

Aus der Klinik für Neurologie (Direktor: Prof. Dr. Reiner Benecke) und dem Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie (Direktor: Prof. Dr. Peter Kropp)

# Kopfschmerzen bei Multipler Sklerose Symptomatik und Einflussfaktoren

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock



21. März 2012

vorgelegt von Jan Möhrke, geb. am 14.06.1983 in Karlsburg

1. Gutachter: Prof. Dr. Peter Kropp  
Institut für Medizinische Psychologie und  
Medizinische Soziologie  
Universität Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Uwe Zettl  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Universität Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. J. P. Sieb  
Klinik für Neurologie, Geriatrie und Palliativmedizin  
HANSE-Klinikum Stralsund
- Datum der Einreichung:** 21. März 2012  
**Datum der Verteidigung:** 30. Oktober 2012

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	Multiple Sklerose . . . . .	6
1.2	Kopfschmerzen . . . . .	15
1.2.1	Kopfschmerzen in der Normalbevölkerung . . . . .	16
1.2.2	Migräne . . . . .	18
1.2.3	Kopfschmerz vom Spannungstyp . . . . .	20
1.2.4	Clusterkopfschmerz . . . . .	21
1.3	Kopfschmerzen und MS . . . . .	22
<b>2</b>	<b>Fragestellungen</b>	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>Methodik</b>	<b>28</b>
3.1	Auswahl der Stichprobe: Ein- und Ausschlusskriterien . . . . .	28
3.2	Untersuchungsablauf . . . . .	29
3.3	Fragebogen zu Kopfschmerzen: Rostocker Kopfschmerz-Komplex . . . . .	29
3.4	Fragebogen zur Lebensqualität: Short Form 36 . . . . .	30
3.5	Fragebogen zur Depression: Beck Depressionsinventar . . . . .	30
3.6	Klinische Dokumentation . . . . .	30
3.7	Datenerhebung und Statistik . . . . .	31
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>32</b>
4.1	Patientenkollektiv . . . . .	33
4.2	Vergleich zwischen MS-Patienten mit und ohne Kopfschmerzen . . . . .	34
4.3	Ergebnis der Vergleiche zwischen den Kopfschmerzsubtypen . . . . .	37
4.3.1	Vergleich zwischen MS-Patienten mit Migräne und solchen mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp (TTH) . . . . .	37
4.3.2	Vergleich zwischen MS-Patienten mit Migräne und solchen mit Unklassifizierten Kopfschmerzen . . . . .	38
4.3.3	Vergleich zwischen MS-Patienten mit Migräne und solchen ohne Kopfschmerzen . . . . .	38

## *Inhaltsverzeichnis*

4.3.4	Vergleich zwischen MS-Patienten mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp (TTH) und solchen mit unklassifizierten Kopfschmerzen . . . . .	39
4.3.5	Vergleich zwischen MS-Patienten mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp (TTH) und solchen ohne Kopfschmerzen . . . . .	39
4.3.6	Vergleich zwischen MS-Patienten mit unklassifizierten Kopfschmerzen und solchen ohne Kopfschmerzen . . . . .	39
4.4	Analyse der Analgetika-Medikation . . . . .	44
4.5	Einflussfaktoren der verschiedenen Kopfschmerzsubtypen . . . . .	52
4.5.1	Einflussfaktoren für das generelle Auftreten von Kopfschmerzen . . . . .	52
4.5.2	Einflussfaktoren der Migräne . . . . .	52
4.5.3	Einflussfaktoren der Kopfschmerzen vom Spannungstyp . . . . .	53
4.5.4	Einflussfaktoren der unklassifizierten Kopfschmerzen . . . . .	53
4.6	Charakteristika der unklassifizierten Kopfschmerzen . . . . .	55
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Fazit</b>	<b>72</b>
<b>7</b>	<b>Anhang / Danksagung</b>	<b>75</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>76</b>

## 1 EINLEITUNG

Jahrzehntelang galt die vorherrschende Meinung, dass die Multiple Sklerose (MS) schmerzlos verlaufe [Kesselring und Fierz 2005]. Rezente Untersuchungen zeigen jedoch, dass bis 86% der MS-Patienten über Schmerzen berichten [Marziniak 2011]. Für das ätiopathologische Verständnis der unterschiedlichen Schmerzmanifestationen bei der MS ist die Einteilung in primäre und sekundäre Schmerzsyndrome sinnvoll.

Während bei den primären Schmerzsyndromen eine direkte Läsionierung von zentralnervösen (ZNS) Strukturen (z. B. N. opticus oder Ncll. des N. trigeminus) durch die MS erfolgt, kommen die sekundären Schmerzmanifestationen als Folge von anderen MS-Manifestationen wie Spastik oder pseudoradikulären Symptomen zustande [Pollmann et al. 2005]. Ferner können Schmerzen als Nebenwirkung der medikamentösen Therapie auftreten (z. B. grippeähnliche Symptome bei einer Beta-Interferonbehandlung).

Die Therapie der Schmerzen richtet sich nach der jeweiligen Ursache und kann eventuell mittels Physiotherapie unterstützt werden. Pharmakologisch können nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) und Morphinderivate zum Einsatz kommen.

Während eine allgemeine Schmerzsymptomatik bei der MS mittlerweile sowohl in der Literatur als auch im klinischen Alltag akzeptiert ist, stellt sich die Lage bei isolierten Kopfschmerzen in der Literatur völlig heterogen dar. Einige Autoren berichten von keiner erhöhten Kopfschmerzrate von MS-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung [Clifford und Trotter 1984; Poser 1965; Bonduelle und Albaranes 1962], wohingegen andere sehr wohl eine erhöhte Prävalenz beobachten können [Kister et al. 2010; Villani et al. 2008; D'Amico et al. 2004]. Bis in die Gegenwart gilt Kopfschmerz im Rahmen der Diagnostik der MS als untypisches Symptom oder differentialdiagnostisches Ausschlusskriterium [Dörr 2011].

Während inflammatorisch demyelinisierende Läsionen der MS in Schmerzbahnen als auslösendes Moment für Schmerzen bei MS (z. B. Trigeminusneuralgie) weitestgehend akzeptiert sind, zeigen rezente neuropathologische Untersuchungen häufig einen meningealen Befall durch tertiäre B-Zell-Follikel [Magliozzi et al. 2007; Magliozzi et al. 2010]. Diese bahnbrechenden neuropathologischen Befunde werfen die Frage auf, ob Kopfschmerzen bei der MS z. B. durch die meningeale Reizung der Immunzellen nicht von einer

## 1 Einleitung

viel größeren klinischen Bedeutung sind als bisher angenommen. Unter dieser Sichtweise ist eine differenzierte Betrachtung der verschiedenen Kopfschmerzentitäten wie Migräne mit und ohne Aura, Clusterkopfschmerzen und Kopfschmerzen vom Spannungstyp bei dem heterogenen Krankheitsbild der MS unabdingbar.

### 1.1 Multiple Sklerose

#### *Epidemiologie*

Die weltweite Verteilung der MS ist sehr unterschiedlich. Die Prävalenzen schwanken zwischen 1 auf 100.000 in Japan und 309 auf 100.000 Einwohnern auf den Orkney-Inseln [Poskanzer et al. 1980; Sadovnick und Ebers 1993]. Es zeigen sich hohe Prävalenzraten (>30 auf 100.000 Einwohner) in Europa, Amerika und Australien wohingegen Russland, Afrika und Mittel- bzw. Südamerika eher geringe Prävalenzen aufweisen. Insgesamt gesehen ist die Erkrankungshäufigkeit größer je weiter man sich vom Äquator entfernt.

Interessant in diesem Zusammenhang ist auch die unterschiedliche Veränderung des Erkrankungsrisikos bei Umzug von einem Hoch- in ein Niedrigrisikogebiet. Menschen, die vor der Pubertät z. B. von Europa nach Afrika ziehen, nehmen das Erkrankungsrisiko des Ziellandes an, wohingegen ältere Personen das Risiko ihres Ursprungslandes behalten, diese Tatsache wird häufig für eine Beteiligung eines Umweltfaktors bei der Pathogenese angesehen [Compston et al. 2005; Flachenecker und Zettl 2006].

Die Prävalenz der MS in Deutschland wird von Hein und Hopfenmüller [Hein und Hopfenmüller 2000] mit 122.000 angegeben, Flachenecker und Zettl [Flachenecker et al. 2005] geben eine Spanne von 67.000 bis 138.000 Erkrankten an.

Die Prävalenz der MS in Deutschland ist steigend, was jedoch nicht zwangsläufig auch auf eine Steigerung des tatsächlichen Vorkommens schließen lassen muss [Poser 1995]. Vielmehr werden eine verbesserte Diagnostik, weniger stringente Kriterien, eine erhöhte Sensibilisierung seitens der Ärzte sowie eine vermehrte Anzahl von Neurologen in den Erhebungsgebieten diskutiert [Mayr et al. 2003; Flachenecker et al. 2005].

#### *Hypothesen zur Ätiopathogenese*

Die Ätiologie der MS ist trotz intensiver Forschung nicht bekannt, das Erkrankungsrisiko unterliegt zudem nach heutigem Kenntnisstand multifaktoriellen Einflüssen [Comabella und Khoury 2012; Mix et al. 2010]. Es werden verschiedene Genesehypothesen diskutiert [Nessler und Bruck 2010]. Aktuell wird dabei ein Zusammenspiel komplexer genetischer sowie umweltassoziierter Faktoren angesehen.

## 1 Einleitung

Neuropathologisch handelt es sich bei den MS-Läsionen um eine immunmedierte Erkrankung mit Demyelinisierung, axonaler Schädigung, Astrogliose und eventueller Remyelinisierung. Die perivenösen Entmarkungsherde (Läsionen, Plaques) zeigen im akuten Stadium Infiltrate aus mononukleären Zellen und Lymphozyten mit perifokalem Ödem und im chronischen Stadium eine Astrozytenproliferation mit narbiger Verhärtung (Sklerose, [Moore et al. 2011]). Exazerbationen (Schübe) spiegeln eine aktuelle entzündliche Aktivität an den Nervencheiden wider, eine chronische Progredienz ist Folge der axonalen Degeneration bzw. Verlust neuronaler Plastizität. MS-Läsionen können remyelinisieren, bleibt eine solche Remyelinisierung jedoch aus oder erfolgt sie nur teilweise, kann dies in der Gesamtheit zur Atrophie des Gehirns und Rückenmarks an den betroffenen Stellen sowie einer damit einhergehenden irreversiblen Behinderung führen. Dabei können beispielsweise motorische, sensible als auch kognitive Funktionen in unterschiedlichem Ausmaß in Mitleidenschaft gezogen werden [Defer 2001].

Von den Zellen in demyelinisierten Läsionen erweisen sich 10% als CD4+ und CD8+-Zellen (CD = cluster of differentiation) und 90% als Makrophagen von „angelockten“ Monozyten [Charo und Ransohoff 2006]. Im Gegensatz hierzu liegen die B-Zellen z. B. an den Meningen und transferieren ihre Antikörper zu den Läsionen [Magliozzi et al. 2007].

Zur Ätiopathogenese werden gegenwärtig drei Haupthypothesen diskutiert: die Autoimmunhypothese, die Infektionshypothese und die Neurodegenerationshypothese.

Eine pathogenetische Bedeutung des Immunsystems im Sinne einer Autoimmunreaktion bzw. allergischen Reaktion wurde schon früh diskutiert, als Remlinger [Remlinger 1928] beobachten konnte, dass Impfungen mit myelinkontaminierten Tollwutimpfstoffen zu akut demyelinisierenden Enzephalopathien führten. Das daraufhin entwickelte Tiermodell „Experimentelle allergische/autoimmune Enzephalitis (EAE)“ [Rivers et al. 1933] wird bis heute kontrovers diskutiert, da es nicht alle Aspekte der MS vollständig zu erklären vermag. So finden sich z. B. myelinspezifische CD4+-Zellen nicht nur bei MS-Patienten sondern auch bei gesunden Kontrollpersonen [Martin et al. 1992]. Zudem zeigten sich myelinspezifische Antikörper auch bei gesunden Kontrollpersonen und anderen neurologischen Erkrankungen [Hemmer et al. 2002; Aboul-Enein et al. 2004].

Die Infektionshypothese der MS stützt sich auf die Beobachtung, dass auch andere chronisch entzündliche Erkrankungen des ZNS von Viren oder Bakterien hervorgerufen werden können. Ein spezifischer mikrobiologischer Erreger konnte bis dato zwar noch nicht gefunden werden. Die Symptomatik der MS ist jedoch in vielerlei Hinsicht vereinbar mit einer primär infektiösen Ursache. Desweiteren konnte bei bis dahin ebenfalls unbekann-

## 1 Einleitung

ter Ätiopathogenese anderer ZNS-Erkrankungen, darunter der subakut sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE), der Neuroborreliose [Burgdorfer et al. 1982] und der HTLV-1-assoziierten Myelopathie der Erregernachweis erst viele Jahre später erfolgen [Stohlman und Hinton 2001].

Für die MS werden sowohl eine virale als auch eine bakterielle Genese diskutiert, eine Assoziation der MS mit einer Candidose wurde bisher nur in einer Fallbeschreibung postuliert [Pisa et al. 2011]. Neben dem Humanen Herpesvirus 6 (HHV 6; [Alvarez-Lafuente et al. 2002; Alotaibi et al. 2004; Banwell et al. 2007]) und dem Epstein-Barr-Virus (EBV; [Ascherio und Munch 2000]) werden auch Coronaviren [Dessau et al. 2001], sog. MS-assoziierte Retroviren [Rolland et al. 2005], Chlamydia pneumoniae [Contini et al. 2010] und Actinobacter [Ebringer et al. 2007] diskutiert. Gerade das EBV wird aktuell am stärksten mit der MS in Verbindung gebracht [Winkelmann et al. 2011].

Der Hygienehypothese liegt die Beobachtung zugrunde, dass eine Auseinandersetzung des Immunsystems mit Infektionskrankheiten im Kleinkindalter oder im präpubertären Alter zu einer reduzierten Anfälligkeit für die MS führt [Gardener et al. 2009]. Epidemiologische Studien zeigen zudem, dass mehrere Geschwister oder ein früher Kindergartenentritt das Risiko, in späteren Jahren an MS zu erkranken, signifikant senkt [Ponsonby et al. 2005].

Diese Beobachtung wird mit einer „Optimierung“ des Immunsystems erklärt [Winkelmann et al. 2011].

Die Neurodegenerationshypothese in der Pathogenese der MS stützt sich auf die Erkenntnis, dass eine Neurodegeneration zur Aktivierung des Immunsystems in Form einer Aktivierung von Mikroglia und einer Freisetzung von Zytokinen und konsekutiver Leukozyteninfiltration in das ZNS führen kann. Dabei muss eine akute Neurodegeneration nicht zwangsläufig zu einer chronischen Entzündungsreaktion führen, vielmehr muss ein weiterer die Immunreaktion beeinflussender Faktor angenommen werden [Zettl und Tumani 2006].

Faktoren einer genetischen Prädisposition wurden für die MS postuliert. Bei der Erforschung einer etwaigen genetischen Prädisposition wurden genetische Polymorphismen gefunden, die in der MS-Population häufiger als in der Gesamtbevölkerung vertreten sind. Genomweite Analysen und Assoziationsstudien ergaben eine sehr große Anzahl unterschiedlicher veränderter Gene [Sawcer et al. 2011; Zettl und Tumani 2006]. Eine spanische Forschergruppe [Fernández et al. 2009] fand zudem ein für die MS prädisponierendes Allel (das sog. HLA class II allele DQB1\*0602). Für eine genetische Hypothese spricht zudem die Tatsache, dass Familienangehörige eines MS-Patienten ein deutlich



## 1 Einleitung

erhöhtes Risiko haben, auch an der MS zu erkranken. Das Risiko liegt bei eineiigen Zwillingen mit 35% sowie bei Geschwistern mit 4% über dem Risiko ferner verwandter Angehöriger. Im Gegensatz dazu haben angeheiratete oder adoptierte Familienangehörige kein erhöhtes Erkrankungsrisiko [Ebers et al. 2000]. Unterschiede im Transkriptom dreier eineiiger untersuchter Zwillingspaare (davon jeweils ein Zwilling mit MS) fanden sich jedoch nicht [Baranzini et al. 2010].

### *Klinisches Bild der MS*

Initial kann sich die MS als Klinisch Isoliertes Syndrom (Clinically Isolated Syndrome, CIS) und als Radiologisch Isoliertes Syndrom (RIS) zeigen.

Beim CIS handelt es sich um das erste Auftreten eines für die MS typischen Ereignisses, z. B. einer Neuritis optica oder einer isolierten Sensibilitätsstörung. Etwa 30-70% dieser Patienten entwickeln im weiteren Verlauf das Vollbild einer MS [Miller et al. 2005]. Das komplette Krankheitsbild kann sich innerhalb weniger Monate nach dem Auftreten des CIS entwickeln. Es sind aber auch Verlaufsformen bekannt, in denen erst nach mehreren Jahren Symptome der MS im Anschluss an das CIS aufgetreten sind [Noseworthy et al. 2000].

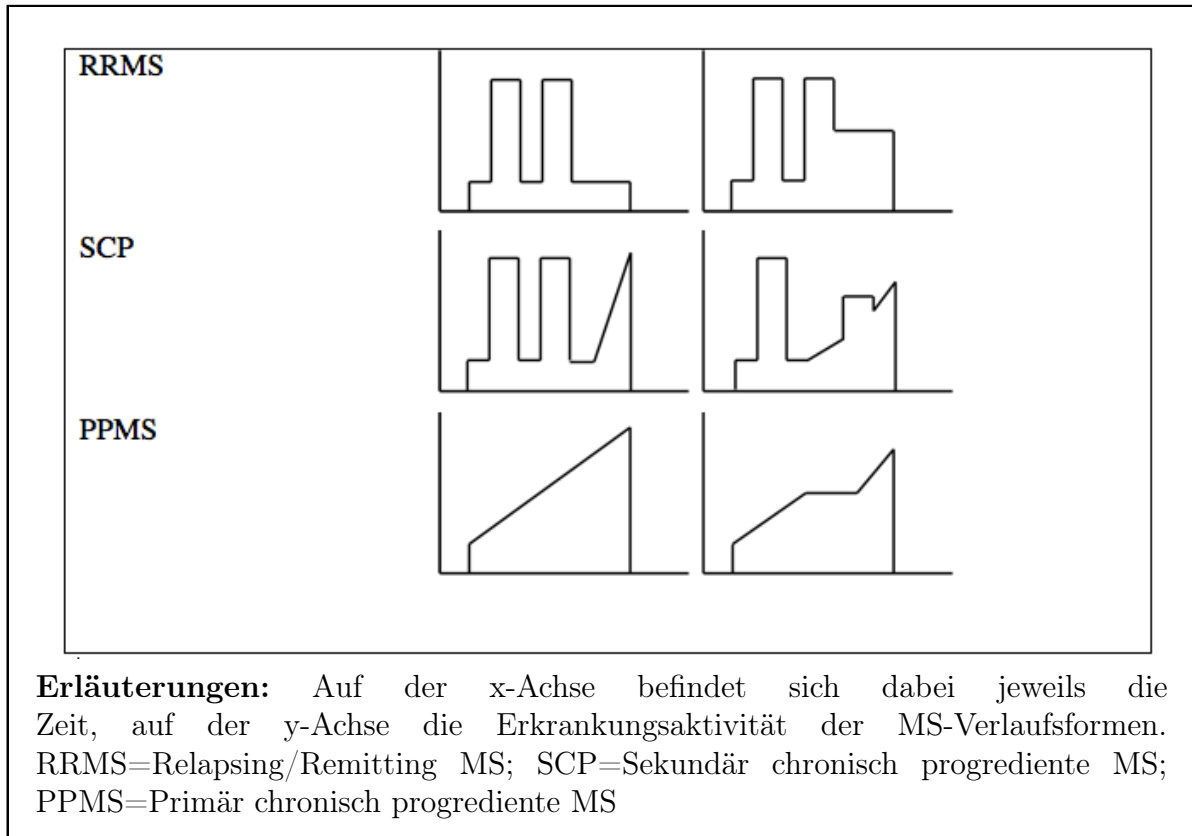
Bei dem RIS zeigt eine aus anderen Gründen durchgeführte kraniale MRT - Untersuchung für die MS typische Läsionen, es kam in der Vergangenheit des Patienten aber weder anamnestisch noch klinisch gesichert zu einem schubförmigen Ereignis [Sellner et al. 2010].

Der weitere Verlauf kann sich als primär schubförmige oder primär chronische progrediente Form präsentieren. Anfänglich zeigen bis zu 90% der Patienten einen schubförmig remittierenden Verlauf (relapsing remitting Multiple Sclerosis, RRMS) und etwa 10% eine primär chronisch-progrediente MS (PPMS). Innerhalb von 10 Jahren entwickeln jedoch etwa 40% der RRMS-Patienten eine sekundär chronisch progrediente Form der MS, das heißt, dass im Verlauf der Erkrankung die Frequenz der Exazerbationen kontinuierlich ab-, die Progredienz der Symptomatik zunimmt. Dabei kann die sekundär chronisch progrediente Form noch einmal unterteilt werden, nämlich in eine Form mit aufgesetzten Schüben und in eine Erkrankungsart ohne aufgesetzte Schübe (Lublin und Reingold 1996). Im Durchschnitt sind 50% der RRMS-Patienten nach 12 Jahren in die sekundär chronisch progrediente Form übergegangen, ein männliches Geschlecht und schon initial motorische Ausfälle verkürzen die Dauer signifikant [Koch et al. 2010]. Eine graphische Darstellung der MS-Verlaufsformen zeigt Abb. 1 auf der nächsten Seite.

Bei den meisten Patienten manifestiert sich die MS im jungen bis mittleren Erwachse-

## 1 Einleitung

Abb. 1: Verlaufsformen der MS als graphische Abbildung nach Lublin und Reingold 1996



nenalter, zwischen 20 und 40 Jahren, wobei das Maximum bei Frauen bereits im Alter von 20-25 Jahren, bei Männern hingegen erst mit 30 Jahren erreicht wird. Die Manifestation außerhalb dieser Altersgrenzen (z. B. im Kleinkind- oder Seniorenalter) ist zwar seltener, jedoch nicht ausgeschlossen [Goodkin et al. 1989].

Die MS zeigt sich bei Frauen zwei bis viermal häufiger als bei Patienten männlichen Geschlechts, vor dem 16. und nach dem 45. Lebensjahr ist sie verhältnismäßig sogar noch häufiger (3:1, [Flachenecker et al. 2005]). Ein kausaler Zusammenhang ist bis dato ungeklärt. Eine Änderung des Östrogenspiegels im Sinne einer Schwangerschaft senkt die Anzahl von Schüben [Confavreux et al. 1998], während es post partum zu einer deutlichen Zunahme der Schubfrequenz kommt. Eine Modulierung der postpartalen Hormonveränderung, z. B. durch Stillen, führt zu einer signifikanten Reduktion der postpartalen Schubfrequenz [Confavreux et al. 1998].

Die Symptome einer MS richten sich nach den geschädigten funktionellen neuronalen Bereichen. Prinzipiell können alle Funktionsbereiche des ZNS involviert sein. Die indivi-

## 1 Einleitung

duelle Symptomatik ist sehr variabel, so dass von der „Krankheit mit tausend Gesichtern“ gesprochen wird.

Die rezidivierend-remittierende MS verläuft schubweise; als Schub wird eine mindestens 24 Stunden währende Episode neurologischer Störungen angesehen, wobei zwei Schübe konsensgemäß einen Abstand von mindestens 30 Tagen zueinander haben müssen.

Zu den häufigen Störungen gehören die zum Teil ausgeprägten Müdigkeitszustände („Fatigues“, frz. fatigué(e) = müde) und sich eventuell entwickelnde Demenzen oder Depressionen (zumeist als Reaktion auf die Krankheit).

Anfänglich berichten Patienten von Empfindungsstörungen an den Extremitäten (Parästhesien; 43,1%), Paresen (37%) und visuellen Dysfunktionen (30,1%) [Stuke et al. 2009]. Homonyme Hemianopsien können auftreten [Law et al. 2009; Nakajima et al. 2010]. Darüber hinaus kann sich eine Blasendysfunktion bis hin zur Inkontinenz manifestieren [Nicholas et al. 2010]. Häufig geht die MS im Anfangsstadium mit einem deutlichen Fatiguesyndrom einher, zudem können Spastiken und Paresen auftreten, die zu einer teils erheblichen Beeinträchtigung der Gehstrecke führen können. Diese, als auch die Blasendysfunktion treten jedoch viel seltener auf als das Fatiguesyndrom [Stuke et al. 2009]. Schließlich sind kognitive und psychische Symptome wie Demenzen und/oder Depressionen bekannt. Diese können in Abhängigkeit der Verlaufsform und Stadium der MS in bis zu 40-65% der MS-Patienten auftreten [Calabrese et al. 2011]. Die Symptome können in ihrer Ausprägung variieren.

Die motorischen Störungen umfassen häufig eine starke Einschränkung der Gehstrecke, die mithilfe eines Scores (Expanded Disability Scale Score = EDSS; [Kurtzke 1983]) operationalisierbar wird.

Die Werte variieren hierbei zwischen 0 (keine neurologische Einschränkung) und ein Wert von 10 zeigt den Tod des Patienten durch die MS an. Eine genauere Aufschlüsselung des EDSS-Scores zeigt dabei die Tab. 1.

### *Diagnosestellung der MS*

Wichtig für die Diagnosestellung einer MS ist der Nachweis einer zeitlichen und örtlichen disseminierten Entzündung im ZNS. Dabei stellt die zeitliche Dissemination im Verlauf der Krankheit neu hinzugekommene Entzündungsherde dar, die zu einer klinischen Symptomatik führen können. Die örtliche Dissemination beschreibt ein Auftreten von Entzündungsherden an verschiedenen Orten im ZNS.

