

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie  
der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. Peter Kropp

---



# **KOPFSCHMERZPRÄVALENZEN BEI JUVENILEM SCHLAGANFALL**

**- Eine Querschnittsanalyse –**

**Inauguraldissertation**

**zur**

**Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Medizinwissenschaften**

**Dr. rer. hum.**

**an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock**

vorgelegt von  
Anke Hierundar  
aus Rostock

Rostock, 2014

**Dekan:** Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

**1. Gutachter:** Prof. Dr. Peter Kropp, Universitätsmedizin Rostock,

Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie

**2. Gutachter:** Prof. Dr. Gabriele Nöldge-Schomburg, Universitätsmedizin Rostock,

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

**3. Gutachter:** Prof. Dr. Christian Gerloff, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Tag der Einreichung: 11.02.2014

Tag der Promotionsverteidigung: 16.09.2014

## INHALTSVERZEICHNIS:

|   |    |
|---|----|
| <b>1 SYNOPSIS</b> .....   | 5  |
| <b><u>I. THEORETISCHER HINTERGRUND</u></b>                                |    |
| <b>2 EINFÜHRUNG IN DAS THEMA JUVENILER SCHLAGANFALL UND MIGRÄNE</b> ..... | 6  |
| <b>3 MIGRÄNE</b> .....  | 6  |
| 3.1 Epidemiologie der Migräne.....  | 6  |
| 3.2 Definition und Klassifikation der Migräne.....                        | 7  |
| 3.2.1 Migräne ohne Aura (ICD-10: G43.0).....                              | 7  |
| 3.2.2 Migräne mit Aura (ICD-10: G43.1).....                               | 8  |
| 3.3 Trigger.....  | 8  |
| 3.4 Differentialdiagnosen der Migräne.....                                | 9  |
| <b>4 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER MIGRÄNE</b> .....                      | 9  |
| 4.1 Migräneattacke.....   | 10 |
| A. Theorie von Wolff (1953).....  | 10 |
| B. Theorie von Moskowitz & Goadsby.....                                   | 11 |
| C. Theorie zur „spreading depression“.....                                | 12 |
| 4.2 Migränebereitschaft.....  | 13 |
| A. Mitochondriale Mechanismen (Welch/ Montagna).....                      | 13 |
| B. Erregungsstörung (Welch & Ramadan).....                                | 14 |
| C. Reizverarbeitungsstörung (Gerber & Schoenen).....                      | 14 |
| D. Neurotransmitterstörungen (Sicuteri).....                              | 14 |
| E. Psychologische / Persönlichkeitsfaktoren.....                          | 15 |
| 4.2.1 Migräne ohne Aura.....  | 15 |
| 4.3 Genetik.....  | 15 |
| <b>5 DIAGNOSTIK</b> .....   | 17 |
| <b>6 THERAPIE</b> .....   | 17 |
| 6.1 Therapie der Migräneattacke.....                                      | 17 |
| 6.1.1 Nichtopioid-Analgetika.....   | 17 |
| 6.1.2 Triptane.....   | 18 |
| 6.1.3 Antiemetika.....  | 18 |
| 6.2 Migräneprophylaxe.....  | 18 |
| 6.2.1 Betablocker.....  | 19 |
| 6.2.2 Kalziumantagonisten.....  | 19 |
| 6.2.3 Antikonvulsiva.....   | 19 |
| 6.2.4 Antidepressiva.....   | 20 |
| 6.2.5 nicht-medikamentöse Verfahren.....                                  | 20 |
| 6.2.5.1 Entspannungstraining.....   | 20 |
| 6.2.5.2 Biofeedback.....  | 21 |
| 6.2.5.3 Kognitive Verhaltenstherapie (KVT).....                           | 21 |

|  |    |
|--|----|
| <b>7 JUVENILER SCHLAGANFALL</b> .....  | 24 |
| 7.1 Definition des Schlaganfalls.....  | 24 |
| 7.2 Epidemiologie des juvenilen Schlaganfalls.....   | 24 |
| 7.2.1 Inzidenz und Prävalenz.....  | 25 |
| 7.3 Differentialdiagnosen des juvenilen Schlaganfalls.....                                   | 25 |
| <b>8 ÄTIOLOGIE DES JUVENILEN SCHLAGANFALLS</b> .....   | 26 |
| 8.1 TOAST-Klassifikation.....  | 27 |
| 8.1.1 Arteriosklerose/ Atherothrombose.....  | 28 |
| 8.1.2 Kardiale Embolien.....   | 28 |
| 8.1.3 Paradoxe Embolien.....   | 28 |
| 8.1.4 Hirninfarkte anderer Ätiologie.....  | 28 |
| 8.1.5. Hirninfarkt unbekannter Ursache.....  | 29 |
| 8.2 TIA.....   | 29 |
| 8.3 Ätiologie des juvenilen hämorrhagischen Schlaganfalls.....                               | 30 |
| 8.3.1 intrakranielle Blutung.....  | 30 |
| 8.3.2 Subarachnoidalblutung.....   | 30 |
| 8.4 Blutversorgung des Gehirns und Klinik.....   | 30 |
| 8.5 Risikofaktoren.....  | 31 |
| <b>9 DIAGNOSTIK</b> .....  | 34 |
| 9.1 Diagnostik in der Akutsituation.....   | 34 |
| 9.2 Zusatzuntersuchungen.....  | 35 |
| <b>10 THERAPIE</b> .....   | 35 |
| 10.1 Lysetherapie.....   | 36 |
| 10.2 Frühe Sekundärprophylaxe.....   | 36 |
| 10.3 Operative Verfahren.....  | 36 |
| <b>11 PROGNOSE/ LEBENSQUALITÄT</b> .....   | 37 |
| 11.1 Rezidivrisiko.....  | 37 |
| 11.2 volkswirtschaftliche Kosten.....  | 37 |
| <b>12 MIGRÄNE BEI JUVENILEM SCHLAGANFALL: KOMORBIDITÄT<br/>UND/ ODER RISIKOFAKTOR?</b> ..... | 38 |
| 12.1 Zusammenfassung des bisherigen Forschungsstandes.....                                   | 38 |
| A. Epidemiologie.....  | 38 |
| B. Risikofaktoren für ischämischen Infarkt bei Migränepatienten.....                         | 39 |
| 12.2 Ausblick.....   | 40 |
| <b>II. ABLEITUNG DER FRAGESTELLUNG</b> .....   | 41 |
| <b>13 ABLEITUNG UND PRÄZISIERUNG DER FRAGESTELLUNG DER VOR-<br/>LIEGENDEN ARBEIT</b> .....   | 41 |
| <b>14 INHALTLICHE UND STATISTISCHE HYPOTHESEN</b> .....                                      | 42 |

|  |    |
|--|----|
| <b>III. METHODISCHER TEIL</b> .....  | 45 |
| <b>15 STICHPROBE</b> .....   | 45 |
| 15.1 Rekrutierung der juvenilen Schlaganfallpatienten.....   | 45 |
| 15.2 SIFAP-Studie.....   | 45 |
| <b>16 MATERIALIEN UND VERWENDETE TESTVERFAHREN</b> .....   | 47 |
| 16.1 Rostocker Kopfschmerzfragen-Komplex („RoKoKo“)......  | 47 |
| <b>17 BESTIMMUNG DER VARIABLEN</b> .....   | 47 |
| 17.1 Unabhängige Variablen.....  | 47 |
| 17.2 Abhängige Variablen.....  | 48 |
| <b>18 OPERATIONALISIERUNG</b> .....  | 48 |
| 18.1 Unabhängige Variablen.....  | 48 |
| 18.2 Abhängige Variablen.....  | 48 |
| <b>19 AUSWERTUNGSVERFAHREN</b> .....   | 49 |
| 19.1 Design der Untersuchung.....  | 49 |
| 19.2 Auswahl und Begründung der Auswertungsstrategien.....   | 50 |
| <b>IV. DURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE DER STUDIE</b> .....  | 51 |
| <b>20 ERGEBNISDARSTELLUNG</b> .....  | 51 |
| 20.1 <u>HYPOTHESE 1</u> – Ergebnisse zur Kopfschmerzprävalenz bei Patienten mit<br>juvenilem Schlaganfall im Vgl. zur Gesamtpopulation.....                      | 51 |
| 20.2 <u>HYPOTHESE 2</u> – Ergebnisse zur Kopfschmerzprävalenz bei Patienten mit<br>juvenilem Schlaganfall unter Berücksichtigung der Kopfschmerzart.....         | 52 |
| 20.3 <u>HYPOTHESE 3</u> – Ergebnisse zum Einfluss von Geschlecht und Alter auf den<br>Zusammenhang von Migräne und Schlaganfall.....                             | 53 |
| 20.4 <u>HYPOTHESE 4</u> – Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Lokalisation<br>und Schwere/ Intensität des ischämischen Ereignisses (TIA/ IS).....               | 56 |
| 20.5 <u>HYPOTHESE 5</u> – Ergebnisse zur relativen Häufigkeit der verschiedenen<br>Schlaganfallätiologien bei Patienten mit juvenilem ischämischen Ereignis..... | 57 |
| 20.6 <u>HYPOTHESE 6</u> – Vergleich der relativen Häufigkeiten der Schlaganfallursachen<br>zwischen Patienten mit Migräne und migränefreien Patienten.....       | 57 |

---

|   |    |
|---|----|
| <b><u>V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE</u></b> .....  | 59 |
| <b>21 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE</b> .....  | 59 |
| <b>22 INTERPRETATION UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE</b> .....                              | 60 |
| <b>23 ABSCHLIEBENDE BEWERTUNG UND EMPFEHLUNGEN FÜR DIE<br/>ZUKÜNFTIGE FORSCHUNG</b> ..... | 65 |
| <b><u>VI. LITERATURVERZEICHNIS</u></b> .....  | 67 |
| <b>ANHANG</b> .....   | 85 |
| <b>1. Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | 85 |
| <b>2. Eidesstattliche Erklärung</b> .....   | 86 |
| <b>3. Danksagung</b> .....  | 86 |
| <b>4. Curriculum vitae</b> .....  | 87 |

## 1 SYNOPSIS

Viele Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen Migräne und juvenilem Schlaganfall. Vor dem Hintergrund der „Stroke in Young Fabry Patients study“ (sifap1), die durch das Albrecht-Kossel-Institut für Neuroregeneration (AKos) der Universität Rostock 2007 als internationale prospektive europäische Studie bei Schlaganfall-Patienten im Alter von 18-55 Jahren initiiert wurde (Rolfs et al., 2011), wurden in die vorliegende Querschnittsanalyse 1837 deutschsprachige Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren mit erstmaligem zerebrovaskulärem Ereignis (ischämischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, hämorrhagischer Schlaganfall) aufgenommen. Eine Fragestellung betrifft den diskutierten bidirektionalen Zusammenhang zwischen Migräne und juvenilem Schlaganfall die Kopfschmerzprävalenzen in dieser Stichprobe.

Die Diagnostik und Klassifikation der Kopfschmerzen erfolgte nach den Kriterien der International Headache Society anhand des Rostocker Kopfschmerzschmerzfragen-Komplex. Gruppenvergleiche erfolgten mittels Student-t-Tests. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi<sup>2</sup>-Test von Pearson verglichen.

Die Kopfschmerzprävalenz insgesamt ist in der Stichprobe gegenüber der Gesamtpopulation signifikant erhöht (48.7%). Die Migräneprävalenz liegt für die gesamte Patientengruppe bei 25.3%. Dabei kann ein deutlicher Alters- und Geschlechtseffekt nachgewiesen werden. So steigt in der vorliegenden Patientengruppe die Migräneprävalenz zunächst sogar bis auf 33.1%; ab 45 Jahren fällt diese dann auf 22.0%, womit sie immer noch deutlich über der Migräneprävalenz der Gesamtpopulation liegt. Die Migräneprävalenz in der weiblichen Untergruppe ist insgesamt signifikant höher als die der Männer (33.0% vs.19.6%). Die Ergebnisse deuten zudem darauf hin, dass die Migräne unabhängig von der Ätiologie und von dem betroffenen Gebiet des Schlaganfalls ein signifikanter Risikofaktor ist.

Die vorliegenden Resultate bestätigen die Ergebnisse früherer Studien, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen Migräne und ischämischem Schlaganfall insbesondere bei jungen Frauen aufzeigen. Darüber hinaus unterstreichen die Daten, dass Migräne insbesondere bei Patienten unter 45 Jahren einen besonderen Risikofaktor für ein ischämisches Ereignis darstellt.

---

## I. THEORETISCHER HINTERGRUND

### **2 EINFÜHRUNG IN DAS THEMA JUVENILER SCHLAGANFALL UND MIGRÄNE**

Migräne und Schlaganfall sind zwei häufige und heterogene neurovaskuläre Erkrankungen mit komplexen Beziehungen, deren Mechanismen bislang nicht vollständig entschlüsselt sind. Zahlreiche Studien berichten ein etwa doppeltes Schlaganfallrisiko insbesondere für Patienten mit Migräne mit Aura. Etwa 1/5 der Deutschen sind von primären Kopfschmerzen (u. a. Kopfschmerzen vom Spannungstyp und Migräne) betroffen, zudem ereignen sich in Deutschland jährlich ca. 200.000 Schlaganfälle, die damit die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache von Behinderungen im Erwachsenenalter sind. Ein Schlaganfall tritt dabei nicht ausschließlich im hohen Alter auf, sondern auch junge Menschen können davon betroffen sein. Deren Anteil wird auf 5-12% geschätzt. Gerade für jüngere Betroffene hat der Schlaganfall vor allem eine folgenschwere psychosoziale Bedeutung, da die komplette Lebensplanung „schlagartig“, von einem auf den anderen Tag zerstört wird. Sowohl vor diesem Hintergrund, aber auch unter Berücksichtigung der bisherigen Forschungsergebnisse, die altersspezifische Besonderheiten in der Ätiopathogenese und Charakteristik sowohl der Migräne als auch des Schlaganfalls im Vergleich zu älteren Patienten berichten, sind weitergehende Untersuchungen nötig, um den Zusammenhang beider Erkrankungen bei diesen jungen Betroffenen zu verstehen.

### **3 MIGRÄNE**

#### **3.1 Epidemiologie der Migräne**

Kopfschmerzen gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen (Straube et al., 2013; Yoon et al., 2012; Pfaffenrath et al., 2009; Stovner et al., 2007; Lipton et al., 2005). Die Prävalenz der Kopfschmerzen wird auf 10-20% der Bevölkerung geschätzt, das entspricht einer Anzahl von ca. 16 Millionen Betroffenen in Deutschland. 92% dieser Kopfschmerzerkrankungen entfallen auf die beiden *primären* Kopfschmerzformen Kopfschmerz vom Spannungstyp (54%) und Migräne (38%), nur bei acht Prozent kann eine andere Ursache gefunden werden (Radtke & Neuhauser, 2009).

In Deutschland leiden damit etwa acht Millionen Menschen an einer Migräne (Obermann & Katsarava, 2008, Jensen et al., 2008). Statistisch gesehen sind Frauen (Prävalenz 18%) häufiger als Männer (Prävalenz 6%) betroffen. Die höchste Inzidenz betrifft Personen im Alter zwischen 25 und 45 Jahren (Lipton et al., 1994). Die Krankheit kann jedoch schon im Kindesalter beginnen, bis zur Pubertät erhöht sich der Anteil auf 20%. Während mit der Pubertät die Prävalenz beim weiblichen

Geschlecht ansteigt, besteht bis dahin kein Unterschied zwischen den Geschlechtern bzgl. des Erkrankungsrisikos.

Hinsichtlich der Lebenszeitprävalenz liegt das Verhältnis von betroffenen Männern und Frauen im Durchschnitt bei 1:2 – 3 (Rasmussen et al, 2001; Rasmussen, 1995), es werden auch Zahlen von 1:2,5 – 3,8 angegeben (Stewart et al., 1994).

