab das untenstehende Bild (Abb. 5):

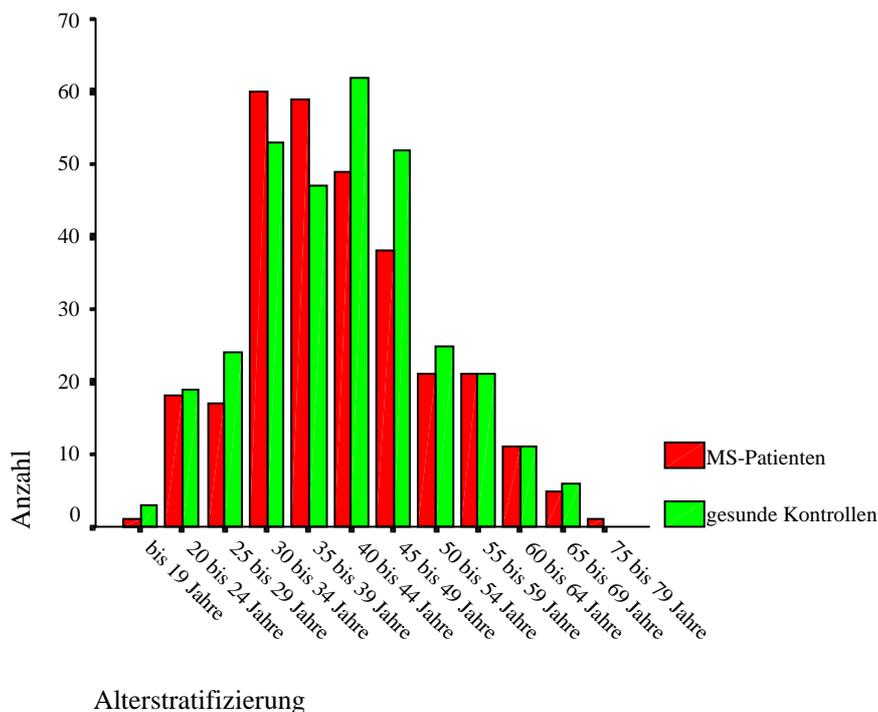
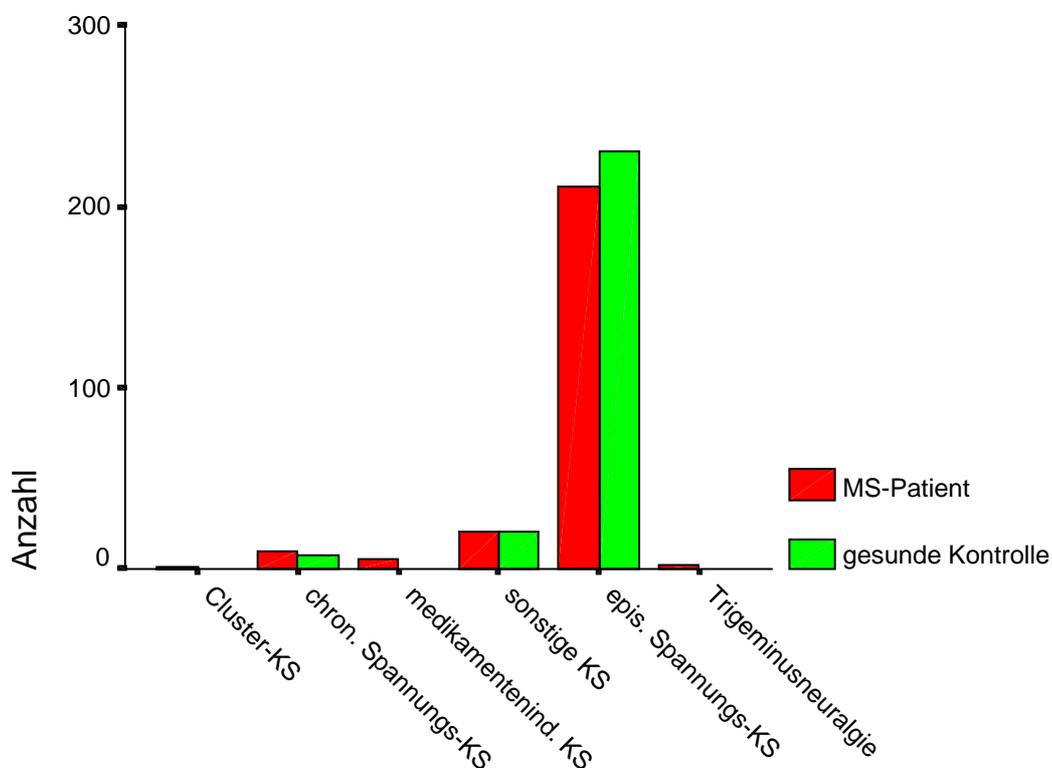


Abb. 5: Altersstratifizierung der Befragten mit positiver Kopfschmerzanamnese

Durch Analyse der anamnestischen Angaben im Fragebogen ließ sich bei allen Probanden aus beiden Gruppen in insgesamt 169 Fällen eine Migräne (siehe unten) und in weiteren 513 Fällen eine andere genauere Kopfschmerzdiagnose zuordnen.

Bei 42,8% der 512 MS-Patienten (n=219) und 46,7% der 512 Kontrollen (n=239) konnten Spannungskopfschmerzen diagnostiziert werden. Bei zehn der MS-Patienten (2,0%) und sieben der Kontrollen (1,4%) waren diese Spannungskopfschmerzen chronisch. Des Weiteren hatten sechs der MS-Patienten (1,2%) eine Trigeminusneuralgie, ein MS-Patient (0,2%) ein Cluster-Kopfschmerz und fünf der MS-Patienten (1,0%) gaben medikamenteninduzierte Kopfschmerzen an.



### Diagnose anderer Kopfschmerzformen

Abb. 6: Anzahl der Diagnosen anderer Kopfschmerzformen außer der Migräne bei MS-Patienten und Kontrollen (KS = Kopfschmerzen)

Zusätzlich wurden 21 beschriebene Kopfschmerzformen der MS-Patienten (4,1%) und 22 der Kontrollen (4,3%) unter „sonstige Kopfschmerzformen“ subsummiert. Bei diesen Kopfschmerzformen handelte es sich um Angaben wie „Kopfschmerzen nach Alkoholgenuß“, „Kopfschmerzen bei starkem Hungergefühl“ und ähnliche Formen oder

um Kopfschmerzformen, die aufgrund mangelnder Angaben nicht zuordnungsfähig waren (Abb. 6).

### 3.3. Migräne

#### 3.3.1. Migränediagnose

Nach Auswertung des Fragebogens in bezug auf die IHS-Kriterien für die Migränediagnose konnte bei 71 der MS-Patienten (13,9%) die Diagnose „Migräne“ gestellt werden, während bei der Kontrollgruppe bei 98 Patienten (19,1%) diese Diagnose zutraf (Tab. 2). Nach Testung im Chi-Quadrat-Test ist dieser Unterschied statistisch signifikant ( $p=0,023$ ).

			MS-Patienten und Kontrollen		Gesamt
			MS-Patient	gesunde Kontrolle	
Migränediagnose	Migräne	Anzahl	71	98	169
		% von MS-Patienten und Kontrollen	13,9%	19,1%	16,5%
	keine Migräne	Anzahl	441	414	855
		% von MS-Patienten und Kontrollen	86,1%	80,9%	83,5%
Gesamt		Anzahl	512	512	1024
		% von MS-Patienten und Kontrollen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 2: Die Migränediagnose bei MS-Patienten und Kontrollen

Bei näherer Betrachtung der MS-Untergruppen stellte sich heraus, dass sich bei der schubförmigen Verlaufsform bei 37 Patienten (18,9%), bei der primär chronischen Verlaufsform bei 5 Patienten (11,1%) und bei der sekundär chronischen Verlaufsform bei 8 Patienten (11,6%) eine Migräne diagnostizieren ließ.

Wenn man die MS-Untergruppen nun zwischen schubförmigen und chronischen Verlaufsformen unterteilt, lässt sich feststellen, dass bei den Patienten mit der schubförmigen Verlaufsform der MS 18,9% der 196 Patienten ( $n=37$ ) und bei der chronischen Verlaufsform der MS 9,6% der 135 Patienten ( $n=13$ ) unter Migräne leiden. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p=0,02$ ). So stellt sich heraus, dass für den signifikanten Unterschied zwischen MS und Kontrollen primär die niedrige Prävalenz bei den chronischen Verlaufsformen der MS verantwortlich ist.

Außerdem wurde untersucht, bei welchem Anteil der Patienten mit einer positiven Kopfschmerzanamnese eine Migräne festgestellt werden konnte. Dies war bei 70 der MS-Patienten (23,3%) und bei 98 der Kontrollen (30,3%) der Fall (Abb. 7). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

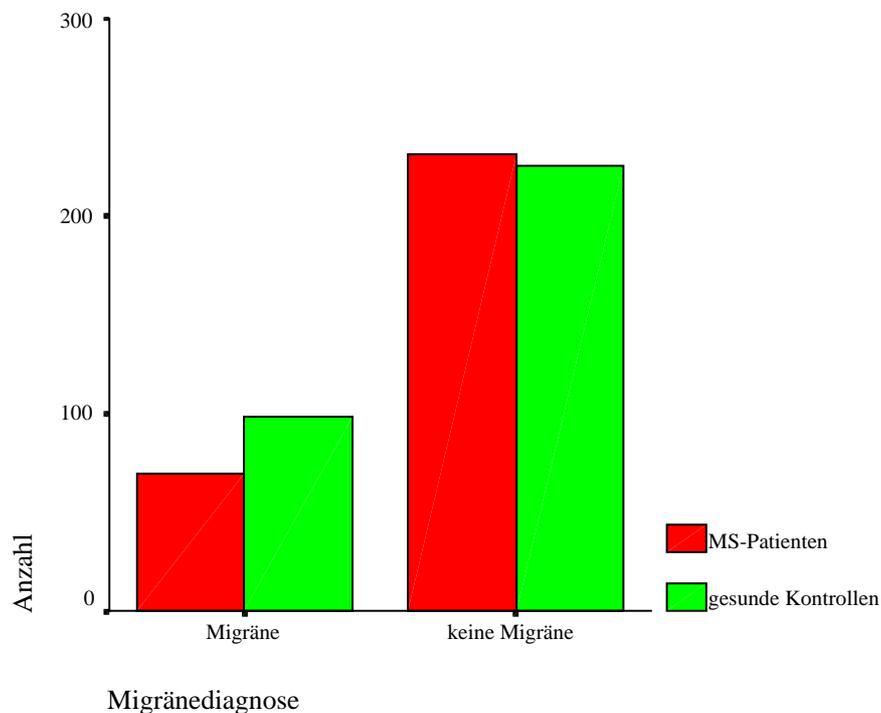


Abb. 7: Migränediagnose in Abhängigkeit von einer positiven Kopfschmerzanamnese

Bei der Betrachtung der Migränediagnose in Abhängigkeit vom Alter läßt sich feststellen, daß die Differenz in der Prävalenz der Migräne zwischen den MS-Patienten und der Normalbevölkerung sich durch alle Altersstufen hindurch zieht (Abb. 8).

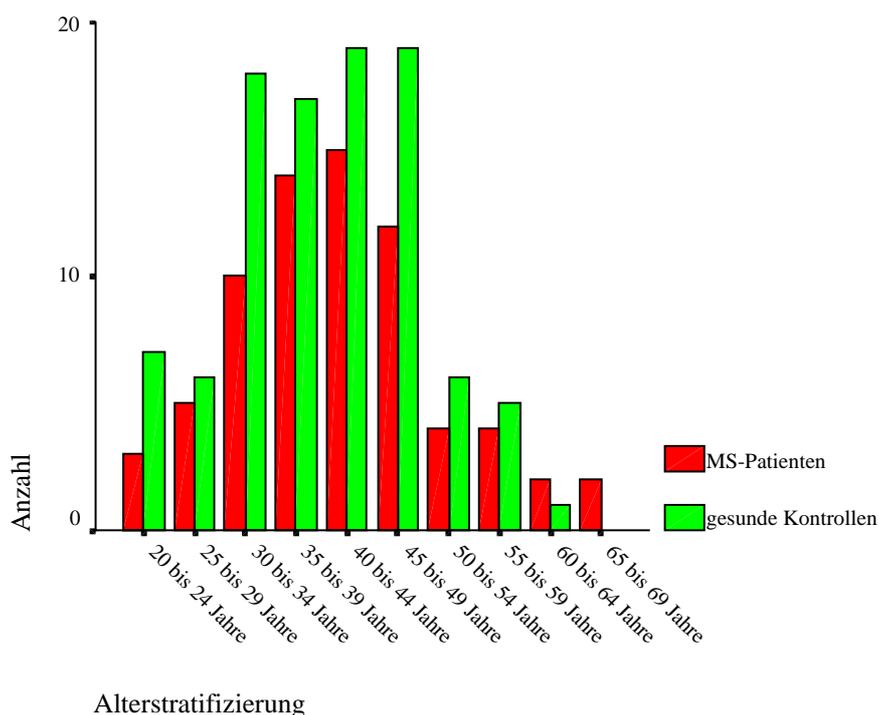


Abb. 8: Altersstratifizierung der Befragten mit positiver Migränediagnose

Bei einer Analyse der positiven Migränediagnose in Abhängigkeit vom Geschlecht ergibt sich folgendes Bild (Tab. 3):

MS-Patienten und Kontrollen				Geschlecht		Gesamt
				männlich	weiblich	
MS-Patienten	Migränediagnose	Migräne	Anzahl	10	61	71
			% von Geschlecht	6,1%	17,6%	13,9%
		keine Migräne	Anzahl	155	286	441
			% von Geschlecht	93,9%	82,4%	86,1%
	Gesamt		Anzahl	165	347	512
			% von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%
gesunde Kontrollen	Migränediagnose	Migräne	Anzahl	16	82	98
			% von Geschlecht	9,7%	23,6%	19,1%
		keine Migräne	Anzahl	149	265	414
			% von Geschlecht	90,3%	76,4%	80,9%
	Gesamt		Anzahl	165	347	512
			% von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3: Migränediagnose in Abhängigkeit vom Geschlecht bei MS-Patienten und Kontrollen

So läßt sich ein Verhältnis der Migräneprevalenz zwischen den Geschlechtern errechnen. Dies liegt bei den MS-Patienten bei 2,90 (weiblich : männlich) und bei den Kontrollen bei 2,47 (weiblich : männlich).