Der Nachweis einer chronischen Krankheitsaktivität erfolgt derzeit mittels klinischem Bild, MRT, visuell evozierten Potentialen sowie Liquoruntersuchungen und stellt nach

Tab. 1: EDSS-Skala modifiziert nach Kurtzke 1983

Grad	Betroffene Funktionssysteme	Genauere Bedeutung
0,0	Grad 0 in allen funktionellen Systemen (FS)	Normale neurologische Untersuchung
1,0	Grad I in einem FS	Keine Behinderung, minimale Abnormalität in einem FS
2,0	Grad II in einem FS	Minimale Behinderung in einem FS
3,0	Grad II in drei bis vier FS oder Grad III in einem FS	Mäßiggradige Behinderung in einem FS oder leichte Behinderung in drei bis vier FS, jedoch voll gehfähig.
4,0	Grad IV in einem FS	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 Stunden pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung.
5,0	Grad V in einem FS oder Kombination niedrigerer Grade, aber über Grad 4,0	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen (z. B. ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen).
6,0	Kombinationen von Grad III in mehr als zwei FS oder mehr	Bedarf intermittierend, oder auf einer Seite konstant, der Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene) um etwa 100 m ohne Rast zu gehen.
7,0	Kombinationen von Grad IV in mehr als zwei FS und mehr, selten Pyramidenbahn Grad V alleine.	Unfähig, selbst mit Hilfe, mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe.
8,0	Kombinationen meist von Grad IV und mehr in mehreren FS	Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden; pflegt sich weitgehend selbstständig. Meist guter Gebrauch der Arme.
9,0	Kombinationen meist von Grad IV und mehr in mehreren FS	Hilfloser Patient im Bett. Kann essen und kommunizieren.
10,0		Tod durch Multiple Sklerose

## 1 Einleitung

wie vor eine Ausschlußdiagnose dar, da Entzündungszeichen im Liquor auch Ausdruck einer anderen entzündlichen Erkrankung, wie einer Neuroborreliose oder einer Neuroleues sein können.

Die Diagnostik der MS erfolgt seit 2001 anhand der McDonald-Kriterien [McDonald et al. 2001], die 2005 [Polman et al. 2005] und 2010 [Polman et al. 2011] aktualisiert wurden. In der nachfolgenden Untersuchung wurden die revidierten McDonald-Kriterien von 2005 [Polman et al. 2005] angewandt, da die zwischenzeitlich revidierten McDonald-Kriterien aus dem Jahre 2010 [Polman et al. 2011] nicht unumstritten sind [Tumani et al. 2011].

Die Kriterien der örtlichen und zeitlichen Dissemination zur Diagnosestellung einer MS zeigt Tab. 2.

### *Therapie der MS*

Die Therapieansätze der MS können in die kausal orientierte Therapie (Immuntherapie), die symptomatische Therapie und das Coping (Bewältigungstherapie) aufgeteilt werden. Die kausalorientierte Therapie umfasst die akute Schubtherapie mit hochdosierten Glukokortikosteroiden [DGN 2008; MSTKG 2006] sowie eine verlaufsmodifizierende Immuntherapie (Basistherapie) mit Beta-Interferonen, Glatirameracetat, Azathioprin und intravenösen Immunglobulinen (IVIG).

In der Schubskalationstherapie kommen hochdosierte Glukokortikosteroide und ggf. eine Plasmapherese-Therapie zum Einsatz [DGN 2008; MSTKG 2006].

In der Eskalationstherapie kommen Fingolimod, Natalizumab, Mitoxantron und in Ausnahmefällen Cyclophosphamid oder der monoklonale Antikörper Rituximab zum Einsatz.

Die symptomatische Therapie der MS zielt auf eine Reduktion der Krankheitssymptome und funktionellen Störungen der MS ab. Im Vordergrund stehen hier häufige Symptome wie Spastik, Ataxie, Blasenstörungen und Schmerzen. Das Therapiekonzept ist interdisziplinär aufgebaut und umfasst neben der medikamentösen Therapie auch Physiotherapie [Rietberg et al. 2005; Kesselring und Beer 2005] und psychosoziale Betreuung. Diese hat in den letzten Jahren zunehmend an Stellenwert gewonnen [Ben-Zacharia 2011].

Insgesamt ist die MS bis heute nicht kausal heilbar, kann in ihrer Progredienz jedoch verlangsamt oder im Einzelfall sogar zum Stillstand gebracht werden, so dass Lebenserwartung und Lebensqualität insgesamt zufriedenstellend sein können [Stern et al. 2010; Stuve et al. 2010].

## 1 Einleitung

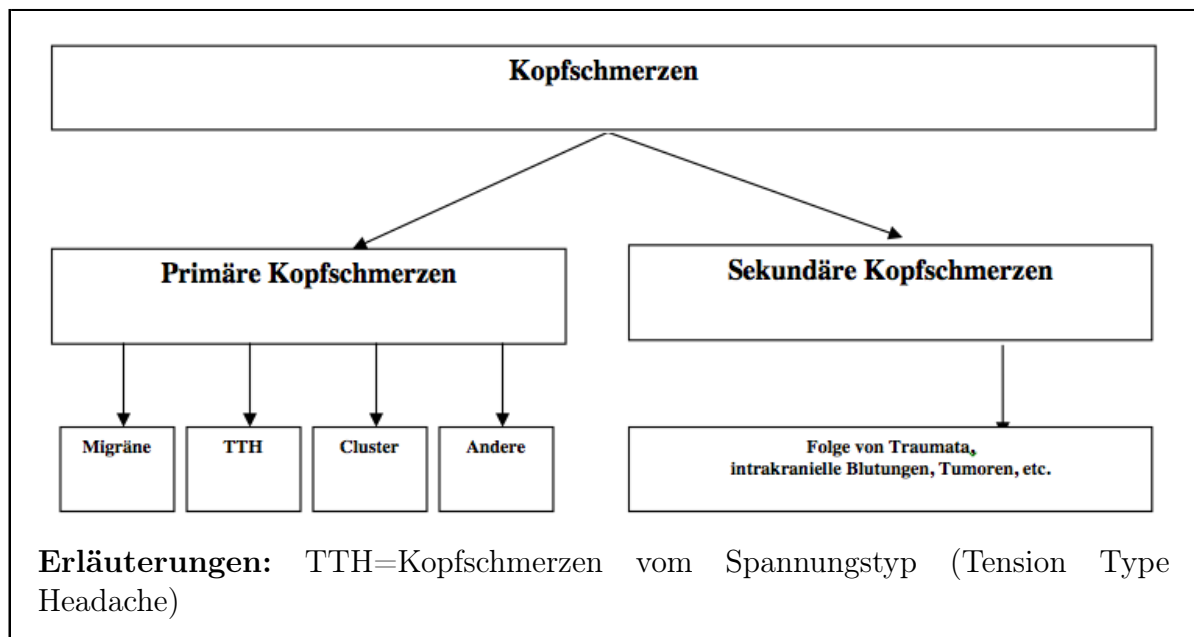
Tab. 2: Revidierte McDonald-Kriterien von 2005 [Polman et al. 2005]		
Klinische Präsentation (Schübe)	Objektivierbare klinische Läsion	Weitere erforderliche Kriterien
2 oder mehr	2 oder mehr	Keine; klinische Evidenz ausreichend (zusätzliche Evidenz wünschenswert, muss dann mit MS vereinbar sein)
2 oder mehr	1	räumliche Dissemination im MRT oder positiver Liquorbefund und 2 oder mehr MS-typische Läsionen im MRT oder weiterer klinischer Schub
1	2 oder mehr	zeitliche Dissemination im MRT oder zweiter klinischer Schub
1 monosymptomatische Präsentation	1	räumliche Dissemination im MRT oder 2 oder mehr MS-typische Läsionen im MRT mit positivem Liquorbefund UND zeitliche Dissemination im MRT oder zweiter klinischer Schub
0 primär chronisch progredienter Verlauf, Thompson et al. 2000	1	kontinuierliche Krankheitsprogression und zweier Folgenden über 1 Jahr (retrospektiv oder prospektiv) UND räumliche Dissemination im MRT >= 9 T2-Läsionen im Gehirn oder positive VEPs + 4-8 zerebrale MRT-Läsionen >= 2 Läsionen im Rückenmark positiver Liquorbefund

**Erläuterungen:** MRT=Magnetresonanztomographie; VEP=Visuell evozierte Potentiale

## 1.2 Kopfschmerzen

Als Kopfschmerz (Cephalgie) werden sämtliche Schmerzen im Kopfbereich bezeichnet. Ursächlich für Kopfschmerzen kann eine Reizung der schmerzempfindlichen Bereiche wie Hirnhäute, Blutgefäße, Hirnnerven oder der obersten Spinalnerven sein. Neben diesen physikochemischen Reizen können Kopfschmerzen auch durch psychische Belastungen oder Abusus (Alkohol, Nikotin, Drogen) oder durch andere äußere Reize wie Narben entstehen. Insgesamt erscheinen die auslösenden Faktoren für Kopfschmerzen (und hier gerade für die Migräne und den Kopfschmerz vom Spannungstyp) aber interindividuell sehr heterogen [Wöber und Wöber-Bingöl 2010].

Abb. 2: **Primäre und sekundäre Kopfschmerzen nach der International Headache Society (IHS 2004)**



Beim Kopfschmerz muss zwischen primären und sekundären Formen unterschieden werden, wobei zu den primären Formen die Migräne, der Clusterkopfschmerz und der Kopfschmerz vom Spannungstyp gezählt werden [Straube et al. 2008]. Zu den sekundären Formen gehören beispielsweise Kopfschmerzen nach Traumata, intrakraniellen Blutungen, Tumoren und infolge Medikamenteneinnahme. Die Internationale Kopfschmerzgesellschaft (International Headache Society; IHS) gibt noch eine dritte Kategorie, die kranialen Neuralgien und Gesichtsschmerzen an [IHS 2004]. Eine graphische Darstellung der primären und sekundären Kopfschmerzarten findet sich in Abb. 2.

Die für unsere Studie relevanten Kopfschmerzkriterien einer Migräne, eines Cluster-

Tab. 3: **Kopfschmerzsubtypen und zugehörige Kriterien der International Headache Society [IHS 2004]**

<b>Kopfschmerztyp</b>	<b>Kriterien</b>
Migräne	anfallsartig, überwiegend einseitig, Schmerzcharakter: pulsierend-pochend
Cluster	anfallsartig, hell-stechend oder brennend, heftigste Intensität, Augentränen
TTH	Stetiger Kopfschmerz mit dumpf-drückender Charakteristik, nicht anfallsartig

**Erläuterungen:** TTH=Kopfschmerzen vom Spannungstyp

Kopfschmerzes sowie eines Kopfschmerzes vom Spannungstyp sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Es soll im Anschluss kurz die allgemeine Kopfschmerzsituation in der Normalbevölkerung skizziert werden, bevor dann die einzelnen Kopfschmerzsubtypen vorgestellt werden.

### 1.2.1 Kopfschmerzen in der Normalbevölkerung

Die in der Literatur gefundenen Prävalenzen zu Kopfschmerzen in der Normalbevölkerung gehen weit auseinander und lassen vermuten, dass die Kopfschmerzen als Symptom uneinheitlich gewertet werden.

Eine große Metastudie von Manzoni und Stovner aus dem Jahre 2007 [Stovner et al. 2007], die 107 Studien weltweit umfasst, ergab eine Prävalenz aktueller Kopfschmerzen von 47%, mit einer Spannbreite von 1% bis 91%. In dieser Metaanalyse waren Frauen und Männer gleichermaßen betroffen, nämlich mit einem Anteil von 41% an der Normalbevölkerung. Methodische Schwierigkeiten der Studie von Manzoni und Stovner sollen dabei nicht außer Acht gelassen werden. So wurden im Sinne einer besseren Vergleichbarkeit verschiedene Zeitfenster (4 Wochen, 3 Monate und 1 Jahr) des Auftretens von Kopfschmerzen als „Aktuelle Kopfschmerzen“ zusammengefasst, diese verschiedenen Zeitfenster erschweren damit eine exakte Prävalenzfindung. Dies ist wohl den zum Teil ungenauen Fragen einiger mit einbezogener Studien (z. B. „Litten Sie in der letzten Zeit unter Kopfschmerzen?“) geschuldet. Dabei ist bei einem größeren Zeitfenster mit einer größeren Prävalenz zu rechnen. Zudem variieren die zugrundeliegenden Studien in Abhängigkeit von Geschlecht, Altersgruppen, der Fragemethodik aber auch deutlich zwischen den geographischen Regionen.



## 1 Einleitung

Neben der aktuellen Prävalenz von Kopfschmerzen wurde auch die Lebenszeitprävalenz untersucht, also der Prozentsatz an Menschen, die im Laufe ihres Lebens an Kopfschmerzen erkranken. Dabei ist es für die Prävalenz nicht zwingend erforderlich, dass Kopfschmerzen zu einem permanenten Problem werden müssen. Im Gegenteil können sie auch nur einmalig auftreten. Die so definierte Lebenszeitprävalenz liegt naturgemäß höher als die aktuelle Prävalenz von Kopfschmerzen und wird von Manzoni und Stovner mit 64% angegeben. Frauen sind dabei zu 73% betroffen, Männer hingegen zu 68%.

Dass die errechneten 64% nicht den zu erwartenden Mittelwert von 70,5% widerspiegeln, liegt daran, dass einige der untersuchten Studien nur eine Prävalenz der Kopfschmerzen der gesamten Population enthielten, keine geschlechtergetrennte.

Ein wichtiger Aspekt fand sich in der geographischen Lokalisation der Kopfschmerzpatienten. Innerhalb Deutschlands differiert die Prävalenz von Kopfschmerzen stark [Pffaffenrath et al. 2009]. Daher haben wir die von uns gefundenen Werte auch speziell mit Studien aus unserer Region (Mecklenburg-Vorpommern) verglichen. Die dabei benutzten Studien stammen aus dem Raum Augsburg (KORA/MONICA; [Holle et al. 2005]), Dortmund (DHS, ein Teil der DMKG Headache Study; [Pffaffenrath et al. 2009]) und Mecklenburg-Vorpommern (SHIP; [John et al. 2001]). Die für KORA/MONICA gefundene Prävalenz von Kopfschmerz betrug dabei 54,6%, die in der DHS bezifferte 48,6% und die für SHIP 45,5%. Benutzt wurden hierbei die 6-Monatsprävalenzen, also das Auftreten von Kopfschmerzen innerhalb der der Befragung vorangegangenen sechs Monate. Eine Klassifizierung in die Subtypen von Kopfschmerzen gemäß den IHS-Kriterien beinhalten alle drei Studien. So ergab die DHS-Studie eine Prävalenz der Migräne von 13%, KORA/MONICA 10,5% und SHIP 9,5%. Kopfschmerzen vom Spannungstyp wurden mit 26,8% (DHS), 35% (KORA/MONICA) und 27,7% (SHIP) angegeben. Diese Prävalenzen beinhalten sowohl die IHS-Kriterien für eine definitive als auch für eine wahrscheinliche Subform. Im Durchschnitt ergeben die Studien eine Prävalenz von 49,6% an Kopfschmerzen, mit einer Prävalenz von 11% für die Migräne und einer Prävalenz von 29,8% für die Kopfschmerzen vom Spannungstyp (TTH). Neben der reinen Epidemiologie der Kopfschmerzen stellt sich die Frage, welche Faktoren dazu führen, an Kopfschmerzen zu erkranken. Verschiedene Studien existieren zu diesem Thema, liefern jedoch z. T. konträre Aussagen.

So untersuchten Winter und Kollegen [Winter et al. 2011] den Zusammenhang zwischen sog. Lifestyle-Faktoren und dem Auftreten von Kopfschmerzen. In Betracht gezogen wurden dabei Nikotinabusus, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität und der Body-Mass-Index (BMI). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten

## 1 Einleitung

Variablen und dem Auftreten von Kopfschmerzen konnte nicht gefunden werden. Dies ist insofern erstaunlich, als dass gerade eine höhere körperliche Aktivität gemeinhin mit einem geringeren und Alkoholkonsum mit einem vermehrten Auftreten von Kopfschmerzen verbunden wird.

Nachfolgend sollen nun kurz die in unserer Studie erfassten primären Kopfschmerzarten charakterisiert werden.

### 1.2.2 Migräne

#### *Epidemiologie*

Die Prävalenz der Migräne in der Normalbevölkerung liegt bei 10%, wobei Frauen (18%) dreimal so häufig betroffen sind wie Männer (6%) [Obermann und Katsarava 2008]. Eine Migräne manifestiert sich in der Mehrzahl der Fälle zwischen dem 25. und dem 45. Lebensjahr [Obermann und Katsarava 2008]. Die Prävalenz hat in den letzten Jahren bis Jahrzehnten zugenommen.

#### *Ätiopathogenese*

Wie bei der MS ist die exakte Genese der Migräne bis dato unbekannt, es werden jedoch auslösende Faktoren beschrieben. Dabei kann man epidemiologische Faktoren von interindividuellen Faktoren unterscheiden.

Ein hoher Östrogenspiegel bzw. die Veränderung des Östrogenspiegels während des weiblichen Zyklus' scheint eine Rolle in der Pathogenese zu spielen [Nagel-Leiby et al. 1990]. Dieser Zusammenhang konnte mehrfach bestätigt werden, zuletzt von Shuster und Kollegen [Shuster et al. 2011]. Fukui [Fukui et al. 2008] fand heraus, dass 53,7% der Frauen einen hormonellen Zusammenhang zu ihren Kopfschmerzen sehen. Untersucht wurden dabei Menstruation, Schwangerschaft und Menopause. Daneben wurden auch Umwelt- und subjektive Faktoren wie Schlafgewohnheiten und emotionale Belastungen untersucht. 75,5% der Migränepatienten machten zu wenig oder zu viel Schlaf für ihr Leiden verantwortlich. 68,5% gaben Umweltfaktoren wie Wind- und Wetterverhältnisse und 65% als Auslöser Stress an [Fukui et al. 2008]. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangen auch Andress-Rothrock und Kollegen [Andress-Rothrock et al. 2010]. 91% der Migränepatienten machten zumindest einen Trigger für das Auftreten ihrer Kopfschmerzen verantwortlich, 82,5% gaben sogar multiple Triggerfaktoren an. Dabei wurden zu 59% „Emotionaler Stress“, zu 53,5% „Zu wenig oder zu viel Schlaf“, zu 46,5% „Gerüche“ und zu 39% „Unregelmäßige Mahlzeiten“ angegeben.

## 1 Einleitung

Alkoholkonsum wurde für die Migräne diskutiert, Fukui et al. [Fukui et al. 2008] fanden, dass 34% der Migränepatienten Alkoholkonsum für ihr Leiden verantwortlich machen. Neuere Studien zeigen jedoch, dass ein solcher Zusammenhang nicht so klar formuliert werden kann, wie ursprünglich angenommen. Im Gegenteil kann ein mäßiger Alkoholkonsum das Auftreten von Migräne sogar seltener machen [Panconesi et al. 2011].

### *Symptome*

Unter Migräne werden anfallsartige, pulsierend-pochende, meist halbseitige Kopfschmerzen verstanden. Dabei kann die Migräne mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, einer visuellen Aura, Photo- und Phonophobie assoziiert sein. Definitionsgemäß dauert ein Migräneanfall bei Erwachsenen zwischen 4 – 72 Stunden, schläft der Patient mit den Kopfschmerzen ein, wird die Zeit bis zum erneuten Aufwachen ohne Kopfschmerzen als Dauer des Migräneanfalls gerechnet [IHS 2004].

### *Therapie*

Die Therapie der Migräne richtet sich nach der Ausprägung der Symptome und besteht meist aus mehreren Ansätzen. Bei leichten Anfällen werden einfache Nichtopioid-Analgetika (ASS, Ibuprofen, Paracetamol, Metamizol) empfohlen. Als Goldstandard bei der Behandlung der Migräneattacken gelten derzeit die Triptane (5-HT - Rezeptoragonisten), als prophylaktische Medikamente haben sich Betablocker (z. B. Bisoprolol, Metoprolol), Antiepileptika (Valproinsäure, Topiramal) und Calciumantagonisten (z. B. Flunarizin) bewährt. Gerade bei einer längerfristigen medikamentösen Therapie sollte jedoch auf unerwünschte Nebenwirkungen geachtet werden.

Bei der Verlaufsform der „chronischen Migräne“, also dem Auftreten sehr häufiger Migräneanfälle (mehr als 14 Migränetage/Monat) wird mittlerweile die Behandlung mit Botulinumtoxin A empfohlen [Diener et al. 2010]. Neben der medikamentösen Therapie liegen Evidenzen für nicht-medikamentöse Verfahren vor. Diese umfassen Entspannungsverfahren, Biofeedback und kognitive Verhaltenstherapie (Cognitive Behavioural Therapy [CBT]) [Kropp und Niederberger 2010]. Ein regelmäßiger Tagesablauf (z. B. Aufstehen zur gleichen Zeit am Wochenende wie unter der Woche) beeinflusst den Krankheitsverlauf positiv. Dabei kann das Führen eines Kopfschmerztagebuches hilfreich sein [Torelli und Jensen 2010].

## 1 Einleitung

### 1.2.3 Kopfschmerz vom Spannungstyp

#### *Epidemiologie*

Insgesamt hat der Kopfschmerz vom Spannungstyp (TTH, Tension Type Headache) die höchste Lebenszeitprävalenz der primären Kopfschmerzen (30 – 70%; [IHS 2004]). Bendtsen findet für den chronischen Subtyp eine Prävalenz von 3% [Bendtsen und Jensen 2009]. Gerade die Prävalenz von Kopfschmerzen vom Spannungstyp reagiert sensibel auf die zugrunde liegende Fragemethodik. So fanden Manzoni und Stovner [Manzoni und Stovner 2010] in ihrer Studie heraus, dass höhere Werte gefunden wurden, wenn ein persönliches Gespräch mit den Patienten geführt wurde. Telefonische Befragungen lieferten hingegen niedrigere Prävalenzen.

#### *Ätiopathogenese*

Die Ätiopathogenese des Kopfschmerzes vom Spannungstyp ist bis heute nicht hinreichend verstanden [Chen 2009]. Zivadinov und Kollegen [Zivadinov et al. 2003] fanden heraus, dass 52,5% der TTH-Patienten häufiges Reisen, 49,4% ihren Menstruationszyklus, 44,7% Wetteränderungen und 36,7% eine gesteigerte körperliche Aktivität mit einem vermehrten Auftreten ihrer Kopfschmerzen in Verbindung bringen. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass eine gesteigerte körperliche Aktivität nur bei den TTH-Patienten gefunden werden konnte, bei Migränepatienten war dies kein Einflussfaktor. Zivadinov mutmaßt daher einen Zusammenhang zu muskulären Faktoren, die zwar in der Genese von TTH eine Rolle spielen, jedoch nicht in der Migränegenese. Begleitende vegetative Symptome treten in der Regel nicht oder nur sehr selten auf.

#### *Symptome*

Der Kopfschmerz vom Spannungstyp wird als generalisierter Kopfschmerz von leichter bis mittelschwerer Intensität mit dumpf drückenden oder ziehenden (jedoch nicht pulsierenden) Schmerzen beschrieben. Als hilfreich in der Diagnosefindung hat sich die Unterteilung in den Kopfschmerz vom episodischen und in den vom chronischen Spannungstyp erwiesen [Kropp et al. 2010], wobei der episodische Kopfschmerz per definitionem an nicht mehr als 14 Tagen im Monat auftreten darf.

Somit handelt es sich bei Auftreten eines Spannungskopfschmerzes an mehr als 14 an Tagen im Monat um den chronischen Subtyp.

## 1 Einleitung

### *Therapie*

Die Therapie des TTH richtet sich maßgeblich nach dem Subtyp der Erkrankung. Bei leichten Formen wird die Gabe von Nichtopiod-Analgetika (ASS, Ibuprofen und Paracetamol) empfohlen, bei der chronischen Form muss jedoch die Entstehung eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes vermieden werden, daher werden hier zunehmend Allgemeinmaßnahmen wie Autogenes Training, Progressive Muskelrelaxation (PMR) sowie Biofeedback empfohlen. Im akuten Anfall haben sich Sumatriptaninjektionen und Sauerstoffinhalationen bewährt [Ashkenazi und Schwedt 2011].

### **1.2.4 Clusterkopfschmerz**

#### *Epidemiologie*

Die Häufigkeit des Cluster-Kopfschmerzes wird von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) mit einer 12-Monatsprävalenz von 0,15% (Lebenszeitprävalenz: 0,4–0,6%) in der Normalbevölkerung angegeben [Gaul et al. 2011; Evers et al. 2007], die Inzidenz beträgt 7–119 Patienten pro 100.000 Einwohner [Russell 2004; Obermann und Katsarava 2008]. Männer sind 3,5 [Schürks et al. 2006] bis 4,3 [Fischera et al. 2008] mal häufiger betroffen als Frauen. Der Erkrankungsgipfel liegt bei 30 Jahren [Evers et al. 2002].

#### *Ätiopathogenese*

Die Ätiopathogenese des Cluster-Kopfschmerzes ist noch nicht völlig verstanden. Aktuell wird die These einer zentralen Dysregulation des Hypothalamus als Initiator favorisiert [Gaul et al. 2011; May et al. 1998]. Unterhalten wird der Schmerz demnach durch parasympathische und trigeminale Kerngebiete [May et al. 1998; May 2005]. Die zirkadiane Rhythmik des Cluster-Kopfschmerzes könnte zudem durch eine Dysbalance verschiedener, die Tagesrhythmik betreffender Hormone, allen voran das Melatonin [Peres 2005], erklärt werden.

#### *Symptome*

Der Cluster-Kopfschmerz zeichnet sich durch meist einseitig und stoßweise auftretende extreme stechend-brennende Schmerzen im temporo-orbitalen Bereich aus. Sein Name rührt daher, dass es lange Zeit völlig beschwerdefreie Intervalle geben kann, danach treten die Symptome jedoch periodisch stark gehäuft wieder auf (engl. Cluster). Die

## 1 Einleitung

Attacken erreichen eine Dauer von wenigen Minuten bis zu mehreren Stunden mit von den Patienten als reißend, brennend oder bohrend beschriebenem Charakter [May et al. 2005]. Der Clusterkopfschmerz ist häufiger orbitofrontal und temporal als okzipital lokalisiert. Eine ipsilaterale Konjunktivitis, leichte Miosis und tränende Augen treten mit dem Cluster-Kopfschmerz vermehrt auf.