### 3.2 Definition und Klassifikation der Migräne

Die Migräne wird von der International Headache Society (IHS) in der International Classification of Headache Disorders (ICHD-II) als Erkrankung mit rezidivierenden Kopfschmerzattacken (mindestens 5 an der Zahl) definiert, die zwischen vier und 72 Stunden anhalten. Es handelt sich typischerweise oft um pulsierend-pochende, einseitige Kopfschmerzen, wobei die Seite der Kopfschmerzlokalisierung von Attacke zu Attacke bzw. auch während einer Attacke wechseln kann. Die Schmerzen finden sich v. a. orbital (67,1%), temporal (58%) oder frontal (55,9%) (Kelman, 2005). Die zumeist sehr starken Schmerzen verstärken sich unter körperlicher Belastung (Lipton et al., 2004). Darüber hinaus gehen diese Kopfschmerzen gehäuft mit Übelkeit oder Appetitlosigkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit mit Rückzugstendenz in dunkle ruhige Räume sowie einem allgemeinen Krankheitsgefühl einher (ICHD-II, 2004). Die Migräne lässt sich in 5 Phasen beschreiben: Interiktale Phase, Prodromalphase, Auraphase (bei Migräne mit Aura), Schmerzphase und Rückbildungsphase. Im Jahr 2006 erfolgte für Forschungszwecke eine Revision der Kriterien im Anhang der Klassifikation (Headache Classification Committee, Olesen et al., 2013).

#### 3.2.1 Migräne ohne Aura (ICD-10: G43.0)

Die Migräne ohne Aura ist mit etwa 80–85% der Migräneanfälle die häufigste Form der Migräne.

Die diagnostischen Kriterien sind Tabelle 1 zu entnehmen:

##### **IHS 1.1 Migräne ohne Aura**

###### **Diagnostische Kriterien:**

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

Tab. 1: Diagnosekriterien für Migräne ohne Aura (Quelle: *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004; 24(1): 9-160.*)

### 3.2.2 Migräne mit Aura (ICD-10: G43.1)

Migräne geht in ca. 15 bis 20% der Fälle mit einer Aura einher. Die Aura beschreibt einen neurologischen Symptomkomplex, der unmittelbar vor oder zu Beginn des Migränekopfschmerzes auftritt. Dazu gehören meist visuelle Störungen, wie Skotome, der Verlust des räumlichen Sehens und Unschärfe, oder Sensibilitätsstörungen, wie der Verlust der Berührungsempfindung oder Kribbelparästhesien in Armen, Beinen und im Gesicht, die langsam einsetzen und wieder vollständig abklingen. Ebenso treten Störungen des Geruchsempfindens, Gleichgewichtsstörungen, Sprachstörungen oder andere neurologische Ausfälle auf (siehe Tabelle 2).

#### **IHS 1.2 Migräne mit Aura**

##### **Diagnostische Kriterien:**

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

Tab. 2: *Diagnosekriterien für Migräne mit Aura (Quelle: The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004; 24(1): 9-160.)*

### 3.3 Trigger

Biologische Faktoren und Umwelteinflüsse können bei entsprechender Prädisposition eine Migräneattacke auslösen. Zu solchen Triggerfaktoren gehören u. a.

- Hormonschwankungen, z. B. im Rahmen der Menstruation oder bei Einnahme oraler Kontrazeptiva
- Alkoholgenuss,
- Änderung des Schlaf-Wach-Rhythmus, Schlafmangel
- Stress sowie auch Entspannung nach vorherigem Stress,
- individuell bestimmte Nahrungsmittel (Rotwein, Schokolade, Käse und Zitrusfrüchte) oder Diäten / Fasten
- Medikamente, z. B. Triptane, Analgetika (Überdosis oder Entzug)

- Carotisangiographie, Schädel- Hirn-Trauma, grelles Licht, Wetterwechsel,
- Aufenthalt in großen Höhen, körperliche oder geistige Überanstrengung

(Kelman, 2007).

Neben den oben genannten möglichen Triggerfaktoren können *Prodromalsymptome* mehrere Stunden vor der eigentlichen Migräneattacke (mit oder ohne Aura) auftreten. Die Patienten berichten u. a. von Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Nackensteifigkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit, Übelkeit, verschwommenem Sehen, Gähnen oder Blässe (Giffin et al., 2003).

### 3.4 Differentialdiagnosen der Migräne

In erster Linie muss zwischen der Diagnose einer Migräne und eines sekundären Kopfschmerzes unterschieden werden. Ein sekundärer Kopfschmerz ist Folge anderer Erkrankungen und häufig im Zusammenhang mit Tumoren, Traumata, Blutungen und Entzündungen zu beobachten. Bei der Migräne mit Aura können die fokal-neurologischen Ausfälle den Einsatz von CT oder MRT zum Ausschluss struktureller Läsionen erfordern. Gleiches gilt für visuelle Auren, monokuläre Visusminderung, für Gesichtsfeldausfälle oder persistierende Gesichtsfelddefekte. Betrifft das neurologische Defizit immer dieselbe Seite oder treten ungewöhnliche Begleitsymptome, wie z. B. Bewusstlosigkeit oder epileptische Anfälle auf, bzw. sind die Migräneattacken regelmäßig kürzer als vier Stunden, sollte ebenfalls eine Bildgebung durchgeführt werden (S1-Leitlinie DGN, 2012; S2-Leitlinie DMKG, 2009).

## 4 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER MIGRÄNE

Obwohl die Migräne seit der Antike bekannt ist, sind Ätiologie und die komplexe Pathophysiologie bis heute nur unvollständig geklärt. Für die Entstehung einzelner Symptome gibt es unterschiedliche Theorien, die als wichtige Mosaiksteine das Bedingungsgefüge der migräneauslösenden Faktoren in einzelnen Teilkomplexen zu erklären versuchen (s. Tab.3; Schürks & Diener, 2008a; Moskowitz, 2007; Goadsby et al., 2002b, Welch, 2003; Iversen, 2001). Die aktuellen Forschungen haben für einen erheblichen Fortschritt sowohl in der Behandlung gesorgt, zudem das Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) veranlasst, die Klassifikation von 1988 zu überarbeiten (Olesen et al., 2004). Ob jemand tatsächlich eine Migräne entwickelt und deren klinische Ausprägung hängen von der individuellen „Schwelle“ ab, die sowohl genetisch als auch durch Umweltfaktoren beeinflusst wird (Schürks & Diener, 2008a).

## 4.1 Migräneattacke

Die aktuelle Forschung beschreibt die pathophysiologischen Mechanismen der Migräneattacke als primär im Gehirn verankert, wobei der Interaktion des trigeminovaskulären Systems und anderer Systeme mit extra- und intrakranialen Gefäßen und deren unmittelbarer Umgebung besondere Bedeutung zukommt.

### A. Theorie von Wolff (1953)

Bereits Wolff (1953) begründete mit seinen Ergebnissen die *Gefäßtheorie* der Migräne. Demnach komme es durch Erregung vasomotorischer Stammhirnzentren zur Konstriktion zerebraler Gefäße unmittelbar vor der Schmerzattacke und zur zerebralen Hypoxie. Die dadurch entstehende Minderdurchblutung des Gehirns ließe sich einerseits als Auslöser der Aurasymptome erklären, andererseits bedinge die Hypoxie eine relative Vasodilatation der intra- und extrakranialen Gefäße. Die entstehenden Kopfschmerzen seien auf die Dilatation der extrakranialen Gefäße zurückzuführen, d. h. während der eigentlichen Schmerzphase sind besonders diese Gefäße extrem erweitert, ihre Wände überdehnt.

Neue Messverfahren und fortgeschrittene Forschung implizieren allerdings, dass der migränöse Kopfschmerz nicht durch extrakraniale Gefäße generiert wird und frühere Annahmen ergänzungs- und korrekturbedürftig seien. So finden sich z. B. Hinweise für kurze Hyperperfusionsphasen vor bzw. Hypoperfusion einzelner Gefäßbereiche in der eigentlichen Schmerzphase (Grottemeyer et al., 1989); andere Kritiken zielen auf die beobachtete Diskrepanz zwischen Schmerzen und Perfusionsauffälligkeiten bzgl. der betroffenen Kopfseite. Darüber hinaus können Gefäße auch durch Wärme oder gefäßerweiternde Medikamente erweitert oder der Gefäßinnendruck speziell der Schläfenarterien experimentell durch Injektion gesteigert werden, jedoch führt dies nicht zu Schmerzen. Studien zur vaskulären Theorie zeigten zudem, dass nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten, d. h. vor allem bei Patienten mit klassischer Migräne, die Veränderungen der Hirndurchblutung im Anfall und nach der Gabe von Sumatriptan festgestellt werden kann (Friberg et al., 1991; Ferrari et al., 1995). Hinzukommt, dass die pathophysiologischen Mechanismen der Migräne auch nach der Medikation, und zwar besonders im ZNS, weiterlaufen – auch wenn die zentrale Zirkulation durch die Medikamente normalisiert ist (Weiller et al., 1995). Es wird daher vermutet, dass die während der Schmerzattacke nachweisbaren Veränderungen bereits Folgeerscheinungen sind.

## B. Theorie von Moskowitz & Goadsby

Die *neurogene Entzündung*, beruhend auf Studien von Lewis (1937), beschreibt eine wirkungsvolle körpereigene Abwehrreaktion bei drohendem Gewebeschaden, deren Hauptmerkmale Vasodilatation und Plasmaextravasation sind. Ausgehend davon untersuchte Moskowitz 1984, inwieweit der Ablauf der neurogenen Entzündung auch die Entstehung von Migränekopfschmerzen erklären kann (Waeber & Moskowitz, 2005).

Dazu untersuchte er systematisch die Zusammenhänge zwischen der Aktivität des N. trigeminus und den Reaktionen intrakranialer Gefäße, womit er belegen konnte, dass das Neuropeptid Substanz P nicht nur vom Gefäß zum Neuron, sondern auch in umgekehrter Richtung (vom Neuron zum Gefäß) agieren kann. Dies bedeutet, dass nozizeptive Afferenzen vom Gefäß zum Neuron weitergeleitet werden können, woraufhin das Gehirn über neuronale Mechanismen auf die Gefäße einwirken kann, so u. a. die Gefäßmuskulatur, das Gefäßkaliber und die Schmerzempfindlichkeit modulierend (Göbel, 1992). Als Mediatoren dieser Entzündung werden die Neuropeptide trigeminovaskulärer Fasern, die Substanz P, Neurokinin A und das calcitonin gene related peptide (CGRP) diskutiert (Moskowitz & Buzzi, 1991). Die *Theorie der neurogenen Entzündung* (Buzzi et al., 1995; Moskowitz, 1993; Welch et al., 1990a) integriert somit die Veränderungen der kortikalen Aktivität und der Hirnperfusion. Diesem Ansatz folgend können, vor dem Hintergrund einer vorhandenen Migränebereitschaft, verschiedene Triggerfaktoren zu einer Erregung der Hirnstammkerne (N. raphe dorsalis, Locus coeruleus, trigeminales Ganglion) sowie zur Auslösung exzitatorischer Prozesse im Kortex führen. Die ausgelöste plötzliche Aktivierung monoaminerger Neurone führt nachfolgend zu einer Phase monoaminerger Erschöpfung.

Goadsby et al. (1988) zeigten, dass der durch eine elektrische Stimulation des Locus coeruleus reduzierte zerebrale Blutfluss um die A. carotis der Reduktion bei einer Migräneaura gleicht.

Weitere Stimulation führt zu einer Dilatation extrakranialer Gefäße via Stimulierung des N. petrosus major, wobei das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) als Mediator agiert. Die Gefäßsensibilisierung ist eine Folge der zusätzlich freigesetzten Substanz P der trigeminovasalen Axonreflexe. In der Phase der monoaminerger Erschöpfung sind schließlich nozizeptive Fasern des N. ophthalmicus ungehemmt und die exzessive C-Faseraktivierung kann zu einer neurogenen Entzündung führen (Göbel, 1992).

Mit der Aktivierung verbunden ist die Freisetzung des 5-HT von den Thrombozyten. Folge ist die Vasokonstriktion der Gefäße des Carotisstromgebietes. Es kommt zu einem übermäßigen Abbau von 5-HT, der zu einer Phase des Serotoninmangels mit einer Gefäßdilatation führt. Durch die Veränderung des Plasmaspiegels an freiem 5-HT werden endogene antinozizeptive Systeme aktiviert, d. h. körpereigene „Schmerzabwehrsysteme“ können ihre Schmerzkontrollfunktion nicht mehr auf-

rechterhalten. D. h. die Erregung der Hirnstammkerne führt zu einer Erniedrigung der Schmerzschwelle (der Endorphin-Spiegel ist im Migräneanfall ebenfalls vermindert), die wiederum eine Überempfindlichkeit des trigeminovaskulären Systems zur Folge hat. Die resultierende Erregungssteigerung des N. trigeminus führt zur Freisetzung der ebenfalls vasodilatatorisch wirksamen Neuropeptide Substanz P, Neurokinin A und des calcitonin gene related peptide (CGRP) aus dem Ganglion trigemini und den trigeminovaskulären Fasern. Es kommt zur Plasmaextravasation mit einer erhöhten Bereitschaft zur Schutzreaktion mit lokaler perivaskulärer aseptischer Entzündung auf homöostatische Veränderungen im Gefäßsystem (Goadsby et al., 1991a; Moskowitz, 1993; Goadsby et al., 1997). Die Beendigung des Anfallsgeschehens wird erst durch eine „Normalisierung“ der beteiligten Neurotransmittersysteme, insbesondere des serotoninergeren Systems, erreicht (Goadsby & May, 1999; Goadsby & Hoskin, 1998).

Der Durchbruch für die allgemeine Anerkennung des trigeminovaskulären Systems als Entstehungsmechanismus für den eigentlichen Migränekopfschmerz gelang Anfang der 1990er Jahre, als es Goadsby und Edvinsson bei Migränepatienten im Anfall gelang, eine Erhöhung des Neuropeptids CGRP im venösen Blut der V. jugularis nachzuweisen, welches nach der Gabe von Sumatriptan parallel zur Schmerzreduktion wieder abfiel (Edvinsson & Goadsby, 1994; Goadsby & Edvinsson, 1991).

### **C. Theorie zur „spreading depression“**

Zahlreiche Studien untersuchen die Annahme, dass die Aurasymptome der Migräne auf einer Veränderung der Perfusion des regionalen zerebralen Blutflusses beruhen. Die Ergebnisse aus PET- und SPECT-Untersuchungen hierzu sind jedoch inkonsistent (Friberg et al., 1991; Olesen, Friberg & Skyhøj, 1990; Olesen, 1991; Olesen et al., 1993a).

Für die Migräne mit Aura konnten Untersuchungen mithilfe des radioaktiv markierten Edelgases Xenon-133 eine sich von occipital nach parietal und temporal ausbreitende zerebrale Minderperfusion unmittelbar während der Auraphase beobachten.

Lauritzen & Hansen (1988) prägten hierfür den Begriff „spreading oligemia“, in Anlehnung an Leão. Dieser hatte 1944 im Tierversuch durch Stimulation von Hippocampus und Cerebellum eine Veränderung der elektrophysiologischen kortikalen Aktivität beobachtet: Nach einer kurzen Exzitationsphase kommt es zu einer Erregungshemmung des Kortex, die sich mit 2-3mm/min über die Hirnrinde ausbreitet. Leão benannte dieses Geschehen als „spreading depression“. Im Hinblick auf die Auraphase ist bisher noch nicht abschließend geklärt, ob die Hemmung der kortikalen Aktivität die Minderperfusion erst nach sich zieht oder umgekehrt (Lauritzen, 1994).

Die kortikale „spreading depression“ kann in den meisten Hirnarealen und in der Retina durch verschiedene Triggerfaktoren, bei vorhandener Migränedisposition, ausgelöst werden und geht mit einer Minderperfusion der betroffenen Hirnareale einher. Durch die Ausbildung dieser Form der Depression kommt es zu einer Störung der extra- und intrazellulären Elektrolytkonzentrationen (Lauritzen, 1994), was eine Störung der Homöostase im perivaskulären System zur Folge hat. Dadurch wird die Voraussetzung für die Entwicklung einer aseptischen Entzündung (s. o.) geschaffen, was durch die Erregung der Axonreflexe und die Freisetzung der Neuropeptide geschieht (Goadsby & Edvinsson, 1991; Limmroth et al., 1996). Infolgedessen setzt sich die Migräneattacke fort. PET- und SPECT-Studien von Woods et al. (1994), Weiller et al. (1995) und mehrfach von Welch (1997) bestätigen die bedeutende Rolle der „spreading depression“ und des erhöhten Aktivitätsniveaus im Hirnstamm für die Entwicklung eines Migräneanfalls (Goadsby et al., 2002a).

Die Dauer der Aurasymptome lässt zumindest einen neurogenen (primären) Ursprung vermuten. Die Dauer von ca. 20 Minuten weist auf eine Wanderungsrate des Hemmungsprozesses von 3mm/min über den 60mm langen visuellen Kortex hin. Bei der Migräne ohne Aura fehlen dagegen hinreichende Belege für solche regionalen Perfusionsänderungen (Friberg et al., 1991; Lauritzen & Olesen, 1984; Olesen et al., 1993a, b).