### 3.3.2. Migräne mit Aura

Von den Migränepatienten gaben in der MS-Gruppe 20 (28,2%) und in der Kontrollgruppe 25 Patienten (25,5%) an, Aurasymptome zu haben. Die Betrachtung der MS-Untergruppen ergab folgende Ergebnisse (Tab. 4):

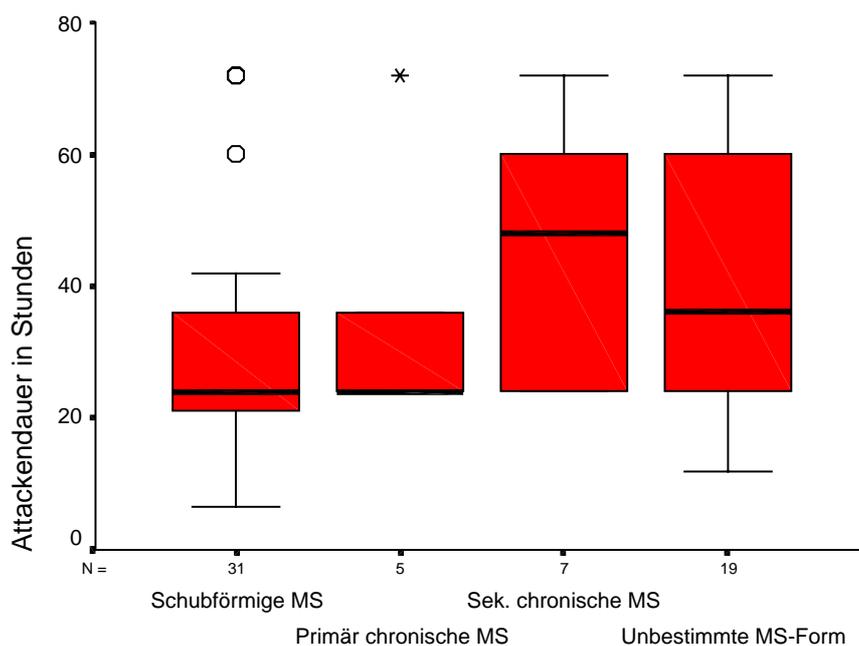
			Verlaufsform der MS				Gesamt
			Schubförmige MS	Primär chronische MS	Sekundär chronische MS	Unbestimmte Form der MS	
Eventuelle Aura	Eventuelle Aura	Anzahl	13	1	2	4	20
		% von Verlaufsform der MS	35,1%	20,0%	25,0%	19,0%	28,2%
	Keine Aura	Anzahl	24	4	6	17	51
		% von Verlaufsform der MS	64,9%	80,0%	75,0%	81,0%	71,8%
Gesamt		Anzahl	37	5	8	21	71
		% von Verlaufsform der MS	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 4: Angabe von Aurasymptomen der MS-Patienten in Abhängigkeit von der Verlaufsform der MS

Daraus lässt sich entnehmen, dass insbesondere MS-Patienten mit einer schubförmigen Verlaufsform Aurasymptome angegeben haben (35,1% der Patienten mit schubförmiger MS). Die Unterschiede sind aber statistisch nicht signifikant.

### 3.3.3. Dauer der Migräneattacken

Die durchschnittliche Dauer der Migräneattacken betrug bei den MS-Patienten 34,5 ±18,3 Stunden und bei den gesunden Kontrollen 30,2 ±20,6 Stunden. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Für die Untergruppen der MS stellte sich die durchschnittliche Dauer wie folgt dar (Abb. 9):



#### Verlaufsform der MS

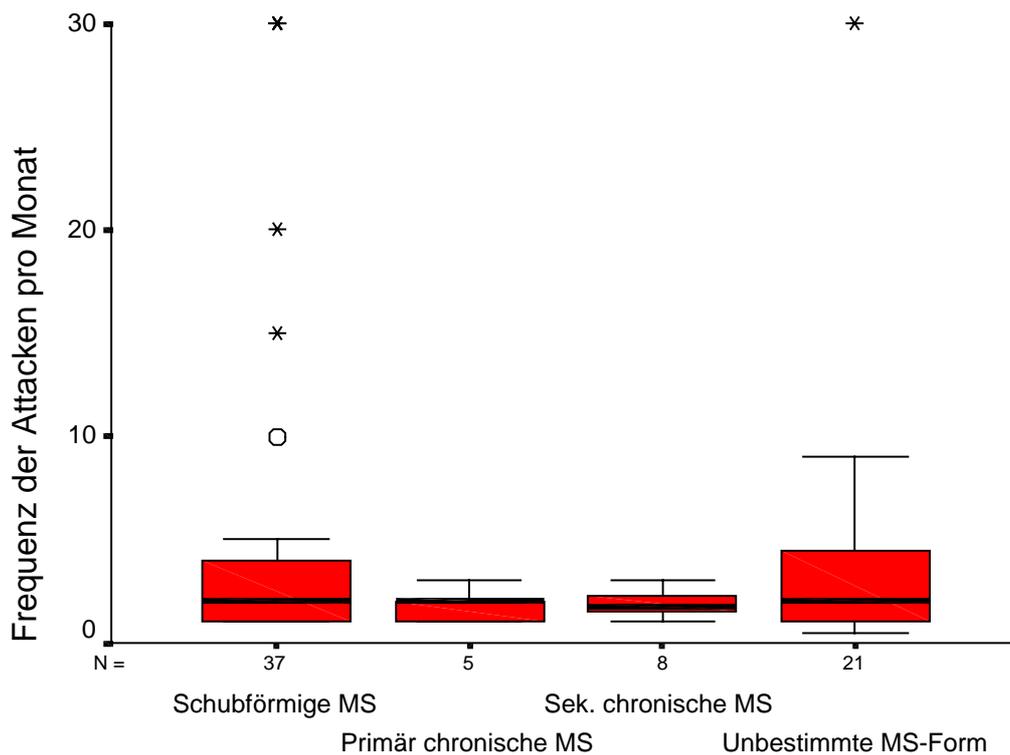
Abb. 9: Dauer der Migräneattacken in Stunden in Abhängigkeit von der Verlaufsform der MS; die Box stellt den Interquartilbereich mit 50% der Werte dar. Die quer über die Box gelegte Linie gibt die Lage des Medians wieder. Ausreißer werden durch kleine Kreise dargestellt. Die von der Box ausgehenden Linien führen jeweils bis zum höchsten und niedrigsten Wert, ohne Ausreißer zu berücksichtigen. Das Sternchen stellt einen Extremwert dar.

Bei der schubförmigen MS lag der Durchschnittswert bei  $28,4 \pm 15,8$  Stunden, bei der primär chronischen Form bei  $36,0 \pm 20,8$  Stunden und bei der sekundär chronischen Form bei  $44,6 \pm 21,6$  Stunden. Der Unterschied zwischen schubförmiger und sekundär chronischer MS ist signifikant ( $p=0,05$ ).

#### 3.3.4. Die Frequenz der Migräneattacken

Bei der Migränezfrequenz fand sich bei den MS-Patienten eine durchschnittliche Frequenz von  $4,3 \pm 0,8$  Attacken pro Monat, während sich bei den Kontrollen eine Frequenz von  $3,5 \pm 0,5$  pro Monat fand. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Bei näherer Betrachtung der MS-Untergruppen fand sich folgendes Ergebnis (Abb. 10):



### Verlaufsform der MS

Abb. 10: Frequenz der Migräneattacken pro Monat in Abhängigkeit von der Verlaufsform der MS; die Box stellt den Interquartilbereich mit 50% der Werte dar. Die quer über die Box gelegte Linie gibt die Lage des Medians wieder. Ausreißer werden durch kleine Kreise dargestellt. Die von der Box ausgehenden Linien führen jeweils bis zum höchsten und niedrigsten Wert, ohne Ausreißer zu berücksichtigen. Das Sternchen stellt einen Extremwert dar.

Die schubförmige Verlaufsform der MS hatte eine durchschnittliche Frequenz von  $5,4 \pm 1,4$  Attacken pro Monat, die primär chronische Form von  $1,8 \pm 0,4$  pro Monat und die sek. chronische Form von  $1,9 \pm 0,2$  pro Monat.

Die gefundenen Unterschiede sind aber statistisch nicht signifikant.

### 3.3.5. Familienanamnese der Migräne

Bei der Frage nach der Familienanamnese gaben bei den MS-Patienten 34 der Migränepatienten (47,9%) eine positive Familienanamnese an, während dies bei 63 (64,3%) der Kontrollen der Fall war. Diese Differenz war im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant ( $p=0,033$ ).

Diese Fragestellung ergab bei genauerer Betrachtung der MS-Untergruppen das folgende Bild:

Patienten mit einer schubförmigen Verlaufsform der MS gaben in 45,9 % der Fälle eine positive Migräne-Familienanamnese an, während dies bei der primär chronischen Form 40% und bei der sekundär chronischen Form 37,5% taten.

### **3.3.6. Inanspruchnahme medizinischer Hilfe**

Des Weiteren wurde die Inanspruchnahme von medizinischer Hilfe untersucht. Dabei gaben 46,9% der MS-Patienten und 48,3% der Kontrollen an, eine reine Selbstmedikation durchzuführen, also keine medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen.

### **3.3.7. Inanspruchnahme eines Neurologen**

Die befragten Personen sollten auch angeben, ob sie ihre Migräne von einem Neurologen behandeln lassen, was bei den MS-Patienten 11 Personen (15,5%) und bei den Kontrollen 6 Personen (6,1%) bejahten. Dieser Unterschied ist nach Untersuchung mit dem Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant ( $p=0,046$ ).

### **3.3.8. Therapiezufriedenheit der Migräne**

Bei der Frage nach der Therapiezufriedenheit auf einer Skala von 1 (völlig zufrieden) bis 7 (überhaupt nicht zufrieden) gaben die MS-Patienten einen durchschnittlichen Wert von  $3,2 \pm 2,0$  an, während die Kontrollen einen durchschnittlichen Wert von  $3,8 \pm 1,9$  angaben. Dieser Unterschied ist aber statistisch nicht signifikant.

### **3.3.9. Therapiezufriedenheit bei Inanspruchnahme eines Neurologen**

Untersucht man nun die Therapiezufriedenheit in Abhängigkeit von einer durch einen Neurologen durchgeführten Therapie, so findet man die folgenden Ergebnisse (Tab. 5):

#### Therapiezufriedenheit

Neurologe	MS-Patienten und Kontrollen	Mittelwert	N	Standardabweichung
Neurologe	MS-Patient	4,0000	11	2,3664
	gesunde Kontrolle	3,8000	5	2,2804
ohne Neurologe	MS-Patient	3,0556	45	1,8471
	gesunde Kontrolle	3,7458	59	1,9329

Tabelle 5: Die Therapiezufriedenheit in Abhängigkeit von einer durch den Neurologen durchgeführten Therapie

Es zeigt sich, dass MS-Patienten, die ihre Migräne vom Neurologen behandeln lassen, einen höheren Mittelwert in der Therapiezufriedenheit aufweisen als MS-Patienten, die ihre Migräne nicht vom Neurologen behandeln lassen. Der Unterschied ist aber statistisch nicht signifikant.

#### 3.3.10. Migränetherapie

Die meisten der Migräne-Patienten behandeln ihre Erkrankung mit Analgetika, dies sind 110 der insgesamt 169 Patienten (65,1%). Von den MS-Patienten benutzen 52 diese Medikamentengruppe zur Therapie, von den Kontrollen sind dies 58.

Insgesamt bekamen 4 (2,4%) der Migränepatienten Triptane verschrieben, 2 davon MS-Patienten und 2 Kontrollen. Prophylaktika bekamen insgesamt 3 Patienten, 2 davon waren Kontrollen.

Aus der Gruppe der Codeine und Opiate nahmen 6 Patienten Präparate ein, und mit Präparaten aus der Gruppe der Ergotamine wurde ein MS-Patient behandelt.

#### 3.3.11. Veränderung der Frequenz der Migräne-Attacken bei MS-Erkrankung

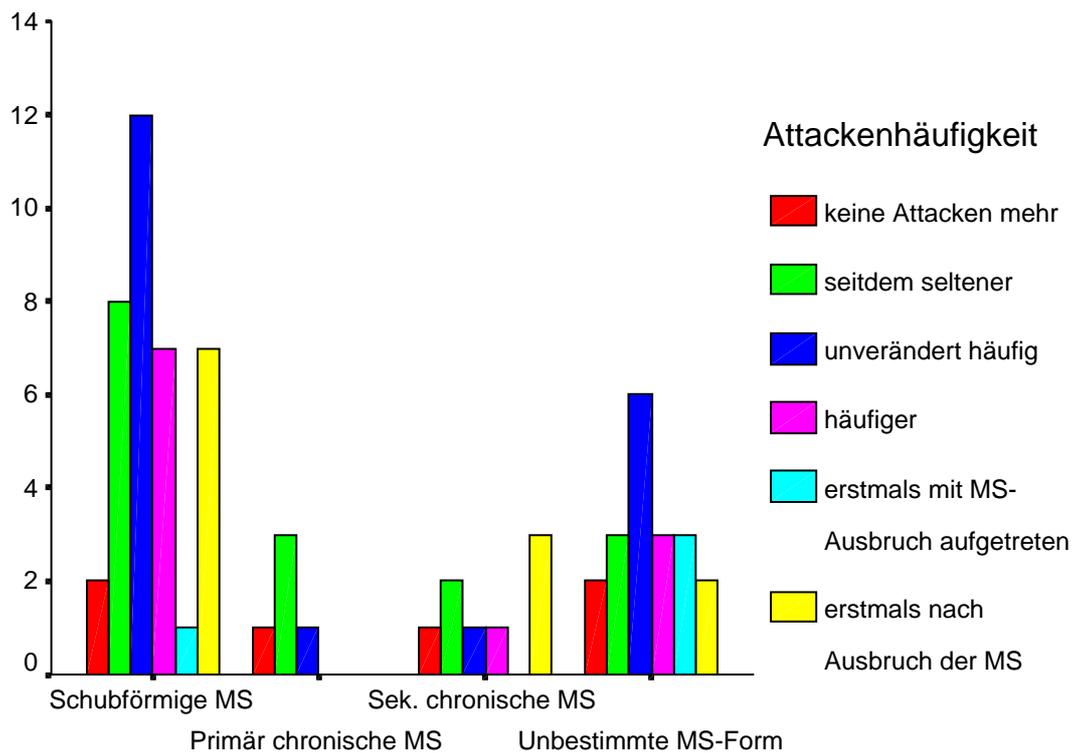
Die MS-Patienten mit Migräne wurden zudem befragt, ob sie unter ihrer Erkrankung eine Veränderung in der Frequenz der Migräne-Attacken bemerkt hätten. 69 der 71 Fragebögen der MS-Patienten mit diagnostizierter Migräne konnten für diese Fragestellung ausgewertet werden. 2 der Fragebögen waren mit nicht eindeutigen Mehrfachantworten ausgefüllt worden und konnten so nicht in die Auswertung mit einbezogen werden.

Die Ergebnisse stellten sich wie in der folgenden Tabelle 6 dar:

		Diagnose der MS				Gesamt
		Schub - förmige MS	Primär chronische MS	Sekundär chronische MS	Unbe - stimmte Form der MS	
Häufigkeit der Attacken seit Ausbruch der MS	nicht mehr aufgetreten	2 5,4%	1 20,0%	1 12,5%	2 10,5%	6 8,7%
	seitdem seltener	8 21,6%	3 60,0%	2 25,0%	3 15,8%	16 23,2%
	unverändert häufig	12 32,4%	1 20,0%	1 12,5%	6 31,6%	20 29,0%
	häufiger	7 18,9%		1 12,5%	3 15,8%	11 15,9%
	erstmalig mit MS-Ausbruch aufgetreten	1 2,7%			3 15,8%	4 5,8%
	erstmalig nach Ausbruch der MS aufgetreten	7 18,9%		3 37,5%	2 10,5%	12 17,4%
Gesamt		37 100,0%	5 100,0%	8 100,0%	19 100,0%	69 100,0%

Tabelle 6: Häufigkeit der Attacken seit Ausbruch der MS in Abhängigkeit von der Diagnose der MS

So kann man zusammenfassend sagen, dass 31,8% der MS-Patienten berichteten, dass die Migräne-Attacken aufhörten oder seltener wurden, nachdem die MS ausgebrochen war. Auf der anderen Seite erklärten 15,9% eine Zunahme der Attackenfrequenz nach Ausbruch der MS. 29,0% der Patienten beschrieben keine Veränderung in der Häufigkeit der Attacken. 5,8% der MS-Patienten erlitten ihre erste Migräne-Attacke gleichzeitig mit den ersten Symptomen der MS und 17,4% erst danach. Abbildung 11 verdeutlicht diesen Zusammenhang nochmals graphisch unter Verwendung der absoluten Patientenzahlen.