Die Diagnose erfolgt über eine ausführliche Anamnese, differentialdiagnostisch müssen eine Migräne, Tumore, Hirnblutungen sowie Entzündungen ausgeschlossen werden.

### *Therapie*

Die Therapie des Cluster-Kopfschmerzes lässt sich in die akute Therapie und die Prophylaxe unterteilen. Im Akutfall haben sich Sauerstoff [Cohen et al. 2009] und Triptane [Law et al. 2010] bewährt. Zur Anfallsprophylaxe werden Verapamil [Leone et al. 2000], Lithium [Bussone et al. 1990] und bei sehr kurzen Perioden Kortikosteroide [May et al. 2006] eingesetzt.

### **1.3 Kopfschmerzen und MS**

Ein Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen und MS wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert und ist trotz intensiver Forschung noch nicht hinreichend in allen Facetten verstanden [Nicoletti et al. 2008]. Es gibt derzeit mehrere Hypothesen, wie Kopfschmerzen bei einer MS zustande kommen könnten. Ausgewiesen sind zwei Hypothesen; eine neurobiologische und eine Hypothese, die den Medikamentengebrauch in den Vordergrund stellt. Die neurobiologische These versucht Kopfschmerzen mit einem direkten Effekt der Demyelinisierung von Schmerzbahnen (z. B. den für Schmerzempfindungen zuständigen Tractus spinothalamicus lateralis) zu erklären. Diese Hypothese wird dadurch untermauert, dass bei MS-Läsionen im Mesencephalon und in der Nähe des periaquäduktalen Graus (PAG) ein vierfach erhöhtes Risiko, zusätzlich an der Migräne zu erkranken, gefunden wurde [Gee et al. 2005]. Das Risiko, an Kopfschmerzen vom Spannungstyp zu erkranken, war um das 2,5-fache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Insbesondere das PAG wird mit schmerzhemmenden Funktionen in Zusammenhang gebracht. Eine Läsion in diesem Bereich kann diese wichtige schmerzmodulierende Funktion stören und so eine Zunahme von Schmerzzuständen bewirken.

Eine weitere Hypothese legt die Medikation der MS zugrunde. Dabei ist bekannt, dass gerade die in der Therapie der MS eingesetzten Beta-Interferone unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufweisen. Neben grippeähnlichen Symptomen und lokalen Irrita-

## 1 Einleitung

tionen nach Injektion [Plosker 2011] stehen gerade die Beta-Interferone im Verdacht, Kopfschmerzen auszulösen [Pöllmann et al. (2002); Filippini et al. (2003)]. Eine zuvor bestehende Migräne oder ein zuvor bestehender Kopfschmerz vom Spannungstyp kann durch Beta-Interferone verstärkt werden [Boneschi et al. 2008]. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist noch nicht bekannt.

Neben diesen beiden Hypothesen ist eine weitere aus der Pathophysiologie der MS abgeleitete Hypothese denkbar. So ist bekannt, dass eine meningeale Reizung Kopfschmerzen verursachen kann [Hacke 2010]. Rezente Studien zur Pathogenese der MS zeigen dabei, dass tertiäre B-Zell-Follikel an den Meningen von MS-Patienten gefunden wurden [Magliozzi et al. 2007; Magliozzi et al. 2010]. Diese werden mit einem früheren Beginn der MS und einem drastischeren Krankheitsverlauf in Verbindung gebracht und traten nur bei sekundär chronisch progredienten Verlaufsformen auf, bei primär chronisch progredienten Verlaufsformen hingegen nicht. Wir vermuten daher einen Zusammenhang dieser Reizung an den Meningen mit einem überdurchschnittlichen Auftreten von Kopfschmerzen bei Patienten, die an der MS erkrankt sind. Es stellt sich zudem die Frage, ob – und wenn ja, in welchem – Abhängigkeitsverhältnis die Kopfschmerzen zur MS stehen. So konnten z. B. Kurtzke [Kurtzke et al. 1968], Vacca [Vacca et al. 2007] und Yetimalar [Yetimalar et al. 2008] Kopfschmerzen in 5,5% - 28,5% als Anfangssymptom einer MS ausmachen (s. Tab. 4). Dieser zeitliche Zusammenhang macht Kopfschmerzen als ein sekundäres Symptom der MS wahrscheinlich.

Eine große Studie unter amerikanischen Krankenschwestern konnte diese Vermutung erhärten. So fand sich, dass Krankenschwestern, die im beobachteten Zeitraum eine MS entwickelten, zu 28% eine vorbestehende Migräne hatten. Die Krankenschwestern, die keine MS entwickelten, litten dagegen nur zu 21% an einer Migräne. Das relative Risiko war somit bei weiblichen MS-Patienten mit Migräne um bis zu 47% erhöht [Marziniak 2011; Boneschi et al. 2008]. Es gibt keine Studien zum entgegengesetzten Effekt, also der Frage, ob eine MS die Migräne beeinflussen kann. In der Literatur variieren die gefundenen Kopfschmerzprävalenzen bei MS-Patienten zwischen 5,4% [Clifford und Trotter 1984] bis 64% [Kister et al. 2010]. Details sind der Tab. 5 zu entnehmen.

1 Einleitung

Tab. 4: Kopfschmerzstudien bei MS-Patienten

Studie	Patienten (N)	KS [%]	KS* [%]
Adams et al. 1950	389	NU	2,1
Mc und Compston 1952	250	NU	2
Abb und Schaltenbrand 1956	1420	37,5	8
Bonduelle und Albaranes 1962	145	5,5	2
Poser 1965	111	8	NU
Kurtzke et al. 1968			
- Retrospektiv	293	NU	9,9
- Prospektiv	234	NU	26,1
Watkins und Espir 1969	100/100	27/12	NU
Clifford und Trotter 1984	317	5,4	NU
Rolak und Brown 1990	104/100	52/18	6,7
Pollmann et al. 2002	157	40	NU
D'Amico et al. 2004	116	57,7	1,7
Gee et al. 2005	277	55,6	NU
Vacca et al. 2007	238/238	51,3/23,9	5,5
Villani et al. 2008	102	61,8	NU
Yetimalar et al. 2008	21	28,5	28,5
Boneschi et al. 2008	428	35,5	NU
Nicoletti et al. 2008	101/101	57,4/37,2	NU
Putzki et al. 2009	491	56,2/72,7	NU
Kister et al. 2010	204	64	NU

**Erläuterungen:** Bei zwei Angaben in den Spalten „Patientenzahl“ oder "KS" handelt es sich bei der zweiten Zahl um die (gesunde) Kontrollgruppe.  
 KS=Kopfschmerzen; KS\*=Kopfschmerzen als Anfangssymptom einer MS;  
 NU=Nicht untersucht.



Tab. 5: Spezifikationen der Kopfschmerzsubtypen bei MS-Patienten

Studie	Pat. (N)	Mig. n (%)	TTH n (%)	MTTH n (%)	TN n (%)	cKS		sKS		NK	
						n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
D'Amico et al. 2004	67	29 (43,3)	37 (55,2)			1 (1,5)					
Gee et al. 2005	154	95 (61,4)	39 (25,3)	20 (13)							
Vacca et al. 2007	122	100 (82,0)	17 (13,9)								5 (4,1)
Villani et al. 2008	74	46 (62,2)	9 (12,2)		8 (10,8)						11 (14,9)
Nicoletti et al. 2008	58	20 (34,5)	28 (48,3)						4 (6,9)		6 (10,3)
Yetimalar et al. 2008	6	5 (83,3)	1 (16,7)								
Putzki et al. 2009	295	121 (41,0)	143 (48,5)		31 (10,5)						
Kister et al. 2010	131	94 (71,8)	37 (28,2)								

**Erläuterungen:** Die Anzahl N bezieht sich auf die in den Studien angegebenen Patienten mit einer MS und Kopfschmerzen.  
Mig.=Migräne; TTH=Kopfschmerzen vom Spannungstyp; MTTH=Migräne und Kopfschmerzen vom Spannungstyp;  
TN=Trigeminale Neuralgie; cKS=Chronische Kopfschmerzen; sKS=Sekundäre Kopfschmerzen; NK=Nicht klassifiziert durch IHS.

## 2 FRAGESTELLUNGEN

Aus dem Einleitungskapitel ergibt sich, dass Kopfschmerzen im Zusammenhang mit einer MS-Erkrankung möglicherweise häufig auftreten.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, an einem nichtselektierten Kollektiv von MS-Patienten nachfolgende Fragestellungen zu untersuchen:

- Wie hoch ist die Prävalenz von Kopfschmerzen bei der MS?
- Wie ist die Verteilung der verschiedenen Kopfschmerzarten nach den IHS-Kriterien?
  - in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht?
  - in Abhängigkeit von der Verlaufsform der MS, Krankheitsdauer und EDSS-Wert?
  - in Abhängigkeit von der MS-Medikation?
  - in Abhängigkeit von Zweiterkrankungen?
  - in Abhängigkeit von Lebensqualität und Emotionen?
- Treten Kopfschmerzen bei MS-Patienten signifikant häufiger auf als in der Normalbevölkerung?
- Gibt es bestimmte Einflussfaktoren, die das Auftreten von Kopfschmerzen (Migräne, TTH, Clusterkopfschmerz, Unklassifizierte Kopfschmerzen) begünstigen?
- Gibt es protektive Faktoren?

Für die einzelnen Teilaspekte haben wir nachfolgende Hypothesen formuliert:

- H 1 Es ist zu erwarten, dass die Prävalenz von Kopfschmerzen bei einer MS-Erkrankung höher ist als in der Allgemeinbevölkerung.
- H 2 Es ist zu erwarten, dass die Verteilung der verschiedenen Kopfschmerzarten nach den IHS-Kriterien innerhalb der Gruppe der MS-Erkrankten variiert, und zwar in Abhängigkeit von:
  - H 2.1 Alter (niedrigeres Alter führt zu vermehrten Kopfschmerzen)
  - H 2.2 Geschlecht (Frauen weisen eine höhere Prävalenz von Kopfschmerzen auf als Männer)

## 2 Fragestellungen

- H 2.3 Verlaufsform der MS
- H 2.4 Krankheitsdauer der MS (längere Erkrankungsdauer verringert die Prävalenz von Kopfschmerzen)
- H 2.5 EDSS-Wert
- H 2.6 Medikation (die Einnahme bestimmter MS-spezifischer Medikamente erhöht die Prävalenz von Kopfschmerzen)
- H 2.7 Lebensqualität (Lebensqualität und Kopfschmerzintensität bzw. Kopfschmerzhäufigkeit korrelieren negativ miteinander)
- H 2.8 psychische Befindlichkeit
- H 3 Es ist zu erwarten, dass Einflussfaktoren das Auftreten von Kopfschmerzen begünstigen.
- H 4 Es ist zu erwarten, dass es protektive Faktoren gibt, die die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Kopfschmerzerkrankung vermindern.

Die nachfolgende Darstellung der Ergebnisse und Ergebnisdiskussionen strukturiert sich entsprechend der Abfolge der Fragestellungen und Hypothesen.

### 3 METHODIK

Im Laufe der Untersuchung wurden Befragungen mit 190 an MS erkrankten Patienten zum Thema Kopfschmerzen geführt. Mithilfe eines halbstrukturierten Interviews wurde nach der Art, Dauer, Häufigkeit und Lokalisation der Kopfschmerzen, sowie nach dem allgemeinen Gesundheitszustand, dem emotionalen Zustand und insbesondere einer eventuell vorhandenen Depression gefragt. Anschließend wurde die MS-Symptomatik anhand der vorliegenden klinischen Dokumentation in die Studie mit einbezogen.

#### 3.1 Auswahl der Stichprobe: Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten wurden in der Poliklinik und Klinik für Neurologie der Universität Rostock im Zeitraum von 2009 bis 2010 befragt. Dabei erfolgte die Auswahl fortlaufend und weder geschlechts- noch altersbezogen. Bei allen untersuchten Patienten war die Diagnosestellung anhand der McDonald Kriterien [Polman et al. 2005] klinisch gesichert. Die Patienten nahmen an der Studie freiwillig teil und erklärten dies anhand eines Aufklärungsbogens. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock positiv begutachtet.

Nicht in die Untersuchung aufgenommen wurden Patienten, bei denen aufgrund der mentalen oder sprachlichen Situation nicht mit einem korrekten Ausfüllen der Fragebögen zu rechnen gewesen wäre. Es wurden zudem solche Patienten aus der Studie genommen, die ihr ursprüngliches Einverständnis nachträglich widerrufen haben.

Insgesamt wurden 10 Patienten aus der Studie ausgeschlossen, so dass 180 MS-Patienten verblieben. Von diesen 10 Patienten nahmen 5 ihr Einverständnis, an der Studie teilzunehmen, zurück. Bei 5 weiteren konnte sich der initiale Verdacht einer MS im Nachhinein nicht bestätigen. Keiner der Patienten hatte neben der MS eine Zweiterkrankung, die auf einen sekundären Kopfschmerz schließen lassen würde wie akute intrakranielle Blutungen, erregerbedingte Entzündungen, einen Hirntumor, ossäre oder degenerative Veränderungen am Schädel oder einen Hydrozephalus.

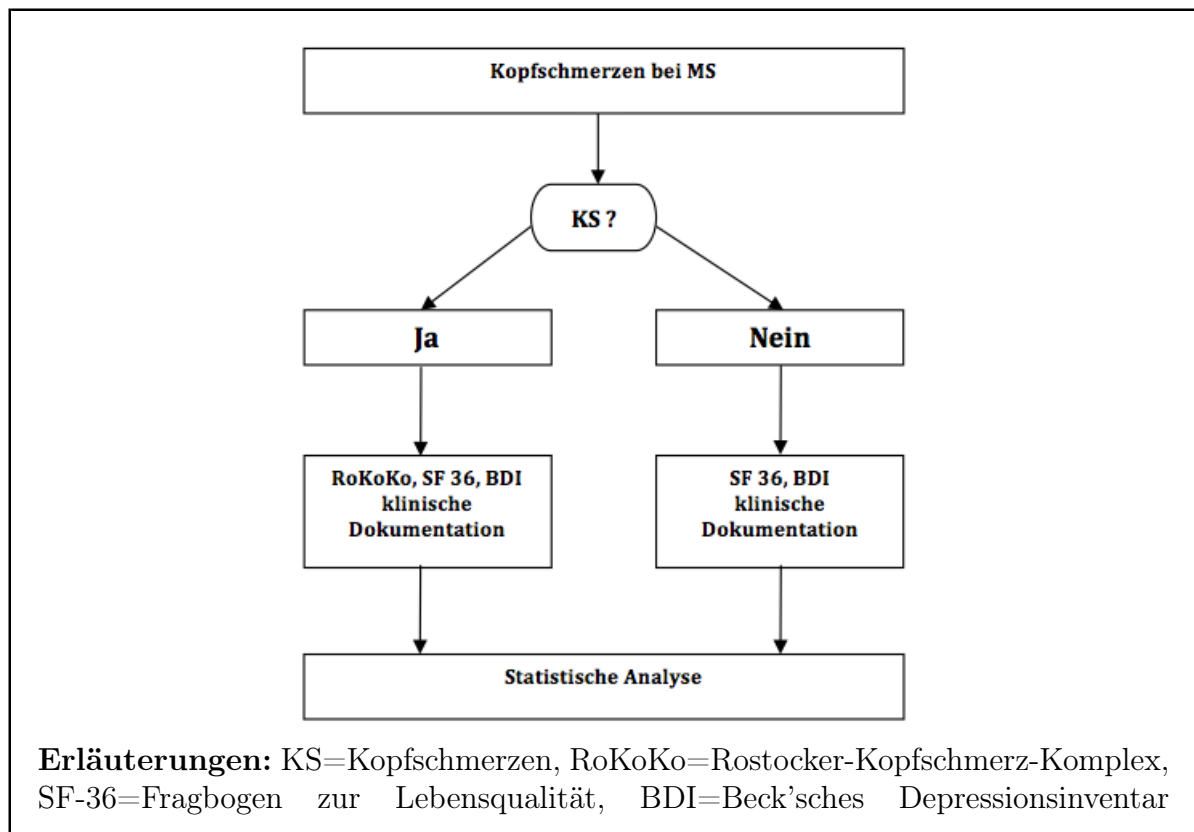
### 3.2 Untersuchungsablauf

Mit jedem Probanden wurden durch den Versuchsleiter ein halbstrukturiertes Interview anhand dreier Fragebögen mit insgesamt ca. 80 Variablen ausgefüllt:

- Der „Rostocker-Kopfschmerz-Fragen-Komplex“ (RoKoKo)
- ein standardisierter Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand (SF 36 = Short Form 36) in der Fassung nach Morfeld et al. 2005
- der Depressionstest nach Beck (BDI = Beck-Depressionsinventar II), in der Fassung nach Hautzinger et al. 2009

Abb. 3 verdeutlicht die zugrunde liegende Vorgehensweise.

Abb. 3: Flusschema der Befragungen



### 3.3 Fragebogen zu Kopfschmerzen: Rostocker Kopfschmerz-Komplex

Der Rostocker Kopfschmerz Komplex (RoKoKo) ist ein Fragebogen zur Erfassung der primären Kopfschmerzarten nach den IHS-Kriterien von 2004 [IHS 2004]. Er umfasst

### 3 Methodik

dabei die phänomenologische Charakteristik (Dauer, Charakter, Schmerzqualität und Lokalisation) als auch die Begleitsymptomatik (Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, etc.) der Kopfschmerzen. Der Fragebogen ist teilweise hierarchisch aufgebaut und gliedert sich in anfallsartige und stetige Kopfschmerzen. Die Medikation der Kopfschmerzen wird miterfasst, bei der Begleitsymptomatik ließ er mehrere Antworten zu.

#### 3.4 Fragebogen zur Lebensqualität: Short Form 36

Der SF-36 (deutsche Fassung nach Morfeld et al. 2005) ist ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitlichen Lebensqualität. Es handelt sich um ein Erfassungsinstrument mit geschlossenen Fragen. Er fragt die Kategorien „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Schmerz“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ ab. Die körperlichen Kategorien („Körperliche Funktionsfähigkeit“ bis „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“) werden dabei zu einer körperlichen Summenskala, die psychischen („Vitalität“ bis „Psychisches Wohlbefinden“) zu einer psychischen Summenskala zusammengefasst. Die erhaltenen Werte werden entsprechend den Vorgaben der Testautoren normiert (0-100), wobei ein höherer Wert ein besseres Befinden in der zugehörigen Kategorie beschreibt.

#### 3.5 Fragebogen zur Depression: Beck Depressionsinventar

Beim Beck'schen Depressionsinventar nach Hautzinger et al. 2009 handelt es sich um einen Fragebogen zur Erfassung einer Depression. Die zugrundeliegenden Fragen bestehen aus Aussagen, die der Patient mit jeweils einer der vorgegebenen Multiple-Choice-Aussagen beantworten muss. Diese werden mit einer Punkteskala von 0-3 bewertet und am Ende zusammengezählt. Werte zwischen 0-8 entsprechen keiner Depression, Werte zwischen 9-13 zeigen eine minimale, zwischen 14-19 eine milde und zwischen 20-28 eine mittlere Depression an. Ab 29 Punkten wird von einer schweren Depression gesprochen.

#### 3.6 Klinische Dokumentation

In Ergänzung zu den Fragebögen wurden die zugehörigen Epikrisen inkl. aktueller klinischer Untersuchungsbefunde der Patienten ausgewertet, um die klinische Situation der Patienten bei der Untersuchung mit zu berücksichtigen und um eine Einteilung in die verschiedenen Formen der MS vornehmen zu können. Zu diesen klinischen Daten gehö-

### 3 Methodik

ren die genauere Spezifikation der MS-Verlaufsform (CIS, RRMS, PPMS, SCP; [Lublin und Reingold 1996; Thompson et al. 2000]), die Erstmanifestation, das Datum der Diagnosestellung, der EDSS sowie Zweiterkrankungen und die Medikation.

#### 3.7 Datenerhebung und Statistik

Sowohl die Daten aus den Fragebögen als auch jene aus der klinischen Untersuchung und den Epikrisen wurden in das Computerprogramm SPSS, Vs. 18.0 eingegeben, das neben Plausibilitätskontrollen auch das Umkodieren von Variablen sowie das Erstellen von Diagrammen und Tabellen ermöglichte. Mithilfe des RoKoKos wurden die Patienten anhand der Richtlinien der International Headache Society den verschiedenen Kopfschmerzarten zugeordnet, der SF 36 wurde mithilfe eines Skripts der Universität Kopenhagen an unsere Bedürfnisse angepasst und standardisiert. Der Vergleich zwischen den Gruppen von kontinuierlichen Variablen erfolgte mittels Student t-Tests [Gosset 1908], kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadratstest nach Pearson [Pearson 1900] verglichen. Bei den kategorialen Variablen „Medikation der MS“, sowie bei der „Medikation der Kopfschmerzen“ wurde eine univariate Varianzanalyse (ANOVA; [Bortz 2004]) gerechnet. Die Suche von Einflussfaktoren erfolgte mittels binär logistischer Regression, die in der Lage ist, signifikante Einflussparameter zu finden [Bortz 2004].

Die Formel zur Errechnung einer bestimmten Wahrscheinlichkeit mit den gefundenen Einflussparametern errechnet sich zu:

$$p = 1/(1 + e^{-z}) \text{ mit } z = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + b_3 * x_3 + \dots + b_n * x_n + a$$

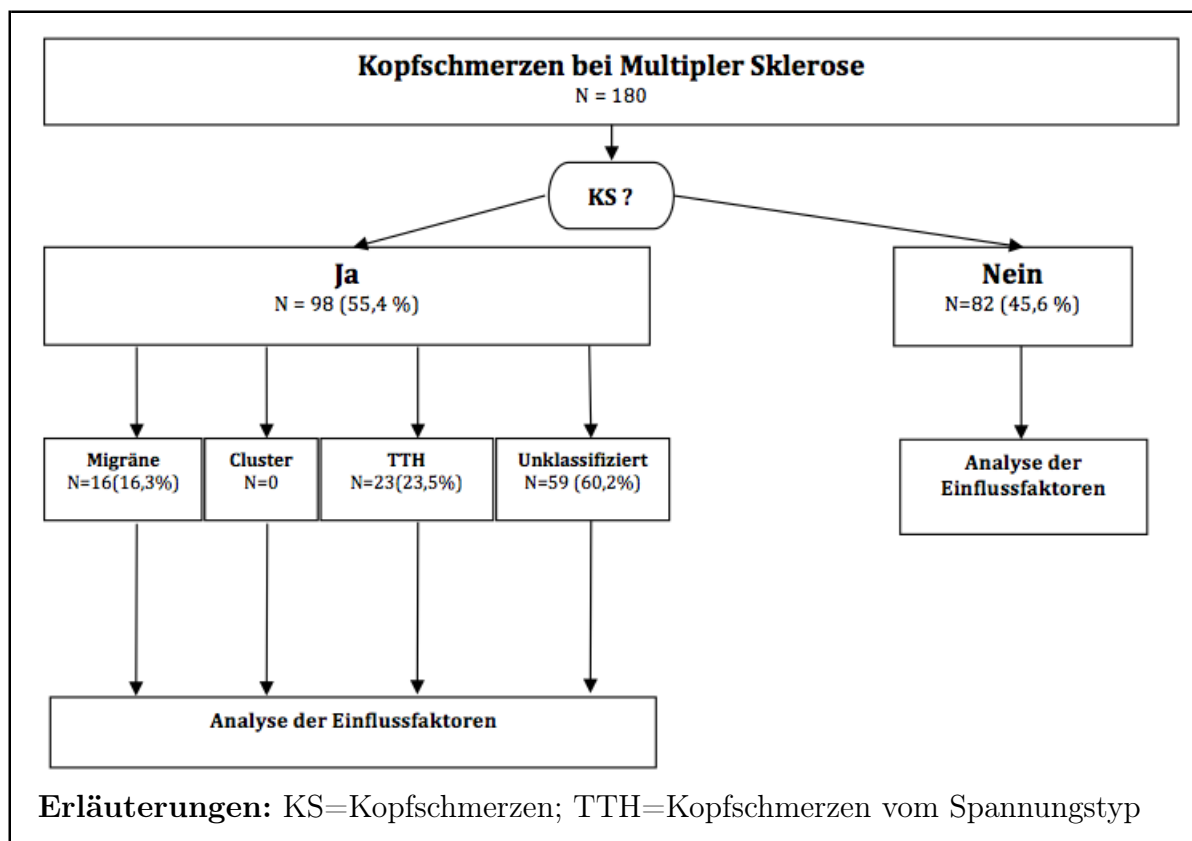
p ist dabei die Wahrscheinlichkeit, mit der das Ereignis auftritt, b1 bis bn die gefundenen Regressionskoeffizienten der unter x1 bis xn gefundenen Parameter und a ist eine für dieses Modell errechnete Konstante. Die Konstante z fasst die Regressionskoeffizienten und Parameter zusammen.

Wenn nicht anders angegeben, wurde als Signifikanzniveau bei einseitiger Fragestellung das 5%-Niveau festgelegt.

## 4 ERGEBNISSE

Um den Überblick und mögliche Ergebnisse im weiteren Verlauf zu erleichtern, erfolgt die deskriptive Analyse der Kopfschmerzarten mittels Flussdiagrammen. Die erhaltenen Daten werden erst in ihrer Gesamtheit und dann nach verschiedenen Gesichtspunkten sortiert vorgestellt. Die Ergebnisfindung unterliegt dem Schema, dass in der Abb. 4 zu sehen ist.