## **4.2 Migränebereitschaft**

Es ist zu vermuten, dass die während einer Schmerzattacke nachweisbaren Veränderungen bereits Folgeerscheinungen sind. D. h. damit sich überhaupt die Kaskade der Migränepathophysiologie in Gang setzt, muss eine gewisse Disposition bzw. Anfallsbereitschaft vorhanden sein. Für eine solche Bereitschaft sorgen Mechanismen, die sich im Migräneintervall entwickeln und eigentlich die Migräneerkrankung als Ganzes darstellen (Welch & Ramadan, 1995; Schoenen, 1995; Gerber et al., 1996). Die Anfallsbereitschaft beruht sowohl auf biochemischen als auch auf neurophysiologischen Besonderheiten in der Rezeption und Verarbeitung von internen und externen Stimuli.

### **A. Mitochondriale Mechanismen (Welch/ Montagna)**

Im Gehirn (Welch & Ramadan, 1995; Barbiroli et al., 1990; Montagna et al., 1992), den Muskeln (Barbiroli et al., 1992) und in den Blutplättchen (Sangiorgi et al., 1994) von Migränepatienten wurde ein (primär oder sekundär) gestörter mitochondrialer Energiemetabolismus beobachtet, der einen instabilen Energie- und Stoffwechsel der neuronalen Gewebe zur Folge und dadurch Einfluss auf die Reizverarbeitung, Konzentration und Aktivität von Neurotransmittern und des Magnesiummetabolismus haben kann (Dorhout Mees et al., 2010; Welch, 1997). Studien von Mochi et al. (1991) zeigen einen Vererbungskoeffizienten von ca. 60% für die mitochondriale Enzyminsuffi-

---

zienz in den Blutplättchen in Migränefamilien auf, was für eine genetische Ursache des mitochondrialen Defizits spricht.

### **B. Erregungsstörung (Welch & Ramadan)**

Darüber hinaus belegen Studien einen reduzierten Magnesiumspiegel und eine erhöhte Aktivität der exzitatorischen Aminosäuren im ZNS der Migränepatienten, die eine Erhöhung der Erregungsbereitschaft der kortikalen Neurone verursachen können (Aurora & Wilkinson, 2007; Welch & Ramadan, 1995; Welch et al., 1990a).

### **C. Reizverarbeitungsstörung (Gerber & Schoenen)**

Eine Habituationsstörung bei der Reaktion auf verschiedene sensorische Reize belegen Studien bei Patienten im Migräneintervall. Diese Störung manifestiert sich in erhöhten Amplituden von evozierten Potentialen (Schoenen, 1995), langsamer Hirnaktivität (Kropp & Gerber, 1993) sowie einem deutlich ausgeprägten „photoc driving effect“ im EEG (Schoenen, 1992, 1998). Bei AEPs (auditorisch evozierte Potenziale) konnte zudem eine große Intensitätsabhängigkeit der Amplituden bezüglich der Reizstärke bei Migränepatienten, nicht aber bei gesunden Probanden, gezeigt werden (Wang, Timsit-Berthier & Schoenen, 1996). Eine gestörte Habituation kann zur Störung homöostatischer Prozesse im Gehirn und einer Überstimulation des Gehirns führen, was wiederum eine exzessive Erregung der kortikalen Neurone zur Folge haben kann. Damit wird eine gute Basis für die Ausbreitung der „spreading depression“ geschaffen (Ambrosini et al., 2010; Schoenen, 1997). Ob der Migräne eine kortikale Hypo- oder Hyperaktivierbarkeit zugrunde liegt, ist jedoch weiter nicht abschließend entschlüsselt (Sandór, 2007; Stankewitz & May, 2008).

### **D. Neurotransmitterstörungen (Sicuteri)**

Untersuchungen bei Migränepatienten belegen eine Störung der Neurotransmitteraktivität, und zwar konnten ein Serotonin- und Dopaminmangel sowie vermutlich eine noradrenerge Hyperaktivität (Goadsby et al., 1998; Schoenen & Maertens de Noordhout, 1986) nachgewiesen werden. Die gestörte Aktivität der zentralen Neurotransmitter kann darüber hinaus Einfluss auf die Schmerzverarbeitung bei Migränikern haben als auch für die Reizverarbeitungsstörung (z. B. für die verzögerte Habituation) ursächlich verantwortlich sein, was mittels ereigniskorrelierter Potentiale bzw. zentraler Schmerzreflexe deutlich gemacht wurde (Schoenen, 1993; Wang et al., 1996).

## **E. Psychologische / Persönlichkeitsfaktoren**

Psychologische Faktoren sorgen für die Dynamik der im Migräneintervall wirkenden Mechanismen und stellen wichtige Regulationsmechanismen der Migräne dar. So können sie einerseits den Verlauf oder Umgang mit den Kopfschmerzen verbessern, andererseits aber auch das klinische Bild und den individuellen Leidensdruck verschlimmern. Sie können zudem als Auslöser einer Migräneattacke agieren oder auch Konsequenz des wiederholten Schmerzerlebens sein (Brandt et al., 1990; Merikangas et al., 1990, 1994; Silberstein et al., 1995a).

### **4.2.1 Migräne ohne Aura**

Mittels SPECT (Single Positron Emmissions Computertomographie) konnten bei Patienten ohne Aura bislang keine konsistenten Befunde für Veränderungen der Blutflussrate während einer Migräneattacke gefunden werden (Woods et al., 1994). Es wird jedoch angenommen, dass auch bei der Migräne ohne Aura ein Aura-Äquivalent auftritt. Demnach wird vermutet, dass eine kortikale spreading depression bei der Migräne ohne Aura in klinisch stummen Arealen (tieferen kortikalen Zellschichten) wie dem Kleinhirn, dem Hypothalamus und vorderen Hirnstamm auftritt und zu einer Aktivierung des trigeminalen Systems führen kann, jedoch unbewusst bleibt. Alternativ dazu postulieren Hypothesen eine Fehlfunktion im Hirnstamm als Ursache der Migräne ohne Aura (Kropp & Reuter, 2013; Schürks & Diener, 2008).

### **4.3 Genetik**

Da einige Formen der Migräne familiär gehäuft auftreten, liegt die Vermutung nahe, dass bei der Migräne Gendefekte eine Rolle spielen können, wobei der komplexe Erbgang bis dato noch nicht vollständig entschlüsselt werden konnte. Untersuchungen dazu beruhen vor allem auf Familienuntersuchungen, Zwillingsstudien sowie der Anwendung molekulargenetischer Techniken. Darüber hinaus werden zunehmend Kopplungs- und Assoziationsverfahren zur Chromosomenanalyse genutzt.

In der größten Meta-Analyse von genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) zu Migräne (Palotie et al, 2013) wurden Daten aus 29 vorliegenden Studien mit insgesamt 23.285 Migränepatienten und 95.425 gesunden Kontrollpersonen aus den USA, Europa und Australien zusammengeführt. Die Meta-Analyse identifizierte 142 Single-Nucleotide-Polymorphisms (SNPs), bei denen sich die Studienpopulationen hinsichtlich der dort liegenden Erbgutbausteine signifikant unterschieden. Diese SNPs verteilten sich auf zwölf Regionen, die vermutlich die Anfälligkeit für Migräne beeinflussen: Darunter wurden sieben bekannte Risikogene bestätigt und fünf weitere (zwei auf dem

Chromosom 1, je eine auf den Chromosomen 6, 7 und 8) entdeckt, die eindeutig mit der Migräneerkrankung assoziiert sind. Darüber hinaus durchgeführte Subgruppen-Analysen ergaben, dass sechs der identifizierten Loci signifikant der Migräne ohne Aura (MoA) zugeordnet werden können, während für diese Varianten keine Assoziation für Migräne mit Aura festgestellt wurde. Das war insofern überraschend, da vor allem für die Migräne mit Aura eine genetische Komponente vermutet wird.

Verwandte ersten Grades von Patienten mit Migräne mit Aura scheinen ein bis zu vierfach erhöhtes Risiko für Migräne mit Aura bzw. ein bis zu zweifach erhöhtes Risiko für Migräne ohne Aura zu haben (Russell et al., 1995, 1997; Wessman et al., 2007).

Die Studie von Sorensen & Ahaki (1993) zur Migräne mit Aura zeigte eine Konkordanzrate von 20-50% bei betroffenen monozygoten Zwillingen auf, Russel (1997) wies auf eine Konkordanzrate zwischen 14% und 50% (d.h. durchschnittlich 29%) für monozygote Zwillinge. Im Vgl. dazu wies dieselbe Studie eine signifikant niedrigere Konkordanzrate für dizygote Zwillinge für die Migräne mit Aura nach. Wie bereits zur hemiplegischen Migräne (s. u.) konnten auch für die Migräne mit Aura 3 Gene (CACNL1A4 auf Chr19p13, CACNL1A6 auf Chr1q31 sowie GIRK auf Vhr1q21-23) extrahiert werden (De Vries et al., 2009, Moskowitz et al., 2004; Ophoff et al., 1996; Ducros et al., 1997), die u. a. mit der Regulierung des Kalzium- und Kaliumhaushaltes des Gehirns verbunden sind, aus deren Funktion eine Annahme zur Migräne als Kanalopathie auch für diese Formen abgeleitet wurde.

Für die relativ seltene familiäre hemiplegische Migräne konnte bereits für einige Familien eine Mutation am P-/Q Kalziumkanal (CACNA1A) auf Chromosom 19 (19p13.1), am spannungabhängigen Natriumkanal SCN1A auf Chromosom 2 (2q24) oder an der Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase (ATP1A2) auf Chromosom 1 (1q21-23) gezeigt werden (Ophoff et al., 1996). Für ein gehäuftes Auftreten der Migräne mit Aura bei Patienten mit einem persistierenden Foramen Ovale werden ebenfalls genetische Defekte als Ursachen beider Krankheiten diskutiert. Gendefekte werden auch als Ursachen für eine Komorbidität von Migräne und Depression vermutet (Diener HC et al., 2008a).

## **5 DIAGNOSTIK DER MIGRÄNE**

Die Diagnostik der Migräne stützt sich ausschließlich auf die Anamnese und einen unauffälligen klinisch-neurologischen Untersuchungsbefund. In erster Linie muss zwischen der Diagnose einer primären Kopfschmerzzerkrankung und eines sekundären Kopfschmerzes unterschieden werden. Laboruntersuchungen und apparative Untersuchungsmethoden sind nur dann erforderlich, wenn eine andere Erkrankung zweifelsfrei ausgeschlossen werden soll (Leitlinie der DMKG, s. Evers et al., 2008).

## **6 THERAPIE**

Zur erfolgreichen Migränebehandlung liegen inzwischen Konzepte vor, die eine wirksame Akuttherapie, eine sinnvolle Prophylaxe und nicht-medikamentöse Therapieverfahren kombinieren (s. S. 23, Tab. 4; Diener & Weimar, 2012; Holland et al., 2012; Straube et al., 2012; Schürks & Diener, 2008a; Straube et al., 2008; Evers et al., 2008; Evers et al., 2006).

### **6.1 Therapie der Migräneattacke**

Nach Empfehlung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft (DMKG, s. Evers et al., 2008) können zur Akutbehandlung des Migränekopfschmerzes einerseits unspezifisch Schmerz- und Entzündungsprozesse hemmende Schmerzmittel aus der Gruppe der Nichtopioid-Analgetika (zum Beispiel Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Ibuprofen) und andererseits spezifische Migränetherapeutika aus den Gruppen der Triptane (zum Beispiel Sumatriptan, Naratriptan und Eletriptan) als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden (Martin & Goldstein, 2005).

#### **6.1.1 Nichtopioid-Analgetika**

Etwa 80 % aller Patienten behandeln Kopfschmerzen mit (überwiegend verschreibungsfreien) Analgetika (Haag et al., 2011; Haag, 2009; Radtke & Neuhauser 2009). Die Nichtopioid-Analgetika Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac und Paracetamol sind insbesondere bei einer leichten bis mittelschweren Migräne indiziert und gelten dafür als Mittel der ersten Wahl. Auch eine Kombination aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein, die wirksamer ist als die Einzelsubstanzen oder Ibuprofen (Diener et al., 2005a, Goldstein, 2006) wird von der DMKG als Mittel der ersten Wahl empfohlen (Evers et al., 2008).

### 6.1.2 Triptane

Seit den 1990er Jahren stehen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten aus der Gruppe der Triptane für die Therapie der Migräne zur Verfügung. Triptane sind die Therapie erster Wahl bei mittelschweren und schweren Migräneattacken, die nicht oder nicht ausreichend auf eine Therapie mit Analgetika oder nicht steroidalen Antirheumatika ansprechen. Metaanalysen zu großen placebokontrollierten Studien bestätigen die sehr gute Wirkung aller Triptane (Goadsby et al., 2002; Welch et al., 2000; Ferrari et al., 2001; Moskowitz & Buzzi, 1991).

### 6.1.3 Antiemetika

Eine Kombination von Analgetika oder spezifischen Migränetherapeutika mit einem Antiemetikum oder Prokinetikum wie Metoclopramid oder Domperidon kann sinnvoll sein, da durch diese sowohl gastrointestinale Begleitsymptome der Migräne (Übelkeit, Erbrechen) behoben werden, als auch die Aufnahme des Analgetikums gefördert wird. Die Wirksamkeit von Metoclopramid ist in diesem Zusammenhang besser belegt als die von Domperidon. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2004 zeigt auf, dass Metoclopramid i. v. eine Therapieoption für die akute Migräneattacke in der Notfallsituation darstellt (Colman et al. 2004).

## 6.2 Migräneprophylaxe

Das Ziel der Migräneprophylaxe ist, die Häufigkeit oder die Schwere von Migräneattacken bereits vor ihrer Entstehung zu senken. Diese ist insbesondere dann angezeigt, wenn der Patient einen starken Leidensdruck oder starke Einschränkungen der Lebensqualität durch die Migräne erfährt: wenn der Patient besonders häufig unter Migräne leidet (mehr als drei Attacken pro Monat), Migräneattacken regelmäßig länger andauern (drei Tage oder länger), die Migräne nicht zufriedenstellend mit Standardtherapeutika behandelt werden kann oder schwer zu behandelnde Sonderformen und Komplikationen der Migräne vorliegen (Silberstein et al., 2012b; Evers et al., 2008; Lipton et al., 2007; Silberstein & Goadsby, 2002).

Für die Durchführung einer medikamentösen Migräneprophylaxe gelten folgende Kriterien (Evers et al., 2008):

- mindestens 3 Attacken/ Monat in den zurückliegenden 3 Monaten
- und/ oder mindestens 24 Migräneattacken im Jahr
- und/ oder mangelndes Ansprechen von schweren Migräneattacken auf Medikamente zur Attackenkupierung
- und/ oder Medikamente zur Attackenkupierung lösen nicht tolerable Nebenwirkungen aus
- und/ oder berufliche oder soziale Beeinträchtigung und Gefahr für den Arbeitsplatz

Ziel der Behandlung ist eine deutliche Reduzierung der Attackenfrequenz, ein komplettes Sistieren der Migräne kommt nur sehr selten vor. Zur Migräneprophylaxe werden insbesondere Arzneistoffe eingesetzt, die primär zur Behandlung anderer Erkrankungen, z. B. des Bluthochdrucks oder der Epilepsie, entwickelt wurden, inzwischen jedoch eine migräneprophylaktische Wirkung nachgewiesen haben. Als Mittel der ersten Wahl gelten hierbei Betablocker und der Kalziumkanalblocker Flunarizin.

### **6.2.1 Betablocker**

Leitlinienübergreifend gelten Betablocker als Mittel der ersten Wahl für die Migräneprophylaxe. Am besten ist die prophylaktische Wirkung für Metoprolol und Propranolol belegt. Daten aus > 50 Studien und Metaanalysen und Reviews bestätigen deren prophylaktische Wirkung (Silberstein et al., 2012a; Linde & Rossnagel, 2004; Silberstein & Goadsby, 2002; Diener et al., 2001; Holroyd et al. 1991). In einer Dosierung von 160 mg wurde von Holroyd et al. (1991) für Propranolol eine durchschnittliche Reduktion der Migräneaktivität von ca. 44 % errechnet. Tendenziell nehmen die Ansprechraten dosisabhängig zu, wobei Dosierungen zwischen 60 und 320 mg/d untersucht wurden. Zu Metoprolol liegen keine Metaanalysen vor. Die Ergebnisse von Linde & Rossnagel (2004) verweisen jedoch auf eine Wirkstärke von Metoprolol, die mit der von Propranolol vergleichbar ist. Diese Wirksamkeit wird direkt auf eine Hemmung von  $\beta$ -Adrenozeptoren des ZNS zurückgeführt (Shields & Goadsby, 2005).