### Diagnose der MS

Abb. 11: Veränderung der Frequenz der Migräneattacken in Abhängigkeit von der Diagnose der MS

### 3.3.12. Veränderung der Schmerzintensität der Migräne bei MS-Erkrankung

Des weiteren wurde zu der obigen Frage noch ergänzend die Frage zur Veränderung der Schmerzintensität nach Ausbruch der MS gefragt. Die meisten Patienten berichteten über eine unveränderte Schmerzintensität bei den Migräne-Attacken (46,4%), 15,9% der Patienten berichteten eine Besserung der Schmerzintensität, 13,0% der Patienten berichteten dagegen eine Verschlimmerung der Schmerzintensität. Die restlichen 24,6% der Patienten konnten aufgrund eines erstmaligen Auftretens oder eines Sistierens der Migräne keine Angaben zu Veränderungen der Schmerzintensität machen (Tab. 7). Abbildung 12 verdeutlicht ebenfalls diesen Zusammenhang nochmals graphisch unter Verwendung der absoluten Patientenzahlen.

		Diagnose der MS				Gesamt
		Schub - förmige MS	Primär chronische MS	Sekundär chronische MS	Unbe - stimmte Form der MS	
Intensität der Attacken seit Ausbruch der MS	entfällt, da nicht mehr aufgetreten	2 5,4%	1 20,0%	1 12,5%	3 15,8%	7 10,1%
	seitdem schwächer	5 13,5%	2 40,0%	1 12,5%	3 15,8%	11 15,9%
	unveränderte Schwere	17 45,9%	2 40,0%	4 50,0%	9 47,4%	32 46,4%
	seitdem stärker	7 18,9%		1 12,5%	1 5,3%	9 13,0%
	entfällt, da erstmals mit/nach MS aufgetreten	6 16,2%		1 12,5%	3 15,8%	10 14,5%
Gesamt	37 100,0%	5 100,0%	8 100,0%	19 100,0%	69 100,0%	

Tabelle 7: Veränderung der Schmerzintensität der Migräne in Abhängigkeit von der Diagnose der MS

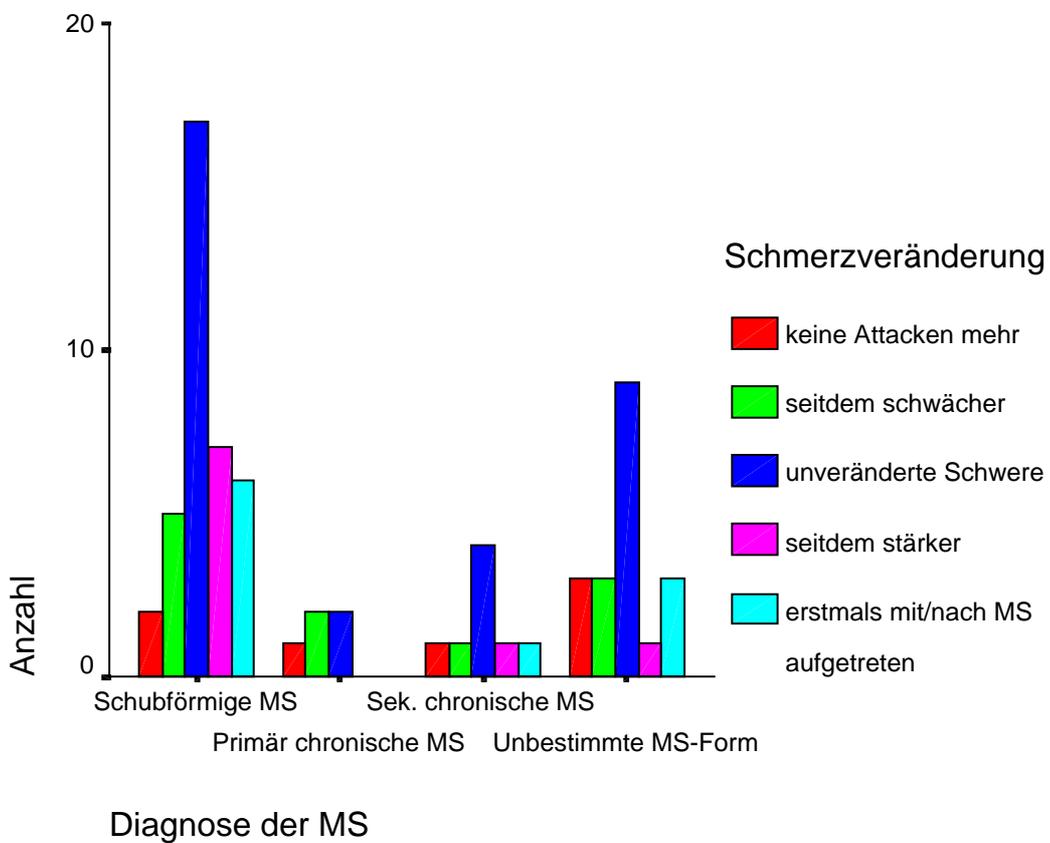


Abb. 12: Veränderung der Schmerzintensität der Migräne in Abhängigkeit von der Diagnose der MS

### 3.3.13. Händigkeit der Migränepatienten

Es wurde untersucht, ob sich die Händigkeit von Migränepatienten von der von Nicht-Migränepatienten unterscheidet. Dafür wurde der Mittelwert aus den ermittelten Werten nach dem Edinburgh-Inventory verwendet. Dabei wird aus den Ergebnissen eines Fragebogens der sogenannte „Laterality Quotient“ gebildet, der Werte zwischen minus 100 (ausgeprägte Linkshändigkeit) und plus 100 (ausgeprägte Rechtshändigkeit) annehmen kann. Das Ergebnis stellt sich wie folgt dar (Abb. 13):

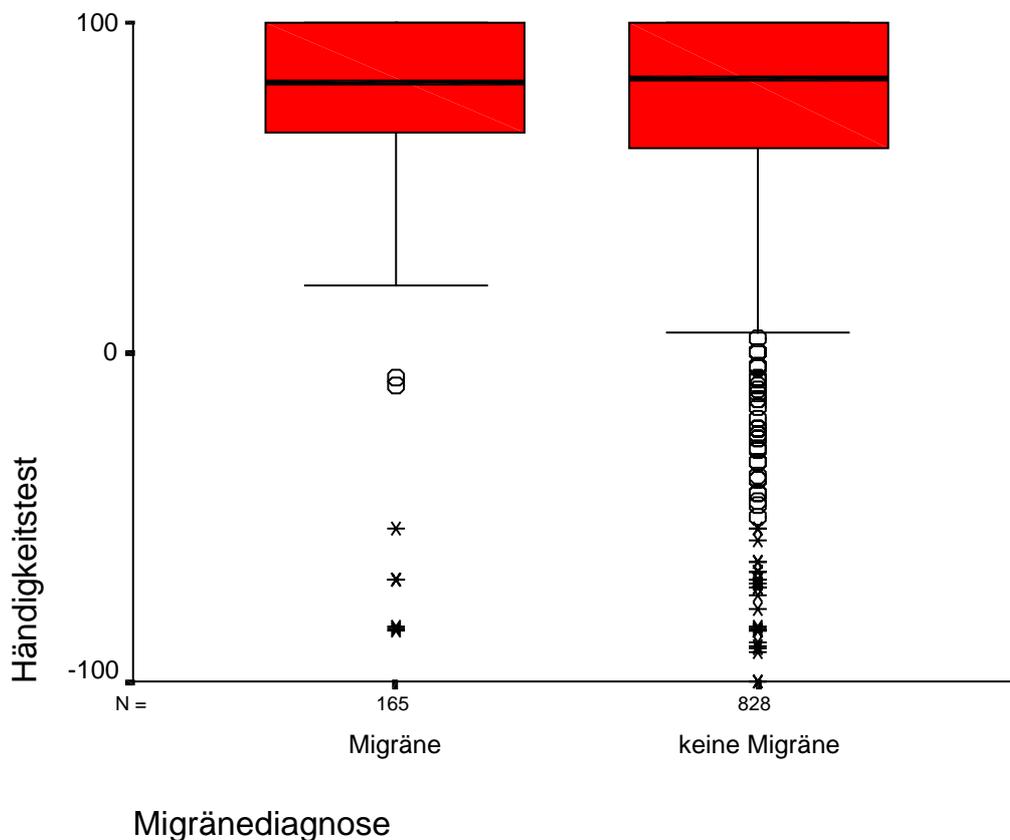
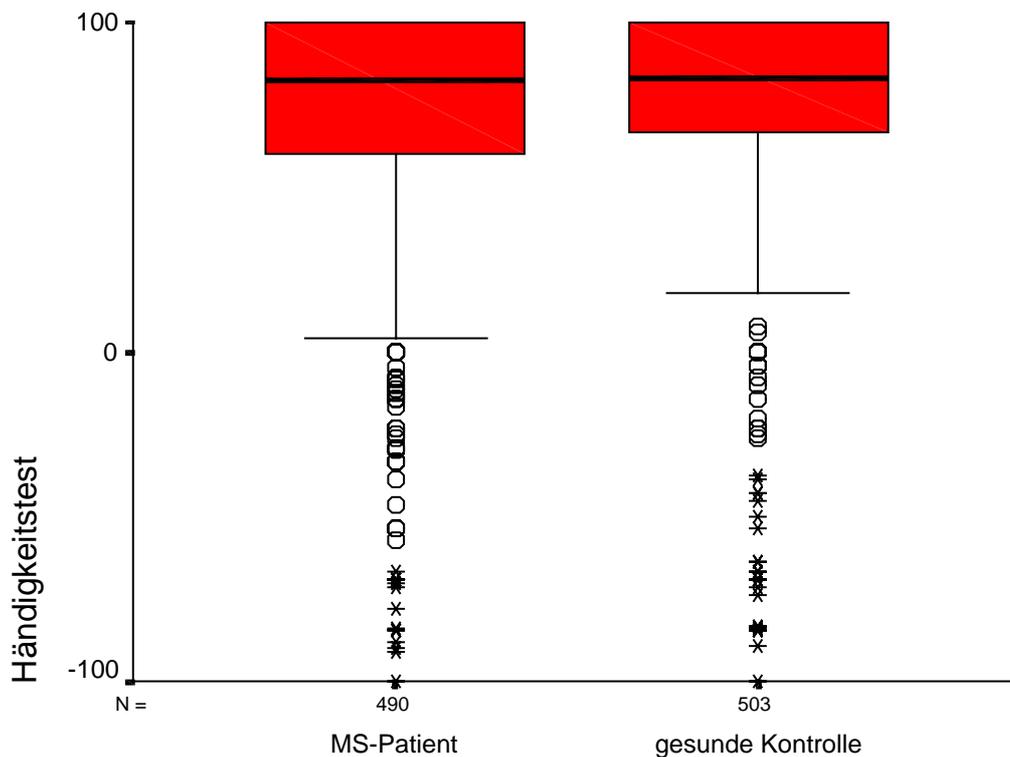


Abb. 13: Die durchschnittlich ermittelten Werte des Edinburgh-Inventory der Migräne-Patienten und der Nicht-Migräne-Patienten; die Box stellt den Interquartilbereich mit 50% der Werte dar. Die quer über die Box gelegte Linie gibt die Lage des Medians wieder. Ausreißer werden durch kleine Kreise dargestellt. Die von der Box ausgehenden Linien führen jeweils bis zum höchsten und niedrigsten Wert, ohne Ausreißer zu berücksichtigen. Die Sternchen stellen Extremwerte dar.

Der Mittelwert der Migränepatienten lag bei  $72,1 \pm 37,1$ , der der Nicht-Migränepatienten bei  $68,9 \pm 40,8$ . Der Unterschied ist nicht signifikant.

### 3.3.14. Händigkeit der MS-Patienten

Außerdem wurde untersucht, ob sich die Händigkeit von MS-Patienten von der gesunder Kontrollen unterscheidet. Die Ergebnisse stellten sich folgendermaßen dar (Abb. 14):



MS-Patienten und Kontrollen

Abb. 14: Die durchschnittlich ermittelten Werte des Edinburgh-Inventory bei MS-Patienten und gesunden Kontrollen; die Box stellt den Interquartilbereich mit 50% der Werte dar. Die quer über die Box gelegte Linie gibt die Lage des Medians wieder. Ausreißer werden durch kleine Kreise dargestellt. Die von der Box ausgehenden Linien führen jeweils bis zum höchsten und niedrigsten Wert, ohne Ausreißer zu berücksichtigen. Die Sternchen stellen Extremwerte dar.

Die MS-Patienten kamen dabei auf einen Mittelwert von  $68,1 \pm 40,6$ , während die gesunden Kontrollen einen Mittelwert von  $70,7 \pm 39,8$  erreichten. Der Unterschied ist aber ebenfalls nicht signifikant.

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Das durchschnittliche Alter in der Gruppe der MS-Patienten und somit auch in der Gruppe der Kontrollpersonen betrug  $42,1 \pm 11,0$  Jahre. 67,8% der Personen in beiden Gruppen waren weiblich. In der MS-Gruppe litten 8,8% an einer primär progredienten, 17,6% an einer sekundär progredienten und 38,3% an einer schubförmig remittierenden MS. Die durchschnittliche Dauer der schubförmigen MS betrug  $9,6 \pm 6,8$  Jahre, die der primär chronischen MS  $12,5 \pm 10,1$  Jahre und die der sekundär chronischen MS  $14,5 \pm 9,1$  Jahre. Der durchschnittliche EDSS-Score lag bei  $2,7 \pm 0,1$  (schubförmige MS),  $4,8 \pm 0,3$  (primär chronische MS) bzw.  $5,0 \pm 0,2$  Jahre (sekundär chronische MS). 71 von 512 MS-Patienten (13,9%) erfüllten alle IHS-Kriterien für die Diagnose der Migräne gegenüber 98 von 512 Kontrollen (19,1%). Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,023$ ). Bei näherer Betrachtung der MS-Untergruppen stellte sich heraus, dass sich bei der schubförmigen Verlaufsform bei 37 Patienten (18,9%), bei der primär chronischen Verlaufsform bei 5 Patienten (11,1%) und bei der sekundär chronischen Verlaufsform bei 8 Patienten (11,6%) eine Migräne diagnostizieren ließ. Nach Unterteilung der MS-Untergruppen in schubförmige und chronische Verlaufsformen, lässt sich feststellen, dass bei den Patienten mit der schubförmigen Verlaufsform der MS 18,9% der 196 Patienten ( $n=37$ ) und bei der chronischen Verlaufsform der MS 9,6% der 135 Patienten ( $n=13$ ) unter Migräne leiden. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p=0,02$ ). So stellt sich heraus, dass für den signifikanten Unterschied zwischen MS und Kontrollen primär die niedrige Prävalenz bei den chronischen Verlaufsformen der MS verantwortlich ist. 31,9% der MS-Patienten mit Migräne berichteten, dass die Migräne-Attacken aufhörten oder seltener wurden, nachdem die MS ausgebrochen war. 29% berichteten keine Veränderung in der Frequenz der Migräne-Attacken und 15,9% berichteten sogar über eine Zunahme der Attackenfrequenz nach Ausbruch der MS. 5,8% der Migränepatienten ( $n=4$ , 0,8% aller MS-Patienten) erlitten ihre erste Migräne-Attacke gleichzeitig mit den ersten Symptomen der MS und 17,4% erst danach.

## 4.2. Diskussion der Methodik

Der befragte Personenkreis bestand aus 512 Patienten mit MS. Die MS hat ihre höchste Inzidenz zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und das Erkrankungsrisiko liegt für Frauen um das dreifache über dem von Männern. So lag der Anteil der weiblichen Probanden in dieser Studie bei 67,8%. Dies hat zur Folge, dass das untersuchte Patientenkollektiv nicht einer repräsentativen Normalbevölkerung entspricht. Die in dieser Untersuchung ermittelten Werte sind also nicht mit Werten aus sonstigen repräsentativen Studien vergleichbar. Da in dieser Studie zwischen einem MS-Patientenkollektiv und einer alters- und geschlechtsgemachten Kontrollgruppe verglichen werden konnte, ließen sich der oben angesprochene systematische Fehler eliminieren. Die durch diesen Vergleich ermittelten Werte erlauben so eindeutige Aussagen zur relativen Bedeutung von Kopfschmerzen im allgemeinen und Migräne im speziellen für MS-Patienten im Verhältnis zur Normalbevölkerung.