Abb. 4: Flusschema der Auswertungen





## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Unsere Studie umfasst 180 MS-Patienten. Diese waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Durchschnitt 43,9 Jahre alt (SD 13,1 Jahre). Die 180 Patienten setzten sich aus 125 Frauen (69,4%) und 55 Männern (30,6%) zusammen. Im Durchschnitt waren die Patienten 12,3 Jahre (SD 8,8 Jahre) an der MS erkrankt. Die ganz überwiegende Verlaufsform der MS war die primär schubförmige MS (RRMS, 86 [47,8%]), die zweithäufigste die sekundär chronisch progrediente Form (67 [37,2%]). Eine PPMS fanden wir bei 24 Patienten (13,3%) und ein CIS bei 3 Patienten (1,7%) (s. Tab. 6).

Als DMD-Medikation kamen bei 69 MS-Patienten (48,3%) Glukokortikosteroide zur Anwendung, gefolgt von 32 MS-Patienten (17,8%) mit Beta-Interferonpräparaten.

24 MS-Patienten (13,3%) wurden mit Mitoxantron, 21 MS-Patienten (11,7%) mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) behandelt. Monoklonale Antikörper (Natalizumab, Rituximab) kamen bei 14 MS-Patienten (7,8%) und Glatirameracetat bei 8 MS-Patienten (4,4%) zum Einsatz 12 MS-Patienten (6,7%) hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine medikamentöse Therapie.

Der Grad der MS-Einschränkung, operationalisiert durch den EDSS, lag im Mittel bei 3,6 (SD 2,3), der Depressionsindex nach Beck (BDI) lag im Durchschnitt aller untersuchten MS-Patienten bei 6,2 (SD 4,3).

Die gefundenen soziodemographischen sowie neurologischen Parameter unserer Studie zeigt Tab. 6. Die Parameter zur Lebensqualität werden in Tab. 7 dargestellt.

#### 4 Ergebnisse

Tab. 6: Untersuchungsergebnisse der soziodemographischen und neurologischen Parameter aller untersuchten MS-Patienten

	Anzahl (n)	Prozent	Mittelwert	SD
<b>Patienten</b>	180			
<b>Alter</b> (in Jahren)			43,9	13,1
<b>Geschlecht:</b>				
- Weiblich	125	69,4		
- Männlich	55	30,6		
<b>MS-Dauer</b> (in Jahren)			12,3	8,8
<b>Verlaufsform:</b>				
- RRMS	86	47,8		
- SCP	67	37,2		
- PPMS	24	13,3		
- CIS	3	1,7		
<b>Medikation der MS:</b>				
- Basistherapeutika				
- <i>Beta-Interferone</i>	32	17,8		
- <i>Glatirameracetat</i>	8	4,4		
- Reservetherapeutika				
- <i>IVIG</i>	21	11,7		
- Eskalationstherapeutika				
- <i>Mitoxantron</i>	24	13,3		
- <i>Monoklonale Antikörper</i>	14	7,8		
- Sonstige				
- <i>zykl. Kortikosteroide</i>	69	38,3		
- Keine Medikation	12	6,7		
<b>BDI-Wert</b>			6,2	4,3
<b>EDSS</b>			3,6	2,3
<b>Erläuterungen:</b> SD=Standardabweichung; MS=Multiple Sklerose; EDSS=Expanded Disability State Score; BDI=Beck Depressionsinventar; RRMS=Relapsing/Remitting MS; SCP=Sekundär chronisch progrediente MS; PPMS=Primär chronisch progrediente MS; CIS=Klinisch isoliertes Syndrom				

#### 4.2 Vergleich zwischen MS-Patienten mit und ohne Kopfschmerzen

Aufbauend auf der Untersuchung aller MS-Patienten haben wir die Gruppen derjenigen mit und ohne Kopfschmerzen miteinander verglichen (Abb. 4).

Tab. 7: Untersuchungsergebnisse der Parameter zur Lebensqualität aller untersuchten MS-Patienten

SF-36 Parameter	Mittelwert (SD)
Körperliche Funktionsfähigkeit	56,5 (33,6)
Körperliche Rollenfunktion	64,1 (43,8)
Körperliche Schmerzen	74,3 (27,7)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	51,0 (19,4)
Vitalität	49,7 (20,0)
Soziale Funktionsfähigkeit	87,9 (18,2)
Emotionale Rollenfunktion	86,4 (31,7)
Psychisches Wohlbefinden	70,7 (17,8)

Signifikant unterschiedlich waren dabei das Alter, das Geschlecht, die Verlaufsform und die Medikation der MS, der EDSS, die körperliche und die soziale Funktionsfähigkeit. Dabei waren die Patienten mit Kopfschmerzen signifikant jünger ( $p < 0,001$ ), weiblichen Geschlechts ( $p < 0,001$ ) und weniger stark in ihren motorischen Funktionen beeinträchtigt (EDSS;  $p < 0,001$ ). Die sekundär chronisch progrediente Form der MS (SCP) war häufiger bei den Nicht-Kopfschmerzpatienten und die primär schubförmige Form (RRMS) häufiger bei den Kopfschmerzpatienten aufgetreten.

Die DMD-Medikation (engl. *disease modifying drugs*) unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant ( $p=0,004$ ), wobei die Nicht-Kopfschmerzpatienten (NKSP) in mehr als der Hälfte der Fälle (51,2%) mit Glukokortikosteroiden behandelt wurden. Bei den Kopfschmerzpatienten (KSP) betrug die Rate hingegen nur 27,6%. Im Vergleich zu den MS-Patienten ohne wurden diejenigen mit Kopfschmerzen dagegen mehr als fünfmal so häufig mit Glatirameracetat (KSP: 7,1% vs. NKSP: 1,2%) und intravenösen Immunglobulinen (KSP: 18,4% vs. NKSP: 3,7%) behandelt.

Die Auswertung der Parameter zur Lebensqualität ergab signifikante Unterschiede in der körperlichen ( $p=0,031$ ) und der sozialen ( $p=0,03$ ) Funktionsfähigkeit sowie bei den körperlichen Schmerzen ( $p<0,001$ ). Dabei fiel auf, dass die Patienten ohne Kopfschmerzen eine signifikant eingeschränkere körperliche Funktionsfähigkeit, jedoch weniger körperliche Schmerzen und eine höhere soziale Funktionsfähigkeit aufwiesen.

Die Tabellen 8 und 9 fassen die gefunden Ergebnisse für MS-Patienten mit und ohne Kopfschmerzen zusammen.

#### 4 Ergebnisse

Tab. 8: Vergleich der soziodemographischen und neurologischen Parameter bei MS-Patienten mit und ohne Kopfschmerzen

	Pat. mit KS		Pat. ohne KS		p-Wert
Anzahl	98		82		
<b>Alter: Jahre (SD)</b>	41	(12,9)	47,4	(12,6)	<b>0,001</b>
<b>Geschlecht: n(%)</b>					<b>0,001</b>
- Weiblich	78	(79,6)	47	(57,3)	
- Männlich	20	(20,4)	35	(42,7)	
<b>MS-Dauer: Jahre (SD)</b>	11,2	(8,6)	13,7	(8,9)	0,056
<b>Verlaufsform: n(%)</b>					<b>0,042</b>
- RRMS	56	(57,1)	30	(36,6)	
- SCP	29	(29,6)	38	(46,3)	
- PPMS	11	(11,2)	13	(15,9)	
- CIS	2	(2,0)	1	(1,2)	
<b>Medikation der MS: n(%)</b>					<b>0,004</b>
- Basistherapeutika					
- <i>Beta-Interferone</i>	18	(18,4)	14	(17,1)	
- <i>Glatirameracetat</i>	7	(7,1)	1	(1,2)	
- Reservertherapeutika					
- <i>IVIG</i>	18	(18,4)	3	(3,7)	
- Eskalationstherapeutika					
- <i>Mitoxantron</i>	13	(13,3)	11	(13,4)	
- <i>Monoklonale Antikörper</i>	9	(9,2)	5	(6,1)	
- Sonstige					
- <i>zykl. Kortikosteroide</i>	27	(27,6)	42	(51,2)	
- Keine Medikation	6	(6,1)	6	(7,3)	
<b>Medikation der KS: n(%)</b>					
- NSAR	56	(57,1)			
- Triptane	5	(5,1)			
- Kombinationspräparate	10	(10,2)			
- Keine Medikation	27	(27,6)			
<b>BDI-Wert (SD)</b>	6,7	(5,0)	5,5	(3,4)	0,078
<b>EDSS (SD)</b>	3	(2,2)	4,2	(2,3)	<b>0,001</b>

**Erläuterungen:** MS=Multiple Sklerose; EDSS=Expanded Disability State Score; BDI=Beck Depressionsinventar; RRMS=Relapsing/Remitting MS; SCP=Sekundär chronisch progrediente MS; PPMS=Primär chronisch progrediente MS; CIS=Klinisch isoliertes Syndrom; KS=Kopfschmerzen; NSAR=Nicht-steroidale Antirheumatika

## 4 Ergebnisse

Tab. 9: Vergleich der Parameter zur Lebensqualität bei MS-Patienten mit und ohne Kopfschmerzen

SF-36 Parameter	Pat. mit KS (SD)	Pat. ohne KS (SD)	p-Wert
Anzahl	98	82	
Körperliche Funktionsfähigkeit	61,4 (31,9)	50,6 (34,8)	<b>0,031</b>
Körperliche Rollenfunktion	62,5 (45,0)	66,0 (42,4)	0,591
Körperliche Schmerzen	67,1 (27,9)	82,9 (25,1)	<b>0,001</b>
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	48,5 (19,0)	54,0 (19,6)	0,058
Vitalität	50,7 (21,3)	48,8 (18,8)	0,513
Soziale Funktionsfähigkeit	85,3 (20,4)	91,1 (14,6)	<b>0,030</b>
Emotionale Rollenfunktion	86,7 (31,7)	86,0 (32,0)	0,879
Psychisches Wohlbefinden	69,1 (16,7)	72,7 (19,0)	0,180

**Erläuterungen:** Pat.=Patienten; SD=Standardabweichung; KS=Kopfschmerzen;

### 4.3 Ergebnis der Vergleiche zwischen den Kopfschmerzsubtypen

Im Anschluss an den Vergleich zwischen den MS-Patienten mit Kopfschmerzen zu denen ohne Kopfschmerzen haben wir die Kopfschmerzpatienten nach den IHS-Kriterien klassifiziert und die Kopfschmerzgruppen untereinander verglichen.

Dabei erfolgte der Vergleich sowohl innerhalb der Gruppe der MS-Patienten mit Kopfschmerzen als auch im Vergleich zur Gruppe der MS-Patienten ohne Kopfschmerzen. Es sollen nun alle Kombinationen beschrieben werden. Die Ergebnisse der Vergleiche zwischen den Kopfschmerzsubtypen zeigen die Tab. 10 bis 13.

#### 4.3.1 Vergleich zwischen MS-Patienten mit Migräne und solchen mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp (TTH)

Im Vergleich zwischen MS-Patienten mit Migräne und solchen mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp (TTH) ergaben sich signifikante Unterschiede in Bezug auf die Medikation der MS ( $p=0,042$ ), die Medikation der Kopfschmerzen und die körperlichen Schmerzen

## 4 Ergebnisse

im SF-36 ( $p=0,05$ ). MS-Patienten mit Migräne wurden häufiger mit Beta-Interferonen und intravenösen Immunglobulinen behandelt als MS-Patienten mit TTH. Keiner der MS-Patienten mit Migräne wurde mit Mitoxantron behandelt, während von den MS-Patienten mit TTH 21,7% eine solche Medikation erhielten. Die Medikation der Kopfschmerzen unterschied sich signifikant ( $p=0,009$ ), wobei die MS-Patienten mit TTH entweder nichtsteroidale Antirheumatika oder gar keine Medikation verwendeten.

Demgegenüber haben die MS-Patienten mit einer Migräne auch Triptane und Kombinationspräparate verwendet (Tab. 10). Die Patienten mit TTH leiden signifikant stärker unter Kopfschmerzen, ausgedrückt durch die Skala der körperlichen Schmerzen im SF-36 (TTH vs. Migräne: 61,5 vs. 78,3,  $p=0,05$ ). Wie eingangs bereits erwähnt, bedeutet ein höherer Wert in den Skalen des SF-36 ein besseres Ergebnis in dieser Kategorie.

### 4.3.2 Vergleich zwischen MS-Patienten mit Migräne und solchen mit Unklassifizierten Kopfschmerzen

Eine Gegenüberstellung der Gruppe der unklassifizierten Kopfschmerzpatienten mit den Migränepatienten ergab nur einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des BDI-Werts ( $p=0,009$ ), wobei die Migränepatienten weniger an Depressionen litten als die unklassifizierten Kopfschmerzpatienten. Alle anderen verglichenen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede. Details zeigen die Tabellen 10 bis 13.

### 4.3.3 Vergleich zwischen MS-Patienten mit Migräne und solchen ohne Kopfschmerzen

Verglichen zu MS-Patienten mit Migräne sind solche ohne Kopfschmerzen hochsignifikant ( $p=0,001$ ) älter (36,9 vs. 47,5 Jahre) und leiden stärker unter den Folgen der MS (ausgedrückt durch den EDSS-Wert;  $p=0,001$ ). MS-Patienten mit Migräne haben einen durchschnittlichen EDSS-Wert von 2,2 (SD 1,6), Patienten ohne Kopfschmerzen hingegen einen EDSS von 4,2 (SD 2,3). Die körperliche Funktionsfähigkeit der Nichtkopfschmerzpatienten ist signifikant ( $p=0,016$ ) herabgesetzt. Die klinische Verlaufsform der MS unterschied sich signifikant ( $p=0,026$ ) von den Nicht-Kopfschmerzpatienten dahingehend, dass bei den Migränepatienten fast ausschließlich eine schubförmige Verlaufsform (RRMS) auszumachen war, wohingegen kein klinisch isoliertes Syndrom gefunden werden konnte. Auch die Medikation der MS unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant ( $p=0,003$ ). Die Nicht-Kopfschmerzpatienten wurden dabei überwiegend mit Glukokortikosteroiden und seltener mit intravenösen Immunglobulinen behandelt, wohingegen die Migränepatienten gegen ihre MS beide Medikationen gleichermaßen erhielten. Alle an-

## 4 Ergebnisse

deren untersuchten Parameter ergaben keine signifikanten Unterschiede. Weitere Details finden sich in den Tabellen 10 bis 13.

### 4.3.4 Vergleich zwischen MS-Patienten mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp (TTH) und solchen mit unklassifizierten Kopfschmerzen

Die Analyse der MS-Patienten mit unklassifizierten Kopfschmerzen im Gegensatz zu solchen mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp ergab keine signifikanten Unterschiede.

### 4.3.5 Vergleich zwischen MS-Patienten mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp (TTH) und solchen ohne Kopfschmerzen

Werden MS-Patienten mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp mit solchen ohne Kopfschmerzen verglichen, zeigen sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts ( $p=0,027$ ), wobei relativ mehr Frauen an Kopfschmerzen vom Spannungstyp leiden.

Der EDSS ist bei Patienten mit TTH (MSTTH) signifikant ( $p=0,033$ ) besser als bei MS-Patienten ohne Kopfschmerzen (MSKKS) (MSTTH: 3,2 vs. MSKKS: 4,2). In der Kategorie der körperlichen Schmerzen fällt ein signifikanter Unterschied ( $p=0,001$ ) zwischen den Gruppen auf, wobei die Patienten mit TTH stärker unter solchen leiden als Nichtkopfschmerzpatienten. Die anderen untersuchten Parameter ergaben keine signifikanten Unterschiede. Details zeigen die Tabellen 10 bis 13.

### 4.3.6 Vergleich zwischen MS-Patienten mit unklassifizierten Kopfschmerzen und solchen ohne Kopfschmerzen

In der Gegenüberstellung zwischen den MS-Patienten mit unklassifizierten Kopfschmerzen zu denen ohne Kopfschmerzen ergaben sich signifikante Unterschiede. Signifikant unterschiedlich waren das Alter, das Geschlecht, der EDSS- und BDI-Wert, die Medikation der MS, die körperlichen Schmerzen, die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die soziale Funktionsfähigkeit und das psychische Wohlbefinden. Patienten mit unklassifizierten Kopfschmerzen waren signifikant jünger ( $p=0,003$ ) und häufiger Frauen als Männer ( $p=0,003$ ). Zudem litten sie signifikant weniger stark an einer Beeinträchtigung der motorischen Funktionen, operationalisiert durch den EDSS-Wert ( $p=0,008$ ). Im Vergleich der MS-Medikation zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,014$ ).

Die Patienten mit unklassifizierten Kopfschmerzen waren signifikant depressiver ( $p=0,032$ ) und litten häufiger an weiteren körperlichen Schmerzen ( $p=0,001$ ). Zudem schnitten sie in den Kategorien „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ ( $p=0,045$ ), „Soziale Funk-

#### 4 Ergebnisse

tionsfähigkeit“ ( $p=0,012$ ) sowie im „Psychischen Wohlbefinden“ ( $p=0,046$ ) signifikant schlechter ab. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der Krankheitsdauer der MS ( $p=0,138$ ) sowie der restlichen SF-36 Parameter. Details finden sich in den Tabellen 10 bis 13.



4 Ergebnisse

Tab. 10: Gruppenvergleich der soziodemographischen und neurologischen Parameter bei MS-Patienten mit und ohne Kopfschmerzen

	Migräne (A)		TTH (B)		UKS (C)		KKS (D)	
Anzahl	16		23		59		82	
<b>Alter: Jahre (SD)</b>	36,9	(9,5)	44,1	(14,4)	40,9	(12,9)	47,5	(12,6)
<b>Geschlecht: n(%)</b>								
- Weiblich	5	(31,3)	19	(82,6)	48	(81,4)	47	
- Männlich	11	(68,8)	4	(17,4)	11	(18,6)	35	
<b>MS-Dauer: Jahre(SD)</b>	9,8	(7,4)	11,4	(9,6)	11,5	(8,6)	13,7	(8,9)
<b>Verlaufsform: n(%)</b>								
- RRMS	13	(81,3)	12	(52,2)	31	(52,5)	30	(36,6)
- SCP	2	(12,5)	6	(26,1)	21	(35,8)	38	(46,3)
- PPMS	1	(6,3)	5	(21,7)	5	(8,5)	13	(15,9)
- CIS					2	(3,4)	1	(1,2)
<b>Medikation der MS: n(%)</b>								
- Basistherapeutika								
- <i>Beta-Interferone</i>	5	(31,3)	4	(17,4)	9	(15,3)	14	(17,1)
- <i>Glatirameracetat</i>			3	(13,0)	4	(6,8)	1	(1,2)
- Reservertherapeutika								
- <i>IVIG</i>	5	(31,3)	1	(4,3)	12	(20,3)	3	(3,7)
- Eskalationstherapeutika								
- <i>Mitoxantron</i>			5	(21,7)	8	(13,6)	11	(13,4)
- <i>Monoklonale Antikörper</i>	2	(12,5)	2	(8,7)	5	(8,5)	5	(6,1)
- Sonstige								
- <i>zykl. Kortikosteroide</i>	4	(25,0)	5	(21,7)	18	(30,5)	42	(51,2)
- Keine Medikation	6	(6,1)	3	(13,0)	3	(5,1)	6	(7,3)
<b>Medikation der KS: n(%)</b>								
- NSAR	5	(31,3)	15	(65,2)	36	(61,0)		
- Triptane	1	(6,3)			4	(6,8)		
- Kombinationspräparate	4	(25,0)			6	(10,2)		
- Keine Medikation	6	(37,5)	8	(34,8)	13	(22,0)		
<b>BDI-Wert (SD)</b>	4,3	(3,2)	7,4	(6,6)	7	(4,5)	5,5	(3,4)
<b>EDSS (SD)</b>	2,2	(1,6)	3,1	(2,4)	3,2	(2,3)	4,2	(2,3)

**Erläuterungen:** TTH=Kopfschmerz vom Spannungstyp; UKS=Unklassifizierte Kopfschmerzen; KKS=Keine Kopfschmerzen; SD=Standardabweichung; MS=Multiple Sklerose; EDSS=Expanded Disability State Score; BDI=Beck Depressionsinventar; RRMS=Relapsing/Remitting MS; SCP=Sekundär chronisch progrediente MS; PPMS=Primär chronisch progrediente MS; CIS=Klinisch isoliertes Syndrom; KS=Kopfschmerzen; NSAR=Nicht-steroidale Antirheumatika

#### 4 Ergebnisse

Tab. 11: Vergleich der soziodemographischen und neurologischen Parameter auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen

	AxB	AxC	AxD	BxC	BxD	CxD
<b>Alter</b>	0,068	0,175	<b>0,001</b>	0,337	0,273	<b>0,003</b>
<b>Geschlecht:</b>	0,312	0,275	0,395	0,895	<b>0,027</b>	<b>0,003</b>
<b>Krankheitsdauer</b>	0,577	0,448	0,074	0,969	0,293	0,138
<b>Verlaufsform der MS</b>	0,168	0,206	<b>0,012</b>	0,305	0,322	0,158
<b>Medikation der MS</b>	<b>0,042</b>	0,339	<b>0,003</b>	0,416	0,067	<b>0,014</b>
<b>Medikation der KS</b>	<b>0,009</b>	0,119	-	0,142	-	-
<b>BDI-Wert</b>	0,054	<b>0,009</b>	0,168	0,754	0,060	<b>0,032</b>
<b>EDSS</b>	0,199	0,053	<b>0,001</b>	0,784	<b>0,033</b>	<b>0,008</b>

**Erläuterungen:** AxB=Migräne vs. TTH; AxC=Migräne vs. Unklassifizierte KS; AxD=Migräne vs. keine Kopfschmerzen; BxC=TTH vs. Unklassifizierte KS; BxD=TTH vs. Keine Kopfschmerzen; CxD=Unklassifizierte vs. Keine Kopfschmerzen; MS=Multiple Sklerose; KS=Kopfschmerzen; EDSS=Expanded Disability State Score; BDI=Beck Depressionsinventar;

4 Ergebnisse

Tab. 12: Gruppenvergleich der Parameter zur Lebensqualität bei Patienten mit und ohne Kopfschmerzen

	Migräne (SD)	TTH (SD)	UKS (SD)	KKS (SD)
<b>Anzahl</b>	16	23	59	82
<b>Körperliche Funktionsfähigkeit</b>	72,8 (24,1)	57,9 (34,7)	59,7 (32,4)	50,6 (34,8)
<b>Körperliche Rollenfunktion</b>	76,6 (39,2)	66,3 (41,7)	57,2 (47,4)	66,0 (42,4)
<b>Körperliche Schmerzen</b>	78,3 (24,1)	61,5 (27,0)	66,3 (28,7)	82,9 (25,1)
<b>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</b>	55,7 (16,9)	47,0 (17,3)	47,2 (19,9)	54,0 (19,6)
<b>Vitalität</b>	52,5 (17,8)	53,3 (19,3)	46,0 (18,7)	48,8 (18,8)
<b>Soziale Funktionsfähigkeit</b>	93,0 (17,1)	86,4 (19,6)	82,8 (21,3)	91,1 (14,6)
<b>Emotionale Rollenfunktion</b>	93,8 (18,1)	88,4 (29,5)	84,2 (35,2)	86,0 (32,0)
<b>Psychisches Wohlbefinden</b>	74,5 (13,5)	71,7 (18,6)	66,6 (16,5)	72,7 (19,0)

**Erläuterungen:** TTH=Kopfschmerz vom Spannungstyp; UKS=Unklassifizierte Kopfschmerzen; KKS=Keine Kopfschmerzen; SD=Standardabweichung

#### 4 Ergebnisse

Tab. 13: Vergleich der Parameter zur Lebensqualität auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen						
	AxB	AxC	AxD	BxC	BxD	CxD
<b>Körperliche Funktionsfähigkeit</b>	0,121	0,083	<b>0,016</b>	0,833	0,374	0,118
<b>Körperliche Rollenfunktion</b>	0,439	0,106	0,344	0,398	0,98	0,248
<b>Körperliche Schmerzen</b>	<b>0,050</b>	0,102	0,495	0,483	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
<b>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</b>	0,126	0,097	0,730	0,962	0,121	<b>0,045</b>
<b>Vitalität</b>	0,900	0,213	0,730	0,132	0,611	0,175
<b>Soziale Funktionsfähigkeit</b>	0,274	0,056	0,678	0,472	0,216	<b>0,012</b>
<b>Emotionale Rollenfunktion</b>	0,489	0,144	0,352	0,584	0,748	0,750
<b>Psychisches Wohlbefinden</b>	0,582	0,059	0,652	0,266	0,816	<b>0,046</b>
<b>Erläuterungen:</b> AxB=Migräne vs. TTH; AxC=Migräne vs. Unklassifizierte KS; AxD=Migräne vs. keine Kopfschmerzen; BxC=TTH vs. Unklassifizierte KS; BxD=TTH vs. Keine Kopfschmerzen; CxD=Unklassifizierte vs. Keine Kopfschmerzen						

#### 4.4 Analyse der Analgetika-Medikation

Neben den Vergleichen der Kopfschmerzsubtypen untereinander haben wir analysiert, in welchen Parametern sich die MS-Patienten mit Kopfschmerzen, die ihre Schmerzen mit Analgetika therapieren, zu denen ohne Analgetika-Medikation unterscheiden.

Signifikant unterschiedlich waren dabei das Alter, der Grad der MS-Behinderung, operationalisiert durch den EDSS-Wert, die körperliche Funktionsfähigkeit und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Die MS-Patienten mit Kopfschmerzen und keiner Kopfschmerzmedikation waren dabei signifikant älter (44,4 Jahre vs 39,7 Jahre;  $p=0,008$ ; Tab. 14) und stärker durch die MS beeinträchtigt, ausgedrückt durch den EDSS (3,5 vs 2,8;  $p=0,028$ ; Tab. 14).

Die Analyse der Parameter zur Lebensqualität ergab signifikante Unterschiede zwischen

#### 4 Ergebnisse

den Gruppen. Signifikant unterschiedlich waren dabei die körperliche Funktionsfähigkeit und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, wobei die MS-Patienten mit einer analgetischen Medikation in der körperlichen Funktionsfähigkeit signifikant ( $p=0,036$ ) weniger eingeschränkt waren als die MS-Patienten ohne Analgetika-Medikation. Demgegenüber nahmen sie ihre allgemeine Gesundheit signifikant schlechter ( $p=0,012$ ) als die MS-Patienten ohne Analgetika-Medikation wahr. Details zeigen die Tabellen 14 und 15. Desweiteren haben wir die Kopfschmerzsubtypen auf dieselbe Fragestellung, nämlich ob es signifikante Unterschiede zwischen den MS-Patienten mit Analgetika-Medikation im Vergleich zu denen ohne eine solche gibt, untersucht.