### **6.2.2 Kalziumantagonisten**

Auch für den nicht-selektiven Kalziumantagonisten Flunarizin konnte die migräneprophylaktische Wirkung sehr gut belegt werden und gilt daher Ebenfalls als Mittel der ersten Wahl (Evers et al., 2006; Silberstein, 2000; Diener, 2000). Für andere Kalziumkanalblocker liegen keine konsistenten Daten über eine migräneprophylaktische Wirksamkeit vor.

### **6.2.3 Antikonvulsiva**

Am besten von den antikonvulsiven Substanzen ist die migräneprophylaktische Wirkung für Valproinsäure und Topiramate durch zahlreiche randomisierte Studien belegt worden, die eine reduzierte Attackenhäufigkeit für diese Wirkstoffe berichten (Silberstein et al., 2012; Silberstein et al., 2007; Brandes et al., 2004; Diener et al., 2004). Diese Substanzen gelten daher ebenfalls als Mittel der ersten Wahl, wenn keine Betablocker eingesetzt werden können (Evers et al., 2008).

## 6.2.4 Antidepressiva

Für das Antidepressivum Amitriptylin konnte in einer Vielzahl klinischer Studien eine migräneprophylaktische Wirkung gezeigt werden (Dodick et al., 2009). Amitriptylin sollte vor allem dann zur Prophylaxe gegeben werden, wenn – wie häufig bei chronischen Schmerzen – eine zusätzliche Depression besteht. Die für Amitriptylin beobachtete prophylaktische Migränewirksamkeit lässt sich jedoch nicht auf andere Antidepressiva übertragen.

## 6.2.5 nicht-medikamentöse Verfahren

Ein Vergleich der medikamentösen und der verhaltensmedizinischen Behandlung hat die gleiche Effektivität beider Ansätze aufgezeigt (Fritsche et al., 2013; Penzien et al., 2005). Dass die psychologischen Therapiemethoden dennoch deutlich seltener angewandt werden, ist vermutlich auf das ungünstige Kosten-Nutzen-Verhältnis (viele Therapiesitzungen, vergleichsweise hoher Aufwand) zurückzuführen.

Zudem begünstigt die Fokussierung des trigeminovaskulären Systems und genetischer Faktoren in der aktuellen Theoriebildung zur Migräne die bereits vorhandene dominante Ausrichtung auf eine pharmakologische Behandlung.

Zahlreiche Studien belegen derweil die Wirksamkeit klinisch-psychologisch orientierter Verfahren vor allem in der *Migräneprophylaxe*. Diese Verfahren zielen primär auf die Veränderung und Kontrolle ungünstiger Bedingungen und Reaktionsmuster, wobei der Patient zunehmend ermutigt wird, sein eigener „Therapeut“ zu sein, indem er eigene Kompetenzen und Strategien einsetzen lernt. Zudem betont das Review von Fritsche et al. (2013) eine weitere Erfolgssteigerung durch eine Kombination pharmakologischer und verhaltenstherapeutischer Behandlung.

### 6.2.5.1 Entspannungstraining

Am häufigsten werden verschiedene Entspannungsverfahren zur nicht-medikamentösen Intervallprophylaxe verwendet, v. a. die Progressive Muskelrelaxation (Jacobson). Ziel dieses Verfahrens ist eine Abnahme des Muskeltonus und eine gleichzeitige Reduktion der sympathischen Erregung (Andrasik, 2004). Darüber hinaus sollen sie als Bewältigungsstrategie in belastenden Situationen dienen. Hinsichtlich des Therapieerfolges ist neben der objektiv messbaren physiologischen Entspannung unbedingt die Steigerung der subjektiven Kontrollüberzeugung (Seng & Holroyd, 2010) zu berücksichtigen.

### 6.2.5.2 Biofeedback

Das Biofeedbacktraining hat sich als ein wesentlicher und wirkungsvoller Baustein verhaltenstherapeutischer Schmerzbehandlung erwiesen. Zur Behandlung der akuten Migräneattacke finden vor allem Vasokonstriktionstraining und Hauttemperaturfeedback zur Anfallsbehandlung Anwendung. Das Vasokonstriktionstraining zielt z. B. auf die willentliche Verengung der Temporalisarterie ab, die durch eine Rückmeldung des Blutvolumenpulses trainiert werden kann (Kropp et al., 1997).

Auch für die Migräneprophylaxe liegen Studien zur Wirksamkeit von Biofeedback vor: Während die Rückmeldung der Blutflussgeschwindigkeit über die transkraniale Dopplersonographie nur wenig Effekte gezeigt hat (Speckenbach & Gerber, 2002), sind neuere Ansätze zur Rückmeldung hirnelektrischer Potentiale, insbesondere die der „contingent negative variation“ (CNV) erfolgversprechend. Dabei lernen Migränepatienten, die primär höheren negativen kortikalen Amplituden zu reduzieren, was ihnen durch Erlernen von Habituationsstrategien gelingt. Das erfolgreiche Erlernen dieser Strategien wirkt sich auch auf die klinische Symptomatik in Form einer Verminderung der Anfallfrequenz aus (Kropp et al., 2002).

EMG-Feedback (vor allem am M. frontalis, der Mm. trapezii sowie der Temporalismuskulatur), wird dagegen v. a. bei Kombinationskopfschmerz zur Intervallprophylaxe eingesetzt. Als Wirkmechanismen des Biofeedbacks werden die Kontrolle physiologischer Funktionen (spezifisch) und die Überzeugung einer Symptomkontrolle (unspezifisch) diskutiert. In einer aktuellen Metaanalyse wurden 150 klinische Studien miteinander verglichen. Die gewichteten mittleren Effektgrößen liegen bei der Prophylaxe eines Migräneanfalls zwischen 0,4 und 0,6 (für die Anwendung von EEG-Biofeedback, Hauttemperatur-Biofeedback, EMG-Biofeedback oder die Kombination aus Temperatur- und EMG-Biofeedback) und bei der Akutbehandlung durch Blutvolumenpuls-Biofeedback („Vasokonstriktionstraining“) bei 0,7 (Nestoriuc et al., 2008; Nestoriuc & Martin, 2007). Eine Steigerung der Effektgrößen kann durch Kombination der Biofeedback-Techniken mit Entspannungsverfahren oder kognitiver Verhaltenstherapie erfolgen. Metaanalysen belegen konsistent, dass sowohl Entspannungsverfahren (meist die Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson) als auch verschiedene Biofeedback-Verfahren im Mittel eine Reduktion der Migränehäufigkeit um 35–45 % erreichen (Andrasik, 2010; Nestoriuc & Martin, 2007). Die Effektstärke dieser Verfahren liegt damit in dem Bereich, der für Propranolol angegeben wird.

### 6.2.5.3 Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

KVT-Interventionen zielen primär darauf, dem Patienten Fähigkeiten und Fertigkeiten zu vermitteln, den Verlauf der Migräne durch die Modifikation persönlicher Umweltfaktoren zu beeinflus-

---

sen (Seng & Holroyd, 2010). Inzwischen liegen für Migränepatienten umfangreiche, standardisierte KVT-Programme vor, die sich durchaus zeit- und kostenökonomisch durchführen lassen. Sie sind sowohl für das Einzelsetting als auch für die Gruppe konzipiert (Frettlöh et al., 1998; Scharff & Marcus, 1994; Haddock et al., 1997; Gaul et al., 2011a, b; Connelly et al., 2006; Cuijpers et al., 2008; Trautmann & Kröner-Herwig, 2010; Hedborg & Muhr 2011). Die KVT-Konzepte zur Migräne umfassen im Wesentlichen folgende Bausteine: Psychoedukation zur Migräne, Verbesserung der Selbstwahrnehmung, Modifikation schmerzbezogener Kognitionen, Modifikation sozialer Beeinträchtigung, Modifikation migräne-spezifischer dysfunktionaler Lebensstile. Übersichtsartikel verweisen auf Effektstärken von 0.5-0.6 für die kognitive VT, wobei die erzielten Verbesserungen bis zu 5 Jahre erhalten bleiben (Andrasik, 2004).

Zusammenfassend lässt sich die Migräne als neurologische Erkrankung beschreiben, an deren Entstehung zahlreiche Bedingungsfaktoren beteiligt sind. Vor dem Hintergrund des biopsychosozialen Genesemodells kann zum gegenwärtigen Forschungsstand nicht die „Heilung“ von der Migräne das Ziel der Behandlung sein. Die oben dargestellten Therapieansätze zeigen jedoch, dass sowohl durch pharmakologische Behandlung als auch durch psychologische Therapieansätze den Betroffenen geholfen werden kann, indem sie die Häufigkeit und Schwere der Migräne reduzieren oder aber die Betroffenen unterstützen, mit ihrer Erkrankung besser umzugehen.

| Phase                                | Interiktale Phase   | Prodromalphase   | Auraphase  | Kopfschmerzphase  | Rückbildungsphase                                    |
|--------------------------------------|---|--|--|---|--|
| <b>Symptome</b>                      | Keine   | Stimmungsschwankungen, Aufmerksamkeits- und Verhaltensänderungen, Konzentrationsstörungen, Gähnen, „food craving“, gastrointestinale Symptome, Nacken- und Schulterschmerzen | Sehstörungen, Fortifikationen, Hypo-/Hyperästhesie, Sprach- oder Sprechstörungen, Hemiparese | Pulsierende Kopfschmerzen, Nausea, Vomitus, Photo- und Phonophobie  | Abnahme der Symptome                                 |
| <b>Pathophysiologisches Korrelat</b> | Kortikale Dyshabituation, erniedrigte Serotoninkonzentration, gestörte serotonerge Transmission | Fehlfunktion des Hypothalamus, gesteigerte dopaminerge Aktivität   | „Cortical spreading depression“, erhöhte extrazelluläre $K^+$ - und Glutamatkonzentration    | Aktivierung des trigeminovaskulären Systems, Freisetzung von Neurotransmittern und vasoaktiven Polypeptiden, Sensibilisierung und Allodynie, Hemmung antinozizeptiver Hirnstammareale | (Re-)Aktivierung antinozizeptiver Systeme, z. B. PAG |
| <b>PAG</b> periaquäduktales Grau     |   |  |  |   |  |

Tab. 3: Migränephasen der Migräne mit Aura mit Beispielen typischer Symptome und pathophysiologischer Ursachen

| Migränephase  | Medikamente   | Wirkmechanismus  |
|---|---|--|
| Interiktale Phase   | $\beta$ -Blocker, Topiramat, Valproinsäure etc.   | Stabilisierung zerebraler Dyshabituation, Hemmung einer CSD  |
| Prodromalphase  | Prophylaxe<br>Triptane?<br>Antidopaminerge Substanzen?  | Stabilisierung zerebraler Dyshabituation?<br>Modifikation der serotonergen Übertragung?<br>Hemmung der gesteigerten dopaminergen Übertragung?  |
| Aura  | <i>CAVE</i> : Triptane sind kontraindiziert und unwirksam<br>Lamotrigin<br>Behandlung (experimentell) mit Ketamin wirksam | Blockade von Natriumkanälen<br>NMDA-Rezeptor-Hemmung   |
| Kopfschmerzphase  | Triptane<br><br>Ergot-Derivate<br>Zyklooxygenasehemmer  | Periphere und zentrale Aktivierung von 5-HT <sub>1B/D</sub> -Rezeptoren, damit Hemmung der serotonergen Neurotransmission<br>?, u.a. Hemmung der serotonergen Neurotransmission<br>Hemmung der neurogenen Entzündung |
| Rückbildungsphase   | ?   | ?  |
| <b>CSD</b> cortical spreading depression; <b>NMDA</b> N-Methyl-D-Aspartat; ? Wirksamkeit der Medikamente unklar oder unbekannt, Wirkmechanismus vermutet oder unbekannt |   |  |

Tab.4: Kopfschmerzphasenspezifischer Einsatz von Medikamenten zur Migränebehandlung und Wirkmechanismus (Quelle: M.Schürks & H.C. Diener. Pathophysiologie der Migräne im klinischen Kontext. In: Schmerz 2008) ·

## 7 JUVENILER SCHLAGANFALL

### 7.1 Definition des Schlaganfalls

Die Terminologie des Schlaganfalls wird nicht einheitlich verwendet. Gleichbedeutend zum Begriff Schlaganfall werden die Begriffe Apoplex, Hirninsult und auch der angloamerikanische Terminus Stroke verwendet.

Die World Health Organisation (WHO) definiert den Schlaganfall als ein Krankheitsbild, bei dem sich die klinischen Zeichen eines fokalen oder globalen zerebralen Funktionsverlustes rasch bemerkbar machen, mindestens 24 Stunden andauern oder zum Tode führen und nicht auf eine andere als eine vaskuläre Ursache zurückgeführt werden können.

Das akut einsetzende fokale (oder globale) neurologische Defizit wird durch eine umschriebene Durchblutungsstörung im Gehirn hervorgerufen. Diese kann durch einen Durchblutungsmangel oder eine Blutung verursacht sein. Durch Verschluss einer Hirnarterie wird ein Hirninfarkt, durch Ruptur einer Arterie eine Hirnblutung hervorgerufen.

Die WHO unterscheidet 4 große Untergruppen:

- ischämischer Schlaganfall
- intrazerebrale Hämatome (ICB)
- Subarachnoidalblutungen (SAB)
- Hirnvenen- und Sinusvenenthrombose

In ca. 80% der Fälle liegt ein ischämischer Schlaganfall vor, 20% der Schlaganfälle werden durch primäre Blutungen hervorgerufen (Eschenfelder et al., 2006). Je nach Dauer der unterbrochenen Blutzufuhr entstehen durch den resultierenden Abfall des Sauerstoffpartialdruckes sowie des Zell- und Energiestoffwechsels reversible oder irreversible strukturelle Schäden („Time is brain“, Gomez, 1993). Abhängig von der betroffenen Hirnregion treten im Zuge des Schlaganfalls vor allem Lähmungserscheinungen, Gangunsicherheit sowie Seh- und Sprachstörungen auf. Metaanalysen (Levin, 2006; Saver, 2006) unterstreichen, mit welcher Geschwindigkeit der Gewebeschaden vorschreitet und zeigen den unmittelbaren Bedarf an einer raschen, optimierten Behandlung des akuten Schlaganfalls auf.

### 7.2 Epidemiologie des juvenilen Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist in Deutschland nach Herz-Kreislaufkrankungen und Krebs mit 15 % aller Todesfälle die dritthäufigste Todesursache. Zudem stellt er die häufigste Ursache für erworbene Be-

hinderungen im Erwachsenenalter dar (Kolominsky-Rabas & Heuschmann, 2002; Kolominsky-Rabas, 2001). In erster Linie ist der Schlaganfall ein typisches Krankheitsbild des alten Menschen, wobei er die altersabhängige Entwicklung der Arteriosklerose der hirnversorgenden und koronaren Arterien, die mit dem Alter exponentiell zunimmt, reflektiert (Albert, 1995). Allerdings tritt ein Schlaganfall nicht ausschließlich im hohen Alter auf, auch junge Menschen können davon betroffen sein.

Als *juvener Schlaganfall* wird in der vorliegenden Arbeit definiert, wenn der Patient zum Zeitpunkt des zerebrovaskulären Ereignisses  $\leq 55$  Jahre alt ist. Die Altersbegrenzung wird jedoch uneinheitlich verwendet und schwankt zwischen 40 und 55 Jahren. Studien zu dieser Thematik stellen immer wieder fest, dass die Inzidenz des juvenilen Schlaganfalls deutlich höher liegt als erwartet. So schwankt der Anteil der jungen Insultpatienten am gesamten Schlaganfallkollektiv zwischen 5% (Glawar, 2005) und 11% (Nedeltchev et al., 2005) bzw. 12,3% (Bogousslavsky et al., 1992). Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung zeigt sich ein Überwiegen der weiblichen Patienten im Alter von  $< 30$  Jahren; ab einem Alter von  $> 30$  Jahren sind deutlich mehr Männer als Frauen betroffen (Nabavi et al., 2004).