Diese Studie untersuchte die Prävalenz der Migräne bei MS-Patienten mit den Kriterien der International Headache Society bei einem MS-Patientenkollektiv aus 512 Personen. Stewart et al. identifizierten die Kopfschmerz-Definition als sehr wichtige Ursache für die starken Variationen in den Ergebnissen der Ermittlung von Migräne-Prävalenzen (Stewart et al. 1995). Dies war, neben Gründen der Praktikabilität, der Hauptgrund für die vorliegende Studie, die IHS-Kriterien zu nutzen, um eine Vergleichbarkeit mit in Zukunft folgenden Studien zu gewährleisten. In Einklang mit der IHS-Klassifikation werteten wir mit Hilfe von Fragebögen die ganze Lebenszeit bis zur Datenerhebung (Lebenszeit-Prävalenz) aus. Die Kopfschmerz-Klassifikation basiert aber vollständig auf den phänomenologischen Kopfschmerzkriterien in den Fragen und den daraus resultierenden Informationen, die der Patient gibt. Eine Kopfschmerz-Diagnose erfordert aber immer eine medizinische Untersuchung, um sekundäre Kopfschmerzformen auszuschließen oder zu bestätigen, was ein Fragebogen nicht leisten kann (Göbel 1994). So kann ein standardisierter Fragebogen nur die phänomenologischen Aspekte der Kopfschmerzen evaluieren und kann so symptomatische Formen nicht ausschließen. Immerhin läßt sich mit Hilfe eines solchen Fragebogens, unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte, die relative quantitative Bedeutung der einzelnen Kopfschmerzformen eruieren.

Wie schon beschrieben wurden zur Erhebung der Kontrollgruppe Begleiter von Patienten der Pädiatrischen und der Internistischen Ambulanzen des Universitätsklinikums Münster gebeten, an einer Befragung zum Thema Kopfschmerzen teilzunehmen. Diese Personen wurden zufällig ausgewählt. Trotzdem sind systematische Fehler nicht auszuschließen. Da die Teilnahme an der Befragung freiwillig war, ist es z. B. denkbar, dass sich vermehrt Personen zum Ausfüllen des Fragebogens bereit erklärt haben, die selbst an Kopfschmerzen leiden oder erkrankte Bekannte oder Verwandte haben und so aufgrund ihres Einblickes in die Problematik eine größere Bereitschaft zur Mitarbeit zeigen. Allerdings würde dieser Fehler natürlich auch bei den befragten MS-Patienten auftreten.

### **4.3. Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang**

#### **4.3.1. Allgemeine Kopfschmerzen**

Die in dieser Studie ermittelten Prävalenzdaten für Kopfschmerzen bei MS-Patienten und für die Kontrollen lagen bei 63,1% bzw. 58,3%. Rolak und Brown fanden in ihrer 1990 veröffentlichten Studie an 104 MS-Patienten eine Prävalenz von 52% (54 Patienten). Diese Werte liegen aber unter den 1994 von Göbel et al. ermittelten Daten zur Kopfschmerzprävalenz in Westdeutschland, die bei einer Untersuchung von über 4000 repräsentativ ausgewählten Personen eine Prävalenz von 71,4% feststellen konnten. Die Diskrepanz zu diesen mit Hilfe der IHS-Kriterien ermittelten Daten läßt sich durch einen Untersuchungsfehler, der in Studien von psychiatrischen Krankheiten untersucht worden ist, erklären. So fanden Simon und von Korff (1995) heraus, dass insbesondere wenn eine Krankheit milder, weniger häufig wiederkehrte oder nicht behandelt wurde, diese in Befragungen der Lebenszeit-Prävalenz seltener berichtet wurde (Simon und von Korff 1995). Es ist wohl berechtigt, anzunehmen, dass für MS-Patienten Kopfschmerzen im Verhältnis zur MS als milde Erkrankung empfunden werden. So läßt sich die geringere Inzidenz von Kopfschmerzen bei den MS-Patienten erklären. Durch die vorliegenden Daten kann zumindest ein Kritikpunkt, nämlich, dass die Art der Gewinnung des befragten Personenkreises („Hätten Sie Lust, einen Fragebogen zum Thema Kopfschmerzen auszufüllen?“) zu einer starken Verzerrung in Richtung erhöhte Kopfschmerzprävalenz geführt hätte, negiert werden.

Bei 42,8% der MS-Patienten und bei 46,7% der Kontrollen konnte die Diagnose Spannungskopfschmerz gestellt werden. Rolak und Brown konnten bei ihrer Untersuchung an 104 MS-Patienten eine Prävalenz der Spannungskopfschmerzen von 31% finden. Diese Studie wendete die Migräne-Diagnose-Kriterien des Ad Hoc Committee von 1962 an. Frühere Studien fanden - teilweise unter Anwendung der IHS-Kriterien - eine Prävalenz zwischen 28,8% (D'Allesandro et al. 1988) und 69% (Rasmussen et al. 1991) bei Männern und zwischen 34,5% (D'Allesandro et al. 1988) und 88% (Rasmussen et al. 1991) bei Frauen. Göbel et al. konnten in ihrer

Untersuchung eine Lebenszeitprävalenz von 36% für Frauen und 34% für Männer ermitteln. In der gleichen Studie wurde eine Prävalenz von 3% für chronische Spannungskopfschmerzen gefunden (Göbel et al. 1994). Bei der hier vorliegenden Studie lagen die Prävalenzen für die chronischen Spannungskopfschmerzen der MS-Patienten bei 2,0% und die der Kontrollpersonen bei 1,4%. Rasmussen und Mitarbeiter fanden bei einer Studie an 1000 repräsentativ ausgesuchten Personen in Dänemark eine ähnliche Prävalenz von 3% für den chronischen Spannungskopfschmerz (Rasmussen et al. 1991).

Auch die 3,5% Trigeminusneuralgien bei den MS-Patienten im Verhältnis zu keiner einzigen diagnostizierten Trigeminusneuralgie bei den Kontrollpersonen lassen sich mit Hilfe der Literatur einordnen. Schon 1927 stellte Harris fest, dass Trigeminusneuralgien besonders gehäuft bei der MS auftreten (Harris 1927). Neuralgiforme Schmerzen im Trigeminusgebiet treten bei MS-Patienten nach Brisman mit einer Häufigkeit von 1,5% auf (Brisman 1987). Im Verhältnis zur Normalbevölkerung sind sie somit ca. 37 mal häufiger (Soyka 1999).

#### **4.3.2. Migräne**

Es wurde eine Migräne-Lebenszeitprävalenz von 13,9% für das MS-Patientenkollektiv und von 19,1% für die Kontrollgruppe evaluiert. So konnte nach Ausführung des Chi-Quadrat-Tests die Aussage getroffen werden, dass bei MS-Patienten die Lebenszeitprävalenz der Migräne signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ist.

Watkins und Espir (1969) hatten dagegen 100 MS-Patienten und alters- und geschlechtsgematchte Kontrollen befragt und eine Prävalenz von 27% bei den MS-Patienten und 12% bei den Kontrollen gefunden. Dieser Unterschied war in dieser Studie in gegenteiliger Hinsicht statistisch signifikant. Die untersuchten Patienten waren zwischen 15 und 50 Jahre alt, wobei insbesondere die Altersobergrenze von 50 Jahren aufgrund der erhöhten Migräne-Prävalenz im jüngeren Alter, die gefundene Prävalenz erhöht. 64% der damals untersuchten Patienten waren weiblich, was sich nur leicht von der hier vorliegenden Studie (67,8% weibliche Patienten) unterscheidet. In der Studie von Watkins und Espir wurden zur Diagnose der Migräne die Kriterien von Critchley

(1967) benutzt, was nach Stewart et al. die Diskrepanz der gefundenen Werte insbesondere der Kontrollgruppe im Vergleich zu neueren Prävalenzstudien zur Migräne erklärt (Stewart et al. 1995). Watkins und Espir bewerteten die gefundenen Ergebnisse mit der Aussage, dass „es möglich sei, dass die Krankheit (die MS – der Autor) oder der Streß der aus der neurologischen Behinderung resultiert, für die Entwicklung der Migräne verantwortlich ist.“ (Watkins und Espir 1969)

In der Studie von Rolak und Brown (1990) wurden 104 nach Poser-Kriterien diagnostizierte MS-Patienten untersucht. 66% dieser Patienten waren weiblich und der durchschnittliche EDSS-Score lag bei 5 (bei der vorliegenden Studie lag der durchschnittliche EDSS-Wert bei 3,4). Diese Studie diagnostizierte nach den Migräne-Diagnose-Kriterien des Ad Hoc Committee von 1962 und fand eine Prävalenz von 21% bei den MS-Patienten und eine Prävalenz von 10% bei den Kontrollen. Die Autoren schließen ihren Bericht mit der Feststellung, daß „eine Assoziation zwischen Kopfschmerzen und Multipler Sklerose bestehen kann“.

Um das Ergebnis der hier vorliegenden Studie entsprechend einordnen zu können, muss man insbesondere den ermittelten Migräneprävalenzwert der Kontrollgruppe mit anderen vorliegenden Studien vergleichen. Um aber die Prävalenz der Migräne in der Kontrollgruppe mit bereits vorliegenden Studien vergleichen zu können, müssen einige besondere Aspekte beachtet werden. Im Vergleich mit der Prävalenz in der Normalbevölkerung sind insbesondere die Unterschiede im Bezug auf die Alters- und Geschlechtsverteilung zu beachten. Während sonstige allgemeine Prävalenzstudien versuchen, einen repräsentativen Teil der Gesamtbevölkerung zu untersuchen, sind bei der Beurteilung der Prävalenz dieser Studie die besondere Alters- und Geschlechtsverteilung der MS und durch das Matchen damit auch der Kontrollgruppe Rechnung zu tragen. Dies hat folgende Konsequenzen: So hat die MS eine höhere Prävalenz bei Frauen als bei Männern, so dass der untersuchte Frauenanteil größer als in der Durchschnittsbevölkerung ist. Dies lässt sich durch die Betrachtung der geschlechtsspezifischen Prävalenz ausgleichen. Ein weiteres Problem stellt die Altersverteilung der MS dar. Wie schon beschrieben, liegt ein Erkrankungsgipfel um das 20. bis 40. Lebensjahr vor, so daß in Kombination mit einer verkürzten Lebenserwartung der Anteil der 20 bis 60jährigen im Verhältnis zur

Normalbevölkerung stark überpräsentiert ist. Des Weiteren ist bei der Migräne ebenfalls von einer erhöhten Prävalenz in diesem Lebensabschnitt auszugehen, so dass sich auch dieser Effekt verstärkt. Trotz all dieser Vorbehalte ist der Vergleich mit gut durchgeführten, repräsentativen Studien die einzige Möglichkeit, die gefundenen Daten einzuordnen. Dazu bietet sich insbesondere die Studie von Göbel an, die die aktuellste epidemiologische Untersuchung der Migräne in Deutschland darstellt (Göbel et al. 1994). In dieser Studie wurde eine Prävalenz (bei Erfüllung aller IHS-Kriterien) von 15% bei Frauen und 7% bei Männern ermittelt. Die entsprechenden Werte dieser Studie lagen bei den Frauen der Kontrollgruppe bei 23,6% und bei den Männern bei 9,7%. Natürlich müssen zur Einordnung der gefundenen Werte noch weitere Studien herangezogen werden. Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts wurden die ersten größeren bevölkerungsbasierten Studien nach Kriterien der IHS erstellt. So fanden Breslau et al. im Jahr 1991 bei einer Studie in den USA eine Lebenszeitprävalenz von 7,0% bei Männern und 16,3% bei Frauen (Breslau et al. 1991). Allerdings wurden nur Personen im Alter von 21 bis 30 Jahren befragt. Im gleichen Jahr fanden Rasmussen et al. in Dänemark eine Lebenszeitprävalenz von 7,8% bei Männern und 25,2% bei Frauen (Rasmussen et al. 1991). Bei dieser Untersuchung lag das Alter der Patienten zwischen 25 und 64 Jahren. Auch im darauffolgenden Jahr konnten diese Ergebnisse von Henry et al. in Frankreich und von Stewart et al. in den USA (mit gut 20000 Probanden) bestätigt werden. Sie fanden Prävalenzen von 6,1% bzw. 6,0% bei Männern und 17,6% bzw. 17,7% bei Frauen (Henry et al. 1992; Stewart et al. 1992). Dabei konnte Stewart auch auf ein breites Altersspektrum seiner Probanden zurückgreifen. Die Probanden waren dabei zwischen 12 und 80 Jahren alt. Schon im Jahr 1994 fassten Stewart et al. nach diesen bis dahin vier vorliegenden Studien, die die Migräneprävalenz nach IHS-Kriterien bestimmt hatten, wie folgt zusammen: Danach beträgt die Migräneprävalenz ungefähr 6% unter Männern und ungefähr zwischen 15% und 17% unter Frauen (Stewart et al. 1994).

In letzter Zeit konnten Studien die ermittelten Ergebnisse weiter bestätigen. Lipton et al. konnten in einem zweiten Teil der Amerikanischen Migräne Studie zeigen, dass die Häufigkeit der Migräne bei Männern 6,5% und bei Frauen 18,2% beträgt, und sich somit die Prävalenz der Migräne in den USA in den letzten zehn Jahren stabil geblieben ist (Lipton et al. 2001). Nach einer neueren Studie in Schweden wurde dort eine Ein-

Jahres-Migräneprävalenz nach IHS-Kriterien von 9,5% bei Männern und 16,7% bei Frauen gefunden (Dahlöf und Linde 2001).

So ist festzuhalten, dass die in der vorgestellten Studie ermittelten Werte für die Lebenszeitprävalenz der Migräne tendenziell höher als in anderen aktuellen Studien zur Migräneprävalenz sind. In Verbindung mit den oben erwähnten besonderen Aspekten, wie die besondere Alters- und Geschlechtsverteilung der hier vorliegenden Studie, schätzen wir diese Diskrepanz aber nicht als signifikant ein. So fanden Launer et al. in einer Migräneprävalenzstudie für die Niederlande eine Lebenszeitprävalenz der Migräne von 33% für Frauen und 13,3% für Männer (Launer et al. 1999).

Noch geringer fielen die ermittelten Lebenszeitprävalenzwerte für die MS-Patienten aus. Sie lagen bei 17,6% für die weiblichen und bei 6,1% für die männlichen Patienten. Clifford und Trotter berichten von dem Phänomen, dass chronische Schmerz-Syndrome oft mit Hilfe von Antidepressiva therapiert werden. Es ist inzwischen auch bekannt, dass diese Medikamente auch unabhängig vom Vorliegen einer Depression eine gewisse Wirksamkeit in der Behandlung der Migräne vorweisen (Couch und Hassanein 1979). Da bei MS-Patienten chronische Schmerz-Syndrome häufiger als in der Normalbevölkerung vorkommen (Clifford und Trotter 1984), ist dieser Effekt sicher nicht zu vernachlässigen. Allerdings ist auch bekannt, dass Migräne und Depression gehäuft zusammen auftreten. In einer erst kürzlich erschienenen Studie konnten Lipton et al. eine hohe Komorbidität dieser beiden Erkrankungen feststellen (Lipton et al. 2000).

Trotzdem bleibt festzuhalten, daß die gefundenen Ergebnisse von Watkins und Espir (1969) und von Rolak und Brown (1990), die von einer erhöhten Prävalenz der Migräne bei MS-Patienten berichteten, so nicht bestätigt werden konnten. Diese Studie konnte im Gegenteil eine signifikant geringere Migräneprävalenz der MS-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung nachweisen.

Nach Unterteilung der MS-Untergruppen zwischen schubförmigen und chronischen Verlaufsformen, ließ sich feststellen, dass bei den Patienten mit der schubförmigen Verlaufsform der MS 18,9% der 196 Patienten (n=37) und bei der chronischen

Verlaufsform der MS 9,6% der 135 Patienten (n=13) unter Migräne litten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p=0,02$ ). So stellte sich heraus, dass für den signifikanten Unterschied zwischen MS und Kontrollen primär die niedrige Prävalenz bei den chronischen Verlaufsformen der MS verantwortlich ist.