Die Analyse der MS-Patienten mit Migräne ergab signifikante Unterschiede in den Parametern zur Lebensqualität. Dabei nahmen die Migränepatienten mit einer Analgetika-Medikation ihre allgemeine Gesundheit signifikant schlechter wahr als die Migränepatienten ohne Medikation (48,9 vs. 67,0;  $p=0,004$ ; Tab. 18). In ihrer emotionalen Rollenfunktion waren sie hingegen signifikant besser (100 vs. 83,3;  $p=0,001$ ; Tab. 18).

Die MS-Patienten mit einem Kopfschmerz vom Spannungstyp und Analgetika-Medikation unterschieden sich signifikant zu den Patienten ohne Medikation im Hinblick auf den Grad der Behinderung, operationalisiert durch den EDSS, wobei die MS-Patienten mit einem Kopfschmerz vom Spannungstyp, der analgetisch therapiert wurde, wesentlich weniger stark durch die MS beeinträchtigt waren als diejenigen Patienten ohne eine Analgetika-Medikation (2,7 vs. 3,9;  $p=0,004$ ; Tab. 16 und 17). Zudem waren die MS-Patienten mit TTH und Analgetika-Medikation signifikant weniger depressiv, operationalisiert durch den BDI-Wert (5,5 vs 11,1;  $p=0,043$ ; Tab. 16).

Die MS-Patienten mit unklassifizierten Kopfschmerzen und einer Analgetika-Medikation waren signifikant jünger (38,8 Jahre vs. 48,3 Jahre;  $p=0,038$ ; Tab. 16) als diejenigen ohne Medikation. Zudem unterschieden sich sowohl die körperliche Rollenfunktion, die allgemeine Gesundheitswahrnehmung und die Vitalität signifikant zwischen den Gruppen. Dabei gaben die unklassifizierten Kopfschmerzpatienten ohne Analgetika-Medikation in der körperlichen Rollenfunktion signifikant bessere Werte an (75 vs. 52,2;  $p=0,025$ ; Tab. 18 und 19). Auch die allgemeine Gesundheitswahrnehmung war signifikant besser (53,2 vs. 45,5;  $p=0,031$ ; Tab. 18 und 19). Demgegenüber war die Vitalität signifikant herabgesetzt (41,9 vs. 47,2;  $p=0,049$ ; Tab. 18 und 19).

#### 4 Ergebnisse

Tab. 14: Vergleich der soziodemographischen und neurologischen Parameter bei KS-Patienten mit und ohne Analgetika-Medikation

	Pat. mit Medikation		Pat. ohne Medikation		p-Wert
<b>Anzahl</b>	71		27		
<b>Alter: Jahre (SD)</b>	39,7	(11,6)	44,4	(15,5)	<b>0,008</b>
<b>Geschlecht: n(%)</b>					0,403
- Weiblich	58	(81,7)	20	(74,1)	
- Männlich	13	(18,3)	7	(25,9)	
<b>MS-Dauer: Jahre (SD)</b>	10,5	(8,1)	13,2	(9,8)	0,191
<b>Verlaufsform: n(%)</b>					0,459
- RRMS	44	(62,0)	12	(44,4)	
- SCP	20	(28,2)	9	(33,3)	
- PPMS	6	(8,5)	5	(18,5)	
- CIS	1	(1,4)	1	(3,7)	
<b>Medikation der MS: n(%)</b>					0,5
- Basistherapeutika					
- <i>Beta-Interferone</i>	14	(19,7)	4	(14,8)	
- <i>Glatirameracetat</i>	5	(7,0)	2	(7,4)	
- Reservertherapeutika					
- <i>IVIG</i>	15	(21,1)	3	(11,1)	
- Eskalationstherapeutika					
- <i>Mitoxantron</i>	9	(12,7)	4	(14,8)	
- <i>Monoklonale Antikörper</i>	8	(11,3)	1	(3,7)	
- Sonstige					
- <i>zykl. Kortikosteroide</i>	17	(23,9)	10	(37,0)	
- Keine Medikation	3	(4,2)	3	(11,1)	
<b>BDI-Wert (SD)</b>	6,1	(4,4)	8,0	(6,1)	0,933
<b>EDSS (SD)</b>	2,8	(2,0)	3,5	(2,6)	<b>0,028</b>

**Erläuterungen:** KS=Kopfschmerzen; MS=Multiple Sklerose; EDSS=Expanded Disability State Score; BDI=Beck Depressionsinventar; RRMS=Relapsing/Remitting MS; SCP=Sekundär chronisch progrediente MS; PPMS=Primär chronisch progrediente MS; CIS=Klinisch isoliertes Syndrom

#### 4 Ergebnisse

Tab. 15: Vergleich der Parameter zur Lebensqualität bei KS-Patienten mit und ohne Analgetika-Medikation

SF-36 Parameter	Pat. mit Medikation (SD)	Pat. ohne Medikation (SD)	p-Wert
<b>Anzahl</b>	71	27	
<b>Körperliche Funktionsfähigkeit</b>	66,1 (28,5)	48,9 (37,2)	<b>0,036</b>
<b>Körperliche Rollenfunktion</b>	59,2 (45,8)	71,3 (42,6)	0,057
<b>Körperliche Schmerzen</b>	65,6 (28,4)	71,1 (26,7)	0,603
<b>Allgemeine Gesundheits- wahrnehmung</b>	46,8 (16,9)	52,9 (23,5)	<b>0,012</b>
<b>Vitalität</b>	50,3 (19,0)	44,8 (18,1)	0,414
<b>Soziale Funktionsfähigkeit</b>	85,7 (19,7)	84,3 (22,4)	0,463
<b>Emotionale Rollenfunktion</b>	87,8 (32,0)	84,0 (31,2)	0,590
<b>Psychisches Wohlbefinden</b>	70,5 (17,0)	65,3 (15,7)	0,500
<b>Erläuterungen:</b>	SD=Standardabweichung; KS=Kopfschmerzen; Pat.=Patienten;		

Tab. 16: Vergleich der soziodemographischen und neurologischen Parameter bei KS-Patienten mit und ohne Analgetika-Medikation, aufgeschlüsselt nach Kopfschmerzsubtypen

	Migräne (A)			TTH (B)			UKS (C)					
	AM	KAM		AM	KAM		AM	KAM				
	10	6	15	8	8	46	13					
<b>Anzahl</b>	38,1	(8,1)	34,8	(12,0)	43,4	(13,8)	45,4	(16,5)	38,8	(11,5)	48,3	(15,5)
<b>Alter: Jahre (SD)</b>	6	(60,0)	5	(83,3)	13	(86,7)	6	(75,0)	39	(84,8)	9	(69,2)
- Weiblich	4	(40,0)	1	(16,7)	2	(13,3)	2	(25,0)	7	(15,2)	4	(30,8)
<b>MS-Dauer: Jahre (SD)</b>	11,1	(8,7)	7,7	(4,3)	10,7	(10,1)	13,0	(8,8)	10,2	(7,4)	15,9	(11,3)
<b>Verlaufsform: n(%)</b>												
- RRMS	8	(80,0)	5	(83,3)	9	(60,0)	3	(37,5)	27	(57,8)	4	(30,8)
- SCP	1	(10,0)	1	(16,7)	4	(26,7)	2	(25,0)	15	(32,6)	6	(46,2)
- PPMS	1	(10,0)			2	(13,3)	3	(37,5)	3	(6,5)	2	(15,4)
- CIS									1	(2,2)	1	(7,7)
<b>Medikation der MS: n(%)</b>												
- Basistherapie	3	(30,0)	2	(33,3)	2	(13,3)	2	(25,0)	9	(19,6)	1	(7,7)
- <i>Beta-Interferone</i>					2	(13,3)	1	(12,5)	3	(6,5)		
- <i>Glatirameracetat</i>												
- Reservetherapeutika	3	(30,0)	2	(33,3)	1	(6,7)			11	(23,9)	1	(7,7)
- <i>IVIG</i>												
- Eskalationstherapie					4	(26,7)	1	(12,5)	5	(10,9)	3	(23,1)
- <i>Mitoxantron</i>					2	(13,3)			5	(10,9)		
- <i>Monoklonale Antikörper</i>	1	(10,0)	1	(16,7)								
- Sonstige												
- <i>zykl. Kortikosteroide</i>	3	(30,0)	1	(16,7)	3	(20,0)	2	(25,0)	11	(23,9)	7	(53,8)
- Keine Medikation					1	(6,7)	2	(25,0)	2	(4,3)	1	(7,7)
<b>BDI-Wert (SD)</b>	3,2	(2,7)	6,0	(3,6)	5,5	(3,1)	11,1	(9,7)	7,0	(4,8)	7,1	(3,4)
<b>EDSS (SD)</b>	2,2	(1,5)	2,2	(2,0)	2,7	(1,7)	3,9	(3,5)	3,0	(2,2)	4,0	(2,3)

**Erläuterungen:** AM=Analgetika-Medikation; KAM=Keine Analgetika-Medikation; TTH=Kopfschmerz vom Spannungstyp; UKS=Unklassifizierte Kopfschmerzen; SD=Standardabweichung; MS=Multiple Sklerose; EDSS=Expanded Disability State Score; BDI=Beck Depression Inventory; RRMS=Relapsing/Remitting MS; SCP=Sekundär chronisch progrediente MS; PPMS=Primär chronisch progrediente MS; CIS=Klinisch isoliertes Syndrom



#### 4 Ergebnisse

Tab. 17: Vergleich der soziodemographischen und neurologischen Parameter auf signifikante Unterschiede zwischen Kopfschmerzpatienten mit und ohne Kopfschmerzmedikation

	AxA*	BxB*	CxC*
<b>Alter</b>	0,299	0,708	<b>0,038</b>
<b>Geschlecht</b>	0,330	0,482	0,204
<b>MS-Dauer</b>	0,153	0,911	0,083
<b>Verlaufsform der MS</b>	0,691	0,516	0,374
<b>Medikation der MS</b>	0,935	0,691	0,142
<b>BDI-Wert</b>	0,432	<b>0,043</b>	0,142
<b>EDSS</b>	0,945	<b>0,004</b>	0,753

**Erläuterungen:** AxA\*=Migräne mit Medikation vs. ohne Medikation; BxB\*=Kopfschmerzen vom Spannungstyp mit Medikation vs. ohne Medikation; CxC\*=Unklassifizierte Kopfschmerzen mit Medikation vs. ohne Medikation; MS=Multiple Sklerose; EDSS=Expanded Disability State Score; BDI=Beck Depressionsinventar

	Migräne (SD)			TTH (SD)			UKS (SD)		
	KM	KKM	KM	KKM	KM	KKM	KM	KKM	KM
<b>Anzahl</b>	10	6	15	8	46	13			
<b>Körperliche Funktionsfähigkeit</b>	72,5 (23,1)	73,3 (27,9)	68,8 (27,0)	37,5 (40,0)	63,9 (30,2)	44,6 (36,6)			
<b>Körperliche Rollenfunktion</b>	72,5 (44,8)	83,3 (30,3)	71,7 (37,6)	56,3 (49,6)	52,2 (47,7)	75,0 (43,3)			
<b>Körperliche Schmerzen</b>	75,4 (26,8)	83,2 (20,3)	58,0 (25,8)	68,1 (29,9)	66,0 (29,3)	67,5 (27,7)			
<b>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</b>	48,9 (5,8)	67,0 (23,5)	49,7 (17,9)	41,9 (16,0)	45,5 (18,2)	53,2 (25,1)			
<b>Vitalität</b>	56,6 (13,1)	45,8 (23,5)	55,7 (18,3)	48,8 (21,7)	47,2 (19,9)	41,9 (13,6)			
<b>Soziale Funktionsfähigkeit</b>	95,0 (10,5)	89,6 (25,5)	89,2 (20,0)	81,3 (18,9)	82,6 (20,7)	83,7 (24,1)			
<b>Emotionale Rollenfunktion</b>	100,0 (0,0)	83,3 (27,9)	86,7 (35,2)	91,7 (15,4)	85,5 (34,2)	79,5 (39,8)			
<b>Psychisches Wohlbefinden</b>	78,8 (11,5)	67,3 (14,4)	75,5 (16,8)	64,5 (20,9)	67,1 (17,3)	64,9 (13,7)			

**Erläuterungen:** KM=Kopfschmerzmedikation; KKM=Keine Kopfschmerzmedikation; SD=Standardabweichung; TTH=Kopfschmerz vom Spannungstyp; UKS=Unklassifizierte Kopfschmerzen

#### 4 Ergebnisse

Tab. 19: Vergleich der Parameter zur Lebensqualität auf signifikante Unterschiede zwischen Kopfschmerzpatienten mit und ohne Kopfschmerzmedikation

	AxA*	BxB*	CxC*
Körperliche Funktionsfähigkeit	0,447	0,125	0,444
Körperliche Rollenfunktion	0,113	0,137	<b>0,025</b>
Körperliche Schmerzen	0,253	0,721	0,908
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	<b>0,004</b>	0,906	<b>0,031</b>
Vitalität	0,084	0,919	<b>0,049</b>
Soziale Funktionsfähigkeit	0,133	0,824	0,684
Emotionale Rollenfunktion	<b>0,001</b>	0,273	0,312
Psychisches Wohlbefinden	0,488	0,791	0,246

**Erläuterungen:** AxA\*=Migräne mit Medikation vs. ohne Medikation; BxB\*=Kopfschmerzen vom Spannungstyp mit Medikation vs. ohne Medikation; CxC\*=Unklassifizierte Kopfschmerzen mit Medikation vs. ohne Medikation; MS=Multiple Sklerose; EDSS=Expanded Disability State Score; BDI=Beck Depressionsinventar;

#### 4.5 Einflussfaktoren der verschiedenen Kopfschmerzsubtypen

Im Anschluss an die Gegenüberstellungen und die nähere Charakterisierung der einzelnen Kopfschmerzarten haben wir nach Einflussfaktoren gesucht, die das Auftreten von Kopfschmerzen generell und dann das Auftreten der genauen Arten der Kopfschmerzen begünstigen. Dabei verwendeten wir die binär logistische Regressionsanalyse, die Modelle mit signifikanten Einflussparametern erstellen kann. Es wurden alle verwendeten Parameter als mögliche Einflussfaktoren angesehen. Die Ergebnisse der Einflussfaktoranalysen zeigen die Tabellen 20 bis 23.

##### 4.5.1 Einflussfaktoren für das generelle Auftreten von Kopfschmerzen

Die Analyse der Einflussfaktoren für das generelle Auftreten von Kopfschmerzen ergab, dass ein jüngeres Alter ( $p=0,001$ ), ein weibliches Geschlecht ( $p=0,001$ ) und vermehrte körperliche Schmerzen - operationalisiert durch den SF-36 – die Wahrscheinlichkeit, überhaupt an Kopfschmerzen zu erkranken, signifikant erhöhen. Keinen signifikanten Einfluss konnten wir bei z. B. dem EDSS-Wert, der Verlaufsform oder der Medikation der MS finden. Die gefundene Gleichung ergibt sich zu:

$$z = 3,644 - 0,046 \times \text{Alter} + 0,92 \times \text{Geschlecht} - 0,027 \times \text{Körperliche Schmerzen}$$

Das Geschlecht ist dabei entweder 0 (Männlich) oder 1 (Weiblich). Die Ergebnisse fasst Tab. 20 zusammen.

Faktor	Regressionskoeffizient	p-Wert
Alter	-0,046	0,001
Geschlecht	0,920	0,013
Körperliche Schmerzen	-0,027	0,001
Konstante	3,644	

##### 4.5.2 Einflussfaktoren der Migräne

Für das zusätzliche Auftreten einer Migräne bei MS-Patienten konnten wir den Grad der Behinderung durch die MS, operationalisiert durch den EDSS, als signifikanten Ein-

## 4 Ergebnisse

flussparameter ( $p=0,018$ ) ausmachen. Dabei ist das Verhältnis reziprok: Je niedriger der EDSS, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Migräneerkrankung. Die Tabelle 21 zeigt unsere gefundenen Einflussfaktoren für das Auftreten einer Migräne.

Die gefundene Gleichung lautet:

$$z = -1,343 - 0,349 \times EDSS$$

Tab. 21: Einflussfaktoren für das Auftreten von Migräne		
Faktor	Regressionskoeffizient	p-Wert
EDSS	-0,330	0,018
Konstante	-1,343	

**Erläuterungen:** EDSS=Expanded Disability State Score

### 4.5.3 Einflussfaktoren der Kopfschmerzen vom Spannungstyp

Als Einflussfaktor für das Auftreten von Kopfschmerzen vom Spannungstyp konnten wir den Parameter der körperlichen Schmerzen im SF-36 ausmachen. Dieser ist signifikant ( $p=0,022$ ), körperliche Schmerzen bei MS-Patienten sprechen dabei für das zusätzliche Auftreten eines Kopfschmerzes vom Spannungstyp. Keinen signifikanten Einfluss hatten z. B. der EDSS-Wert, die Verlaufsform oder die Medikation. Einflussfaktoren für das Auftreten von Spannungskopfschmerzen zeigt die Tab. 22. Die gefundene Gleichung lautet:

$$z = -0,69 - 0,018 \times \text{Körperliche Schmerzen}$$

Tab. 22: Einflussfaktoren für das Auftreten von Kopfschmerzen vom Spannungstyp		
Faktor	Regressionskoeffizient	p-Wert
Körperliche Schmerzen	-0,018	0,022
Konstante	-0,690	

### 4.5.4 Einflussfaktoren der unklassifizierten Kopfschmerzen

Die Analyse zur Findung von Einflussfaktoren für das Auftreten von bis dato nicht klassifizierten Kopfschmerzen ergab einen signifikanten Zusammenhang mit einem weiblichen Geschlecht ( $p=0,015$ ) und mit körperlichen Schmerzen – ausgedrückt durch den

#### 4 Ergebnisse

SF-36 ( $p=0,01$ ). Beide Parameter erhöhten dabei die Wahrscheinlichkeit, als MS-Patient zudem an unklassifizierten Kopfschmerzen zu erkranken. Keinen signifikanten Einfluss hatten z. B. der EDSS-Wert, die Verlaufsform, das Alter oder die Medikation der MS. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse zur Findung von Einflussfaktoren unklassifizierter Kopfschmerzen zeigt Tab. 23. Die Gleichung lautet:

$$z = -0,308 + 0,983 \times \text{Geschlecht} - 0,015 \times \text{Körperliche Schmerzen}$$

Tab. 23: Einflussfaktoren für das Auftreten von unklassifizierten Kopfschmerzen nach Regressionsanalyse

<b>Faktor</b>	<b>Regressionskoeffizient</b>	<b>p-Wert</b>
Geschlecht	1,008	0,015
Körperliche Schmerzen	-0,016	0,010
Konstante	-0,332	

### 4.6 Charakteristika der unklassifizierten Kopfschmerzen

Nach den Gruppenvergleichen haben wir die große Gruppe der bis dato unklassifizierten Kopfschmerzen analysiert. Die dabei gefundenen Charakteristika lassen sich klinisch-phänomenologisch nach zeitlichen, qualitativen und topographischen Gesichtspunkten beschreiben. Zudem konnten wir verschiedene Begleitsymptome eruieren.

Der Kopfschmerz dauerte zu 13,6% weniger als 1 Stunde, zu 39% 1-3 Stunden und zu 44,1% zwischen 4 bis 72 Stunden. In zwei Fällen (3,4%) dauerten die Kopfschmerzen sogar länger als 72 Stunden an.

Die unklassifizierten Kopfschmerzen lassen sich einteilen in anfallsartig (76,3%), rein stetig (22%) und sowohl anfallsartig als auch stetig (1,7%).

Uneinheitlich stellte sich die Schmerzqualität dar mit einer leichten Präferenz für pulsierend-pochende Schmerzen (39%).

Die Schmerzen waren in mehr als der Hälfte der Fälle (57,6%) auf beiden Kopfseiten vorhanden. In 33,9% der Patienten blieben sie auf eine Hemisphäre beschränkt, wechselten jedoch in 25,4% der Fälle zwischen und in 8,5% sogar während eines Anfalls.

Die Mehrzahl der Kopfschmerzen zeigte sich in der temporalen Region (47,5%), danach folgten eine zentrale (Schädelmitte; 35,6%) und eine okzipitale (32,2%) Lokalisation. In nur 17% der Patienten stellten sie sich als orbitale Schmerzen dar.

Eine Analyse der neurologischen Begleiterscheinungen ergab sowohl 13,6% an sternförmigen Flimmererscheinungen als auch an Taubheitsgefühlen. Sprachstörungen fanden wir in 5,1% der Patienten und Lähmungserscheinungen sogar nur in 3,4%. Unter den somatischen Beschwerden dominierte eine Überempfindlichkeit vor Geräuschen (47,5%) sowie vor Licht (42,4%). Darüber hinaus waren Übelkeit (30,5%), Schwindel (25,4%) und kalte Hände oder Füße (28,8%) häufige Begleiterscheinungen der Patienten mit unklassifizierten Kopfschmerzen.

Eine Zusammenfassung der Charakteristika zeigen die Tabellen 24-25.

Tab. 24: Charakteristika der Phänomenologie der unklassifizierten Kopfschmerzen

	Patienten: n(%)	
<b>Anzahl</b>	59	
<b>Dauer</b>		
- weniger als 1 Stunde	8	(13,6)
- zwischen 1-3 Stunden	23	(39,0)
- zwischen 4-72 Stunden	26	(44,1)
- länger als 72 Stunden	2	(3,4)
<b>Charakter</b>		
- ausschließlich anfallsartig	45	(76,3)
- ausschließlich stetig	12	(22,0)
- stetig und anfallsartig alternierend	1	(1,7)
<b>Schmerzqualität*</b>		
- hell-stechend	20	(33,9)
- pulsierend-pochend	23	(39,0)
- bohrend	18	(30,5)
- brennend	5	(8,5)
<b>Bevorzugte Lokalisation*</b>		
- überwiegend einseitig	20	(33,9)
- überwiegend beidseitig	34	(57,6)
<b>Wechsel der Lokalisation*</b>		
- abwechselnd während der Anfälle	5	(8,5)
- abwechselnd zwischen den Anfällen	15	(25,4)
<b>Lokalisation</b>		
- orbital	10	(17,0)
- zentral (=mantelkantennah)	21	(35,6)
- temporal	28	(47,5)
- frontal	19	(32,3)

**Erläuterungen:** In den Kategorien Schmerzqualität, Bevorzugte Seite, Wechsel der Lokalisation und Lokalisation konnten mehrere Antwortmöglichkeiten angegeben werden. Alle Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der unklassifizierten Kopfschmerzpatienten.



Tab. 25: Charakteristika der Begleitsymptomatik der unklassifizierten Kopfschmerzen

	Patienten: n(%)	
Anzahl	59	
<b>Begleiterscheinungen*</b>		
- sternförmige Flimmererscheinungen	8	(13,6)
- größer werdende Gesichtsfeldausfälle		
- Sprachstörungen	3	(5,1)
- Taubheitsgefühle	8	(13,6)
- Lähmungserscheinungen	2	(3,4)
<b>Begleitsymptome*</b>		
- Übelkeit	18	(30,5)
- Erbrechen	5	(8,5)
- Schwindel	15	(25,4)
- Harndrang	3	(5,1)
- Sehstörungen	8	(13,6)
- Hörstörungen	1	(1,7)
- Kribbeln in den Armen	6	(10,2)
- Kalte Hände oder Füße	17	(28,8)
- Überempfindlichkeit vor Licht	25	(42,4)
- Überempfindlichkeit vor Geräuschen	28	(47,5)

**Erläuterungen:** In den Kategorien Begleiterscheinungen und Begleitsymptome konnten mehrere Antwortmöglichkeiten angegeben werden. Alle Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Unklassifizierten Kopfschmerzpatienten.

## 5 DISKUSSION

Im nachfolgenden Kapitel möchten wir zuerst den Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen und MS im Allgemeinen diskutieren, um dann mit der Diskussion der Kopfschmerzsubtypen in Bezug auf die MS fortzufahren. Anschließend sollen die von uns gefundenen unklassifizierten Kopfschmerzen sowie mögliche immunmodulatorische Therapieeffekte der MS auf die Kopfschmerzen analysiert werden.

Beginnen möchten wir dabei mit einem Vergleich unserer MS-Population mit der generellen Population an MS erkrankter Patienten in Deutschland [Stuke et al. 2009]. Hinsichtlich der soziodemographischen (Alter, Geschlecht) und der neurologischen (EDSS, Erkrankungsdauer) Parameter haben wir keine relevanten Unterschiede festgestellt (Tab. 6), daher können wir in Bezug auf diese Parameter in unserer Untersuchung von einer unselektierten MS-Population ausgehen. Es ergab sich, dass der Anteil von RRMS-Patienten mit 47,8% im Vergleich zu 55% der deutschen MS-Population geringer war. Außerdem stellten wir einen etwas erhöhten Anteil an sekundär chronisch progredienten Verlaufsformen (37,2% im Vergleich zu 32% der deutschen MS-Population) fest. Insgesamt differiert unsere MS-Population damit nur gering im Vergleich zur deutschen MS-Population [Stuke et al. 2009].

Wir fanden in unserer Studie heraus, dass mehr als die Hälfte (55,4%) der untersuchten MS-Patienten an Kopfschmerzen leiden. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Studien von D'Amico (57,7%; [D'Amico et al. 2004]), Gee (55,6%; [Gee et al. 2005]), Nicoletti (57,4%; [Nicoletti et al. 2008]) und Putzki (56,2%; [Putzki et al. 2009]), wohingegen Yetimalar (28,5%; [Yetimalar et al. 2008]), Boneschi (35,5%; [Boneschi et al. 2008]) und Pollmann (40%; [Pöllmann et al., 2002]) deutlich niedrigere Prävalenzen finden (Tab. 4).