### 7.2.1 Inzidenz und Prävalenz

In Deutschland ereignen sich insgesamt rund 200 000 Schlaganfälle jährlich: Zu den ca. 150 000 neu aufgetretenen Fällen müssen zusätzlich noch rund 15.000 Rezidivfälle innerhalb des ersten Jahres hinzugezählt werden. Darunter sind ca. 117.000 ischämische Hirninfarkte (78%), ca. 19.500 Hirnblutungen (13%), ca. 6.000 Subarachnoidalblutungen (4%) und ca. 9.000 Ereignisse unbekannter Ursache. Die Inzidenz beträgt damit etwa 182/100 000 (Kolominsky-Rabas, 2004).

Die Schlaganfallhäufigkeit steigt mit zunehmendem Alter an. Durch die fortgesetzte Zunahme der Lebenserwartung in Deutschland muss deshalb mit einem deutlichen Anstieg der Betroffenen gerechnet werden. Die Prävalenz liegt bei ca. 600/100.000 Einwohnern.

### 7.3 Differentialdiagnosen des juvenilen Schlaganfalls

Die Differentialdiagnosen sind unbedingt hinsichtlich der zu wählenden Therapieoptionen auszuschließen. Daher müssen differentialdiagnostisch bei V. a. einen juvenilen *ischämischen* Schlaganfall folgende Ursachen durch klinische Untersuchungen sowie durch apparative Zusatzuntersuchungen ausgeschlossen werden (Raupp, 2008; Nabavi et al., 2004):

- *Störungen des Blutflusses*

Primäre Blutungen oder eine hypertensive Krise erzeugen ähnliche Symptome wie ein ischämischer Schlaganfall.

- *Epilepsie*

Während und nach der iktualen Phase eines epileptischen Anfalls kann es zu einer Funktionsstörung von Neuronenverbänden kommen. Diese Todd-Parese kann Stunden bis Tage andauern und sich in Form einer motorischen Parese, Hypästhesie oder Aphasie äußern.

- *Migräne*

Die Migräne mit Aura geht mit vielfältigen fokalneurologischen, sensiblen, motorischen, visuellen oder neuropsychologischen Defiziten einher.

- *Störungen der Blutzusammensetzung*

Akute metabolische Entgleisungen (Hypo- und Hyperglykämie, Hypo- und Hyperkaliämie) gipfeln mitunter in einem nicht vaskulären Pseudoinsult.

- *Akut entzündlicher ZNS-Prozess*

Im Rahmen einer Meningitis, Enzephalitis, Hirnabszess oder Neuroloues können schlaganfallähnliche Symptome hervorrufen werden.

- *Autoimmunerkrankungen*

Die Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose oder eines Guillain-Barré-Syndroms weist eine ähnliche Symptomatik auf.

## 8 ÄTIOLOGIE DES JUVENILEN SCHLAGANFALLS

Die Ursachen von juvenilen Schlaganfällen, insbesondere von ischämischen Ereignissen, unterscheiden sich bei jungen Patienten deutlich von denen älterer Patienten. Zwar finden sich Ätiologien, die sowohl bei jungen als auch bei älteren Patienten auftreten, ihre relativen Häufigkeiten sind aber sehr verschieden. Die Ursachen von Schlaganfällen bei jungen Patienten sind zudem vielfältiger. Für einen Hirninfarkt im jungen Alter scheinen die Arteriosklerose und der akute Herzinfarkt nahezu zu vernachlässigen. Sie spielen bei alten Patienten allerdings eine bedeutende Rolle. Kardiale Embolien, traumatische oder nicht traumatische Dissektionen von Hirnarterien, bakterielle oder allergische Vaskulitiden, Mikroangiopathien oder hämatologische Erkrankungen stehen bei jungen Patienten dagegen im Vordergrund. Studien deuten auf eine Dominanz kardialer Embolien und zervikaler Gefäßdissektionen (Marschner-Preuth et al., 2013; Nedeltchev et al., 2005; Nabavi et al., 2004; Bogousslavsky et al., 1992). Nabavi et al. weisen in ihrer Studie auf kardiale Embolien mit 30% als häufigste Ursache, gefolgt von Dissektionen mit 15 – 20 % aller Fälle. Ein fast gleiches Vorkommen von Dissektionen und kardialen Embolien geben Bogouss-

lavsky et al. (1992) bzw. Nedeltchev et al. (2005) an (jeweils 21-23%). Zahlreiche Studien unterstützen diese Befunde. In der Mehrheit der Studien bezüglich der Schlaganfallursachen bei jungen Patienten bleiben jedoch etwa 30%-50% der Fälle ungeklärt.

| Autor                                      | Sehr wahrscheinliche Ätiologie |  |                                 |        | Unklare Ätiologie |
|--|--------------------------------|--|---------------------------------|--------|-------------------|
|  | Kardiale Embolie               | Dissektion der hirnversorgenden Arterien | Arteriosklerose/Atherothrombose | andere |                   |
| Bogousslavsky, 1992<br>N= 202 ≤ 45 J.      | 23                             | 21                                       | 5                               | 28     | 23                |
| Albert et al., 1994<br>N= 83 ≤ 40 J.       | 12                             | 12                                       | 8                               | 22     | 45                |
| Kristensen et al., 1997<br>N= 107 ≤ 44 J.  | 4                              | 13                                       | 4                               | 16     | 64                |
| Yonemura et al., 2000<br>N= 133 ≤ 50 J.    | 33                             | 7  | 12                              | 39     | 9                 |
| Leys et al., 2002<br>N= 287 ≤ 45 J.        | 5                              | 19                                       | 8                               | 4      | 63                |
| Cerrato et al., 2004<br>N= 273 ≤ 49 J.     | 24                             | 13                                       | 16                              | 23     | 24                |
| Musolino et al., 2003<br>N=60 ≤ 45 J.      | 25                             | 0  | 27                              | 35     | 13                |
| Mehndiratta et al., 2004<br>N= 109 ≤ 40 J. | 29                             | 0  | 22                              | 39     | 10                |
| Varona et al., 2004<br>N= 272 ≤ 45 J.      | 17                             | 3  | 25                              | 19     | 36                |
| Nedeltchev et al., 2005<br>N=203 ≤ 45 J.   | 24                             | 24                                       | 4                               | 15     | 33                |
| Rasura et al., 2006<br>N= 394 ≤ 47 J.      | 34                             | 12                                       | 14                              | 16     | 24                |

Tab. 5: Die Ätiologien des juvenilen Schlaganfalls im Studienvergleich. Angegeben in % der Gesamtzahl der Studienpatienten (Raupp, 2008).

## 8.1 TOAST-Klassifikation

Die Klassifikation des Schlaganfalls ist auf verschiedenen Ebenen möglich (Busse, 2002). Generell lassen sich Schlaganfälle nach klinischen Syndromen, Ätiologie, Pathogenese, zeitlichem Verlauf, Schweregrad, Lokalisation und Morphologie unterteilen (Eschenfelder et al., 2006). Nach der TOAST – Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, Adams et al., 1993) unterscheidet man (1) atherothrombotische, (2) kardioembolische, (3) mikroangiopathische Insulte

und (4) Hirninfarkte anderer Ätiologie wie Dissektion, Gerinnungsstörungen oder Blutungen sowie (5) Hirninfarkte unbekannter Ursache.

### **8.1.1 Arteriosklerose/ Atherothrombose**

Die Prävalenz von Arteriosklerose steigt deutlich mit dem Alter. So zeigen Untersuchungen zu Schlaganfall und Arteriosklerose einen Zusammenhang eher bei Patienten ab einem Alter von 30 Jahren, während bei Schlaganfallpatienten  $\leq 45$  Jahren die Arteriosklerose nur bei etwa 2 – 7 % der Fälle als Ursache diskutiert wird (s. o.). Mit höherer oberer Altersbegrenzung stieg in den Studien der Anteil der Arteriosklerose-Fälle.

Glawar (2005) beschreibt einen „typischen Arteriosklerose-Patienten“ als  $> 30$  Jahre alt, männlich, mit arteriellem Hypertonus, der raucht und an einem metabolischen Syndrom leidet. Zahlreiche Untersuchungen weisen auf das gemeinsame Auftreten meist klassischer Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes, Rauchen usw. bei jungen Arteriosklerose-Patienten hin.

### **8.1.2 Kardiale Embolien**

Hierbei ist Vorhofflimmern die Rhythmusstörung, die am häufigsten mit einem Schlaganfall assoziiert ist (Glawar, 2005). Die kardiale Erkrankung begünstigt die Bildung von Thromben im Vorhof, die dann in den Körperkreislauf gelangen und zur Verstopfung von Gefäßen führen können. Rheumatische Klappenanomalien, Myokarditis, infektiöse oder rheumatische Endokarditis sind ebenfalls gehäuft mit kardialen Embolien assoziiert (Glawar, 2005; Nabavi et al., 2004).

### **8.1.3 Paradoxe Embolien**

Die Voraussetzungen für das Auftreten einer paradoxen Embolie sind ein persistierendes Foramen ovale (PFO) und eine tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose oder eine Thrombophilie. Ein PFO entsteht durch einen unvollständigen Verschluss des Vorhofseptums nach der Geburt. Diese Anomalie ermöglicht, dass Thromben aus den Bein- oder Beckenvenen in den arteriellen Kreislauf gelangen können. Die PFO-Prävalenz in der Gesamtpopulation beträgt ca. 15 – 35 % (Homma et al., 2010; Glawar, 2005); bei Schlaganfallpatienten wird die Prävalenz sogar auf 40 – 50 % geschätzt.

### **8.1.4 Hirninfarkte anderer Ätiologie**

*Dissektionen* der Hirnarterien sind verbunden mit kleinen oder größeren Traumen oder treten, in der Mehrzahl der Fälle, spontan auf. Bei Erkrankungen wie dem Marfan-Syndrom oder dem Ehlers-Danlos-Syndrom (Nabavi et al., 2004) kommen gehäuft Dissektionen vor. Dabei kommt es zu einer Einblutung in die Gefäßwand mit einer daraus folgenden Stenose des Gefäßes. Der Insult

entsteht entweder direkt durch die Stenose oder den Verschluss des betroffenen Gefäßes oder über athero-arterielle Embolien (Glawar, 2005). Dissektionen können in der Arteria carotis interna oder in der Arteria vertebralis auftreten, wobei die Arteria carotis interna häufiger betroffen ist.

*Thrombophilien* sind Störungen des Blutgerinnungssystems, die mit erhöhter Neigung zur Thrombosebildung einhergehen. Man unterscheidet die hereditäre und die erworbene Thrombophilie. Zu den Thrombophilien zählen u. a. die Faktor-V-Mutation und die Sichelzellanämie. Die Häufigkeit der Thrombophilie als Ursache von Schlaganfällen sinkt mit dem Alter. Wird sie bei neonatalen und kindlichen Schlaganfällen sehr häufig diagnostiziert, tritt sie bei Schlaganfallpatienten >50 Jahren nur selten auf (Nabavi et al., 2004). Studien belegen, dass hämatologische Erkrankungen für etwa 2 – 7 % der juvenilen Insulte eine verantwortliche Rolle spielen (Glawar, 2005).

*Zerebrale Vaskulitiden* sind seltene Erkrankungen, die überwiegend mit einer systemischen Grunderkrankung einhergehen und nur etwa 2% aller juvenilen Schlaganfälle ausmachen (Nabavi et al., 2004). Zu diesen Erkrankungen gehören rheumatologische Krankheiten (z.B. systemischer Lupus erythematodes, entzündliche Darmerkrankungen), Infektionen (Hepatitis C, Lues) und auch Malignome. Drogenkonsum (Kokain, Heroin, LSD und Amphetamin) kann ebenfalls zu zerebralen Vaskulitiden führen.

Als *weitere Ursachen* für einen juvenilen Schlaganfall wurden Meningitis, Autoimmunerkrankungen, akute Alkoholintoxikation, hypertensive Enzephalopathien, Fettembolien, postoperative Thrombembolie, Schwangerschaft, Antibabypille und Arterienläsionen durch Radiatio identifiziert (Albert, 1995).

### **8.1.5. Hirninfarkt unbekannter Ursache**

Mitunter finden sich bei den Patienten in der Diagnostik zwar keine pathologischen Befunde, oft lassen sich jedoch mehrere Risikofaktoren für einen Schlaganfall bestimmen, z. B. Rauchen und Hypertonus.

## **8.2 TIA**

Vom vollendeten Schlaganfall wird die Transitorisch Ischämische Attacke (TIA) unterschieden. Während der vollendete Schlaganfall neurologische Defizite über mehrere Wochen oder sogar irreversible Defizite hinterlässt, kommt es bei der TIA zu einer vollständigen Rückbildung der neurologischen Symptomatik innerhalb von 24 Stunden. Oft dauert eine TIA sogar nur wenige Minuten an. Eine TIA tritt nicht nur als eigenständige Erkrankung auf, sondern kann auch als Warnsymp-

tom oder Vorläufer eines vollendeten Schlaganfalls auftreten. Im ersten Monat nach einer TIA erleiden 5-10% der Patienten einen Re-Insult, davon nahezu die Hälfte innerhalb einer Woche (Weimar et al., 2002; Adams et al., 1991). Etwa jedem dritten Schlaganfall gehen TIAs voraus.

## **8.3 Ätiologie des juvenilen hämorrhagischen Schlaganfalls**

### **8.3.1 intrakranielle Blutung**

10 bis 15% der Schlaganfälle wurden durch Hirnblutungen hervorgerufen. Hierbei tritt aus geplatzen, meist durch Arteriosklerose vorgeschädigten Gefäßen unter hohem Druck Blut in das umliegende Hirngewebe aus. Überwiegend sind bei einer Hirnblutung kleine Arterien betroffen, sodass das austretende Blut unter hohem Druck steht. Da der Raum im Schädelinneren begrenzt ist und sich nicht erweitern kann, kommt es durch Blutungen häufig zum Anstieg des Hirndrucks und im Zuge dessen zur Schädigung von Hirnarealen, die nicht unmittelbar von der Blutung betroffen sind. Es kommt zu Bewusstseinsstörungen, in ca. 25% der Fälle zu einem tödlichen Ausgang.

### **8.3.2 Subarachnoidalblutung**

2 bis 5% der Schlaganfälle werden durch Subarachnoidalblutungen (SAB) hervorgerufen. Dabei handelt es sich um eine Blutung im Raum zwischen Gehirn und der Arachnoidea, der mit Liquor gefüllt ist. Symptome der SAB sind plötzliche, heftige Kopfschmerzen, ausgeprägte Nackensteifigkeit und eine (unterschiedlich ausgeprägte) Bewusstseinsstörung. Häufig lässt sich schon anhand dieser Symptomatik die SAB von Schlaganfällen anderer Ursache unterscheiden. Zur diagnostischen Abklärung sind cCT, MRT, ggf. Angiographie oder Lumbalpunktion notwendig.

## **8.4 Blutversorgung des Gehirns und Klinik**

Die unterschiedlichen Regionen des Gehirns werden von verschiedenen Gefäßen mit Blut und somit Sauerstoff versorgt, so dass der Verschluss eines Gefäßes zu spezifischen Ausfällen führen kann. An der arteriellen Versorgung des Gehirns sind vier große Gefäße beteiligt: die rechte und linke Arteria carotis sowie die rechte und linke Arteria vertebralis. Die beiden Karotiden teilen sich an der Hirnbasis in zwei Arterien auf: A.cerebri anterior und A.cerebri media.

Am häufigsten von embolischen Gefäßverschlüssen betroffen ist die A. cerebri media. Diese versorgt die funktionellen Hirnareale für Motorik und Sensibilität der jeweils gegenüberliegenden Körperhälfte sowie das Sprachzentrum. Ein Verschluss der A. cerebri media führt daher insbesondere zu Lähmungen und zu Empfindungsstörungen der gegenüberliegenden Körperhälfte sowie Sprachstörungen (mitunter bis zum Verlust des Sprachverständnisses), falls der Verschluss in der

linken Hirnhälfte lokalisiert ist. Ist dagegen die rechte Hirnhälfte vom Infarkt betroffen, tritt häufig ein Neglect auf. Der betroffene Patient nimmt dabei die linke Körper- und Raumhälfte nicht mehr wahr. Die beiden Aa. vertebrales vereinigen sich vor dem Hirnstamm zur A. basilaris, die den Hirnstamm und das Kleinhirn versorgt. Da der Hirnstamm lebenswichtige Funktionen wie Atmung und Bewusstsein steuert, ist ein Basilarisverschluss lebensbedrohlich. Ein Hirninfarkt in diesem Stromgebiet führt zudem u. a. zu Bewegungsunsicherheit (Ataxie), Gangunsicherheit mit Schwindelgefühl, zur Störung der Blickmotorik mit Doppelbildern, Störungen der Sprechmotorik mit verwaschener, undeutlicher Sprache (Dysarthrie) sowie plötzlich einsetzender Bewusstlosigkeit (Huber, 2008). Die A. basilaris teilt sich in eine rechte und linke A.cerebri posterior zur Versorgung der hinteren Anteile des Gehirns, in denen das Sehzentrum liegt. Daher führt ein Verschluss dieser Arterie meist zu Gesichtsfeldausfällen (Huber, 2008).