Die Angaben in der Literatur über das Geschlechterverhältnis bei der Migräne sind etwas uneinheitlich. Göbel und Mitarbeiter fanden in ihrer Studie ein Verhältnis Frauen zu Männern von 2,14 zu 1 bei den Patienten mit vollständiger Übereinstimmung mit den Kriterien der IHS (Göbel et al. 1994). Die GEM-Studie fand ein Gesamt-Verhältnis von 2,48:1 (Frauen : Männer) (Launer et al. 1999). Ab dem 25. Lebensjahr fand diese Studie ein ständiges Absinken dieses Verhältnisses von 5,6:1 bis 1,8:1. Interessanterweise konnten die Autoren dieser Studie ein gleiches Verhältnis von Männern und Frauen auch bei der Migräne mit Aura finden. In der schon erwähnten Studie von Watkins und Espir fand sich bei den MS-Patienten mit Migräne auch ein Geschlechterverhältnis von 2,48:1 (Frauen zu Männer), wohingegen die Kontrollen ein Verhältnis von 6,19:1 (Frauen zu Männer) aufwiesen. Wir konnten ein Geschlechterverhältnis bei den MS-Patienten von 2,9:1 (Frauen zu Männer) und bei den Kontrollen von 2,5:1 (Frauen zu Männer) errechnen. Insbesondere die Übereinstimmung des Geschlechterverhältnisses der Kontrollen mit den ermittelten Werten der GEM-Studie ist bemerkenswert.

#### **4.3.3. Migräne mit Aura**

In der vorliegenden Studie gaben 28,2% der MS-Patienten und 25,5% der Kontrollen an, Aurasymptome zu haben. Schon in dem Ergebnisteil wurde auf die eingeschränkte Verwertbarkeit dieser Daten aufgrund mangelnder Kongruenz zu den Kriterien der IHS hingewiesen. Vor allem die zeitlichen Kriterien der Aurasymptome sind in einem Fragebogen nur mit erheblichem Aufwand zu eruieren. So fordert die IHS, dass wenigstens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein müssen, um zur Diagnose „Migräne mit Aura“ zu kommen: 1. Wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über mehr als 4 min hinweg, zwei oder mehrere Symptome treten in Folge auf.

2. Kein Aurasymptom dauert länger als 60 min. Diese Zeitgrenze kann proportional überschritten werden, wenn mehrere Aurasymptome auftreten.

3. Die Kopfschmerzphase folgt der Aura mit einem freien Intervall von weniger als 60 min, kann aber gelegentlich vor oder gleichzeitig mit der Aura beginnen.

Diese Studie fragte die Probanden aber nur, ob vor oder während der eigentlichen Kopfschmerzen körperliche Symptome auftreten. Bei positiver Beantwortung dieser Frage wurden die Probanden noch gebeten, Angaben zur Häufigkeit dieser Symptome zu machen und diese noch kurz zu beschreiben. Dies schien im Rahmen der Art der Rekrutierung der Patienten der ausgewogenste Kompromiss zwischen Umfang des Fragebogens und damit verbundene Beteiligung der Patienten und Kontrollen und der Erzielung aussagekräftiger Daten.

Zum Vergleich mit der Literatur sollen an dieser Stelle nochmals die Daten der GEM-Studie herangezogen werden (Launer et al. 1999). In dieser Studie hatten 17,9% der Migränepatienten eine Migräne mit Aura und 13,1% der Patienten eine Migräne mit und ohne Aura. Demzufolge können 31,0% der Migränepatienten aus dieser Studie Aurasymptome zugewiesen werden. Da - wie oben beschrieben - die Ermittlung der Aurasymptome mit Hilfe eines Fragebogens recht schwierig ist, soll hier nur die relativ geringe Differenz der Werte betont werden. Ansonsten fällt die Differenz der Werte zwischen den MS-Patienten und den Kontrollen auf. Diese Differenz ist statistisch nicht signifikant, aber eine Tendenz in Richtung erhöhte Inzidenz der Aura-Symptome bei den MS-Patienten lässt sich konstatieren. Dies lässt sich aber auch zum Teil durch eine höhere Aufmerksamkeit der MS-Patienten erklären, die aufgrund ihrer Erkrankung ein geschärftes Körperbewusstsein in bezug auf pathologische Veränderungen verfügen.

#### **4.3.4. Die durchschnittliche Migränedauer**

Die durchschnittliche Migränedauer betrug bei den MS-Patienten  $34,5 \pm 18,3$  Stunden und bei den Kontrollen  $30,2 \pm 20,6$  Stunden. Auffällig ist in dieser Untersuchung der viel höhere Durchschnittswert bei Patienten mit der sekundär chronischen Form der MS, der bei  $44,6 \pm 21,6$  Stunden lag. Dies lässt sich evtl. durch den geringen Anteil der Patienten. Möglicherweise gibt es hier aber mit sekundär chronischer MS am

Migränepatientenkollektiv erklären (n=8). auch einen pathophysiologischen Zusammenhang.

#### **4.3.5. Die durchschnittliche Migränefrequenz**

Die ermittelten durchschnittlichen Migränefrequenzen lagen bei 4,3 ( $\pm 0,8$ ) Attacken für die MS-Patienten und 3,5 ( $\pm 0,5$ ) Attacken für die Kontrollen pro Monat. In der schon erwähnten GEM-Studie fand sich ein Median von einer Attacke pro Monat, sowie die Feststellung, dass ein Viertel der Migränepatienten zwei oder mehr Attacken pro Monat hatte und dass 25% der Migränepatienten unter fünf oder weniger Attacken pro Monat zu leiden hatten. So liegen die ermittelten Werte im schon vorher durch die GEM-Studie erforschten Rahmen (Launer et al. 1999). Es zeigt sich eine Tendenz dahingehend, dass die MS-Patienten eine höhere Frequenz an Migräneattacken aufweisen, dieser Unterschied ist – wie schon oben erwähnt – aber nicht statistisch signifikant.

#### **4.3.6. Die Familienanamnese**

In einem 1969 erschienenen Artikel des British Medical Journals mit dem Titel „Headache in multiple sclerosis“ geben die Autoren an, eine bemerkenswert höhere Inzidenz der positiven Familienanamnese der Migräne bei den MS-Patienten als in einer Kontrollgruppe gefunden zu haben (N. N. 1969). Leider machen die Autoren keine näheren Angaben zu den entsprechenden Fallzahlen bzw. eventuelle Signifikanzen. Russell und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Verwandte 1. Grades von Migränepatienten ein 1,9fach erhöhtes Risiko für „Migräne ohne Aura“ und ein 4fach erhöhtes Risiko für „Migräne mit Aura“ aufwiesen. Dieser erstaunliche Unterschied wurde dahingehend interpretiert, dass Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura genetisch unterschiedlicher Ätiologie und damit distinkte nosologische Entitäten sind (nach Evers et al. 1996). Ebenfalls haben Lebenspartner von Patienten mit „Migräne ohne Aura“ ein 1,4fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an „Migräne ohne Aura“ zu erkranken. In unserer Studie gaben 47,9% der MS-Patienten mit Migräne und 64,9% der Kontrollen mit Migräne an, dass ein Familienmitglied unter ähnlichen Kopfschmerzen

leiden würde. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Allerdings beruht die Migräneanamnese der entsprechenden Familienmitglieder allein auf der Feststellung der befragten Patienten, dass diese unter ähnlichen Kopfschmerzen leiden würden. Somit entspricht diese Diagnose nicht den Kriterien der IHS. Unter der Annahme, dass sich dieser Fehler aber unter beiden Patientenkollektiven gleich verteilt, ist dieses Ergebnis trotzdem bemerkenswert. Da die Fallzahlen bei dieser untersuchten Fragestellung aufgrund der Selektion der Patienten mit der Diagnose Migräne relativ gering sind (insgesamt 169 Patienten, davon 71 MS-Patienten und 98 Kontrollen), kann diese Aussage aber nicht ohne Vorbehalt getroffen werden. Hier sind sicherlich nachfolgende Studien mit genauerer Anamnese der Familienmitglieder erforderlich.

#### **4.3.7. Inanspruchnahme medizinischer Hilfe**

In diesem Teil der Studie wurde der Frage nachgegangen, wie viele der Migränepatienten medizinische Hilfe in Anspruch nehmen. Dabei gaben 46,9% der MS-Patienten und 48,3% der Kontrollen an, eine reine Selbstmedikation durchzuführen. Die Differenz ist statistisch nicht signifikant. Diese Werte stimmen in etwa mit den ermittelten Daten von Stewart et al. (1992) überein, die herausfanden, daß weniger als 50% der Migränepatienten dem Gesundheitssystem zugeführt werden. Im Rahmen der GEM-Studie fanden die Autoren heraus, daß 54% aller Patienten mit Migräne noch nie wegen Kopfschmerzen einen Arzt aufgesucht hatten. Auch die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft stellte fest, dass nur 32% aller Kopfschmerzpatienten in medizinischer Behandlung sind (Grottemeyer 1992). Dennoch sind diese Werte insbesondere für die Gruppe der MS-Patienten erstaunlich. Dieses Patientenkollektiv ist aufgrund seiner Erkrankung, die in den ersten Jahren mit durchschnittlich 1,8 Schüben pro Jahr einhergeht, die dringend medizinische Behandlung erfordern, und auch aufgrund der weiteren intensiven pflegerischen und medizinischen Betreuung ständig in Kontakt mit dem Gesundheitssystem. Eine sich anbietende Erklärung ist, dass die Migräne dieser Patienten deren Befinden entweder nicht so bedeutsam stört, dass der Schweregrad der Migräne gut einer nicht-rezeptpflichtigen medikamentösen Therapie zugänglich ist oder dass die Patienten denken, dass diese Krankheit sowieso nicht einer adäquaten Therapie zugeführt werden kann.

#### **4.3.8. Inanspruchnahme eines Neurologen**

Diese Fragestellung brachte als Ergebnis zutage, dass 15,5% der MS-Patienten und 6,1% der Kontrollen einen Neurologen in Anspruch nehmen. Der Unterschied ist statistisch signifikant ( $p=0,046$ ). Dies Ergebnis läßt sich wohl auf den ungleich höheren Kontakt der MS-Patienten mit einer neurologischen Behandlung zurückführen. So ist der Aufwand für MS-Patienten, die sich sowieso in neurologischer Behandlung befinden, den Neurologen wegen ihres Beschwerdebildes „Kopfschmerzen“ zu kontaktieren, wesentlich geringer, als für Personen, die wegen des gleichen Beschwerdebildes primär von ihrem Hausarzt therapiert werden und wahrscheinlich erst bei Erfolglosigkeit der Therapie oder beim Vorliegen eines ausgeprägten Beschwerdebildes zum Neurologen überwiesen werden. Nichtsdestotrotz ist die relative geringe Anzahl der MS-Patienten – nur jeder sechste –, die von einem Neurologen wegen ihrer Migräne therapiert werden, bemerkenswert.

#### **4.3.9. Therapiezufriedenheit**

Bei der Frage nach der Therapiezufriedenheit sollten die befragten Personen auf einer Skala von 1(sehr unzufrieden) bis 7(sehr zufrieden) den für sie zutreffenden Wert ankreuzen. So ließ sich für die MS-Patienten ein durchschnittlicher Wert von 3,2 ( $\pm 2,0$ ) und bei den Kontroll-Personen ein durchschnittlicher Wert von 3,8 ( $\pm 1,9$ ) errechnen. So läßt sich die Hypothese aufstellen (zumindest die Tendenz erkennen), dass MS-Patienten im Durchschnitt unzufriedener mit ihrer Therapie sind als die entsprechende Kontrollgruppe. Dieser Umstand erlangt insofern eine noch größere Bedeutung, als MS-Patienten, wie oben dargestellt, häufiger beim Neurologen in Behandlung sind. Generell stimmen diese Werte mit den Angaben der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft überein. Diese stellte fest, dass im Durchschnitt nur 50% der Kopfschmerzpatienten zufrieden mit der Diagnosefindung und der Therapie sind (Grottemeyer 1992).

#### **4.3.10. Therapiezufriedenheit bei Inanspruchnahme eines Neurologen**

Hierbei zeigte sich, daß sich der gesamte Mittelwert für die Therapiezufriedenheit im Verhältnis zur nicht gegebenen Inanspruchnahme eines Neurologen erhöht. Interessanterweise wiesen hier im Vergleich zur Therapiezufriedenheit im allgemeinen die MS-Patienten, die von einem Neurologen behandelt werden, höhere Durchschnittswerte auf als die entsprechenden Kontrollpersonen. So lässt sich der Umkehrschluß ziehen, dass MS-Patienten, die ihre Migräne nicht vom Neurologen behandeln lassen, im Durchschnitt besonders unzufrieden mit ihrer Therapie sind.

In diesem Kollektiv, das immerhin 11,5% der MS-Patienten insgesamt (59 von 512 MS-Patienten) ausmacht, könnte eine neurologische Therapie der Migräne einen besonders hohen Nutzen haben. Geschwächt wird diese Aussage aber durch die Tatsache, das sich im Rahmen dieser Untersuchung nur eine geringe Zahl an Patienten mit ihrer Migräne in neurologischer Behandlung befand, so dass die Aussagekraft dieser statistischen Daten stark eingeschränkt sein dürfte.

#### **4.3.11. Migränetherapie**

Die Ergebnisse in der Befragung zur Migränetherapie sind uneinheitlich zu bewerten. Dass 110 der insgesamt 169 Migräne-Patienten sich mit Analgetika therapieren, macht zum einen den ausgesprochenen Therapiebedarf dieser Behandlung als auch die schon erwähnte einfache Erhältlichkeit der entsprechenden Medikamente deutlich.

Auf der anderen Seite zeigt die Zahl der mit Triptanen behandelten Patienten (n=4) eindeutig, dass die Patientenversorgung mit diesen hochpotenten Mitteln nicht verbreitet ist. Dabei lässt sich kein Unterschied zwischen MS-Patienten und den Patienten aus der Kontrollgruppe (jeweils n=2) feststellen.

#### **4.3.12. Veränderung der Frequenz der Migräne-Attacken bei MS-Erkrankung**

Nach Recherche des Autors finden sich in der Literatur keinerlei Vergleichsdaten zu den hier vorliegenden Untersuchungen. Obwohl von einigen Autoren ein Zusammenhang in der Pathogenese der MS und der Pathogenese der Migräne gesehen

wird (Freedman und Gray 1989; Sandyk und Awerbuch 1994), fehlten bisher Untersuchungen, die sich mit der gegenseitigen Beeinflussung dieser Erkrankungen befassen. In der Literatur gibt es bisher nur Fallbeschreibungen von Patienten, bei denen die Migräne als Erstmanifestation der MS beschrieben wird (Nager et al. 1989; Galer et al. 1990; Haas et al. 1993). Auch in den hier vorliegenden Daten finden sich insgesamt 4 Patienten (entspricht 0,78% des Gesamtkollektivs der MS-Patienten), die angaben, dass ihre Migräne erstmalig mit Ausbruch der MS aufgetreten sei.

Insgesamt geben nur 29,0% der MS-Patienten an, dass die Häufigkeit der Attacken seit Ausbruch der MS unverändert geblieben ist. Die Verschiebung der Frequenz in höhere oder tiefere Bereiche stellt sich aber recht uneinheitlich dar. So geben insgesamt 31,9% der Patienten eine Senkung der Frequenz, aber andererseits auch 39,1% der Patienten eine Steigerung der Frequenz bzw. ein Neuauftreten der Migräne erstmals mit/nach Ausbruch der MS an.