Kister [Kister et al. 2010] findet zwar mit 64% eine noch höhere Prävalenz von Kopfschmerzen bei der MS. In dieser Untersuchung wurden aber auch Befragungszeiträume von einem Jahr und länger zugelassen, was naturgemäß die Prävalenz zu steigern geeignet ist. Zudem ist seine Untersuchung an einer Spezialklinik für MS-Patienten in New York lokalisiert, sodass davon auszugehen ist, dass diese Patienten eine besonde-

## 5 Diskussion

re oder besonders schwere Symptomatik einer MS-Erkrankung aufwiesen. Vor diesem Hintergrund lässt sich daher das Ergebnis dieser Studie nicht ohne Weiteres auf andere Anwendungsfälle übertragen. Insgesamt reicht die Spannbreite von Kopfschmerzen bei MS-Patienten in der Literatur damit von 5,4% [Clifford und Trotter 1984] bis zu 64% [Kister et al. 2010] (Tab. 4).

Für die Kopfschmerzsymptomatik bei der MS stellt die Tatsache, dass die Prävalenzen in der Normalbevölkerung durchaus von verschiedenen Faktoren abhängig sein können (siehe Kap. 1.2.1 auf Seite 16), auch eine Herausforderung für unsere Studie dar.

Diese große Differenz zwischen den Prävalenzen der Kopfschmerzen ist daher möglicherweise auf verschiedene Gründe zurückzuführen:

- Naturgemäß differieren der Umfang der Studien und die damit einhergehenden Prävalenzen von Kopfschmerzen (und deren Subtypen). So reicht der Kreis der Untersuchten in der Literatur von 21 MS-Patienten [Yetimalar et al. 2008] bis 1420 MS-Patienten [Abb und Schaltenbrand 1956], Tab. 4. Dies lässt die Vermutung zu, dass gerade kleinere und mittlere Studien so seltene Kopfschmerzen wie die Trigeminusneuralgie und den Clusterkopfschmerz eventuell nicht untersuchen konnten.
- Ein weiterer Grund für die Unterschiedlichkeit der Ergebnisse könnte darin liegen, dass verschiedene Kopfschmerzdefinitionen zugrunde lagen. Die neueren Kopfschmerzstudien bedienen sich überwiegend der IHS-Klassifikation, diese wurden jedoch erst 1988 in einer ersten Fassung vorgestellt [IHS 1988] und 2004 überarbeitet [IHS 2004], sodass frühere Studien z. T. eigene oder gar keine geeigneten Definitionen der Kopfschmerzen zugrunde legten. Dies hat für die anschließende Bewertung unmittelbare Konsequenzen, da unterschiedliche Definitionen unterschiedliche Zuordnungen von Kopfschmerzen zu den Klassen zur Folge haben können, es daher im Endeffekt an einer Vergleichbarkeit und einer einheitlichen Grundlage der Studien fehlt. Bei der Bewertung neuerer Studien ist zudem zu beachten, welche Version der IHS-Kriterien als Grundlage dient. So legen Nicoletti [Nicoletti et al. 2008], Gee [Gee et al. 2005] und D'Amico [D'Amico et al. 2004] die Kopfschmerzkriterien aus dem Jahr 1988 zugrunde, während bei Boneschi [Boneschi et al. 2008], Villani [Villani et al. 2008] und auch bei uns die Kriterien aus dem Jahr 2004 als Grundlage dienen, weil es sich dabei um die zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuellsten Kriterien handelte.

## 5 Diskussion

- Wie eingangs bereits angedeutet, sind unterschiedliche Prävalenzen gebräuchlich, darunter die Lebenszeit, die Ein-Jahresprävalenz, die 6-Monats-Prävalenz sowie die 4-Wochenprävalenz. Naturgemäß steigen die Werte mit einer längeren Dauer an. So benutzen z. B. Putzki [Putzki et al. 2009] und Kister [Kister et al. 2010] eine 1-Jahresprävalenz, Nicoletti [Nicoletti et al. 2008] eine Punktprävalenz und D’Amico [D’Amico et al. 2004] eine Lebenszeitprävalenz, während die Prävalenz der Kopfschmerzen bei Gee und Kollegen [Gee et al. 2005] unklar bleibt. Wir haben unserer Studie eine 4-Wochen-Prävalenz zugrunde gelegt und würden mit einer 3- oder 6-Monatsprävalenz vermutlich höhere Kopfschmerzhäufigkeiten erhalten. Bei einem kürzeren Betrachtungszeitraum könnten so eventuell MS-Patienten mit einem zusätzlichen Kopfschmerz von der Studie nicht erfasst worden sein.
- Ein wesentlicher Unterschied ist hinsichtlich des Studiendesigns gegeben. Bei retrospektiven Studien, also solchen, die z. B. nach Kopfschmerzen in der Vergangenheit gefragt haben, stellt nämlich der „recall bias“ (engl. Erinnerungsverzerrung) ein erhebliches Problem dar. Im Einzelfall ist das genaue Erinnern eines Kopfschmerzes vor einem halben Jahr nur noch bedingt möglich. Auch die Befragung einer größeren Anzahl untersuchter Patienten kann dieses Defizit nicht ausgleichen. Bei einer prospektiven Studie, also einer Studie, deren Fragestellung im untersuchten Zeitraum beantwortet werden soll, kann dagegen mit einem genaueren Erfassen von Kopfschmerzen gerechnet werden, da die ansonsten mit Zeitablauf einhergehende Erinnerungsverzerrung ausgeschaltet wird. Einen prospektiven Ansatz verfolgten z. B. Villani [Villani et al. 2008] und D’Amico [D’Amico et al. 2004], einen retrospektiven z. B. Vacca [Vacca et al. 2007].
- Ein weiterer Aspekt stellt die Art der Erfassung der Kopfschmerzen dar. Diese unterscheidet sich deutlich zwischen den untersuchten Studien. So sind Telefonbefragungen [Nicoletti et al. 2008], durch die MS-Patienten eigenhändig ausgefüllte Fragebögen während des Krankenhausaufenthaltes [Kister et al. 2010] und in der häuslichen Umgebung [Putzki et al. 2009] sowie direkte Patientengespräche ([Boneschi et al. 2008]; diese Studie) Grundlage der Studien geworden.
- Wie eingangs bereits erwähnt, verändert sich gerade die Prävalenz des Kopfschmerzes vom Spannungstyp besonders sensibel bei Telefonbefragungen. Diese lieferten eher niedrigere Prävalenzen, während ein direktes Patienteninterview höhere Werte begünstigte [Manzoni und Torelli 2008].

## 5 Diskussion

Trotz dieser methodischen Schwierigkeiten fällt auf, dass die Prävalenzen von Kopfschmerzen bei MS-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung im Durchschnitt deutlich höher liegen.

Dabei differiert die Prävalenz der Kopfschmerzen in der Normalbevölkerung abhängig von der geographischen Lage [Pfaffenrath et al. 2009], so dass wir im Sinne einer besseren Vergleichbarkeit die SHIP-Studie (Study of Health in Pommerania; [John et al. 2001]), deren untersuchte Patienten vorwiegend aus dem norddeutschen Raum stammten, untersucht haben. Diese liegt unserer Studie daher geographisch am nächsten. John und Kollegen fanden dabei eine Prävalenz von 45,5% der Normalbevölkerung, die an Kopfschmerzen leiden. Von unseren MS-Patienten gaben 55,4% an, neben der MS zusätzlich an Kopfschmerzen zu leiden. Unsere Hypothese, dass die Prävalenz von Kopfschmerzen bei einer MS höher ist, als in der Allgemeinbevölkerung (H1), wird dadurch bestätigt.

Nun stellt sich die Frage, wieso Kopfschmerzen bei der MS häufiger als in der Normalbevölkerung auftreten. Wir haben in unserer Studie herausgearbeitet, dass als wichtige Einflussfaktoren für das Auftreten von Kopfschmerzen bei der MS allgemein (und damit der gefundenen Prävalenz) das Alter, das Geschlecht, die Verlaufsform der MS, die Medikation der MS und der EDSS-Wert gelten können. Zudem waren drei Parameter des SF-36 (Körperliche und Soziale Funktionsfähigkeit sowie Körperliche Schmerzen) signifikant unterschiedlich. Diese verschiedenen Aspekte sollen im Anschluss diskutiert werden.

Es ist seit längerem bekannt, dass Autoimmunkrankheiten im Allgemeinen Frauen häufiger als Männer betreffen. Dazu zählt auch die MS [Duquette et al. 1992].

Auch wir fanden in unserer Studie heraus, dass das generelle Auftreten von Kopfschmerzen gerade beim weiblichem Geschlecht signifikant erhöht ist (siehe Tab. 8 und 20). Zudem erhöhen ein jüngeres Alter und körperliche Schmerzen das Risiko, als MS-Patient zusätzlich an Kopfschmerzen zu erkranken (SF-36) (Tab. 6, 20). Unsere Hypothesen, dass es sowohl begünstigende als auch protektive Einflussfaktoren für das Auftreten von Kopfschmerzen bei der MS gibt, die Hypothesen H3 und H4, können damit angenommen werden. Auch die Hypothesen, dass eine höhere Prävalenz von Kopfschmerzen bei geringerem Alter (H2.1) und weiblichem Geschlecht besteht (H2.2), können angenommen werden.

Die MS-Patienten mit Kopfschmerzen zeigten signifikant niedrigere EDSS-Werte (Tab. 6 auf Seite 34) und unterschiedliche klinische Verlaufsformen der MS im Vergleich zu Nichtkopfschmerzpatienten. Dabei litten die MS-Patienten mit Kopfschmerzen signifi-

## 5 Diskussion

kant häufiger an einem klinisch isolierten Syndrom (CIS) und einer primär schubförmigen MS (RRMS).

Im Gegensatz dazu war bei denjenigen Patienten, die keine Kopfschmerzsymptomatik aufwiesen, eine sekundär chronisch progrediente Verlaufsform der MS häufiger festzustellen als eine schubförmige MS. Unsere Hypothese, dass sich die Kopfschmerzprävalenz hinsichtlich der MS-Verlaufsform unterscheidet (H 2.3), kann damit angenommen werden.

Dazu ist anzumerken, dass initial 80% der MS-Patienten an einer schubförmigen MS (RRMS) erkranken [Gold et al. 2010] und davon ca. 50% während der nächsten zehn Jahre nach Diagnosestellung in eine sekundär chronisch progrediente Form (SCP) übergehen [Trojano et al. 2003]. Insgesamt sind nach 20-25 Jahren ca. 90% der ursprünglichen RRMS-Patienten in eine SCP konvertiert [Trojano et al. 2003; Weinshenker et al. 1989]. Vor diesem Hintergrund, unterstrichen durch die Tatsache, dass der EDSS-Wert mit dem Ausmaß der Krankheit kontinuierlich steigt [Sormani et al. 2010], spricht vieles dafür, dass der Kopfschmerz ein Symptom der anfänglichen Verlaufsgeschichte der MS ist.

Studien, die Kopfschmerzen als Anfangssymptom einer MS beschreiben, sind jedoch rar und enthalten widersprüchliche Aussagen. So sind Studien vorhanden, die Prävalenzen von 2,1% [Adams et al. 1950] bis 28,5% [Yetimalar et al. 2008] zum Ergebnis hatten.

Für die Einordnung dieser Ergebnisse ist weiterhin wichtig, dass der Studie von Adams et. al keine IHS-Klassifikationen zugrunde liegen konnten und dass Yetimalar und Kollegen nur 21 Patienten untersucht haben und diese Studie damit als nicht repräsentativ gelten darf.

Leider gehen die zitierten Studien nicht näher auf die Kopfschmerzen als Anfangssymptom einer MS ein. So wäre von Interesse, wie ein etwaiger zeitlicher oder kausaler Zusammenhang zwischen den Kopfschmerzen und der Diagnosestellung der MS in den zitierten Studien gewählt wurde. Wir haben in unserer Studie die Kopfschmerzen als Anfangssymptom einer MS nicht untersucht (s. Kap. 3.1 auf Seite 28). Aufgrund der mittleren Krankheitsdauer von 12,3 Jahren (SD 8,8; Tab. 6) bei dem Befragungszeitpunkt wäre eine Erinnerungsverzerrung (Recall Bias) zudem wahrscheinlich. Die Krankheitsdauer zwischen MS-Patienten mit und ohne Kopfschmerzen war dabei bei einseitiger Fragestellung mit  $p=0,028$  signifikant unterschiedlich und zeigte auf, dass die MS-Patienten mit Kopfschmerzen kürzer an der MS erkrankt waren. Unsere Hypothese, dass die Kopfschmerzprävalenz bei MS-Patienten von der Erkrankungsdauer abhängt (H 2.4) kann damit angenommen werden.

## 5 Diskussion

Neben den neurologischen und soziodemographischen Faktoren zeigten sich auch signifikante Unterschiede in den parallel untersuchten Parametern zur Gesundheitsqualität. Dabei ist die körperliche Funktionsfähigkeit der MS-Patienten ohne Kopfschmerzen im Vergleich zu denen mit deutlich eingeschränkter (50,6/100 vs. 61,4/100), körperliche Schmerzen treten dagegen bei dieser Patientengruppe weit weniger auf (82,9/100 vs. 67,1/100,  $p=0,0031$ ; Tab. 9). Wie eingangs bereits erwähnt, symbolisiert ein höherer Wert in der gefundenen Skala ein besseres Abschneiden. In ihrer sozialen Funktionsfähigkeit stehen die MS-Patienten ohne Kopfschmerzen dagegen besser da als die Vergleichsgruppe mit Kopfschmerzen (91,1/100 vs. 85,3/100;  $p=0,03$ ; Tab. 9). Dies ist insofern paradox, als dass wir bei einer eingeschränkten körperlichen auch eine eingeschränkte soziale Funktionsfähigkeit erwartet hätten.

Zwei mögliche Gründe können in Erwägung gezogen werden.

Entweder ist hier die Krankheitsbewältigung und Diagnoseverarbeitung (MS als chronische Krankheit) weiter vorangeschritten und die Patienten haben sich mit ihr arrangiert. Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre, dass die Kopfschmerzen als Symptom der MS im Verlaufe der Krankheitsprogression nachgelassen haben und so zu weniger Schmerzen beitrugen. Diese These wird auch durch die von uns parallel untersuchten Unterschiede zwischen den MS-Patienten mit Kopfschmerzen und einer Analgetika-Medikation zu denen ohne Medikation unterstrichen. Nimmt man an, dass nur vergleichsweise stärkere Kopfschmerzen analgetisch behandelt werden, so fällt auf, dass die MS-Patienten mit Kopfschmerzen und Analgetika-Medikation signifikant jünger sind (39,7 vs 44,4;  $p=0,008$ ; Tab. 14 auf Seite 46) und einen signifikant geringeren Grad der MS-Behinderung, operationalisiert durch den EDSS, aufweisen (2,8 vs. 3,5;  $p=0,028$ ; Tab. 14 auf Seite 46). Insgesamt unterstreichen die von uns gefundenen Werte so noch einmal den anfänglichen Charakter der Kopfschmerzen bei der MS.

Neben der allgemeinen Kopfschmerzprävalenz ist zudem die genaue Analyse der Kopfschmerzsubtypen wichtig.

So fanden wir eine Prävalenz der Migräne von 16,3% aller Kopfschmerzpatienten mit MS. Die Prävalenzen einer Migräneerkrankung gehen mit 16,3% (unsere Studie) über 71,8% [Kister et al. 2010] bis 82% [Vacca et al. 2007] weit auseinander. Yetimalar [Yetimalar et al. 2008] findet zwar einen noch höheren Wert (83,3%), mit nur 21 untersuchten Patienten (davon sechs mit Kopfschmerzen) ist die Studie aber sehr klein und wohl als nicht repräsentativ anzusehen.

## 5 Diskussion

Einen Kopfschmerz vom Spannungstyp (TTH) fanden wir bei 23,5% der Kopfschmerzpatienten. Die Prävalenzen der Kopfschmerzen vom Spannungstyp (TTH) reichen von 13,9% [Vacca et al. 2007] bis zu 55,2% [D'Amico et al. 2004]. Dort liegt die vorliegende Studie somit im mittleren Bereich. Nur ein Patient mit Clusterkopfschmerzen konnte in der Arbeitsgruppe von D'Amico [D'Amico et al. 2004] diagnostiziert werden (bei N=116 MS-Patienten, Tab. 4). In unserer Studie (N=180) ließen sich keine Patienten mit Clusterkopfschmerzen beobachten. Möglicherweise konnten wir aufgrund der geringen Prävalenz von 0,4%-0,6% in der Normalbevölkerung [Evers et al. 2007] und der schwierigen Befragungsmethodik [Manzoni und Torelli 2008] im Untersuchungszeitraum keinen MS-Patienten mit einem Clusterkopfschmerz identifizieren. Noch zu den primären Kopfschmerzen zählen die trigeminale Neuralgie (TN) und die chronischen Kopfschmerzen, diese wurden von Putzki mit 31 (6,3% der MS-Patienten; TN) [Putzki et al. 2009] sowie von Villani mit 8 (7,8% der MS-Patienten; chronische Kopfschmerzen) [Villani et al. 2008] beschrieben. In der vorliegenden Studie ließen sich weder Patienten mit einer trigeminalen Neuralgie noch mit chronischen Kopfschmerzen im Untersuchungszeitraum diagnostizieren. Mueller [Mueller et al. 2011] gibt für die TN eine Lebenszeitprävalenz von 0,3% in der Normalbevölkerung an. Die Prävalenz der Trigemineuralgie ist bei MS-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung zwar erhöht, liegt mit 1-6% aller MS-Patienten aber immer noch im unteren Prävalenzbereich [Soyka 1999; Pollmann et al. 2005; Putzki et al. 2009]. Die Studie von Putzki [Putzki et al. 2009] gehört mit einer Patientenzahl von 491 MS-Patienten zu den umfangreichsten Untersuchungen in der aktuellen Literatur. Mit einer größeren Patientenzahl oder einem längeren Prävalenzrahmen hätten in der vorliegenden Studie so eventuell ebenfalls MS-Patienten mit einer TN identifiziert werden können.

Neben den primären Kopfschmerzarten gibt es die sekundären Kopfschmerzen, die durch akute bakterielle Infektionen, akute Blutungen, Tumore oder degenerative ossäre Veränderungen hervorgerufen werden können. Sekundäre Kopfschmerzen fanden Villani [Villani et al. 2008] zu 14,9% und Nicoletti [Nicoletti et al. 2008] zu 6,9% der MS-Patienten mit Kopfschmerzen. Aufgrund unseres Studiendesigns (Kap. 3 auf Seite 28) konnten in der vorliegenden Studie keine MS-Patienten mit einem sekundären Kopfschmerz beobachtet werden. Neben den von der IHS vorgeschlagenen Arten von Kopfschmerzen fanden Vacca in 2,1% (4,1% der MS-Patienten mit Kopfschmerzen; Tab. 10; [Vacca et al. 2007]) und Nicoletti in 5,9% (10,3% der MS-Patienten mit Kopfschmerzen; Tab. 10; [Nicoletti et al. 2008]) MS-Patienten, die aufgrund der Kopfschmerzart nicht klassifizierbar waren.



## 5 Diskussion

In der vorliegenden Studie konnten mit einer Häufigkeit von 32,8% aller MS-Patienten (60,2% der Kopfschmerzpatienten) mit bis dato unklassifizierten Kopfschmerzen beobachtet werden.

Neben den schon erwähnten Gründen für eine unterschiedliche Kopfschmerzprävalenz bei MS-Patienten allgemein lässt sich die große Differenz in den Prävalenzen der Kopfschmerzsubtypen auf verschiedene Gründe zurückzuführen:

- Die Kriterien der IHS setzen z. B. für die Annahme einer Migräne eine Schmerzdauer von 4-72 Stunden voraus. Viele MS-Patienten mit Kopfschmerzen unserer Befragung dürften aber schon als medikamentös eingestellt angesehen werden. Aufgrund der Historie ihrer Erkrankung kennen sie daher bereits die Symptomatik sich anbahnender Schmerzen. Eventuell intervenieren sie daher vorzeitig medikamentös und erreichen somit nicht den geforderten Wert von 4-72 Stunden.
- Zu den zum Teil erheblichen Unterschieden in der Subklassifizierung der Kopfschmerzen mussten wir feststellen, dass zwar alle neueren Studien die IHS-Kriterien von 2004 zugrunde legten, trotzdem aber zum Teil verschiedene Patiententypen mit in die Gruppen aufnahmen. So finden sich in der Gruppe der Migränepatienten von Putzki und Kollegen [Putzki et al. 2009] auch solche mit einer nur wahrscheinlichen Migräne sowie solche mit einer Kombination von Migräne und Kopfschmerzen vom Spannungstyp. Wiederum eine Kombination aus Migräne und Spannungskopfschmerzen findet sich in dieser Studie auch bei den Spannungskopfschmerzen wieder, so dass ein genauer Vergleich im Nachhinein kaum möglich ist.

Im Anschluss soll auf die Einflussfaktoren für das Auftreten der spezifischen Kopfschmerzsubtypen bei der MS eingegangen werden. Beginnen möchten wir dabei mit der Migräne. Wir haben als Einflussfaktor für das Auftreten einer Migräne den Grad der Behinderung durch die MS – operationalisiert durch den EDSS – gefunden. Dabei zeigt ein höherer EDSS (also ein höherer Grad der MS-bedingten Behinderung) ein niedrigeres Risiko auf, als MS-Patient zusätzlich an der Migräne zu erkranken.

Zudem fanden wir, dass das Risiko, als MS-Patient, an Migräne zu erkranken mit einer Prävalenz von 8,8% aller untersuchten MS-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung nur unwesentlich erhöht ist. Die zum Vergleich vorliegende SHIP-Studie gibt zwar eine Prävalenz von 4,3% an [John et al. 2001], im Vergleich zu anderen Kopfschmerzstudien (Lampl: 10,2% Migräne [Lampl et al. 2003]; Lipton: 11,7% Migräne [Lipton et al. 2007]; Stewart: 23,3% [Stewart et al. 1992]) ist diese dennoch sehr niedrig. In diesem Zusammenhang könnte hier eine Rolle spielen, dass das Alter mit 25-88 Jahren der im Rahmen

## 5 Diskussion

der SHIP-Studie untersuchten Patienten im Durchschnitt verhältnismäßig hoch war. Auch in diesem Zusammenhang wird sich die von uns zugrundegelegte 4-Wochenprävalenz insofern auswirken, dass damit tendenziell niedrigere Werte zu erwarten waren, wohingegen den Studien von Lampl et al., Lipton et al. und Stewart et al. eine 1-Jahres-Prävalenz zugrunde lag. Unser Ergebnis, dass die Migräneprävalenz bei MS-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung nicht erhöht ist, deckt sich mit der Studie von Frese [Frese et al. 2001], widerspricht jedoch z. B. den Resultaten von Kister [Kister et al. 2010] und Vacca [Vacca et al. 2007], deren Ergebnis eine höhere Prävalenz beinhaltete.

Entgegen der Ergebnisse von Putzki [Putzki et al. 2009], Nicoletti [Nicoletti et al. 2008] und Kister [Kister et al. 2010] fanden wir kein erhöhtes Risiko für Frauen mit MS ebenfalls an Migräne zu erkranken. Unsere Studie ergab vielmehr, dass mehr als die Hälfte, nämlich 68,8% der MS-Patienten mit Migräne männlichen Geschlechts waren. Dieses Ergebnis kann durch unsere verhältnismäßig kleine Gruppe von 16 MS-Patienten mit Migräne erklärt werden.

Im Einklang mit den in der Literatur gefundenen Kopfschmerzstudien bei MS-Patienten (Tab. 4 und 5) stellte sich die MS-Verlaufsform unter den Migränepatienten dar. So fanden wir, dass 81,3% der Migränepatienten an einer RRMS leiden. Die Verlaufsform unterschied sich signifikant zu den verglichenen MS-Patienten ohne Kopfschmerzen (Tab. 10 und 11).

Für den Kopfschmerz vom Spannungstyp fanden wir heraus, dass vermehrte körperliche Schmerzen – operationalisiert durch den SF-36 – die Wahrscheinlichkeit signifikant erhöhen, als MS-Patient zudem an diesem Kopfschmerztyp zu erkranken (Tab. 22). Die Geschlechterverteilung stellte sich konträr zu der der MS-Patienten mit Migräne dar. So fanden wir heraus, dass mehr als Dreiviertel der TTH-Patienten weiblichen Geschlechts war (Tab. 10). Die Rate an MS-Patienten mit spannungsförmigen Kopfschmerzen war gegenüber der Normalbevölkerung nicht erhöht (SHIP: 15,8%; unsere Studie: 12,7%). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Beobachtungen von Vacca [Vacca et al. 2007] und Villani [Villani et al. 2008], die mit 7,1% resp. 8,8% aller MS-Patienten sogar noch niedrigere Werte als wir ermittelten. Die Studien von Kister [Kister et al. 2010] und Putzki [Putzki et al. 2009] ergaben mit 18,1% resp. 29,1% hingegen deutlich höhere Werte.