## 8.5 Risikofaktoren

Es gibt zahlreiche Risikofaktoren, die das Auftreten eines juvenilen Schlaganfalls begünstigen. Dabei handelt es sich vor allem um Lifestyle-Risikofaktoren, die zu einer verfrühten (zerebralen) Arteriosklerose führen. In den meisten Studien, die Risikofaktoren bei jungen Schlaganfallpatienten untersuchten, werden als häufigste Faktoren das Zigarettenrauchen, die Hypertonie, die Hypercholesterinämie und der Diabetes mellitus genannt (von Sarnowski et al., 2013).

Tabelle 6 zeigt einen Vergleich der Risikofaktoren in verschiedenen Studien zum juvenilen Schlaganfall:

| <b>Autor</b>                 | <b>Alter</b> | <b>n</b> | <b>Zigarettenrauchen</b> | <b>Hyper-tonus</b> | <b>Hyper-Choleste-rinämie</b> | <b>Diabetes mellitus</b> | <b>Alkoholis-mus</b> | <b>Arterio-sklerose</b> | <b>Koronare Herzer-krankung</b> | <b>Migräne</b> | <b>Orale Kontra-zeptiva</b> | <b>Frühere zerebrale Ischämie</b> |
|------------------------------|--------------|----------|--------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| Bogousslavsky et al., 1992   | ≤ 45         | 202      | 46                       | 8                  | 9                             | 2                        | -                    | -                       | 4                               | 23             | 48                          | 0                                 |
| Albert, Hetzel, Müller, 1994 | ≤ 40         | 83       | 61                       | 14                 | -                             | 1                        | 16                   | 4                       | 4                               | 23             | 67                          | 10                                |
| Rohr et al., 1996            | ≤ 44         | 1.316    | 43                       | 33                 | -                             | 20                       | -                    | -                       | -                               | -              | -                           | -                                 |
| You et al., 1997             | ≤ 55         | 201      | 56                       | 49                 | 23                            | 7                        | 59                   | -                       | 22                              | -              | 65                          | -                                 |
| Kristensen et al., 1997      | ≤ 44         | 107      | 36                       | 23                 | 19                            | 3                        | -                    | -                       | -                               | 24             | 18                          | 0                                 |
| Razzaq et al., 2002          | ≤ 45         | 118      | -                        | 43                 | -                             | 30                       | -                    | -                       | -                               | -              | -                           | -                                 |
| Leys et al., 2002            | ≤ 45         | 287      | 32                       | 27                 | 24                            | 8                        | -                    | -                       | -                               | 14             | 35                          | -                                 |
| Musolino et al., 2003        | ≤ 45         | 60       | 47                       | 22                 | 20                            | 7                        | 3                    | -                       | 18                              | 15             | 23                          | 0                                 |
| Cerrato et al., 2004         | ≤ 49         | 273      | 39                       | 34                 | 17                            | 5                        | -                    | -                       | -                               | -              | -                           | -                                 |
| Mehndiratta et al., 2004     | ≤ 40         | 127      | 23                       | 17                 | 21                            | 6                        | 4                    | -                       | 7                               | -              | 1                           | -                                 |
| Varona et al., 2004          | ≤ 45         | 272      | 49                       | 22                 | 17                            | 8                        | 31                   | -                       | -                               | 11             | 18                          | 0                                 |
| Nedeltchev et al., 2005      | ≤ 45         | 203      | 46                       | 19                 | 39                            | 2                        | -                    | -                       | 1                               | 18             | 22                          | 19                                |
| Rasura et al., 2006          | ≤ 47         | 394      | 56                       | 23                 | 15                            | 2                        | -                    | -                       | -                               | 26             | 38                          | -                                 |

Tab. 6: Risikofaktoren im Vergleich verschiedener Studien des juvenilen Schlaganfalls. Angaben in % der untersuchten Patientengruppe (Raupp, 2008)

Der bedeutendste Risikofaktor ist die arterielle Hypertonie. In Deutschland sind > 20% der Bevölkerung vom arteriellen Hypertonus betroffen. Diese Patienten haben ein 2,5- bis 6,3-fach erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden.

Dabei ist die Häufigkeit der verschiedenen Schlaganfallarten unterschiedlich stark mit dem Risikofaktor Bluthochdruck verknüpft. Während der arterielle Hypertonus das Risiko für eine SAB nur gering erhöht, steigt das Risiko für intrakranielle Hirnblutungen und Hirninfarkt deutlich an.

Durch das Zigarettenrauchen verdoppelt sich das Schlaganfallrisiko. Ursächlich werden die begünstigte Arteriosklerose sowie das vermehrte Risiko eines Vorhofflimmerns diskutiert. Zudem wird der Sauerstoffgehalt im Blut durch das Rauchen herabgesetzt (Schlaganfallverbund Uni Essen, 2006). Kommt neben dem Rauchen noch die Hypertonie dazu, erhöht sich das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, auf das 3-fache.

Die Entstehung der Arteriosklerose wird zudem durch die Hypercholesterinämie begünstigt. Bei Cholesterinwerten > 240 mg/dl verdoppelt sich das Schlaganfallrisiko (Schlaganfallverbund Uni Essen, 2006).

Der Diabetes mellitus fördert die Entstehung einer Mikro- und Makroangiopathie und erhöht so das Schlaganfallrisiko auf das Dreifache (Schlaganfallverbund Uni Essen, 2006).

Übermäßiger Alkoholkonsum erhöht ebenfalls das Risiko der Arteriosklerose und damit auch das Schlaganfallrisiko, während kleinere Alkoholmengen eher protektiv wirken (Berger et al., 1999).

Arteriosklerose ist bei älteren Patienten ein bedeutsamer Risikofaktor, der mit dem Alter an Bedeutung gewinnt, bei jungen Patienten jedoch zu vernachlässigen ist (s. o.).

Die KHK nimmt ebenfalls mit dem Alter zu und tritt bei juvenilen Schlaganfallpatienten eher selten als Risikofaktor auf.

Ebenfalls erhöht die hormonelle Kontrazeption das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, wobei die Risikosteigerung vom Östrogen-Gehalt der Pille abhängt. Während der Schwangerschaft kommt es mitunter zu komplexen Veränderungen der Gerinnung und Hämostase. Eine bedeutsame Erhöhung des Schlaganfallrisikos ergibt sich jedoch vor allem bei zusätzlichen Risikofaktoren (Glawar, 2005).

Übergewicht und körperliche Minderaktivität erhöhen das Schlaganfallrisiko ebenfalls (ca. 1,5-fach; Dahl et al., 1992a, b). Mit regelmäßiger körperlicher Aktivität kann das Schlaganfallrisiko dagegen reduziert werden. Bei Kombination verschiedener Risikofaktoren potenziert sich das einzelne Risiko nochmals (Mayer, 2000; Biller, 1994).

## 9 DIAGNOSTIK

Zur raschen Erstabklärung und zeitnahen Versorgung der (nicht nur) juvenilen Schlaganfallpatienten wurden vielerorts speziell ausgerichtete Stroke Units etabliert.

### 9.1 Diagnostik in der Akutsituation

Die Anamnese ist ein wichtiger Teil der Diagnostik. Zum einen deckt sie eventuell vorausgegangene transitorische ischämische Attacken (TIA) und frühere Insulte auf. Außerdem werden mögliche neurologische Ausfälle bereits im anamnestischen Gespräch deutlich und liefern wertvolle diagnostische Hinweise.

Nach der primären neurologischen Untersuchung kommen in der *Akutsituation* folgende diagnostische Maßnahmen zum Einsatz:

- **Computertomographie**

Basisdiagnostik ist die zerebrale Computertomographie (CT) zur Differenzierung von Ischämie und Blutung. Dieses ist unbedingte Voraussetzung für eine mögliche Lysetherapie. Während eine parenchymatöse Blutung im CT sofort sichtbar ist, stellt sich der ischämische Insult nach Durchblutungsstörung erst 12 – 24 Stunden nach dem Ereignis als scharf begrenztes Areal dar. Zudem erlaubt das CT eine Beurteilung der Frühzeichen und Ausdehnung des Infarktes. Gleichzeitig können durch das CT andere Krankheiten (z.B. ein Tumor) als Grund für die vorliegenden Symptome ausgeschlossen werden.

- **MRT**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist Diagnostikmittel der ersten Wahl, da hier eine Darstellung des ischämischen Infarktes schon in der ersten halben Stunde möglich ist (im Gegensatz zur CT). Außerdem ist die MRT der CT in der Diagnostik von Mikroangiopathie und besonders in der Diagnostik von Hirnstammläsionen überlegen. Zudem lassen sich typische Gefäßwandhämatome einer Dissektion im MRT nachweisen. Mittels einer MR-Angiographie (MRA) können Verschlüsse und Stenosen der Hirngefäße ohne Kontrastmittelgabe dargestellt werden.

- **Ultraschalluntersuchung**

Die Ultraschalluntersuchung (extra- und intrakranielle Duplexsonographie) dient der Lokalisation des Gefäßverschlusses.

- **EKG**

Das EKG dient der Abklärung einer absoluten Arrhythmie. Diese fördert die Thrombenbildung und damit auch die Auslösung einer kardialen Embolie.

- **Notfall-Labor**

Durch die Bestimmung von Herzenzymen soll ein Herzinfarkt ausgeschlossen werden. Zudem werden CRP und kleines Blutbild bestimmt. Zur Diagnostik von Thrombophilien werden Quick-Wert und PTT, APC-Resistenz (Faktor-V-Mutationen), AT III, Protein-C und Protein-S, Lupusantikoagulanzen und Cardiolipin-Antikörper bestimmt. Darüber hinaus dienen Kreatinin- und TSH-Wert dem Ausschluss von Nieren- oder Schilddrüsenerkrankungen (Hufschmidt, 2002; Mashur, 2005).

## **9.2 Zusatzuntersuchungen**

Bei jungen Schlaganfallpatienten kommen zudem folgende Zusatzuntersuchungen zum Einsatz: Aufgrund der gehäuften kardioembolischen Genese wird zur Suche nach Emboliequellen im Herzen vor allem das TTE und das TEE genutzt, insbesondere, um ein persistierendes Foramen ovale (PFO) oder andere Rechts-Links-Shunts zu identifizieren bzw. auszuschließen. Blutdruckkontrollen und Langzeit-EKG werden ebenfalls zur Diagnostik eingesetzt (Glawar, 2005).

Wenn keine MR-Angiographie aus der Akutdiagnostik in ausreichender Qualität vorliegt, kann als Diagnostik der zweiten Wahl eine CT-Angiographie durchgeführt werden. Hiermit wird eine hochauflösende Darstellung extra- und intrakranieller Gefäße ermöglicht.

Parameter des Vaskulitis-/Immunologie-Labors werden ebenfalls bestimmt, zudem werden Drogenscreening, Schwangerschaftstest und die Bestimmung des Blutalkoholspiegels durchgeführt. Ist der Liquorbefund bei zerebralen Ischämien in der Regel unauffällig, kann dieser aber auch differentialdiagnostisch genutzt werden, etwa zum Ausschluss einer Vaskulitis. Ein EEG wird mitunter zur differentialdiagnostischen Abklärung eines Krampfgeschehens genutzt.

## **10 THERAPIE**

Die Lysetherapie ist die einzige kausale Therapie des ischämischen Schlaganfalls. Die Durchführung einer Lyse ist jedoch zeitlich begrenzt (s.10.1), daher wird bei den meisten Patienten direkt eine Sekundärprophylaxe mittels oraler Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung eingeleitet.

## 10.1 Lysetherapie

Ist mittels CT eine Hirnblutung ausgeschlossen worden, wird durch eine Lysetherapie versucht, den Thrombus aufzulösen, damit das minderversorgte Hirngebiet wieder durchblutet wird (Leitlinien Deutsche Gesellschaft für Neurologie zur Akuttherapie von ischämischem Schlaganfall, 2012). Bei hohem Blutdruck, schwerwiegender Vorerkrankung oder einem chirurgischen Eingriff in den vorangegangenen drei Wochen ist diese Behandlung jedoch kontraindiziert. Auch im CT ermittelte frühere Infarktzeichen und ein ausgedehntes Ischämieareal ( $>1/3$  des Stromgebietes der A.cerebri media) sprechen gegen eine Lyse, da hier ein sehr hohes Blutungsrisiko besteht (Mashur, 2005). Grundsätzlich ist es von enormer Bedeutung, dass die Lysetherapie möglichst rasch nach dem Auftreten der ersten Symptome durchgeführt wird, da die Ischämietoleranz der Neuronen gering ist.

Es wird zwischen einer systemischen und einer lokalen intraarteriellen Lysetherapie differenziert. Die systemische Lyse wird nur innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn aufgenommen. Wird der Patient erst nach Verstreichen von drei Stunden vorstellig, wird keine Lyse mehr durchgeführt, sondern eine Sekundärprophylaxe (s. 10.2.) eingeleitet (Hufschmidt & Lücking, 2002).

## 10.2 Frühe Sekundärprophylaxe

Kann keine Lyse durchgeführt werden (da  $> 3$  Stunden seit Symptombeginn oder Auftretenszeitpunkt unklar), werden Medikamente zur Antikoagulation oder zur Thrombozytenaggregationshemmung eingesetzt. Die Antikoagulation zielt auf eine Hemmung der Blutgerinnung durch die antagonistische Wirkung auf die Vitamin-K abhängigen Gerinnungsfaktoren. Durch Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS und Clopidogrel wird die weitere Aktivierung von Thrombozyten verhindert, wodurch das Wachstum des Thrombus gehemmt werden soll (Shinohara et al., 2010, Hufschmidt & Lücking, 2002).

## 10.3 Operative Verfahren

Bei hochgradigen symptomatischen Karotis-Stenosen ( $>70\%$ ) besteht eine Indikation zur Stent gestützten Dilatation. Die frühe Operation reduziert das homolaterale Infarkttrisiko um bis zu 60%. Bei Stenosen unter 70% sollte die Operationsindikation zurückhaltend geprüft werden. Bei ausgedehntem Großhirnhemisphäreninfarkt und bei progredientem Kleinhirnhemisphäreninfarkt kann aufgrund drohender Einklemmung von Hirngewebe eine operative Entlastung lebensrettend sein. So kann durch eine Hemikraniektomie bei malignem Mediainfarkt die Letalität von 80% auf bis zu 30% gesenkt werden.

## **11 PROGNOSE/ LEBENSQUALITÄT**

Die Prognose von jungen Schlaganfallpatienten ist deutlich besser als die von älteren Patienten mit Schlaganfall (Glawar, 2005). Die Sterblichkeit in den ersten 30 Tagen nach dem Ereignis beträgt 6-7% (Biller et al., 1994) und ist damit deutlich niedriger als bei alten Schlaganfallpatienten. Die Mortalität im ersten Jahr nach dem Ereignis ist ätiologieabhängig und wird mit etwa 4-5% beschrieben (Nabavi et al., 2004). Danach liegt sie bei etwa 1% pro Jahr. Das Risiko, erneut einen Schlaganfall zu erleiden, liegt im ersten Jahr bei 2-3 %, danach bei ca. 1% pro Jahr (Glawar, 2005; Nabavi et al., 2004). Die höchste Mortalitätsrate weisen Patienten mit kardialer Ursache des Schlaganfalls auf. Das niedrigste Risiko, einen weiteren Schlaganfall zu erleiden, wurde für Frauen beschrieben, die das erste Ereignis während der Schwangerschaft hatten (2% über 5 Jahre; Marcoux, 2006).