Sieht man sich im Unterschied dazu nun nur Patienten an, die vor Ausbruch der MS an Migräne litten, so kann man feststellen, dass sich das Verhältnis hin zu einer Senkung der Frequenz verschiebt. Von den nun 53 Patienten in der Untersuchung geben 11 (20,8%) eine Steigerung, 20 (37,7%) ein Gleichbleiben und 22 (41,5%) eine Senkung der Frequenz an. Der Unterschied zwischen Steigerung und Senkung der Frequenz ist signifikant ( $p < 0,05$ ).

So kann zusammenfassend die These eines Zusammenhanges der Pathogenesen beider Erkrankungen gestützt werden, da sich der Ausbruch und Verlauf der MS auf die Frequenz der Migräne-Attacken bei einem Teil der Patienten im Sinne einer Senkung der Frequenz auszuwirken scheinen.

#### **4.3.13. Veränderung der Schmerzintensität der Migräne bei MS-Erkrankung**

Die meisten Patienten, die vor Ausbruch der MS an Migräne litten (61,5%) berichteten über keine Veränderung der Schmerzintensität der Migräne nach Ausbruch bzw. im Verlauf der MS-Erkrankung. Die übrigen Patienten berichteten ungefähr zu gleichen Teilen über eine Erhöhung oder ein Absenken der Schmerzintensität.

Dabei ist allerdings zu beachten, dass sich das subjektive Schmerzempfinden der Patienten nach Ausbruch der MS aufgrund der neu aufgetretenen zusätzlichen Krankheit verschieben kann. 10,1% aller MS-Patienten mit Migräne berichteten aber ein vollständiges Sistieren der Migräne.

#### **4.3.14. Händigkeit der Migränepatienten und der MS-Patienten**

In einer 1982 herausgekommenen Studie wird die These aufgestellt, dass Linkshänder häufiger an Autoimmunerkrankungen und vor allem Migräne erkranken sollen. Diese These wird auf den Untersuchungsbefund eines höheren Vorkommens von Linkshändigkeit bei Migränepatienten gestützt (Geschwind und Behan 1982).

Da diese Studie vor Erscheinen der schon erwähnten IHS-Kriterien erstellt worden war, sollte hier die Gelegenheit genutzt werden, diese These zu überprüfen. In der hier vorgelegten Studie ließen sich keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen Migräne-Patienten und Nicht-Migränepatienten feststellen. Sowohl in dieser als auch in der Studie von Geschwind und Behan wurde derselbe Test zur Feststellung der Händigkeit, nämlich das Edinburgh-Inventory benutzt, das in der Studie von Geschwind und Behan als Oldfield Handedness Inventory bezeichnet wird (Oldfield 1971). Wie oben beschrieben wurden aber nicht die Kriterien der IHS zur Diagnose der Migräne benutzt, sondern „sorgfältig diagnostizierte Patienten mit schwerer Migräne“ untersucht. Außerdem konnten Geschwind und Behan eine relevante Signifikanz ( $p < 0,02$ ) ihrer Ergebnisse nur in einer Unterteilung der Linkshänder in mehrere Gruppen erreichen. In der normalen Definition der Linkshändigkeit des Oldfield Handedness Inventory ( $LQ = \text{laterality quotient} < 0$ ) waren die Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Linkshändigkeit nur marginal signifikant ( $p < 0,1$ ). So kann die von Geschwind und Behan aufgestellte These nach dieser Untersuchung nicht bestätigt werden.

Ebenso wie bei der Migräne ließ sich zwischen MS-Patienten und gesunden Kontrollen kein statistisch signifikanter Unterschied in bezug auf die Händigkeit der Probanden feststellen. Zur Händigkeit bei MS werden in der Literatur keine Angaben gemacht, so dass diese Untersuchung diesen Zusammenhang erstmals eruiert hat.

#### 4.4. Forschungsausblick

Die hier vorgelegte Studie konnte zeigen, dass die Prävalenz der Migräne bei MS-Patienten signifikant niedriger als in der Normalbevölkerung ist. Außerdem konnte dargelegt werden, dass sich der Ausbruch und Verlauf der MS auf die Frequenz der Migräne-Attacken bei einem signifikant höheren Teil der Patienten im Sinne einer Senkung der Frequenz auszuwirken scheinen.

Dies stützt die These eines Zusammenhanges in der Pathophysiologie beider Erkrankungen. Die oben ausgeführte Hypothese, in der die Vermutung geäußert wird, dass eine verminderte 5-HT-Funktion zu einer vermehrten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke prädisponieren und somit zu einer erhöhten Anfälligkeit für MS-Schübe und die Entwicklung einer Migräne führen kann, deutet einen pathophysiologischen Mechanismus an, der aber noch weitgehend unerforscht ist.

So wird in Zukunft die genaue Rolle des 5-HT sowie der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke bei der Entstehung bzw. dem Verlauf beider Krankheiten zu klären sein. Insbesondere die gegenseitige Beeinflussung beider Erkrankungen könnte in Langzeitstudien genauer eruiert und somit Hinweise auf die Lokalisation des evtl. gemeinsamen Pathomechanismus gewonnen werden.

Dass in dieser Studie nur 2,4% der Migräne-Patienten mit Triptanen therapiert wurden, lässt trotz aller Bemühungen in der Erforschung dieser Erkrankung auf große Defizite in Therapie aber auch wohl in der Diagnostik der Migräne schließen. Da sich ein Großteil der MS-Patienten in neurologischer Behandlung befindet, besteht in der fachgerechten Therapie der MS-Patienten mit zusätzlicher Migräne aber auch ein großes Potential, dass es zu nutzen gilt. Die Erfahrungen, die aus dieser Therapie gewonnen werden, würden evtl. Rückschlüsse über den Einfluss von Medikamenten bei beiden Erkrankungen zulassen. Des weiteren könnten Fortschritte in der Schubprophylaxe beider Erkrankungen Anreize für die Forschung in der Schubprophylaxe der jeweils anderen Erkrankung ergeben.

## 5. Zusammenfassung

Die große Bedeutung der Migräne wird durch epidemiologische Studien belegt. Circa 54 Millionen Menschen leiden in Deutschland an gelegentlichen oder chronischen Kopfschmerzen. Die Gruppe der Migräne-Patienten stellt mit fast 21 Millionen Personen nach der Gruppe der Patienten mit Spannungskopfschmerzen das zweitgrößte Kollektiv dar. Circa 6-8% aller Männer und 12-14% aller Frauen leiden an dieser Erkrankung.

Wie auch bei der Migräne wird die Bedeutung der MS durch epidemiologische Studien bestätigt. Die MS stellt sich als häufigste entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems in unseren Breiten dar. Auch Schmerzen sind kein seltenes Symptom der MS. Untersuchungen der letzten Jahre geben die Schmerzprävalenz der MS im Bereich von 50% -80% der Patienten. In etwa einem Drittel der Fälle sollen Schmerzen für den MS-Patienten eines der am meisten störenden Symptome der Erkrankung sein. Matthews (1985) stellte fest, dass 32,5% der MS Patienten im Verlauf der Krankheit an Kopfschmerzen leiden.

Unter dem Eindruck, dass MS-Patienten häufiger unter Migräne als die Normalbevölkerung leiden, sind schon verschiedene kleinere Untersuchungen durchgeführt worden, die diese Vermutung bestätigt haben.

Sandyk und Awerbuch vertreten eine Hypothese, nach der das von ihnen an Einzelfällen beobachtete gemeinsame Auftreten von MS-Schüben und Migräne-Attacken eine Dysregulation des 5-HT-Systems in der Pathophysiologie beider Erkrankungen impliziert. So beinhaltet diese Hypothese die Vermutung, dass eine verminderte 5-HT-Funktion zu einer vermehrten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke prädisponieren kann und somit zu einer erhöhten Anfälligkeit für MS-Schübe und die Entwicklung einer Migräne führen kann. Zusammenfassend kann man sagen, dass das Auftreten von Migränekopfschmerzen in Zusammenhang mit MS-Schüben einen gemeinsamen Pathomechanismus, der das 5-HT-System beinhaltet, vermuten lässt. Die Rolle des

5-HT in der Aufrechterhaltung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke unterstützt diese Behauptung.

In der Literatur finden sich keine Hinweise auf Untersuchungen zum Thema Migräne bei MS, die nach den neueren Kriterien der IHS klassifiziert wurden. So sollte in der vorliegenden Studie versucht werden, unter Zuhilfenahme der Kriterien der IHS diese gezielte Möglichkeit der Diagnosefindung zu nutzen und somit zum ersten Mal eine Evaluation der Lebenszeit-Prävalenz von Migräne bei MS mit Hilfe der IHS-Kriterien durchzuführen.

Das untersuchte MS-Patientenkollektiv bestand aus 512 Patienten. 347 (67,8%) der MS-Patienten waren weiblich. Bei Unterscheidung des Kollektivs nach der Verlaufsform der MS konnte 431 Patienten (64,6%) eine eindeutige Verlaufsform zugeordnet werden, bei den restlichen 181 Patienten (35,4%) wurde für die Verlaufsform die Beschreibung „unbestimmte Form der MS“ gewählt. So wurde bei 196 Patienten (38,3%) eine schubförmige Verlaufsform der MS, bei 45 Patienten (8,8%) eine primär chronische Verlaufsform und bei 90 Patienten (17,6%) eine sekundär chronische Verlaufsform diagnostiziert. Die untersuchten MS-Patienten und damit auch die untersuchten Kontrollpersonen hatten ein Durchschnittsalter von  $42,1 \pm 11,0$  Jahren. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit der schubförmigen Verlaufsform betrug  $38,9 \pm 9,2$  Jahre, mit der primär chronischen Verlaufsform  $52,9 \pm 10,7$  Jahre und mit der sekundär chronischen Verlaufsform  $43,6 \pm 11,2$  Jahre. Die Unterschiede in der Altersstruktur sind signifikant ( $p < 0,001$ ).

Die durchschnittliche Dauer der schubförmigen MS betrug  $9,6 \pm 6,8$  Jahre, die der primär chronischen MS  $12,5 \pm 10,1$  Jahre und die der sekundär chronischen MS  $14,5 \pm 9,1$  Jahre.

Der durchschnittliche EDSS-Score lag bei  $2,7 \pm 0,1$  (schubförmige MS),  $4,8 \pm 0,3$  (primär chronische MS) bzw.  $5,0 \pm 0,2$  Jahre (sekundär chronische MS).

Mit dem Ausfüllen des Fragebogens gaben 301 (58,8%) der MS-Patienten und 323 (63,1%) der Kontrollen an, unter Kopfschmerzen zu leiden oder gelitten zu haben. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Bei den MS-Untergruppen gaben

131 (66,8%) der MS-Patienten mit der schubförmigen Verlaufsform, 21 (46,7%) mit der primär chronisch progredienten und 46 (51,1%) mit der sekundär chronischen Verlaufsform an, Kopfschmerzen zu haben. Der Anteil der Patienten mit Kopfschmerzen in der Gruppe der MS-Patienten mit schubförmiger Verlaufsform ist jeweils signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen (jeweils  $p < 0,05$ ), während die Patientengruppen mit primär und sekundär chronischem Verlauf keinen signifikanten Unterschied in der Kopfschmerz-Prävalenz aufweisen.

Nach Auswertung des Fragebogens in bezug auf die IHS-Kriterien für die Migränediagnose konnte bei 71 der MS-Patienten (13,9%) die Diagnose „Migräne“ gestellt werden, während bei der Kontrollgruppe bei 98 Patienten (19,1%) diese Diagnose zutraf. Nach Testung im Chi-Quadrat-Test ist dieser Unterschied statistisch signifikant ( $p = 0,023$ ). Bei näherer Betrachtung der MS-Untergruppen stellte sich heraus, dass sich bei der schubförmigen Verlaufsform bei 37 Patienten (18,9%), bei der primär chronischen Verlaufsform bei 5 Patienten (11,1%) und bei der sekundär chronischen Verlaufsform bei 8 Patienten (11,6%) eine Migräne diagnostizieren ließ. Wenn man die MS-Untergruppen nun zwischen schubförmigen und chronischen Verlaufsformen unterteilt, lässt sich feststellen, dass bei den Patienten mit der schubförmigen Verlaufsform der MS 18,9% der 196 Patienten ( $n = 37$ ) und bei der chronischen Verlaufsform der MS 9,6% der 135 Patienten ( $n = 13$ ) unter Migräne leiden. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p = 0,02$ ). So stellt sich heraus, dass für den signifikanten Unterschied zwischen MS und Kontrollen primär die niedrige Prävalenz bei den chronischen Verlaufsformen der MS verantwortlich ist.

Das Verhältnis der Migräneprävalenz zwischen den Geschlechtern lag bei den MS-Patienten bei 2,90 (weiblich : männlich) und bei den Kontrollen bei 2,47 (weiblich : männlich).

Von den Migränepatienten gaben in der MS-Gruppe 20 (28,2%) und in der Kontrollgruppe 25 Patienten (25,5%) an, Aurasymptome zu haben. Aus der Betrachtung der MS-Untergruppen ergab sich, dass insbesondere MS-Patienten mit einer

schubförmigen Verlaufsform Aurasymptome angegeben haben (35,1% der Patienten mit schubförmiger MS). Die Unterschiede sind aber statistisch nicht signifikant.

Bei der Frage nach der Familienanamnese gaben bei den MS-Patienten 34 der Migränepatienten (47,9%) eine positive Familienanamnese an, während dies bei 63 (64,3%) der Kontrollen der Fall war. Diese Differenz ist statistisch signifikant ( $p=0,033$ ).

Die befragten Personen sollten auch angeben, ob sie ihre Migräne von einem Neurologen behandeln lassen, was bei den MS-Patienten 11 Personen (15,5%) und bei den Kontrollen 6 Personen (6,1%) bejahten. Dieser Unterschied ist nach Untersuchung mit dem Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant ( $p=0,046$ ).

31,9% der MS-Patienten mit Migräne berichteten, dass die Migräne-Attacken aufhörten oder seltener wurden, nachdem die MS ausgebrochen war. 29% berichteten keine Veränderung in der Frequenz der Migräne-Attacken und 15,9% berichteten sogar über eine Zunahme der Attackenfrequenz nach Ausbruch der MS. 5,8% der Migränepatienten ( $n=4$ , 0,8% aller MS-Patienten) erlitten ihre erste Migräne-Attacke gleichzeitig mit den ersten Symptomen der MS und 17,4% erst danach.

Sieht man sich im Unterschied dazu nun nur Patienten an, die schon vor Ausbruch der MS an Migräne litten, so kann man feststellen, dass sich das Verhältnis hin zu einer Senkung der Frequenz verschiebt. Von den nun 53 Patienten in der Untersuchung gaben 11 (20,8%) eine Steigerung, 20 (37,7%) ein Gleichbleiben und 22 (41,5%) eine Senkung der Frequenz an. Der Unterschied zwischen Steigerung und Senkung der Frequenz ist signifikant ( $p<0,05$ ).