Wir haben einen hohen Prozentsatz (60,2%) an MS-Patienten mit Kopfschmerzen gefunden, deren Kopfschmerzen bis dato nicht nach den IHS-Kriterien zu klassifizieren waren. Auch Vacca (4,1%; [Vacca et al. 2007]) und Nicoletti (10,3%; [Nicoletti et al. 2008]) haben bei MS-Patienten solche gefunden, deren Kopfschmerzsubtyp nicht genau

## 5 Diskussion

spezifiziert werden konnte. Bei diesen unklassifizierten Kopfschmerzen (UKS) bestehen Ähnlichkeiten zur Migräne insofern, als bei beiden Subtypen die Mehrzahl der Patienten eine Kopfschmerzdauer von 4-72 Stunden angab und dass in beiden Fällen ein anfallsartiger Charakter in der Mehrzahl der Fälle (76,3%) vorliegt (Tab. 24). Dass Migränekopfschmerzpatienten nicht einfach fälschlicherweise den UKS-Patienten zugeordnet wurden, zeigt jedoch sowohl die unterschiedliche Lokalisation der Kopfschmerzen – die UKS befinden sich in der Mehrzahl der Fälle (57,6%) auf beiden Hemisphären, wohingegen die Migränekopfschmerzpatienten laut den IHS-Kriterien [IHS 2004] unter streng einseitigen Kopfschmerzen leiden – sondern auch die signifikanten Unterschiede im Depressionsindex nach Beck und den gefundenen Einflussfaktoren. Dass die unklassifizierten Kopfschmerzpatienten dabei höhere Depressionswerte angaben, kann zu einem gewissen Teil durch einen höheren Grad der durch die MS hervorgerufenen Behinderung, operationalisiert über den EDSS, erklärt werden. Der Unterschied in den EDSS-Werten war dabei signifikant unterschiedlich und zeigt an, dass die UKS-Patienten stärker unter den MS-Folgen leiden (Tab. 11). Die Einflussfaktoranalyse der beiden Kopfschmerzsubtypen zeigte weiterhin, dass für die unklassifizierten Kopfschmerzen sowohl ein weibliches Geschlecht als auch körperliche Schmerzen – operationalisiert durch den SF-36 – signifikante Einflussfaktoren waren (Tab. 13). Beide Werte stellten für das vermehrte Auftreten von Migräne bei der MS keine relevanten Einflussfaktoren dar (Tab. 21). Die MS-Patienten mit einem unklassifizierten Kopfschmerz könnten zum Teil unter sog. Migräneartigen Kopfschmerzen leiden. Mit einer Dauer von unter 4 Stunden erfüllen sie definitionsgemäß [IHS 2004] jedoch nicht alle Kriterien einer Migräne.

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der soziodemographischen und Parameter der Gesundheitsqualität unserer Studie zwischen den unklassifizierten Kopfschmerzen und dem Kopfschmerz vom Spannungstyp konnten wir nicht finden (Tab. 10-13). Hier spricht jedoch der in der überwiegenden Anzahl der UKS-Patienten ausschließlich anfallsartige Charakter der Kopfschmerzen (Tab. 24) gegen die Hypothese, dass die MS-Patienten mit einem Kopfschmerz vom Spannungstyp irrtümlicherweise den UKS-Patienten zugeordnet wurden. Auch sekundäre Kopfschmerzen können wir aufgrund unseres Studiendesigns (Kap. 3 auf Seite 28) als Ursache für die unklassifizierten Kopfschmerzen ausschließen, so dass wir insgesamt davon ausgehen müssen, dass es sich um einen neuen Kopfschmerz handelt, der weder der Migräne noch dem TTH Kopfschmerz laut IHS [IHS 2004] zugeordnet werden kann.

## 5 Diskussion

Warum sind wir nun entgegen den Maßzahlen aus der Literatur die Einzigen, die einen solch hohen Prozentsatz an bis dato unklassifizierten Kopfschmerzpatienten gefunden haben? Ein möglicher Grund könnte darin liegen, dass andere Autoren auch solche Kopfschmerzpatienten einem bestimmten Subtyp hinzugefügt haben, die am ehesten einem bestimmten Kopfschmerzsubtyp entsprechen, auch wenn nicht alle Kriterien z. B. die der Migräne oder die des Kopfschmerzes vom Spannungstyp erfüllt wurden, um eine Vergleichbarkeit zu anderen Studien aufrecht erhalten zu können. Eine Unterteilung in einen Mischtyp (also eine Gruppe von MS-Patienten mit sowohl Migräne als auch Kopfschmerzen vom Spannungstyp) wäre hier ebenfalls als Grund denkbar.

Wie schon erwähnt, fanden sich z. B. in der Gruppe der Migränepatienten von Putzki und Kollegen [Putzki et al. 2009] auch solche mit nur einer wahrscheinlichen Migräne sowie solche mit einer Kombination von Migräne und Kopfschmerzen vom Spannungstyp. Weiterhin ist denkbar, dass sich die Art der Kopfschmerzen ändert, wenn ein längerer Fragezeitraum zugrunde gelegt wird. Wir haben in unserer Studie mit einer 4-Wochenprävalenz einen der kürzeren Zeiträume gewählt. Gefragt wurde nach dem vorherrschenden Charakter der Kopfschmerzen. Denkbar ist hier eine Veränderung der Charakteristik über einen längeren Zeitraum, so dass eventuell alle Kriterien einer Migräne oder eines Kopfschmerzes vom Spannungstyp im Krankheitsverlauf („abortive Formen“) vorliegen.

Wir haben weiterhin die Frage untersucht, ob die Medikation der MS einen Einfluss auf die Entstehung von Kopfschmerzen hat. Im Vergleich zur deutschen MS-Population [Flachenecker et al. 2005] differierte die Medikation unserer Population erheblich. So werden in der deutschen MS-Population etwa doppelt so viele MS-Patienten mit Beta-Interferonen behandelt wie in unserer Population (deutsche MS-Population: 37,6% vs. unsere Population: 17,8%, s. Tab. 7). Bei Glatirameracetaten stellt sich die Situation ähnlich dar (8,9% der deutschen MS-Population vs. 4,4% in unserer Studie). Während Pöllmann [Pöllmann et al. 2002] und auch Patti [Patti et al. 2012] herausfanden, dass eine Beta-Interferontherapie der MS Kopfschmerzen neu auslösen oder vorbestehende Kopfschmerzen verschlimmern können, konnten wir diese Ergebnisse nicht bestätigen. Beta-Interferon-Präparate wurden etwa zu gleichen Teilen bei den MS-Patienten mit Kopfschmerzen als auch bei den MS-Patienten ohne Kopfschmerzen angewandt (MS-Patienten mit KS: 18,4%, MS-Patienten ohne KS: 17,1%, Tab. 8).

Überraschend zeigte sich im Gegensatz zur Literatur eine etwa 6mal häufigere Medikation mit Glatirameracetaten bei den MS-Patienten mit Kopfschmerzen im Vergleich zu

## 5 Diskussion

solchen ohne (7,1% vs. 1,2%, Tab. 8). In der genaueren Analyse der Kopfschmerzsubtypen zeigte sich ein ausgeglichenes Bild der Beta-Interferone. Diese wurden zu jeweils ca. 15-17% sowohl beim Kopfschmerz vom Spannungstyp (TTH), den unklassifizierten Kopfschmerzen als auch bei den MS-Patienten ohne Kopfschmerzen zur medikamentösen Therapie der MS angewandt. Lediglich die Gruppe der Migränepatienten zeigte mit 31,3% eine der MS zugrundeliegenden Medikation eine erhöhte Prävalenz. Wiederum sei auf die geringe Größe der Migränegruppe verwiesen, die zur Folge haben kann, dass schon kleine absolute Änderungen große prozentuale Veränderungen nach sich ziehen.

Dabei soll ein möglicher Kritikpunkt unserer Studie nicht außer Acht gelassen werden: so haben wir nicht explizit danach gefragt, ob die MS-Patienten ihre Kopfschmerzen in Zusammenhang mit den verabreichten Medikamenten sehen oder ob ein schon bestehender Kopfschmerz durch sie verschlimmert wurde. Eine zweizeitige Befragung, die also verschiedene Zeiträume unabhängig voneinander betrachtet, könnte ein möglicher Weg sein, diese Fragen zu beantworten. Aufgrund der nicht signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Beta-Interferon-Präparate bei MS-Patienten mit Kopfschmerzen im Vergleich zu solchen Patienten ohne Beschwerden dieser Art, müssen wir jedoch weiterhin davon ausgehen, dass gerade der von uns gefundene unklassifizierte Kopfschmerz eine eigene Kopfschmerzentität darzustellen scheint.

Zudem ist anzumerken, dass wir die MS-Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung keine Kopfschmerzen angaben, nicht nach einer eventuellen analgetischen Medikation befragt haben. So wäre denkbar, dass sie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen der medikamentösen MS-Therapie (z. B. grippeähnliche Symptome bei einer Interferon-Behandlung) auch eine analgetische Medikation einnahmen. Aufgrund unseres Studiendesigns haben wir diese Möglichkeit nicht erfassen können.

Es soll nun ein möglicher histopathologischer Zusammenhang zwischen den Arbeiten von Magliozzi [Magliozzi et al. 2007] und dem Auftreten von Kopfschmerzen bei MS-Patienten diskutiert werden. Die Studien von Magliozzi fanden ektope B-Zellfollikel an den Meningen von SCP-Patienten. Post mortem wurden dabei Gehirnschnitte von 29 MS-Patienten mit einer sekundär chronisch progredienten Form (SCP) und 7 MS-Patienten mit einer primär chronisch progredienten Form (PPMS) untersucht. Die Krankheit war bei allen Patienten schon vor dem Tode bekannt. Ein wichtiges Ergebnis der Studie von Magliozzi war dabei, dass sich B-Zellfollikel in 41,4% der SCP-Patienten an den Meningen finden ließen, bei PPMS-Patienten hingegen gar nicht. Zudem ging das Auftreten der Follikel mit einem schwereren, beschleunigten und früheren Verlauf der

## 5 Diskussion

MS einher. Die gefundenen Ergebnisse konnten in einer Folgestudie (Magliozzi et al. 2010) noch einmal bestätigt werden. Wir fanden dabei ähnliche Prozentsätze von Kopfschmerzen unter unseren untersuchten SCP-Patienten. So gaben 29 (43,3%) der insgesamt 38 SCP-Patienten an, unter Kopfschmerzen zu leiden. Leider haben Magliozzi und Kollegen weder Hirnschnitte von RRMS- noch von CIS-Patienten bisher publiziert.

Betrachtet man nämlich die Immunpathologie der MS, nimmt der Einfluss des Immunsystems vom klinisch isolierten Syndrom über die RRMS bis hin zur sekundär chronisch progredienten Form stetig ab. Der degenerative Charakter der MS nimmt hingegen mit fortschreitendem Krankheitsverlauf stetig zu [Frischer et al. 2009; Lassmann 2011]. Legt man die histopathologischen Ergebnisse von Magliozzi und Kollegen den Kopfschmerzen zugrunde, würden wir auch vermehrte B-Zellfollikel bei RRMS- bzw. CIS- Patienten vermuten, da z. B. die RRMS-Patienten unserer Studie zu 65,1% an Kopfschmerzen leiden. Bei den CIS-Patienten ist der gefundene Wert mit 66,6% zwar noch höher, die absolute Zahl von nur 3 CIS-Patienten in der kompletten Studie ist aber zu klein, um eine statistisch valide Aussage treffen zu können. Bei der Untersuchung der Kopfschmerzsubtypen in Abhängigkeit der MS-Verlaufsform zeigt sich, dass RRMS-Patienten mit Kopfschmerzen zu 23,2% an einer Migräne, zu 21,4% an Kopfschmerzen und zu 55,4% an unklassifizierten Kopfschmerzen leiden. Bei SCP-Patienten zeigt sich eine Migräne in 6,7%, ein Kopfschmerz vom Spannungstyp in 20,7% und die Unklassifizierten Kopfschmerzen in 72,4%. Alle untersuchten CIS-Patienten hatten unklassifizierte Kopfschmerzen. Wiederum ist die erfasste Patientenzahl mit 2 CIS-Patienten sehr klein und erlaubt nur eingeschränkt entsprechende Rückschlüsse. PPMS-Patienten hatten zu 9,1% eine Migräne und jeweils zu gleichen Teilen (45,5%) einen Kopfschmerz vom Spannungstyp sowie unklassifizierte Kopfschmerzen. Bei diesen Ergebnissen fällt auf, dass gerade die schubförmigen Verlaufsformen eher mit unklassifizierten Kopfschmerzen einhergehen. So zeigte sich, dass insgesamt 54 (91,5%) der 59 MS-Patienten mit einem unklassifizierten Kopfschmerz an einer schubförmigen Verlaufsform litten. In der Gruppe der unklassifizierten Kopfschmerzpatienten sticht die Gruppe der SCP-Patienten noch einmal gesondert hervor. Warum ist dieser Anteil so hoch? Möglicherweise spielt der unklassifizierte Kopfschmerz gerade bei den SCP- und RRMS-Patienten eine bisher unterschätzte Rolle, könnte sich aber durch den hohen Anteil der gefundenen B-Zellfollikel an den post mortem untersuchten Hirnschnitten erklären. Aktuelle Limitierungen stellen dabei die in-vivo-Darstellung der B-Zellfollikel an den Meningen dar, mit Voranschreiten der Technik könnten in der Zukunft aber bei diesen Patienten schon zu Lebzeiten Kopfschmerzen

## 5 Diskussion

induzierende Veränderungen im Sinne eines B-Zellfollikelbefalls an den Meningen gezeigt werden.

Bei der integrativen Betrachtung wird deutlich, dass Kopfschmerzen ein wichtiges Symptom der MS darstellen. Dies zeigt sich sowohl auf Seiten des Patienten, da Kopfschmerzen mit einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität einhergehen, als auch auf Seiten der Wissenschaft, da ein zumindest teilweise gemeinsamer pathogenetischer Mechanismus sowohl der Kopfschmerzen als auch der MS angenommen werden kann. Es zeigt sich weiterhin, dass die Rolle der Kopfschmerzen bei der MS noch unzureichend verstanden ist. Wir fanden jedoch heraus, dass der Kopfschmerz gerade in der Anfangsphase einer MS als Symptom eine wichtige Rolle spielt. Dafür spricht sowohl das signifikant jüngere Alter der Kopfschmerzpatienten im Vergleich zu den MS-Patienten ohne Kopfschmerzen (41 Jahre vs. 47,4 Jahre;  $p=0,001$ ; Tab. 8 auf Seite 36) als auch der geringere Grad der MS-Behinderung, operationalisiert durch den EDSS (3,0 vs 4,2;  $p=0,001$ ; Tab. 8). Nimmt man an, dass nur stärkere Kopfschmerzen medikamentös behandelt werden, so zeigt sich das signifikant jüngere Alter (39,7 Jahre vs. 44,4 Jahre;  $p=0,008$ ; Tab. 14 auf Seite 46) und der niedrigere EDSS-Wert (2,8 vs. 3,5;  $p=0,028$ ; Tab. 14) auch im Vergleich der MS-Patienten mit Kopfschmerzen und einer geeigneten Kopfschmerzmedikation zu den MS-Patienten mit Kopfschmerzen ohne Kopfschmerzmedikation. Zudem konnten wir zeigen, dass die klinische Verlaufsform der MS zwischen den MS-Patienten mit Kopfschmerzen im Vergleich zu denen ohne Kopfschmerzen signifikant unterschiedlich ist ( $p=0,042$ ; Tab. 8). Insbesondere Patienten mit schubförmigen Verlaufsformen der MS (RRMS und SCP) leiden besonders unter Kopfschmerzen, während Patienten mit einer PPMS seltener davon betroffen sind.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG UND FAZIT

Wir haben in unserer Studie den Zusammenhang zwischen der MS und Kopfschmerzen untersucht, da die Literatur zu diesem Aspekt in der Vergangenheit widersprüchliche Aussagen zeigte. Aktuelle Arbeiten zur MS-Pathologie [Magliozzi et al. 2007; Magliozzi et al. 2010] zeigen, dass auch die Meningen durch „tertiäre B-Zell-Follikel“-Manifestation an der Pathogenese beteiligt sind. Dieser entzündliche Prozess, der nach aktuellem Kenntnisstand interindividuell verschieden ausgeprägt ist, kann ein pathomorphologisches Substrat von Kopfschmerzen, insbesondere von unklassifizierten Kopfschmerzen, im Rahmen der MS darstellen.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die Prävalenzen von Kopfschmerzen allgemein und der verschiedenen Subtypen (Migräne, Cluster, TTH) in einem unselektierten MS-Kollektiv zu finden und Einflussfaktoren für diese zu eruieren. Dazu haben wir 180 MS-Patienten mit und ohne Kopfschmerzen untersucht. Sie wurden in einem halb-strukturierten Interview mittels eines Fragebogens zu Kopfschmerzen („RoKoKo“), zu Depressionen (BDI) und zum Allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36) befragt. Anschließend wurden die gefundenen Parameter mit klinischen Angaben (EDSS, Verlaufsform, Medikation der MS, Dauer der Erkrankung) vervollständigt. Die sich anschließende statistische Auswertung erfolgte mittels des Computerprogramms SPSS.

98 (55,4%) gaben Kopfschmerzen in den vorangegangenen 4 Wochen an, 82 (44,6%) verneinten diese. Die MS-Patienten waren in ihrer Lebensqualität, gemessen durch den SF-36, signifikant schlechter als die Normalbevölkerung. Der Depressionsgrad, gemessen durch den BDI, stellte sich uneinheitlich dar.

Im weiteren Verlauf gruppierten wir die Kopfschmerzpatienten anhand der IHS-Kriterien [IHS 2004] und fanden bei 16 (16,3%) Patienten eine Migräne, in 23 (23,5%) einen Kopfschmerz vom Spannungstyp und bei keinem Patienten einen Clusterkopfschmerz. Damit blieben 59 (60,2%) der Kopfschmerzpatienten unklassifiziert. Nachfolgend haben wir die Patienten mit Kopfschmerzen mit denen ohne Kopfschmerzen verglichen und fanden signifikante Unterschiede in Bezug auf das Alter, das Geschlecht, die Verlaufsform



## 6 Zusammenfassung und Fazit

der MS, die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperlichen Schmerzen und die soziale Funktionsfähigkeit wobei die Patienten mit Kopfschmerzen signifikant jünger und häufiger Frauen waren. Zudem fanden wir bei Patienten mit Kopfschmerzen häufiger eine Schubförmige Verlaufsform (RRMS) und ein Klinisch Isoliertes Syndrom (CIS) wohingegen die Patienten ohne Kopfschmerzen eher eine sekundär chronisch progrediente Form (SCP) der MS aufwiesen.

Die körperliche Funktionsfähigkeit stellte sich bei den Kopfschmerzpatienten als signifikant besser heraus, jedoch wurden auch häufiger körperliche Schmerzen angegeben. Im Gegensatz dazu war die soziale Funktionsfähigkeit bei den Nicht-Kopfschmerzpatienten signifikant höher.

Wir fanden, dass der Grad der Behinderung durch die MS, operationalisiert durch den EDSS, bei den Kopfschmerzpatienten signifikant niedriger war.

Darüberhinaus haben wir versucht, die bis dato nicht zu klassifizierbaren Kopfschmerzpatienten zu charakterisieren. Der von uns neu gefundene Kopfschmerztyp trat in mehr als drei Viertel (76,3%) der Patienten anfallartig und in mehr als der Hälfte (57,6%) beidseitig auf. Die vorrangigen Schmerzlokalisationen waren temporal (47,5%) und zentral (35,6%). Die Schmerzdauer war uneinheitlich, mehr als drei Viertel (83,1%) befanden sich im Intervall von einer bis 72 Stunden (1-3 Stunden: 39%, 4-72 Stunden: 44,1%). Die häufigsten Begleiterscheinungen waren Überempfindlichkeit vor Licht (47,5%), Überempfindlichkeit vor Geräuschen (42,4%) und Übelkeit (30,5%). Jeweils mehr als ein Zehntel (13,6%) litten zudem unter sternförmigen Flimmererscheinungen und Taubheitsgefühlen, wohingegen Lähmungserscheinungen (3,4%) und Sprachstörungen (5,1%) selten waren. Als Einflussfaktoren für das Auftreten dieser unklassifizierten Kopfschmerzen fanden wir mittels der binär logistischen Regressionsanalyse ein weibliches Geschlecht und körperliche Schmerzen im SF-36. Beide Faktoren waren signifikant. Wir konnten zeigen, dass sich die unklassifizierten Kopfschmerzen signifikant von der Migräne und den Kopfschmerzen vom Spannungstyp unterscheiden und müssen so von einer neuen Kopfschmerzentität ausgehen.

Zusammenfassend fanden wir, dass Kopfschmerzen bei MS-Patienten ein relevantes Symptom gerade des anfänglichen Krankheitsverlaufs der MS darstellen. Dies zeigte sich in dem signifikant geringeren Alter und dem niedrigeren EDSS-Wert der MS-Patienten mit Kopfschmerzen im Vergleich zu denen ohne Kopfschmerzen. Die Analyse der Kopfschmerzmedikation als Ausdruck stärkerer Kopfschmerzen konnte diese Werte bestä-

## *6 Zusammenfassung und Fazit*

tigen. So zeigte sich, dass gerade jüngere und weniger durch die MS beeinträchtigte Patienten mit Kopfschmerzen diese medikamentös behandelten. Diese Tatsache sollte daher mehr Beachtung in der Therapie der MS finden.

Gerade die von uns neu gefundenen unklassifizierten Kopfschmerzen scheinen ein wichtiges Symptom im MS-Verlauf darzustellen und bedürfen vermehrter Aufmerksamkeit.

## 7 ANHANG / DANKSAGUNG

Ich möchte mich an dieser Stelle ausdrücklich bei all jenen bedanken, die durch ihre Hilfe und Unterstützung zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Herzlich möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Prof. Dr. Peter Kropp vom Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie (IMP) für seine ruhigen und kompetenten Ratschläge bei der Einarbeitung in die schwierigen Bereiche der Statistik und der Kopfschmerzen bedanken (sowie für Kaffee und Kekse auf seiner herrlichen Terrasse). Aufmunterungen und Wegweisungen auf dem langen Dissertationsweg zwi- schendurch bleiben unvergessen.

Ganz besonderer Dank gilt natürlich Herrn Prof. Dr. Uwe Zettl aus der Klinik für Neurologie an der Universität Rostock für die sehr bildlichen Veranschaulichung des Immun- systems („die Polizei“), für die Betreuung der Dissertation und für anregende Gespräche vor Warnemünde. Nach meinen Befragungen kann ich sagen, dass er sowohl von seinen Mitarbeitern als auch seinen Patienten hochgeschätzt wird. Trotzdem er immer sehr viel unterwegs war, hatte er immer ein offenes Ohr für mich.

An dieser Stelle ausdrücklich möchte ich die Arbeit von Frau Gabriele Gillwaldt vom Institut für Neurologie an der Universität Rostock loben, die mir bei der Dateneingabe gerade der klinischen Befunde mit ihrer selbsterstellten Datenbank eine unschätzbare Hilfe war und trotz Praktikanten immer Zeit für mich fand (oder sie sich nahm).

Ein herzlicher Dank gilt zudem Herrn Dr. Thomas Klauer von der Ernst-Moritz-Arndt- Universität in Greifswald, der mir die Vorzüge der binär logistischen Regressionsanalyse verdeutlichen konnte. Vielen Dank für seine geopferte Zeit.

Als letztes möchte ich meiner Familie danken, allen voran meiner Frau Christine, die als Rechtsanwältin wohl über die ein oder andere ursprüngliche Formulierung lächeln musste und immer geschätzte 523 Synonyme für ein Wort parat hatte.

Meinen Eltern danke ich für die stete Frage nach Fortschritt resp. Vollendung der Dis- sertation und für ihre sonstige (allgegenwärtige) Unterstützung.

Herrn Alexander Türk möchte ich für die langjährige Freundschaft und seine - in der Kürze der Zeit - hervorragenden Tipps im Umgang mit Lyx / Latex danken. Herrn Christian Kögel gilt besonderer Dank hinsichtlich ausführlichen Lektorats.

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

- Abb, L. und Schaltenbrand, G. (1956). Statistische Untersuchungen zum Problem der Multiplen Sklerose. II. Mitteilung das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose. *Dtsch Z Nervenheilkd* 174.3, 201–218.
- Aboul-Enein, F. et al. (2004). Selective and antigen-dependent effects of myelin degeneration on central nervous system inflammation. *J Neuropathol Exp Neurol* 63.12, 1284–1296.
- Adams, D. K., Sutherland, J. M. und Fletcher, W. B. (1950). Early clinical manifestations of disseminated sclerosis. *Br Med J* 2.4676, 431–436.
- Alotaibi, S., Kennedy, J., Tellier, R., Stephens, D. und Banwell, B. (2004). Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 291.15, 1875–1879.
- Alvarez-Lafuente, R., Martin-Estefania, C., Las Heras, V. de, Castrillo, C., Picazo, J. J., Seijas, E. Varela de und Gonzalez, R. A. (2002). Active human herpesvirus 6 infection in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 59.6, 929–933.
- Andress-Rothrock, D., King, W. und Rothrock, J. (2010). An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. *Headache* 50.8, 1366–1370.
- Ascherio, A. und Munch, M. (2000). Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology* 11.2, 220–224.
- Ashkenazi, A. und Schwedt, T. (2011). Cluster headache-acute and prophylactic therapy. *Headache* 51.2, 272–286.
- Banwell, B. et al. (2007). Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol* 6.9, 773–781.
- Baranzini, S. E. et al. (2010). Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature* 464.7293, 1351–1356.

## 8 Literaturverzeichnis

- Ben-Zacharia, A. B. (2011). Therapeutics for multiple sclerosis symptoms. *Mt Sinai J Med* 78.2, 176–191.
- Bendtsen, L. und Jensen, R. (2009). Tension-type headache. *Neurol Clin* 27.2, 525–535.
- Bonduelle, M. und Albaranes, R. (1962). Etude statistique de 145 cas de sclerose en plaque. *Sem Hop* 38, 3762–3773.
- Boneschi, F. M., Colombo, B., Annovazzi, P., Martinelli, V., Bernasconi, L., Solaro, C. und Comi, G. (2008). Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult Scler* 14.4, 514–521.
- Bortz, J. (2004). *Statistik: für Human- und Sozialwissenschaftler (Springer-Lehrbuch)*. Berlin: Springer.
- Burgdorfer, W., Barbour, A. G., Hayes, S. F., Benach, J. L., Grunwaldt, E. und Davis, J. P. (1982). Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science* 216.4552, 1317–1319.
- Bussone, G., Leone, M., Peccarisi, C., Micieli, G., Granella, F., Magri, M., Manzoni, G. C. und Nappi, G. (1990). Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 30.7, 411–417.
- Calabrese, M., Rinaldi, F., Grossi, P. und Gallo, P. (2011). Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 11.3, 425–432.
- Charo, I. F. und Ransohoff, R. M. (2006). The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 354.6, 610–621.
- Chen, Y. (2009). Advances in the pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization. *Curr Pain Headache Rep* 13.6, 484–494.
- Clifford, D. B. und Trotter, J. L. (1984). Pain in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 41.12, 1270–1272.
- Cohen, A. S., Burns, B. und Goadsby, P. J. (2009). High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA* 302.22, 2451–2457.
- Comabella, M. und Khoury, S. J. (2012). Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clinical Immunology* 142.1, 2–8. ISSN: 1521-6616.