### **11.1 Rezidivrisiko**

Schlaganfälle und transitorisch ischämische Attacken haben eine hohe Wiederholungswahrscheinlichkeit: Etwa 10% erleiden nach einer ersten TIA innerhalb von drei Monaten einen kompletten Schlaganfall, weitere 10% haben erneute TIAs (Grau et al., 2001). Erneute Schlaganfälle nach einem kompletten Schlaganfall sind am häufigsten innerhalb des ersten Jahres (s. o.). Hierbei ist das Risiko in den ersten Wochen am höchsten und fällt mit zunehmendem Abstand vom Ereignis immer weiter ab (Johnston et al., 2000). Dieses erhöhte Rezidivrisiko ist vermutlich sowohl auf das bereits vorgeschädigte Gefäßsystem, aber auch auf eine ungenügende Kontrolle der vorliegenden Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, Diabetes oder Hypercholesterinämie zurückzuführen. Mangelnde Compliance bzgl. der Medikation und das zunehmende Nachlassen der täglichen körperlichen Aktivität und zumeist der komplette Wegfall der Komplementärtherapien nach Rückkehr in die Häuslichkeit sind ebenso zu berücksichtigen. Das gehäufte Auftreten depressiver Erkrankungen nach Schlaganfall insbesondere auch bei jüngeren Patienten erschwert zusätzlich eine aktive Krankheitsbewältigung und Risikofaktorenminimierung. Gerade für jüngere Betroffene hat der Schlaganfall vor allem eine folgenschwere psychosoziale Bedeutung, da die komplette Lebensplanung „schlagartig“, von einem auf den anderen Tag zerstört wird.

### **11.2 volkswirtschaftliche Kosten**

Auf Grund ihrer Häufigkeit und erforderlichen Therapie besitzen die Migräne und Schlaganfall eine nicht zu unterschätzende volkswirtschaftliche Bedeutung. Jährlich werden in Deutschland etwa 500 Mio. Euro als direkte Kosten von Patienten und Krankenversicherungen für die ärztliche und medikamentöse Behandlung der Migräne ausgegeben. Die durch Arbeitsausfall und Produk-

tivitätseinschränkungen zusätzlich entstehenden indirekten Kosten werden auf über das 10-fache dieser Summe geschätzt. Experten schätzen die volkswirtschaftlichen Kosten des Schlaganfalls in Deutschland sogar auf jährlich mindestens 5,5 Milliarden Euro (Weimar et al., 2002).

## **12 MIGRÄNE BEI JUVENILEM SCHLAGANFALL: KOMORBIDITÄT UND/ ODER RISIKOFAKTOR?**

Studien zeigen eine komplexe bidirektionale Beziehung zwischen Migräne, meist Migräne mit Aura (MA), und ischämischem Schlaganfall (IS) auf (Tietjen, 2009a; Bousser et al., 2001; Welch & Bousser, 2000). Migräne und Schlaganfall sind beides heterogene neurovaskuläre Erkrankungen, die Überlappungen der klinischen Merkmale aufweisen, vor allem die Migräne mit Aura mit den typischen fokalen neurologischen Symptomen, was die Abgrenzung insbesondere zur TIA oft erschwert (Attwell et al., 2010). Wenn auch sehr selten, kann ein Hirninfarkt während einer MA auftreten; außerdem weisen Forschungsergebnisse darauf hin, dass MA ein Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall ist, insbesondere bei jungen Frauen. Umgekehrt kann ein Hirninfarkt MA induzieren (Kropp et al., 2013). Mögliche Mechanismen dieser vermuteten kausalen Zusammenhänge sind die aurainduzierte Hypoperfusion und Vasospasmen sowie die ischämie-bezogene kortikale spreading depression (als physiologisches Substrat der Aura, s. o.). Eine Reihe vaskulärer Störungen kann sowohl Migräne mit Aura als auch ischämische Schlaganfälle verursachen (Vahedi et al., 2004; Terwindt et al., 1998; Tournier-Lasserre et al., 1993; Pavlakakis et al., 1984). Darüber hinaus kann eine zerebrale Ischämie die Migräneaura triggern (Olesen et al., 1993). MRT-Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen Migräne und verschiedenen Subgruppen ischämischer Hirnläsionen (Kurth et al., 2011; Scher et al., 2009; Kruit et al., 2006; Swartz & Kern, 2004; Kruit et al., 2004).

### **12.1 Zusammenfassung des bisherigen Forschungsstandes**

#### **A. Epidemiologie**

Migräne und Schlaganfall unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der Verteilung von Geschlecht, Alter zu Erkrankungsbeginn, klinischem Bild, Outcome und Behandlung. Die Diagnostik der Migräne erfolgt lediglich anhand klinischer Symptome, während die Diagnose des Schlaganfalls sowohl anhand klinischer Symptomatik als auch einer Bildgebung erfolgt. Differenzierung zwischen Migräne mit Aura und TIA ist oft schwierig, vor allem im höheren Alter (Fisher, 1980). Da die TIA das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall erheblich erhöht, kann eine Fehldiagnose einer TIA als Migräne mit Aura zu einer Überschätzung des Zusammenhangs zwischen Migräne mit Aura und Stroke führen. Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass Migräne ein Risikofaktor für den

ischämischen Schlaganfall ist (Becker et al., 2007, Kurth et al., 2006). Meta-Analysen (Spector et al., 2010; Schürks et al., 2009; Etminan et al., 2005) zeigen konsistent ein etwa doppeltes Schlaganfallrisiko für Migränepatienten auf. Dieser Zusammenhang besteht vor allem für Migräne mit Aura mit einem RR für ischämischen Schlaganfall von 2.16 (1.53-3.03; Schürks et al., 2009) bzw. 2.25 (1.53-3.33; Spector et al., 2010). Das Risiko steigt dabei nochmals mit höherer Anfallshäufigkeit der Migräne (Kurth et al., 2009; Donaghy et al., 2002).

## B. Risikofaktoren für ischämischen Infarkt bei Migränepatienten

Die vorliegenden Studien berichten einen Zusammenhang zwischen Migräne und Schlaganfall nur für junge Erwachsene (Tab. 7; Spector et al., 2010; Kurth et al., 2009; Schwaag et al., 2003; Chang et al., 1999); dieser ist zudem stärker bei Frauen als bei Männern zu finden (Schürks et al., 2009). Für die weiblichen Migränepatienten mit Aura wird sogar ein Anstieg auf das Dreifache berichtet. Das Risiko steigt zudem weiter bei jenen Patientinnen, die < 45 Jahre alt sind, rauchen und orale Kombinationspräparate zur Kontrazeption einnehmen (Schürks et al., 2009; MacClellan et al., 2007; Tzourio et al., 1995). Vor allem die Kombination beider Faktoren bei jungen Frauen mit Migräne mit Aura erhöht das Risiko für ischämische Schlaganfälle dramatisch bis auf das 10fache (Schürks et al., 2009; MacClellan et al., 2007). Belegen die Studien den Einfluss von Lifestylefaktoren für das Schlaganfallrisiko insgesamt (s. 8.5), erhöht sich das Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis bei Migränepatienten weiter, wenn zusätzlich diese Risikofaktoren vorliegen (Kurth et al., 2008). Menschen, die von Migräne mit Aura betroffen sind und mehr als 1 Attacke/Monat aufweisen, haben nach neueren Studien sogar ein fast 16faches Risiko, „stille“ Schlaganfälle zu erleiden (Kurth et al., 2009).

|  | Etminan et al., 2005 | Schürks et al., 2009 | Spector et al., 2010 |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Migräne insgesamt</b>   |                      |                      |                      |
| Alle Studien   | 2.16 (1.89–2.48)     | 1.73 (1.31–2.29)     | 2.04 (1.72–2.43)     |
| Case-control Studien   | 2.18 (1.86–2.56)     | 1.96 (1.39–2.76)     |                      |
| Kohortenstudien  | 2.10 (1.61–2.75)     | 1.47 (0.95–2.27)     |                      |
| Frauen   |                      | 2.08 (1.13–3.84)     |                      |
| Männer   |                      | 1.37 (0.89–2.11)     |                      |
| Frauen und Männer <45J.  | 2.36 (1.92–2.90)     | 2.65 (1.41–4.97)     |                      |
| Frauen <45J.   | 2.76 (2.17–3.52)     | 3.65 (2.21–6.04)     |                      |
| Orale Kontrazeptiva  | 8.72 (5.05–15.05)    | 7.02 (1.51–32.68)    |                      |
| Rauchen  |                      | 9.03 (4.22–19.34)    |                      |
| <b>Migräne mit Aura</b>  | 2.27 (1.61–3.19)     | 2.16 (1.53–3.03)     | 2.25 (1.53–3.33)     |
| Rauchen  |                      | 1.5 (1.1–2.3)*       |                      |
| Frauen mit aktuellem Gebrauch oraler Kontrazeptiva und Rauchen   |                      | 10.0 (1.4–73.7)*     |                      |
| <b>Migräne ohne Aura</b>   | 1.83 (1.06–3.15)     | 1.23 (0.90–1.69)     | 1.24 (0.86–1.79)     |
| Summe des relativen Risikos (95% CI) zwischen Migräne and ischämischem Schlaganfall in drei Meta-Analysen zu den vorliegenden Studion. ··=nicht berichtet. *geschätzt, da nur von einer Studie durchgeführt. |                      |                      |                      |

Tab. 7: Migräne und Risiko für ischämischen Schlaganfall (aus Kurth, Chabriat & Bousser, 2012).

Warum die Migräne als Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall mit zunehmendem Alter an Bedeutung verliert (Stang, et al., 2005), erklärt sich vermutlich aus dem Rückgang der Migräneerkrankungen im Alter oder aber andere Risikofaktoren treten bei älteren Patienten in den Vordergrund, z. B. Arteriosklerose.

## 12.2 Ausblick

Zur Entschlüsselung des Zusammenhangs von Migräne und ischämischem Schlaganfall sind weitere Studien notwendig. Insbesondere für jüngere Patienten fehlt es an weiterführenden Untersuchungen zur altersspezifischen Charakteristik und zum Verlauf des identifizierten Zusammenhangs. Diese sind jedoch unmittelbar erforderlich, um frühzeitig mögliche Risiken einer potentiell lebensbedrohlichen, zumindest aber einschneidenden Erkrankung zu erkennen und um effektive Behandlungsstrategien für die junge Patientengruppe zu entwickeln. Vor diesem Hintergrund untersuchten Kropp et al. (2013) anhand der umfangreichen „Stroke in Young Fabry Patients (sifap1)-Studie 4431 junge Patienten mit ischämischem Schlaganfall, um zu klären, unter welchen demographischen, klinischen und durch die Bildgebung eruierbaren Bedingungen Kopfschmerz *während* eines zerebrovaskulären Ereignisses (ischämischer Schlaganfall/ TIA) auftritt. Kopfschmerzen bei Symptombeginn waren häufiger bei Frauen, jüngeren Patienten, mit zunehmender Größe der akuten Läsion und wenn die A. cerebri posterior oder das vertebrobasiläre System betroffen war. Auf der Grundlage des bisherigen Forschungsstandes geben Kopfschmerzen, die von juvenilen Patienten berichtet werden, damit auch Anhalt für die Charakteristik des ischämischen Schlaganfalls oder der TIA, was für die Therapie von enormer Bedeutung ist.

---

## II. ABLEITUNG DER FRAGESTELLUNG

### **13 ABLEITUNG UND PRÄZISIERUNG DER FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT**

In den vergangenen Jahren sind die Erkenntnisse zur Ätiopathogenese der Migräne und damit auch potentielle Erklärungsansätze zum aufgezeigten Zusammenhang zwischen Migräne und Schlaganfall dank zahlreicher empirischer Studien maßgeblich erweitert worden. Die komplexen Erklärungsansätze eröffnen damit auch neue Perspektiven für die Therapie, insbesondere im Bestreben einer möglichen Strokeprophylaxe. Die Annahme eines bidirektionalen Zusammenhangs zwischen Migräne und Schlaganfall konnte durch zahlreiche Fall-Kontroll- und Kohortenstudien bei juvenilem Schlaganfall wiederholt bekräftigt werden. Die zugrundeliegenden Mechanismen konnten jedoch bislang nicht abschließend entschlüsselt werden.

Auf der Grundlage der „Stroke in Young Fabry Patients study“ (sifap1) sollten in einer Querschnittsanalyse an einer Stichprobe von 1837 deutschsprachigen Patienten mit juvenilem Schlaganfall Häufigkeiten und Charakteristik von primären Kopfschmerzen (Migräne mit/ ohne Aura, Kopfschmerz vom Spannungstyp) bei Patienten mit zerebrovaskulärem Ereignis (ischämischen Schlaganfall, TIA, hämorrhagischer Schlaganfall) untersucht werden. Die geplante Untersuchung sollte dabei Daten zur Beantwortung der folgenden Fragen erheben:

- Wie häufig sind primäre Kopfschmerzen (MO, MA, andere primäre KS) bei Patienten mit juvenilem Schlaganfall/ TIA?
- Sind die Kopfschmerzprävalenzen bei Patienten mit juvenilem Schlaganfall höher als in der Gesamtbevölkerung?
- Lassen sich unterschiedliche Effekte für die verschiedenen Kopfschmerzarten aufzeigen (MO, MA, andere primäre KS)? D. h. variiert der Zusammenhang zwischen juvenilem Schlaganfall und Kopfschmerz in Abhängigkeit von der jeweiligen Kopfschmerzart?
- Gibt es einen geschlechtsspezifischen Unterschied und lassen sich Alterseffekte innerhalb der jungen Patientengruppe feststellen?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Lokalisation und der Schwere bzw. Intensität des juvenilen Schlaganfalls? D. h. unterscheiden sich vollendeter juveniler ischämischer Schlaganfall und TIA hinsichtlich der betroffenen Gefäßregion?

## 14 INHALTLICHE UND STATISTISCHE HYPOTHESEN

Aus den formulierten Fragesellungen lassen sich folgende Hypothesen ableiten:

### Hypothese 1:

$H_0$ : Die Migräne ist eine neurologische Erkrankung, die unabhängig von einem zerebrovaskulären Ereignis auftritt. Gleiches gilt in umgekehrter Richtung. Demzufolge wird keine erhöhte Migrä-  
neprävalenz in der Gruppe der juvenilen Schlaganfallpatienten erwartet.

$H_1$ : Es besteht ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen Migräne und Schlaganfall. Migräne ist ein bedeutsamer Risikofaktor für das Auftreten eines juvenilen Schlaganfalls. Es ist zu erwarten, dass die Kopfschmerzprävalenzen (insbesondere der Migräne) bedeutsam höher sind als in der Gesamtbevölkerung.

$$H_0: \mu_{PG} = \mu_{POP}$$

$$H_1: \mu_{PG} > \mu_{POP}$$

### Hypothese 2:

$H_0$ : Bzgl. des vermuteten Zusammenhangs zwischen Kopfschmerzerkrankung und dem Auftreten eines juvenilen Schlaganfalls ist die Kopfschmerzart zu vernachlässigen.

$H_1$ : Das Schlaganfallrisiko variiert mit der Kopfschmerzart. Demzufolge wird a.) ein Unterschied der Prävalenz zwischen Migräne mit Aura, Migräne ohne Aura, Kopfschmerz vom Spannungstyp, Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp und anderen Kopfschmerzen in der Patientengruppe erwartet. b.) Vor dem Hintergrund diskutierter gemeinsamer vaskulärer Risikofaktoren wird insbesondere für die Migräne mit Aura eine bedeutsam erhöhte Prävalenz erwartet.

$$H_0: \mu_{MA} = \mu_{MO} = \mu_{TTH} = \mu_{KOM} = \mu_{Sonstige}$$

$$H_1: \mu_{MA} > \mu_{MO} \neq \mu_{TTH} \neq \mu_{KOM} \neq \mu_{Sonstige}$$

### Hypothese 3:

$H_0$ : Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines zerebrovaskulären Ereignisses und dem Vorliegen einer Kopfschmerzerkrankung, insb. einer Migräne, ist unabhängig vom a.) Geschlecht und b.) Alter des juvenilen Patienten. Demzufolge werden keine Unterschiede der Kopfschmerzprävalenzen zwischen Männern und Frauen bzw. zwischen den verschiedenen Altersgruppen in der Patientengruppe erwartet.