So konnte in dieser Studie zum einen gezeigt werden, dass – im Gegensatz zu bisher veröffentlichten Studien – die Prävalenz der Migräne bei MS-Patienten signifikant niedriger als in der Normalbevölkerung ist. Zum anderen kann nichtsdestotrotz die These eines Zusammenhanges der Pathogenesen beider Erkrankungen gestützt werden,

da sich der Ausbruch und Verlauf der MS auf die Frequenz der Migräne-Attacken bei einem Teil der Patienten im Sinne einer Senkung der Frequenz auszuwirken scheinen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abb L, Schaltenbrand G (1956) Statistische Untersuchungen zum Problem der Multiplen Sklerose. II. Mitteilung das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose. *Nervenheilkunde* 174:199
2. Adams DK, Sutherland JM, Fletcher WB (1950) Early clinical manifestations of disseminated sclerosis. *Br Med J*:431-436
3. Ad-Hoc-Commitee on Classification of Headache (1962) Classification of headache. *Arch Neurol* 6:173-176
4. Ara JR, Martin J, Pina MA, Vergara JM (1989) Cluster headache and multiple sclerosis. Is it coincidence or causal relation? *Med Clin Bar* 93:39
5. Archibald CJ, McGrath PJ, Ritvo PG, Fisk JD, Bhan V, Maxner CE, Murray TJ (1994) Pain prevalence, severity and impact in a clinic sample of multiple sclerosis patients. *Pain* 58:89-93
6. Bonduelle M, Alaberanes R (1962) Etude statistique de 145 cas de sclerose en plaque. *Semin Hop Paris* 68 :3762-3772
7. Breslau N, Davis GC, Andreski P (1991) Migraine, psychiatric disorders and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res* 37:11-23
8. Brisman R (1987) Trigeminal Neuralgia and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 44:379-381
9. Broggi G, Ferroli P, Franzini A, Pluderi M, La Mantia L, Milanese C (1999) Role of microvascular decompression in trigeminal neuralgia and multiple sclerosis. *Lancet* 354:1878-1879
10. Brüggjenjürgen B (1992) The burden of migraine in Germany. In: Ekbom K, Gerbeer WD, Hendry P Nappi G, Pfaffenrath B, Tfelt-Hansen, editors. *Headache research in Europe*. München, Arcis Verlag:4
11. Brüggjenjürgen B (1994) Lebensqualität und volkswirtschaftliche Kosten der Migräne in Deutschland. *Sankt Augustin, Asgard-Verlag*
12. Buchholz DW, Reich SG (1996) The menagerie of migraine. *Semin Neurol* 16:83-93

13. Buckholtz NS, Zhou D, Freedman DX, Potter WZ (1990) Lysergic acid diethylamide (LSD) administration selectively downregulates serotonin<sub>2</sub> receptors in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 3:137-148
14. Clifford DB, Trotter JL (1984) Pain in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 41:379-381
15. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, Ebers GC (1999) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 122:625-639
16. Couch JR, Hassanein RS (1977) Platelet aggregability in migraine and relation aggregability to clinical aspects of migraine. *Neurology* 27:843-848
17. Couch JR, Hassanein RS (1979) Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 36:695-699
18. Critchley M (1967) Towards a definition. *Migraine News*, 1<sup>st</sup> June
19. D'Allesandro R, Benassi G, Lenzi PL (1988) Epidemiology of headache in the Republic San Marino. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:21-27
20. Dahlöf C, Linde M (2001) One-year prevalence of migraine in Sweden: a population-based study in adults. *Cephalgia* 21:664-671
21. Dalessio DJ (1978) Migraine platelets and headache prophylaxis. *JAMA* 239:52-53
22. Diener HC (1992) Pathophysiologie der Migräne – Triggerfaktoren weit überschätzt. *Therapiewoche* 42: 1326-1327
23. Diener HC (2002) *Migräne: Taschenatlas spezial*. Stuttgart; New York: Thieme
24. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ (1995) A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 377:105-106
25. Evers S, Wieser T, Ringelstein EB (1996) Die Genetik der Migräne. *Nervenarzt* 67:837-845
26. Freedman MS, Gray TA (1989) Vascular headache: a presenting symptom of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 16:63-66

27. Galer BS, Lipton RB, Weinstein S, Bello L, Solomon S (1990) Apoplectic headache and oculomotor nerve palsy : an unusual presentation of multiple sclerosis. *Neurology* 40:1465-1466
28. Gass A, Kitchen N, MacManus DG Moseley IF, Hennerici MG, Miller DH (1997) Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis: lesion localization with magnetic resonance imaging. *Neurology* 49:1142-1144
29. Gayou A, Brochet B, Dousset V (1997) Transitional progressive multiple sclerosis: a clinical and imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:396-398
30. Geschwind N, Behan P (1982) Left-handness: association with immune disease, migraine, and development disorders. *Proc Nat Acad Sci* 79:5097-5100
31. Göbel H, Petersen-Braun M, Soyka D (1994) The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the IHS. *Cephalalgia* 14:97-106
32. Gold R, Schuknecht B, Kappos L (1990) Multiple sclerosis and its delimitation from other diseases. Case report examples with differential diagnostic considerations. *Med Klin* 85:454-458
33. Gold R, Rieckmann P (2000) Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose, 2. Aufl. Bremen, Unimed
34. Grotemeyer KH (1992) The situation of the headache patient in Germany. In: Ekbom K, Gerber WD, Hendry P Nappi G, Pfaffenrath B, Tfelt-Hansen, editors. *Headache research in Europe*. München, Arcis Verlag:35
35. Haas DC, Kent PF, Friedmann DI (1993) Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area. *Headache* 33:452-455
36. Harris W (1927) Sensory changes in spinal cord and medullary lesions. *Brain* 50:399-411
37. Hawkins SA, McDonnell GV (1999) Benign multiple sclerosis? Clinical course, long-term follow-up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:148-152

38. Henry P, Michel P, Brochet B, Dartigues JF, Tison S, Salomon R (1992) A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. *Cephalalgia* 12:229-237
39. Joffe RT, Lippert GP, Gray TA (1987) Mood disorder and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 44:376-378
40. Kopfschmerz-Klassifikations-Komitee der International Headache Society (1989) Klassifikation und diagnostische Kriterien für Kopfschmerzerkrankungen, Kopfneuralgien und Gesichtsschmerz. *Nervenheilkunde* 8: 161-203 (Supplement)
41. Kurtzke JF, Gilbert WB, Nagler B, Auth TL, Kurland LT, Neftzger MD (1968) Studies on natural history of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 44:467-494
42. Lance JW (1992) A concept of migraine and the search for the ideal headache drug. *Headache* 30 (suppl. 1):17
43. Lauer K (1994) The risk of multiple sclerosis in the U.S.A. in relation to sociogeographic features: a factor-analytic study. *J Clin Epidemiol* 47: 43-48
44. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD (1998) Who receives a physician's diagnosis of migraine: the GEM study. *Neurology* 50 (suppl. 4): A435 Abstract
45. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD (1999) The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 53:537-542
46. Lauritzen M (1987) Cortical spreading depression as a putative migraine mechanism. *Trends Neurosci* 10: 8-13
47. Leao AAP (1944) Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7:379-390
48. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF (2000) Migraine, quality of life and depression: a population-based case-control study. *Neurology* 55:629-635
49. Lipton RB, Stewart F, Diamond S, Diamond ML, Reed M (2001) Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American migraine study II. *Headache* 41:646-657

50. Martin R, Hohlfeld R (2000) Multiple Sklerose. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Stuttgart, Berlin, Köln, Kohlhammer:509
51. Matthews WB (1985) Clinical aspects (symptoms and signs). In: Matthews WB, editor. McAlpine's multiple sclerosis. New York, Churchill Livingstone:96-118
52. Mäurer M, Rieckmann P (1999) Schmerzen bei Multipler Sklerose. Nervenheilkunde 18:517-521
53. McAlpine D (1972) in McAlpine D, Lumdsen CE, Acheson ED, editors Multiple Sclerosis: a reappraisal, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore:132-196
54. McAlpine D, Compston ND (1952) Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. Q J Med 21:135-167
55. McGregor EA (1996) "Menstrual" migraine: towards a definition. Cephalalgia 16:11-21
56. Merikangas KR, Risch NJ, Merikangas JR, Weissmann MM, Kidd KK (1988) Migraine and depression: association and familial transmission. J Psychiatr Res 22:119-129
57. Moulin DE (1998) Pain in central and peripheral demyelinating disorders. Neurol Clin 16:889-898
58. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC (1988) Pain syndromes in multiple sclerosis. Neurology 38:1830-1834
59. N. N. (1969) Editorial: Headache in multiple sclerosis. Br Med J i:713-714
60. Nager BJ, Lanska DJ, Daroff RB (1989) Acute demyelination mimicking vascular hemicrania. Headache 29:423-424
61. Neu IS, Prosiegel M, Pfaffenrath V (1982) Platelet aggregation and multiple sclerosis. Acta Neurol Scan 66:497-504
62. O'Brien DJ, Hughes FW, Newberne J (1962) Influence of lysergic acid diethylamide on experimental allergic encephalomyelitis. Proc Soc Exp Biol Med 111:490-493
63. Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. Neuropsychologia 9:97-113

64. Osterman PO, Westerberg CE (1975) Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Brain* 98:189-202
65. Phadke JG (1987) Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:523-531
66. Poser CM (1992) Multiple sclerosis, observations and reflections- a personal memoir. *J Neurol Sci* 107:127-140
67. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW (1983) New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13:227-231
68. Poser CM, Presthus J, Hörsdal O (1966) Clinical characteristics of autopsy-proved multiple sclerosis. *Neurology* :791-798
69. Poser S, Raun NE, Poser W (1982) Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 66:355-362
70. Ramirez-Lassepas M, Tulloch JW, Quinones MR, Snyder BD (1992) Acute radicular pain as a presenting symptom in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 49:255-258
71. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J (1991) Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 44:1147-1157
72. Rolak LA, Brown S (1990) Headache and multiple sclerosis: a clinical study and review of the literature. *J Neurol* 237:300-302
73. Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, Kinkel RP, Ransohoff RM (1997) Management of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 337:1604-1611
74. Sadovnick AD, Ebers GC (1995) Genetics of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 13:99-118
75. Sadovnick AD, Ebers GC, Dymont DA, Risch NJ (1996) Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaboratives Study Group. *Lancet* 347:1728-1730
76. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW (1991) Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 41:1193-1196

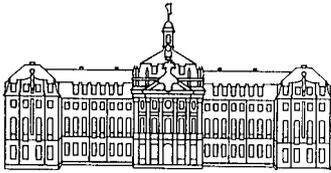
77. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, Farquhar R, Hashimoto SA, Hooge J, Kastrukoff LF, Morrison W, Nelson J, Oger J, Paty DW (1996) Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 46:628-632
78. Sandyk R, Awerbuch GI (1994) The co-occurrence of multiple sclerosis and migraine headache: the serotonergic link. *Intern J Neurosci* 76:249-257
79. Schiffer RB, Wineman NM, Weitkamp LR (1986) Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 143:94-95
80. Schumacher GA (1966) Multiple sclerosis. *Arch Neurol* 14:571-573
81. Sharma HS, Dey PK (1986a) Influence of long term immobilization stress on regional blood-brain barrier permeability, cerebral blood flow and 5-HT level in conscious normotensive young rats. *J Neurol Sci* 72:61-76
82. Sharma HS, Dey PK (1986b) Probable involvement of 5-hydroxytryptamine in increased permeability of blood brain barrier under heat stress in young rats. *Neuropharmacology* 25:161-167
83. Sicuteri F (1974) Headache biochemistry and pharmacology. *Arch Neurobiology* 37:27-59
84. Sicuteri F, Testi A, Anselmi B (1961) Biochemical investigations in headache: increase in hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks. *Int Arch Allergy Immunol* 19:55-58
85. Siegal T, Siegal T (1991) Participation of serotonergic mechanisms in the pathophysiology of experimental neoplastic spinal cord compression. *Neurology* 41:574-580
86. Silberstein SD (1992) Advances in understanding the pathophysiology of headache. *Neurology* 42(suppl.2):6-10
87. Simon GE, Von Korff M (1995) Recall of psychiatric history in cross-sectional surveys: implications for epidemiologic research. *Epidemiol Rev* 17:221-227
88. Soyka D (1999) Trigeminusneuralgie und Multiple Sklerose. *Nervenheilkunde* 18:522-525
89. Stenager E, Knudsen L, Jensen K (1991) Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 84:197-200
90. Stenager E, Knudsen L, Jensen K (1992) Painful syndroms connected with disseminated sclerosis. *Ugeskr Laeger* 154:1157-1160

91. Stewart WF, Lipton RB, Celentano D, Reed ML (1992) Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 267:64-69
92. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK (1994) Migraine prevalence: a review of population-based studies. *Neurology* 44:17-23
93. Stewart WF, Simon D, Shechter A, Lipton RB (1995) Population variation in migraine prevalence : a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 48 :269-280
94. Surridge D (1969) An investigation into some psychiatric aspects of multiple sclerosis. *Br J Psychiatry* 115:749-764
95. Terwindt GM, Ferrari MD, Tijhuis M, Groenen SMA, Picavet HSJ, Launer LJ (2000) The impact of migraine on quality of life in the general population: The GEM study. *Neurology* 55:624-629
96. Twomey JA, Espir MLE (1980) Paroxysmal symptoms as the first manifestations of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43:296-304
97. Vaney C (1990) Schmerzen bei Multipler Sklerose. *Schweiz Med Wschr* 120:1959-1964
98. Vermote R, Ketelaer P, Carton H (1986) Pain in multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg* 88:87-93
99. Warnell P (1991) The pain experience of a multiple sclerosis population: a descriptive study. *Axone* 13:26-28
100. Watkins SM, Espir M (1969) Migraine and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32:35-37
101. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC (1995) Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med Jul;1(7):658-660*
102. Weinshenker BG (1998) The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol* 18:301-307
103. Wisniewski HM, Keith AB (1977) Chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis: An experimental model of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1:144-148
104. Wolff HG (1963) Headache and other head pain. New York, Oxford University Press

## **7. Anhang**

### **7.1. Fragebogen für MS-Patienten**

### **7.2. Fragebogen für gesunde Kontrollen**



**Westfälische  
Wilhelms - Universität  
Münster**



**Klinik und Poliklinik für Neurologie**

Direktor: Prof. Dr. Med. E. B. Ringelstein

---

Universität Münster, Klinik u. Poliklinik f. Neurologie

Albert-Schweitzer-Str. 33, D-48129 Münster

48129 Münster, den

09.05.2004

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie sind oder waren Patient der neurologischen Abteilung der Universität Münster. Wir möchten den Zusammenhang zwischen Migräne und Multipler Sklerose untersuchen. Bitte füllen Sie den Fragebogen aus, wenn Sie unter attackenartigen Kopfschmerzen leiden oder früher einmal gelitten haben, auch wenn diese nicht mehr auftreten.

Auch wenn Sie noch nie unter attackenartigen Kopfschmerzen gelitten haben, bitten wir Sie, die **fett** gedruckten Fragen **1-3** und **16 - 20** sowie auf der letzten Seite die Fragen zur Händigkeit (**26**) zu beantworten. Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen in dem frankierten Rückumschlag an uns zurück. Wenn Sie damit einverstanden sind, daß wir Sie im Falle von Unklarheiten oder offenen Fragen gegebenenfalls schriftlich oder telefonisch kontaktieren, tragen Sie bitte Name, Anschrift und Telefonnummer an der vorgesehenen Stelle auf der ersten Seite ein.

Wir danken Ihnen ganz herzlich für Ihre Mitarbeit.  
Mit freundlichem Gruß

Dr. Florian Bethke  
Oberarzt der Klinik  
Spezialambulanz für  
Multiple Sklerose-Patienten

Dr. Achim Frese  
Assistenzarzt der Klinik  
Kopfschmerzambulanz

Name: .....  
Anschrift: .....  
Telefonnummer: .....

**1) Ihr Geburtsjahr: .....**

**2) Ihr Geschlecht:**

- männlich  
 weiblich

**3) Leiden Sie unter attackenartigen Kopfschmerzen oder haben Sie einmal daran gelitten?**

- ja  
 nein

4) Sind die Attacken halbseitig oder betreffen Sie den ganzen Kopf?

- halbseitig  
 ganzer Kopf

5) Sind die Attacken begleitet von

- Übelkeit?     ja     nein  
Erbrechen?    ja     nein  
Lichtscheu?    ja     nein  
Lärmscheu?    ja     nein

6) Werden die attackenartigen Kopfschmerzen durch körperliche Aktivität verstärkt?

- ja  
 nein

7) Machen die Schmerzen übliche Tagesaktivitäten unmöglich?

- ja  
 nein

8) Sind die attackenartigen Kopfschmerzen pulsierend?

- ja  
 nein

9) Welche Intensität haben die Kopfschmerzen?

- leicht ?
- mäßig ?
- stark?