## 8 Literaturverzeichnis

- Compston, A., McDonald, I. R., Noseworthy, J., Lassmann, H., Miller, D. H., Smith, K. J., Wekerle, H. und Confavreux, C. (2005). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. London: Churchill Livingstone, S. 71–105.
- Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M. M., Cortinovis-Tourniaire, P. und Moreau, T. (1998). Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 339.5, 285–291.
- Contini, C., Seraceni, S., Cultrera, R., Castellazzi, M., Granieri, E. und Fainardi, E. (2010). Chlamydophila pneumoniae Infection and Its Role in Neurological Disorders. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2010, 273573.
- D'Amico, D., La Mantia, L., Rigamonti, A., Usai, S., Mascoli, N., Milanese, C. und Bussone, G. (2004). Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia* 24.11, 980–984.
- Dörr, J. (2011). Neuromyelitis optica und Susac-Syndrom. *Nervenheilkunde* 7/2011, 480–486.
- Defer, G. (2001). Evaluation neuropsychologique et psychopathologique dans la sclerose en plaques. *Rev Neurol (Paris)* 157.8-9 Pt 2, 1128–1134.
- Dessau, R. B., Lisby, G. und Frederiksen, J. L. (2001). Coronaviruses in brain tissue from patients with multiple sclerosis. *Acta Neuropathol* 101.6, 601–604.
- DGN (2008). *Leitlinien 2008*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie.  
URL: [http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/behandlungsleitlinien\\_der\\_dgn\\_stand\\_2008.pdf](http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/behandlungsleitlinien_der_dgn_stand_2008.pdf) (besucht am 10.02.2012).
- Diener, H. C., Dodick, D. W., Aurora, S. K., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Lipton, R. B., Silberstein, S. D. und Brin, M. F. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 30.7, 804–814.
- Duquette, P., Pleines, J., Girard, M., Charest, L., Senecal-Quevillon, M. und Masse, C. (1992). The increased susceptibility of women to multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 19.4, 466–471.
- Ebers, G. C., Koopman, W. J., Hader, W., Sadovnick, A. D., Kremenchutzky, M., Mandalfino, P., Wingerchuk, D. M., Baskerville, J. und Rice, G. P. (2000). The natural

## 8 Literaturverzeichnis

- history of multiple sclerosis: a geographically based study: 8: familial multiple sclerosis. *Brain* 123 Pt 3, 641–649.
- Ebringer, A., Rashid, T., Jawad, N., Wilson, C., Thompson, E. J. und Ettelaie, C. (2007). From rabies to transmissible spongiform encephalopathies: an immune-mediated microbial trigger involving molecular mimicry could be the answer. *Med Hypotheses* 68.1, 113–124.
- Evers, S., Frese, A., Majewski, A., Albrecht, O. und Husstedt, I. W. (2002). Age of onset in cluster headache: the clinical spectrum (three case reports). *Cephalalgia* 22.2, 160–162.
- Evers, S., Fischera, M., May, A. und Berger, K. (2007). Prevalence of cluster headache in Germany: results of the epidemiological DMKG study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78.11, 1289–1290.
- Fernández, O., R-Antigüedad, A., Pinto-Medel, M., Mendibe, M., Acosta, N., Oliver, B., Guerrero, M., Papais-Alvarenga, M., Fernández-Sánchez, V. und Leyva, L. (2009). HLA class II alleles in patients with multiple sclerosis in the Biscay province (Basque Country, Spain). *Journal of Neurology* 256 (12), 1977–1988.
- Filippini, G., Munari, L., Incorvaia, B., Ebers, G. C., Polman, C., D’Amico, R. und Rice, G. P. (2003). Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 361.9357, 545–552.
- Fischera, M., Marziniak, M., Gralow, I. und Evers, S. (2008). The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 28.6, 614–618.
- Flachenecker, P. und Zettl, U. (2006). Epidemiologie. *Multiple Sklerose*. München: Urban & Fischer. Kap. 2, S. 11–17.
- Flachenecker, P. et al. (2005). [MS registry in Germany—design and first results of the pilot phase]. *Nervenarzt* 76.8, 967–975.
- Frese, A., Friedrich, H., Poehlau, D., Schimrigk, S., Bethke, F., Lüttmann, R. J., Husstedt, I. W. und Evers, S. (2001). The prevalence of migraine in multiple sclerosis patients. *Cephalalgia* 21.4, 313–317.

## 8 Literaturverzeichnis

- Frischer, J. M., Bramow, S., Dal-Bianco, A., Lucchinetti, C. F., Rauschka, H., Schmidbauer, M., Laursen, H., Sorensen, P. S. und Lassmann, H. (2009). The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 132.Pt 5, 1175–1189.
- Fukui, P. T. et al. (2008). Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr* 66.3A, 494–499.
- Gardener, H., Munger, K. L., Chitnis, T., Michels, K. B., Spiegelman, D. und Ascherio, A. (2009). Prenatal and perinatal factors and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 20.4, 611–618.
- Gaul, C., Diener, H.-C. und Müller, O. M. (2011). Clusterkopfschmerz: Klinisches Bild und therapeutische Optionen. *Dtsch Arztebl* 108.33, 543–549.
- Gee, J. R., Chang, J., Dublin, A. B. und Vijayan, N. (2005). The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache* 45.6, 670–677.
- Gold, R., Wolinsky, J. S., Amato, M. P. und Comi, G. (2010). Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 3.6, 351–367.
- Goodkin, D. E., Hertzgaard, D. und Rudick, R. A. (1989). Exacerbation rates and adherence to disease type in a prospectively followed-up population with multiple sclerosis. Implications for clinical trials. *Arch Neurol* 46.10, 1107–1112.
- Gosset, W. S. (1908). The Probable Error of a Mean. *Biometrika* 6.1, 1–25.
- Hacke, W. (2010). *Neurologie (Springer-Lehrbuch)*. Berlin: Springer.
- Hautzinger, M, Keller, F und Kühner, C. (2009). *BDI-II. Beck-Depressions-Inventar. Revision. 2. Auflage*. Frankfurt: Frankfurt: Pearson Assessment.
- Hein, T. und Hopfenmuller, W. (2000). Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt* 71.4, 288–294.
- Hemmer, B., Archelos, J. J. und Hartung, H. P. (2002). New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 3.4, 291–301.



## 8 Literaturverzeichnis

- Holle, R., Happich, M., Lowel, H. und Wichmann, H. E. (2005). KORA—Eine Forschungsplattform für bevölkerungsbezogene Gesundheitsforschung. *Gesundheitswesen* 67 Suppl 1, 19–25.
- IHS (1988). Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 8 Suppl 7, 1–96.
- IHS (2004). The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 24 Suppl 1, 9–160.
- John, U. et al. (2001). Study of Health In Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design. *Soz Präventivmed* 46.3, 186–194.
- Kesselring, J. und Beer, S. (2005). Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 4.10, 643–652.
- Kesselring, J. und Fierz, W. (2005). *Multiple Sklerose*. Stuttgart: Kohlhammer, 309 S.
- Kister, I., Caminero, A. B., Monteith, T. S., Soliman, A., Bacon, T. E., Bacon, J. H., Kalina, J. T., Inglese, M., Herbert, J. und Lipton, R. B. (2010). Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain* 11.5, 417–425.
- Koch, M., Kingwell, E., Rieckmann, P. und Tremlett, H. (2010). The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81.9, 1039–1043.
- Kropp, P. und Niederberger, U. (2010). Biofeedback bei Kopfschmerzen. *Schmerz* 24.3, 279–288.
- Kropp, P., Egli, G. und Sandor, P. S. (2010). Tension-type headache introduction and diagnostic criteria. *Handb Clin Neurol* 97, 355–358.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33.11, 1444–1452.

## 8 Literaturverzeichnis

- Kurtzke, J. F., Beebe, G. W., Nagler, B., Auth, T. L., Kurland, L. T. und Nefzger, M. D. (1968). Studies on natural history of multiple sclerosis. 4. Clinical features of the onset bout. *Acta Neurol Scand* 44.4, 467–494.
- Lampl, C., Buzath, A., Baumhackl, U. und Klingler, D. (2003). One-year prevalence of migraine in Austria: a nation-wide survey. *Cephalalgia* 23.4, 280–286.
- Lassmann, H. (2011). Mechanisms of neurodegeneration shared between multiple sclerosis and Alzheimer’s disease. *J Neural Transm* 118.5, 747–752.
- Law, S. W., Lee, A. W. und Chen, C. S. (2009). Multiple sclerosis presenting with homonymous hemianopia. *Aust Fam Physician* 38.10, 795–796.
- Law, S., Derry, S. und Moore, R. A. (2010). Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD008042.
- Leone, M., D’Amico, D., Frediani, F., Moschiano, F., Grazzi, L., Attanasio, A. und Busone, G. (2000). Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 54.6, 1382–1385.
- Lipton, R. B., Bigal, M. E., Diamond, M., Freitag, F., Reed, M. L., Stewart, W. F. und Group, A. A. (2007). Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68.5, 343–349.
- Lublin, F. D. und Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 46.4, 907–911.
- Magliozzi, R., Howell, O., Vora, A., Serafini, B., Nicholas, R., Puopolo, M., Reynolds, R. und Aloisi, F. (2007). Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 130.Pt 4, 1089–1104.
- Magliozzi, R., Howell, O. W., Reeves, C., Roncaroli, F., Nicholas, R., Serafini, B., Aloisi, F. und Reynolds, R. (2010). A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 68.4, 477–493.
- Manzoni, G. C. und Stovner, L. J. (2010). Epidemiology of headache. *Handb Clin Neurol* 97, 3–22.

## 8 Literaturverzeichnis

- Manzoni, G. C. und Torelli, P. (2008). Cluster headache prevalence: methodological considerations. *Cephalalgia* 28.5, 69–70.
- Martin, R., McFarland, H. F. und McFarlin, D. E. (1992). Immunological aspects of demyelinating diseases. *Annu Rev Immunol* 10, 153–187.
- Marziniak, M. (2011). Kopfschmerzen und Multiple Sklerose. *Nervenheilkunde* 7/2011, 476–479.
- May, A., Bahra, A., Büchel, C., Frackowiak, R. S. und Goadsby, P. J. (1998). Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 352.9124, 275–278.
- May, A., Evers, S., Straube, A., Pfaffenrath, V. und Diener, H. C. (2005). Treatment and prophylaxis for cluster headaches and other trigeminal autonomic headaches. Revised recommendations of the German Migraine and Headache Society. *Schmerz* 19.3, 225–241.
- May, A., Leone, M., Afra, J., Linde, M., Sándor, P. S., Evers, S. und Goadsby, P. J. (2006). EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 13.10, 1066–1077.
- May, A. (2005). Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 366.9488, 843–855.
- Mayr, W. T., Pittock, S. J., McClelland, R. L., Jorgensen, N. W., Noseworthy, J. H. und Rodriguez, M. (2003). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology* 61.10, 1373–1377.
- McDonald, W. I. et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50.1, 121–127.
- Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A. und Filippi, M. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 4.5, 281–288.
- Mix, E., Meyer-Rienecker, H., Hartung, H.-P. und Zettl, U. K. (2010). Animal models of multiple sclerosis—potentials and limitations. *Prog Neurobiol* 92.3, 386–404.

## 8 Literaturverzeichnis

- Moore, C. S., Abdullah, S. L., Brown, A., Arulpragasam, A. und Crocker, S. J. (2011). How factors secreted from astrocytes impact myelin repair. *J Neurosci Res* 89.1, 13–21.
- Morfeld, M., Bullinger, M., Nantke, J. und Brähler, E. (2005). Die Version 2.0 des SF-36 Health Survey - Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Studie. *Sozial- und Präventivmedizin/Social and Preventive Medicine* 50.5, 292–300.
- MSTKG (2006). *Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose*. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe.  
URL: [http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/immunmodulatorische\\_stufentherapie\\_aktuell\\_29052009.pdf](http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/immunmodulatorische_stufentherapie_aktuell_29052009.pdf) (besucht am 10.02.2012).
- Mueller, D., Obermann, M., Yoon, M.-S., Poitz, F., Hansen, N., Slomke, M.-A., Dommes, P., Gizewski, E., Diener, H.-C. und Katsarava, Z. (2011). Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: A population-based study. *Cephalalgia* 31.15, 1542–1548.
- Nagel-Leiby, S., Welch, K. M., Grunfeld, S. und D’Andrea, G. (1990). Ovarian steroid levels in migraine with and without aura. *Cephalalgia* 10.3, 147–152.
- Nakajima, H., Hosokawa, T., Sugino, M., Kimura, F., Sugasawa, J., Hanafusa, T. und Takahashi, T. (2010). Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 10, 45.
- Nessler, S. und Bruck, W. (2010). Advances in multiple sclerosis research in 2009. *J Neurol* 257.9, 1590–1593.
- Nicholas, R., Young, C. und Friede, T. (2010). Bladder symptoms in multiple sclerosis: a review of pathophysiology and management. *Expert Opin Drug Saf* 9.6, 905–915.
- Nicoletti, A. et al. (2008). Headache and multiple sclerosis: a population-based case-control study in Catania, Sicily. *Cephalalgia* 28.11, 1163–1169.
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M. und Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343.13, 938–952.
- Obermann, M. und Katsarava, Z. (2008). Epidemiology of unilateral headaches. *Expert Rev Neurother* 8.9, 1313–1320.

## 8 Literaturverzeichnis

- Pöllmann, W., Erasmus, L. P., Feneberg, W., Then Bergh, F. und Straube, A. (2002). Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. *Neurology* 59.4, 636–639.
- Panconesi, A., Bartolozzi, M. L. und Guidi, L. (2011). Alcohol and Migraine: What Should We Tell Patients? *Curr Pain Headache Rep* 2011 Jun;15(3), 177–184.
- Patti, F., Nicoletti, A., Pappalardo, A., Castiglione, A., Lo Fermo, S., Messina, S., D'Amico, E., Cimino, V. und Zappia, M. (2012). Frequency and severity of headache is worsened by Interferon-beta therapy in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 125.2, 91–95.
- Pearson, K. (1900). X. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *Philosophical Magazine Series 5* 50.302, 157–175.
- Peres, M. F. (2005). Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia* 25.6, 403–411.
- Pfaffenrath, V., Fendrich, K., Vennemann, M., Meisinger, C., Ladwig, K. H., Evers, S., Straube, A., Hoffmann, W. und Berger, K. (2009). Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. *Cephalalgia* 29.1, 48–57.
- Pisa, D., Alonso, R. und Carrasco, L. (2011). Fungal infection in a patient with multiple sclerosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30.10, 1173–1180.
- Plosker, G. L. (2011). Interferon-beta-1b: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 25.1, 67–88.
- Pollmann, W., Feneberg, W., Steinbrecher, A., Haupts, M. R. und Henze, T. (2005). Therapie von Schmerzen bei MS - eine Übersicht mit evidenzbasierten Therapieempfehlungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 73.5, 268–285.
- Polman, C. H. et al. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 58.6, 840–846.
- Polman, C. H. et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69.2, 292–302.

## 8 Literaturverzeichnis

- Ponsonby, A. L., Mei, I. van der, Dwyer, T., Blizzard, L., Taylor, B., Kemp, A., Simmons, R. und Kilpatrick, T. (2005). Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 293.4, 463–469.
- Poser, C. M. (1965). Clinical Diagnostic Criteria in Epidemiological Studies of Multiple Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 122, 506–519.
- Poser, C. M. (1995). Notes on the epidemiology of multiple sclerosis. *J Formos Med Assoc* 94.6, 300–308.
- Poskanzer, D. C., Prenney, L. B., Sheridan, J. L. und Kondy, J. Y. (1980). Multiple sclerosis in the Orkney and Shetland Islands. I: Epidemiology, clinical factors, and methodology. *J Epidemiol Community Health* 34.4, 229–239.
- Putzki, N., Pfriem, A., Limmroth, V., Yaldizli, O., Tettenborn, B., Diener, H. C. und Katsarava, Z. (2009). Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 16.2, 262–267.
- Remlinger, P. (1928). Les paralysies du traitement antirabique. *Annals Inst Pasteur*. Bd. 55, S. 35–68.
- Rietberg, M. B., Brooks, D., Uitdehaag, B. M. und Kwakkel, G. (2005). Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1, CD003980.
- Rivers, T. M., Sprunt, D. H. und Berry, G. P. (1933). Observations on Attempts to Produce Acute Disseminated Encephalomyelitis in Monkeys. *J Exp Med* 58.1, 39–53.
- Rolland, A., Jouvin-Marche, E., Saresella, M., Ferrante, P., Cavaretta, R., Creange, A., Marche, P. und Perron, H. (2005). Correlation between disease severity and in vitro cytokine production mediated by MSR/V (multiple sclerosis associated retroviral element) envelope protein in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 160.1-2, 195–203.
- Russell, M. B. (2004). Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 3.5, 279–283.
- Sadovnick, A. D. und Ebers, G. C. (1993). Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 20.1, 17–29.

## 8 Literaturverzeichnis

- Sawcer, S. et al. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 476, 214–219.
- Schürks, M., Kurth, T., de Jesus, J., Jonjic, M., Roskopf, D. und Diener, H.-C. (2006). Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache* 46.8, 1246–1254.
- Sellner, J., Schirmer, L., Hemmer, B. und Muhlau, M. (2010). The radiologically isolated syndrome: take action when the unexpected is uncovered? *J Neurol* 257.10, 1602–1611.
- Shuster, L. T., Faubion, S. S., Sood, R. und Casey, P. M. (2011). Hormonal manipulation strategies in the management of menstrual migraine and other hormonally related headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep* 11.2, 131–138.
- Sormani, M. P., Bonzano, L., Roccatagliata, L., Mancardi, G. L., Uccelli, A. und Bruzzi, P. (2010). Surrogate endpoints for EDSS worsening in multiple sclerosis. A meta-analytic approach. *Neurology* 75.4, 302–309.
- Soyka, D. (1999). Trigeminalneuralgie und Multiple Sklerose. *Nervenheilkunde* 18, 522–525.
- Stern, M., Sorkin, L., Milton, K. und Sperber, K. (2010). Aging with multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 21.2, 403–417.
- Stewart, W. F., Lipton, R. B., Celentano, D. D. und Reed, M. L. (1992). Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 267.1, 64–69.
- Stohlman, S. A. und Hinton, D. R. (2001). Viral induced demyelination. *Brain Pathol* 11.1, 92–106.
- Stovner, L., Hagen, K., Jensen, R., Katsarava, Z., Lipton, R., Scher, A., Steiner, T. und Zwart, J. A. (2007). The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 27.3, 193–210.
- Straube, A., May, A., Kropp, P., Katsarava, Z., Haag, G., Lampl, C., Sandor, P. S., Diener, H. C. und Evers, S. (2008). Therapie primärer chronischer Kopfschmerzen: Chronische Migräne, chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp und andere chronische tägliche Kopfschmerzen. *Schmerz* 22.5, 531–534, 536–540, 542–543.

## 8 Literaturverzeichnis

- Stuke, K., Flachenecker, P., Zettl, U. K., Elias, W. G., Freidel, M., Haas, J., Pitschnau-Michel, D., Schimrigk, S. und Rieckmann, P. (2009). Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J Neurol* 256.11, 1932–1935.
- Stuve, O. et al. (2010). Translational Research in Neurology and Neuroscience 2010: Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 67.11, 1307–1315.
- Thompson, A. J., Montalban, X., Barkhof, F., Brochet, B., Filippi, M., Miller, D. H., Polman, C. H., Stevenson, V. L. und McDonald, W. I. (2000). Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 47.6, 831–835.
- Torelli, P. und Jensen, R. (2010). Headache diaries and calendars. *Handb Clin Neurol* 97, 137–146.
- Trojano, M., Paolicelli, D., Bellacosa, A. und Cataldo, S. (2003). The transition from relapsing-remitting MS to irreversible disability: clinical evaluation. *Neurol Sci* 24 Suppl 5, 268–270.
- Tumani, H. et al. (2011). Revised McDonald criteria: the persisting importance of cerebrospinal fluid analysis. *Ann Neurol* 70.3, 20–21.
- Vacca, G., Marano, E., Brescia Morra, V., Lanzillo, R., De Vito, M., Parente, E. und Orefice, G. (2007). Multiple sclerosis and headache co-morbidity. A case-control study. *Neurol Sci* 28.3, 133–135.
- Villani, V., Prosperini, L., Ciuffoli, A., Pizzolato, R., Salvetti, M., Pozzilli, C. und Sette, G. (2008). Primary headache and multiple sclerosis: preliminary results of a prospective study. *Neurol Sci* 29 Suppl 1, 146–148.
- Wöber, C. und Wöber-Bingöl, C. (2010). Triggers of migraine and tension-type headache. *Handb Clin Neurol* 97, 161–172.
- Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J. und Ebers, G. C. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 112 ( Pt 6), 1419–1428.
- Winkelmann, A, Löbermann, M, Reisinger, E. und Zettl, U. (2011). Multiple Sklerose und Infektionskrankheiten. *Akt Neurol* 38.07, 339–350.



## 8 Literaturverzeichnis

- Winter, A., Hoffmann, W., Meisinger, C., Evers, S., Vennemann, M., Pfaffenrath, V., Fendrich, K., Baumeister, S., Kurth, T. und Berger, K. (2011). Association between lifestyle factors and headache. *The Journal of Headache and Pain* 12 (2), 147–155.
- Yetimalar, Y., Secil, Y., Inceoglu, A. K., Eren, S. und Basoglu, M. (2008). Unusual primary manifestations of multiple sclerosis. *N Z Med J* 121.1277, 47–59.
- Zetl, U. K. und Tumani, H. (2006). Multiple Sklerose und Liquordiagnostik. Edinburgh: Blackwell Publishing. Kap. Liquor cerebrospinalis, S. 26–60.
- Zivadinov, R., Willheim, K., Sepic-Grahovac, D., Jurjevic, A., Bucuk, M., Brnabic-Razmilic, O., Relja, G. und Zorzon, M. (2003). Migraine and tension-type headache in Croatia: a population-based survey of precipitating factors. *Cephalalgia* 23.5, 336–343.

## TABELLENVERZEICHNIS

1	EDSS-Skala modifiziert nach Kurtzke 1983 . . . . .	12
2	Revidierte McDonald-Kriterien von 2005 [Polman et al. 2005] .	14
3	Kopfschmerzsubtypen und zugehörige Kriterien der International Headache Society [IHS 2004] . . . . .	16
4	Kopfschmerzstudien bei MS-Patienten . . . . .	24
5	Spezifikationen der Kopfschmerzsubtypen bei MS-Patienten . .	25
6	Untersuchungsergebnisse der soziodemographischen und neurologischen Parameter aller untersuchten MS-Patienten . . . . .	34
7	Untersuchungsergebnisse der Parameter zur Lebensqualität aller untersuchten MS-Patienten . . . . .	35
8	Vergleich der soziodemographischen und neurologischen Parameter bei MS-Patienten mit und ohne Kopfschmerzen . . . . .	36
9	Vergleich der Parameter zur Lebensqualität bei MS-Patienten mit und ohne Kopfschmerzen . . . . .	37
10	Gruppenvergleich der soziodemographischen und neurologischen Parameter bei MS-Patienten mit und ohne Kopfschmerzen . . . . .	41
11	Vergleich der soziodemographischen und neurologischen Parameter auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen . . . . .	42
12	Gruppenvergleich der Parameter zur Lebensqualität bei Patienten mit und ohne Kopfschmerzen . . . . .	43
13	Vergleich der Parameter zur Lebensqualität auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen . . . . .	44
14	Vergleich der soziodemographischen und neurologischen Parameter bei KS-Patienten mit und ohne Analgetika-Medikation . . . . .	46

*Tabellenverzeichnis*

15	Vergleich der Parameter zur Lebensqualität bei KS-Patienten mit und ohne Analgetika-Medikation . . . . .	47
16	Vergleich der soziodemographischen und neurologischen Parameter bei KS-Patienten mit und ohne Analgetika-Medikation, aufgeschlüsselt nach Kopfschmerzsubtypen . . . . .	48
17	Vergleich der soziodemographischen und neurologischen Parameter auf signifikante Unterschiede zwischen Kopfschmerzpatienten mit und ohne Kopfschmerzmedikation . . . . .	49
18	Vergleich der Parameter zur Lebensqualität bei KS-Patienten mit und ohne Kopfschmerzmedikation, aufgeschlüsselt nach Kopfschmerzsubtypen . . . . .	50
19	Vergleich der Parameter zur Lebensqualität auf signifikante Unterschiede zwischen Kopfschmerzpatienten mit und ohne Kopfschmerzmedikation . . . . .	51
20	Einflussfaktoren für das generelle Auftreten von Kopfschmerzen mittels Regressionsanalyse . . . . .	52
21	Einflussfaktoren für das Auftreten von Migräne . . . . .	53
22	Einflussfaktoren für das Auftreten von Kopfschmerzen vom Spannungstyp . . . . .	53
23	Einflussfaktoren für das Auftreten von unklassifizierten Kopfschmerzen nach Regressionsanalyse . . . . .	54
24	Charakteristika der Phänomenologie der unklassifizierten Kopfschmerzen . . . . .	56
25	Charakteristika der Begleitsymptomatik der unklassifizierten Kopfschmerzen . . . . .	57

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

1	Verlaufsformen der MS als graphische Abbildung nach Lublin und Reingold 1996 . . . . .	10
2	Primäre und sekundäre Kopfschmerzen nach der International Headache Society (IHS 2004) . . . . .	15
3	Flusschema der Befragungen . . . . .	29
4	Flusschema der Auswertungen . . . . .	32