10) Leidet noch jemand in Ihrer Familie an diesen Kopfschmerzen?

Mutter     ja     nein  
Vater      ja     nein

	Zahl der Personen insgesamt	davon haben diese Kopfschmerzen
Tochter / Sohn	...../.....	...../.....
Bruder / Schwester	...../.....	...../.....
Tante / Onkel	...../.....	...../.....

11) Wie häufig pro Monat treten diese Kopfschmerzen auf?  
ca. .... mal

12) Wie lange dauert eine nicht behandelte Kopfschmerzattacke  
durchschnittlich?

.....

13) Können vor oder während der eigentlichen Kopfschmerzen  
körperliche Symptome (wie z.B. Gesichtsfeldausfälle,  
Sensibilitätsstörungen, Lähmungen) auftreten?

- ja
- nein

14) Wenn Sie Frage 13) mit **ja** beantwortet haben: Wie oft haben Sie  
schon solche Attacken mit körperlichen Symptomen gehabt?  
ca. .... mal

Beschreiben Sie bitte die Symptome kurz:

.....  
.....  
.....  
.....

15) Können diese Kopfschmerzen durch bestimmte Bedingungen ausgelöst werden? (z.B. Menstruation, Streß, Nahrungsmittel, ...)

ja, und zwar durch (Mehrfachnennungen möglich):

.....  
.....  
.....

nein

16) Leiden Sie auch unter anderen Kopfschmerzen?

nein

ja

↪ Wenn ja: an wievielen Tagen im Monat?

An ..... Tagen im Monat

Beschreiben Sie diese Kopfschmerzen bitte kurz:

.....  
.....  
.....

17) Seit wann leiden Sie unter Multipler Sklerose?

Jahr des Auftretens erster Symptome: .....

Jahr der Diagnosestellung: .....

18) Welche Therapie der Multiplen Sklerose bekommen Sie zur Zeit?

Glatirameracetat (Copaxone®)

Betainterferon z.B. θ Avonex®

θ Betaferon®

θ Rebif®

Azathioprin (z.B. Imurek®)

Immunglobuline

Andere: .....

.....

**19) Leidet noch jemand in Ihrer Familie an Multipler Sklerose?**

Mutter     ja     nein  
 Vater     ja     nein

	<b>Zahl der Personen insgesamt</b>	<b>davon haben Multiple Sklerose</b>
<b>Tochter / Sohn</b>	...../.....	...../.....
<b>Bruder / Schwester</b>	...../.....	...../.....
<b>Tante / Onkel</b>	...../.....	...../.....

**20) Leiden Sie an einem Sehfehler, der durch eine Entzündung der Sehnerven verursacht wurde, oder an einem anderem Sehfehler?**

- kein Sehfehler**
- Sehfehler nach abgelaufener Sehnerventzündung**
- anderer Sehfehler**
- Sehfehler ist durch Brille vollständig korrigiert**
- Sehfehler kann durch Brille nicht vollständig korrigiert werden**

**21) Wie hat sich die Häufigkeit der Kopfschmerzattacken seit Ausbruch der Multiplen Sklerose verändert?**

- Sie sind nach Ausbruch der MS nicht mehr aufgetreten
- Sie sind seitdem seltener geworden
- Sie treten in unveränderter Häufigkeit auf
- Sie sind seitdem häufiger geworden
- Sie sind erstmals **mit** Ausbruch der MS aufgetreten
- Sie sind erstmals **nach** Ausbruch der MS aufgetreten

**22) Wie hat sich die Schwere der Kopfschmerzattacken seit Ausbruch der Multiplen Sklerose verändert?**

- Entfällt, da sie nach Ausbruch der MS nicht mehr aufgetreten sind
- Sie sind seitdem schwächer geworden
- Sie treten in unveränderter Schwere auf
- Sie sind seitdem stärker geworden
- Entfällt, da sie erstmals mit/nach Ausbruch der MS aufgetreten

23) Welche Medikamente haben Sie zur Therapie der Kopfschmerzattacken in den vergangenen 12 Monaten eingesetzt?

.....  
.....  
.....

24) Wie zufrieden sind Sie mit der derzeitigen Therapie der Kopfschmerzattacken?

*völlig  
zufrieden*

*überhaupt  
nicht zufrieden*

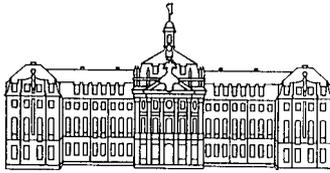
o      o      o      o      o      o      o

25) Wer behandelt Ihre attackenartigen Kopfschmerzen?

- Praktischer Arzt / Allgemeinarzt
- Internist
- Neurologe
- Orthopäde
- Psychologe
- Psychiater
- Augenarzt
- Frauenarzt
- Hals-Nasen-Ohren-Arzt
- Heilpraktiker
- Andere.....
- Ich therapiere sie alleine

**26) Bitte kreuzen Sie in der Tabelle an, welche Hand Sie für die folgenden Tätigkeiten bevorzugen. Wenn Sie bei manchen Tätigkeiten nie auf die Idee kommen würden, die andere Hand zu benutzen, dann machen Sie bei der benutzten Hand zwei Kreuze. Wenn es keine Unterschiede in der Bevorzugung gibt, kreuzen Sie beide Spalten an. Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten.**

		<b>LINKS</b>	<b>RECHTS</b>
<b>1</b>	<b>Schreiben</b>		
<b>2</b>	<b>Malen</b>		
<b>3</b>	<b>Werfen</b>		
<b>4</b>	<b>Schere</b>		
<b>5</b>	<b>Zahnbürste</b>		
<b>6</b>	<b>Messer (ohne Gabel)</b>		
<b>7</b>	<b>Löffel</b>		
<b>8</b>	<b>Besen (obere Hand)</b>		
<b>9</b>	<b>Streichholz anzünden (Streichholz)</b>		
<b>10</b>	<b>Schachtel öffnen (Deckel)</b>		
	<b>Welchen Fuß bevorzugen Sie beim Fußballspielen?</b>		
	<b>Welches Auge bevorzugen Sie, wenn Sie nur eines benutzen?</b>		
	<b>Welches Ohr bevorzugen Sie beim Telefonieren?</b>		



**Westfälische  
Wilhelms - Universität  
Münster**



**Klinik und Poliklinik für Neurologie**

Direktor: Prof. Dr. Med. E. B. Ringelstein

---

Universität Münster, Klinik u. Poliklinik f. Neurologie

Albert-Schweitzer-Str. 33, D-48129 Münster

48129 Münster, den

09.05.2004

Sehr geehrte Damen, sehr geehrte Herren!

Sie halten hier einen Fragebogen der neurologischen Abteilung der Universität Münster in den Händen.

Wir möchten das Vorkommen von Migräne in der Bevölkerung untersuchen.

Bitte füllen Sie den Fragebogen aus, wenn Sie unter attackenartigen Kopfschmerzen leiden oder früher einmal gelitten haben, auch wenn diese nicht mehr auftreten.

Auch wenn Sie noch nie unter attackenartigen Kopfschmerzen gelitten haben, bitten wir Sie, die **fett** gedruckten Fragen **1-3** und **16 - 17** sowie auf der letzten Seite die Fragen zur Händigkeit (**23**) zu beantworten. Wenn Sie damit einverstanden sind, daß wir Sie im Falle von Unklarheiten oder offenen Fragen gegebenenfalls schriftlich oder telefonisch kontaktieren, tragen Sie bitte Name, Anschrift und Telefonnummer an der vorgesehenen Stelle auf der ersten Seite ein.

Wir danken Ihnen ganz herzlich für Ihre Mitarbeit.

Mit freundlichem Gruß

Dr. Florian Bethke  
Oberarzt der Klinik  
Spezialambulanz für  
Multiple Sklerose-Patienten

Dr. Achim Frese  
Assistenzarzt der Klinik  
Kopfschmerzambulanz

Name: .....

Anschrift: .....

Telefonnummer: .....

**1) Ihr Geburtsjahr: .....**

**2) Ihr Geschlecht:**

**männlich**

**weiblich**

**3) Leiden Sie unter attackenartigen Kopfschmerzen oder haben Sie einmal daran gelitten?**

**ja**

**nein**

4) Sind die Attacken halbseitig oder betreffen Sie den ganzen Kopf?

halbseitig

ganzer Kopf

5) Sind die Attacken begleitet von

Übelkeit?     ja     nein

Erbrechen?    ja     nein

Lichtscheu?    ja     nein

Lärmscheu?    ja     nein

6) Werden die attackenartigen Kopfschmerzen durch körperliche Aktivität verstärkt?

ja

nein

7) Machen die Schmerzen übliche Tagesaktivitäten unmöglich?

ja

nein

8) Sind die attackenartigen Kopfschmerzen pulsierend?

ja

nein

9) Welche Intensität haben die Kopfschmerzen?

- leicht ?
- mäßig ?
- stark?

10) Leidet noch jemand in Ihrer Familie an diesen Kopfschmerzen?

Mutter     ja     nein

Vater      ja     nein

	Zahl der Personen insgesamt	davon haben diese Kopfschmerzen
Tochter / Sohn	...../.....	...../.....
Bruder / Schwester	...../.....	...../.....
Tante / Onkel	...../.....	...../.....

11) Wie häufig pro Monat treten diese Kopfschmerzen auf?

ca. .... mal

12) Wie lange dauert eine nicht behandelte Kopfschmerzattacke durchschnittlich?

.....

13) Können vor oder während der eigentlichen Kopfschmerzen körperliche Symptome (wie z.B. Gesichtsfelddefekte, Sensibilitätsstörungen, Lähmungen) auftreten?

- ja
- nein

14) Wenn Sie Frage 13) mit **ja** beantwortet haben: Wie oft haben Sie schon solche Attacken mit körperlichen Symptomen gehabt?

ca. .... mal

Beschreiben Sie bitte die Symptome kurz:

.....  
.....  
.....  
.....

15) Können diese Kopfschmerzen durch bestimmte Bedingungen ausgelöst werden? (z.B. Menstruation, Streß, Nahrungsmittel, ...)

ja, und zwar durch (Mehrfachnennungen möglich):

.....  
.....  
.....

nein

16) Leiden Sie auch unter anderen Kopfschmerzen?

nein

ja

↪ Wenn ja: an wievielen Tagen im Monat?

An ..... Tagen im Monat

Beschreiben Sie diese Kopfschmerzen bitte kurz:

.....  
.....  
.....  
.....

17) Leiden Sie an einem Sehfehler, der durch eine Entzündung der Sehnerven verursacht wurde, oder an einem anderem Sehfehler?

kein Sehfehler

Sehfehler nach abgelaufener Sehnerventzündung

anderer Sehfehler

Sehfehler ist durch Brille vollständig korrigiert

Sehfehler kann durch Brille nicht vollständig korrigiert werden

18) Wie hat sich die Häufigkeit der Kopfschmerzattacken seit vor ca. 5 Jahren verändert?

Sie sind seit ca. 5 Jahren nicht mehr aufgetreten

Sie sind seitdem seltener geworden

Sie treten in unveränderter Häufigkeit auf

Sie sind seitdem häufiger geworden

Sie sind erstmals vor ca. 5 Jahren aufgetreten

19) Wie hat sich die Schwere der Kopfschmerzattacken seit vor ca. 5 Jahren verändert?

- Entfällt, da sie seit ca. 5 Jahren nicht mehr aufgetreten sind
- Sie sind seitdem schwächer geworden
- Sie treten in unveränderter Schwere auf
- Sie sind seitdem stärker geworden

20) Welche Medikamente haben Sie zur Therapie der Kopfschmerzattacken in den vergangenen 12 Monaten eingesetzt?

.....  
.....  
.....

21) Wie zufrieden sind Sie mit der derzeitigen Therapie der Kopfschmerzattacken?

*völlig  
zufrieden*

*überhaupt  
nicht zufrieden*

o      o            o            o            o            o            o

22) Wer behandelt Ihre attackenartigen Kopfschmerzen?

- Praktischer Arzt / Allgemeinarzt
- Internist
- Neurologe
- Orthopäde
- Psychologe
- Psychiater
- Augenarzt
- Frauenarzt
- Hals-Nasen-Ohren-Arzt
- Heilpraktiker
- Andere.....
- Ich therapiere sie alleine

**23) Bitte kreuzen Sie in der Tabelle an, welche Hand Sie für die folgenden Tätigkeiten bevorzugen. Wenn Sie bei manchen Tätigkeiten nie auf die Idee kommen würden, die andere Hand zu benutzen, dann machen Sie bei der benutzten Hand zwei Kreuze. Wenn es keine Unterschiede in der Bevorzugung gibt, kreuzen Sie beide Spalten an. Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten.**

		<b>LINKS</b>	<b>RECHTS</b>
<b>1</b>	<b>Schreiben</b>		
<b>2</b>	<b>Malen</b>		
<b>3</b>	<b>Werfen</b>		
<b>4</b>	<b>Schere</b>		
<b>5</b>	<b>Zahnbürste</b>		
<b>6</b>	<b>Messer (ohne Gabel)</b>		
<b>7</b>	<b>Löffel</b>		
<b>8</b>	<b>Besen (obere Hand)</b>		
<b>9</b>	<b>Streichholz anzünden (Streichholz)</b>		
<b>10</b>	<b>Schachtel öffnen (Deckel)</b>		
	<b>Welchen Fuß bevorzugen Sie beim Fußballspielen?</b>		
	<b>Welches Auge bevorzugen Sie, wenn Sie nur eines benutzen?</b>		
	<b>Welches Ohr bevorzugen Sie beim Telefonieren?</b>		

## **Danksagung**

Für die Überlassung des Themas, die Betreuung und die Übernahme der Arbeit möchte ich mich herzlich bei Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers bedanken.

Ich danke Herrn Dr. med. Achim Frese für die Korrektur und die Verbesserungsvorschläge der Dissertation.

Mein Dank gilt weiterhin meiner Frau Melanie für ihre Geduld und unermüdliche Motivation.

Nicht zuletzt möchte ich den befragten Patienten und den Kontrollen für Ihre Offenheit und Mitarbeit danken.

## Lebenslauf

### **Persönliche Daten:**

Name: Friederichs  
Vorname: Hendrik  
Geburtsdatum/-ort: 07.05.1974, Marburg/Lahn  
Anschrift: Ernst-Sievers-Straße 30a  
49078 Osnabrück  
Familienstand: verheiratet seit 2003 mit  
Melanie Friederichs, geb. Dinger

### **Schulbildung:**

1980 – 1984 Osterfeld-Grundschule Unna  
1984 – 1993 Pestalozzi-Gymnasium Unna  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### **Zivildienst:**

2/1994 – 4/1995 Rettungssanitäter an der Feuer- und  
Rettungswache Unna

### **Berufliche Tätigkeit:**

5/1995 – 9/1995 Rettungsschwimmer in List/Sylt

### **Hochschulbildung:**

10/1995 – 3/1996 Studium der Energie- und Umwelttechnik  
an der FH in Zittau/Sachsen  
4/1996 – 9/1997 Studium der Medizin an der  
Phillips-Universität Marburg/Lahn  
10/1997 – 11/2002 Studium der Medizin an der  
Westf. Wilhelms-Universität Münster  
mit 3/1998 ärztlicher Vorprüfung  
3/1999 1. Staatsexamen  
3/2001 2. Staatsexamen  
11/2002 3. Staatsexamen  
11.12.2002 Erteilung der Teilapprobation

### **Ärztliche Tätigkeit:**

seit 04/2003 AiP in der Klinik für Unfall-, Hand-, und  
Wiederherstellungschirurgie des Klinikums  
Osnabrück

### **Berufliche Nebentätigkeit:**

seit 10/1998 Lehrtätigkeit an der Landesrettungsschule  
des DRK in Münster  
4/2000 – 9/2001 Lehrtätigkeit an der Timmermeisterschule  
(Lehranstalt für Physiotherapie)  
in Münster

Osnabrück, den 01.11.2003