$H_1$ : Es ist zu erwarten, dass sich die Kopfschmerzprävalenzen bei juvenilem Schlaganfall sowohl zwischen Männern und Frauen als auch zwischen den verschiedenen Altersgruppen unterscheiden. Dies zeigt sich insbesondere a.) in einer höheren Migräneprävalenz der Frauen, b.) in einer erhöhten Migräneprävalenz in der jüngeren Subgruppe der Patienten.

$$\begin{array}{ll} \text{a.)} & H_0: \mu_M = \mu_F \\ & H_1: \mu_M < \mu_F \end{array} \quad \begin{array}{ll} \text{b.)} & H_0: \mu_{\text{Alter.i}} = \mu_{\text{Alter.i+1}} \\ & H_1: \mu_{\text{Alter.i}} > \mu_{\text{Alter.i+1}} \end{array}$$

(Alter.i entspr. jüngster Subgruppe mit i+1 aufsteigend)

#### Hypothese 4:

$H_0$ : Zwischen Lokalisation und der Schwere/ Intensität des juvenilen Schlaganfalls besteht kein Zusammenhang. D.h. vollendete juvenile ischämische Schlaganfälle und TIA unterscheiden sich nicht bedeutsam hinsichtlich der betroffenen Gefäßregion.

$H_1$ : Es besteht ein Zusammenhang zwischen Lokalisation und der Schwere/ Intensität des juvenilen Schlaganfalls. Demnach unterscheiden sich vollendete juvenile ischämische Schlaganfälle und TIA bedeutsam hinsichtlich der betroffenen Gefäßregion.

$$\begin{array}{ll} H_0: & \mu_{IS} = \mu_{TIA} \\ H_1: & \mu_{IS} \neq \mu_{TIA} \end{array}$$

#### Hypothese 5:

$H_0$ : Die Ätiologien von ischämischen Ereignissen bei juvenilen Patienten sind vielfältig. Es kann keine dominante Schlaganfallursache in der jungen Patientengruppe identifiziert werden.

$H_1$ : Die vielfältigen Ursachen juveniler ischämischer Schlaganfälle unterscheiden sich in ihren relativen Häufigkeiten. Es wird erwartet, dass kardiale Embolien in der jungen Patientengruppe dominieren.

$$\begin{array}{ll} H_0: & \mu_{\text{TOAST.ather.}} = \mu_{\text{TOAST.kard.}} = \mu_{\text{TOAST.mikro.}} = \mu_{\text{TOAST.sonstige}} = \mu_{\text{TOAST.unbek.}} \\ H_1: & \mu_{\text{TOAST.kard.}} > \mu_{\text{TOAST.ather.}}, \mu_{\text{TOAST.mikro.}}, \mu_{\text{TOAST.sonstige}}, \mu_{\text{TOAST.unbek.}} \end{array}$$

Hypothese 6:

$H_0$ : Das Auftreten von Migräne hat keinen Einfluss auf die Ätiologie des juvenilen ischämischen Schlaganfalls. Junge Migräniker unterscheiden sich nicht bedeutsam von migränefreien Patienten hinsichtlich der relativen Häufigkeiten der Schlaganfallursachen.

$H_1$ : Es wird vermutet, dass die zugrunde liegenden vaskulären Mechanismen der Migräne bestimmte Schlaganfallätiologien begünstigen. Demnach wird erwartet, dass sich juvenile Schlaganfallpatienten mit Migräne von denen ohne Migräne bzgl. der relativen Häufigkeiten der Schlaganfallursachen unterscheiden.

$$H_0: \mu_{\text{TOAST.Migräne}} = \mu_{\text{TOAST.migränefrei}}$$

$$H_0: \mu_{\text{TOAST.Migräne}} \neq \mu_{\text{TOAST.migränefrei}}$$

### III. METHODISCHER TEIL

## **15 STICHPROBE**

### **15.1 Rekrutierung der juvenilen Schlaganfallpatienten**

Anders als in den meisten Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zum Zusammenhang zwischen Migräne und juvenilem Schlaganfall wurden in der aktuellen Untersuchung nur Patienten mit bereits diagnostisch gesichertem zerebrovaskulären Ereignis eingeschlossen.

Unabhängig von der Schlaganfallätiologie wurden alle deutschsprachigen Patienten aus der „sifap1“-Studie (s. 15.2) eingeschlossen, wenn ihr Datensatz valide Daten zur Kopfschmerzanamnese enthielt. Dazu wurde in den beteiligten deutschen und österreichischen Zentren neben dem zentralen Studienfragebogen (siehe Rolfs et al., 2011) bei diesen Patienten der Rostocker Kopfschmerzfragen-Komplex („RoKoKo“) zur Kopfschmerzdiagnostik eingesetzt.

Insgesamt wurden so 1837 Patienten (Männer und Frauen) im Alter zwischen 18 und 55 Jahren in die vorliegende Studie eingeschlossen. 1.276 Patienten (69.5%) erlitten einen kompletten ischämischen Schlaganfall; 434 Patienten (23.6%) waren von einer TIA betroffen. Wesentlich seltener erlitten juvenile Patienten einen hämorrhagischen Schlaganfall (n= 84 Patienten; 4.6%); nur bei 37 Patienten (2.0%) wurde ein „sonstiges zerebrovaskuläres Ereignis“ klassifiziert.

Anhand der TOAST-Klassifikation wurden n = 302 (16.4%) als „atherosklerotisch“, n = 275 (15.0%) als „kardioembolisch“, n = 257 (14.0%) als „mikroangiopathisch“, n = 376 (20.5%) als „andere bekannte Ursachen“ und n = 582 (31.7%) als „unbekannte Ursache“ klassifiziert.

### **15.2 SIFAP-Studie**

#### **Design**

Durch das Albrecht-Kossel-Institut für Neuroregeneration (AKos) der Universität Rostock wurde 2007 die Stroke in Young Fabry Patients (sifap) Studie als internationale prospektive europäische Studie von Schlaganfall-Patienten im Alter von 18-55 Jahren initiiert (Rolfs et al., 2011). Dabei stand Morbus Fabry als eine mögliche Ursache im Zentrum der Untersuchung. Die Studie wurde genehmigt durch das Ethikkomitee der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern und der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock.

#### **Studienzentren**

47 europäische hochqualifizierte Zentren in 15 Ländern, die mindestens 50 juvenile Schlaganfallpatienten pro Jahr behandeln, wurden in die Studie eingeschlossen. Voraussetzung war eine state-of-the-art- Infrastruktur für das Management der Stroke-Patienten, wie sie in den Richtlinien der

ESO (Europäischen Schlaganfallgesellschaft) gefordert wird. Zu Detailinformationen zur Rekrutierung und den beteiligten Studienzentren siehe Rolfs et al., 2011.

### **Datenerhebung durch die Studienzentren**

Die teilnehmenden Studienzentren waren verantwortlich für die Datenerhebung für alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, und für die Dokumentation und Datenverwaltung mittels web-basierter eCRF. Alle Zentren erhielten dazu eine detaillierte Anleitung.

### **Definition und Konsistenz der Daten**

Streng standardisiert, wurden als verbindlich geforderte Daten von den Zentren soziodemographische Daten, eine Reihe klinischer Symptome zu Schlaganfallbeginn, Ergebnisse der Diagnostik und Informationen über komorbide Erkrankungen, die Schwere und Ätiologie des Schlaganfalls erhoben. Zusätzlich, optional erfolgten Blutbilduntersuchungen, vaskuläre und kardiologische Bildgebung. Zudem wurden Informationen zu häufig mit Schlaganfall verknüpften Störungen (Depression, Schmerz, Kopfschmerz) erfragt.

Die Auswertung der Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgte zentral in Graz (Studienleiter: Univ.-Prof. Dr. Franz Fazekas, Leiter der Univ.-Klinik für Neurologie). Die teilnehmenden Zentren klassifizierten das zerebrovaskuläre Ereignis entweder als kompletten Schlaganfall oder als vorübergehende Durchblutungsstörung des Gehirns (TIA). Die TIA wurde definiert als zerebrovaskuläres Ereignis mit einer Dauer der Symptome < 24 Stunden. Diejenigen Patienten mit einem „kompletten Schlaganfall“, für die im MRT eine intrazerebrale Blutung belegt und keine andere Blutungsursache identifiziert werden konnte, erhielten die Diagnose einer primären Hirnblutung. Die Patienten, bei denen der Nachweis einer intrazerebralen Blutung fehlte, wurden als ischämischer Schlaganfall klassifiziert. Alle zerebrovaskulären Ereignisse, die nicht als TIA, primäre Hirnblutung oder ischämischer Schlaganfall klassifiziert werden konnten, wurden als „sonstige“ definiert. Zusätzliche Informationen über Lokalisation (bilateral, links, rechts), das betroffene Blutgefäß (A. cerebri anterior, A. cerebri media, A. cerebri posterior, vertebrobasiliares System) und das Ausmaß der größten Läsion ( $\leq 1$ cm,  $\leq$  halber Lobus/ Struktur oder  $\geq$  halber Lobus/ Struktur) wurden mittels MRT durch die zentrale MRT-Gruppe bestimmt. Die Datenbank wurde im Juli 2010 geschlossen.

### **Datenmanagement**

Die örtlichen Untersucher gaben alle Daten in eine elektronische Case Report Form (CRF) ein. Der zentrale Datensatz wurde an der Universität Rostock verwahrt und von der Anfomed GmbH/ Möhrendorf, Deutschland verwaltet. Zur externen Qualitätskontrolle wurden zusätzlich Datenmanagement- und Routinekontrollen vom Institut für Biostatistik und Klinische Epidemiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

## 16 MATERIALIEN UND VERWENDETE TESTVERFAHREN

Die soziodemographischen Daten, klinischen Symptome zu Schlaganfallbeginn, die Schwere und Ätiologie des Schlaganfalls wurden standardisiert im Rahmen der „Sifap“-Studie für jeden einzelnen Patienten in den beteiligten Zentren erhoben.

Die Auswertung der Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgte zentral in Graz (Studienleiter: Univ.-Prof. Dr. Franz Fazekas, Leiter der Univ.-Klinik für Neurologie, s. 15.2).

### 16.1 Rostocker Kopfschmerzfragen-Komplex („RoKoKo“)

Um die Kopfschmerzen zu klassifizieren, wurde der Rostocker Kopfschmerzfragen-Komplex als strukturierter Fragebogen verwendet. Der Rostocker Kopfschmerzfragen-Komplex („RoKoKo“) ist ein Instrument zur Erfassung sowohl der Kopfschmerzen gemäß den revidierten Kriterien der IHS-Klassifikation (IHS, 2004) als auch der möglichen Begleiterscheinungen und der Auslösesituation. Anhand des Fragebogens ist eine hinreichend genaue Zuordnung zu den Kopfschmerzarten Migräne (mit oder ohne Aura), Kopfschmerz vom Spannungstyp, Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp gemischt und unklassifizierbarer Kopfschmerz möglich. Für Migräne ohne Aura wurden eine Sensitivität von 0,86 und eine Spezifität von 0,51 des Fragebogens nachgewiesen. In Bezug auf Migräne mit Aura ist der Fragebogen mit einer Sensitivität von 0,71 und einer Spezifität von 0,95 ebenso zuverlässig. Für den Spannungskopfschmerzen zeigt der Fragebogen eine Sensitivität von 0,57 und eine Spezifität von 0,93 (Validierungsstudie zum RoKoKo, Müller et al., 2014).

## 17 BESTIMMUNG DER VARIABLEN

### 17.1 Unabhängige Variablen

#### A. Kopfschmerzprävalenzen:

- UV1 zerebrovaskuläres Ereignis (CVE, 4-stufig: IS vs. TIA vs. HS vs. sonstiges CVE)
- UV2 Geschlecht (2-stufig: Männer vs. Frauen)
- UV3 Alter (4-stufig: 18-24, 25-34, 35-44, 45-55 Jahre)
- UV4 Kopfschmerzart (6-stufig: Migräne ohne Aura, Migräne mit Aura, TTH, Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp gemischt, sonstige Kopfschmerzen, keine Kopfschmerzen)

#### B. Gefäßregion:

- UV4 Kopfschmerzart (6-stufig: Migräne ohne Aura, Migräne mit Aura, TTH, Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp gemischt, sonstige Kopfschmerzen)

**UV5** ischämisches Ereignis (2-stufig: TIA vs. IS)

**UV6** Lokalisation (betroffene Gefäßregion, 4-stufig: Arteria cerebri anterior, Arteria cerebri media, Arteria cerebri posterior, vertebrobasiliäres System)

*C. Schlaganfallcharakteristik:*

**UV7** Ätiologie (TOAST-Klassifikation: 5-stufig: atherothrombotisch, kardioembolisch, mikroangiopathische Insulte, Hirninfarkte anderer Ätiologie, unbekannte Ursache)

**UV8** Migräne (Migräneanamnese bei ischämischem Ereignis, dichotom: vorhanden vs. nicht vorhanden)

## **17.2 Abhängige Variablen**

*A. Kopfschmerzprävalenzen:*

**AV1** Häufigkeiten (n, Anzahl betroffener Patienten)

*B. Gefäßregion:*

**AV1** Häufigkeiten (n, Anzahl betroffener Patienten)

*C. Schlaganfallcharakteristik:*

**AV1** Häufigkeiten (n, Anzahl betroffener Patienten)

## **18 OPERATIONALISIERUNG**

### **18.1 Unabhängige Variablen**

Die Operationalisierung der unabhängigen Variablen (UVs) ist bereits unter Kap. 18.1 hinter den Variablennamen angegeben. Die Klassifizierung der zerebrovaskulären Ereignisse erfolgte durch die beteiligten Studienzentren. Diagnostik und Klassifikation der Kopfschmerzen erfolgte standardisiert für jeden einzelnen Patienten in den beteiligten Studienzentren anhand des RoKoKo.

### **18.2 Abhängige Variablen**

Die Operationalisierung der abhängigen Variablen (AVs) ist bereits unter Kap. 18.2 hinter den Variablennamen angegeben.

## 19 AUSWERTUNGSVERFAHREN

### 19.1 Design der Untersuchung

Die Untersuchung A „Kopfschmerzprävalenz“ entspricht einem 2x4x4x6-Design.

|                   |                       |                   | UV4 KOPFSCHMERZART |                   |     |          |             |          |  |
|-------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-----|----------|-------------|----------|--|
|                   |                       |                   | MA                 | MO                | TTH | Komb. KS | Sonstige KS | Keine KS |  |
| UV2<br>GESCHLECHT | UV3<br>ALTER<br>18-24 | UV1<br>CVE<br>TIA |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       |                   | IS                 |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       |                   | HS                 |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       |                   | sCVE               |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       |                   | 25-34              | UV1<br>CVE<br>TIA |     |          |             |          |  |
|                   |                       | IS                |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       | HS                |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       | sCVE              |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       |                   | 35-44              | UV1<br>CVE<br>TIA |     |          |             |          |  |
|                   |                       | IS                |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       | HS                |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       | sCVE              |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       | 45-55             | UV1<br>CVE<br>TIA  |                   |     |          |             |          |  |
|                   | IS                    |                   |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   | HS                    |                   |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   | sCVE                  |                   |                    |                   |     |          |             |          |  |
| Frauen            | 18-24                 | UV1<br>CVE<br>TIA |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       |                   | IS                 |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       |                   | HS                 |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       |                   | sCVE               |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       | 25-34             | UV1<br>CVE<br>TIA  |                   |     |          |             |          |  |
|                   | IS                    |                   |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   | HS                    |                   |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   | sCVE                  |                   |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       | 35-44             | UV1<br>CVE<br>TIA  |                   |     |          |             |          |  |
|                   | IS                    |                   |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   | HS                    |                   |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   | sCVE                  |                   |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   |                       | 45-55             | UV1<br>CVE<br>TIA  |                   |     |          |             |          |  |
|                   | IS                    |                   |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   | HS                    |                   |                    |                   |     |          |             |          |  |
|                   | sCVE                  |                   |                    |                   |     |          |             |          |  |

Tab. 8: Untersuchungsdesign A „Kopfschmerzprävalenz“ (MA Migräne mit Aura, MO Migräne ohne Aura, TTH Tension Type Headache, Komb. KS Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp gemischt, Sonstige KS sonstige Kopfschmerzen, Keine KS keine Kopfschmerzen, IS Ischämischer Schlaganfall, TIA transitorische ischämische Attacke, HS hämorrhagischer Schlaganfall, sCVE sonstiges zerebrovaskuläres Ereignis)

Die Untersuchung B „Gefäßregion“ entspricht einem 6x2x4-Design.

|                           |  | UV4 KOPFSCHMERZART |     |    |     |     |     |          |     |             |     |          |     |
|---------------------------|--|--------------------|-----|----|-----|-----|-----|----------|-----|-------------|-----|----------|-----|
|                           |  | MA                 |     | MO |     | TTH |     | Komb. KS |     | Sonstige KS |     | Keine KS |     |
| UV5 ISCHÄMISCHES EREIGNIS |  | IS                 | TIA | IS | TIA | IS  | TIA | IS       | TIA | IS          | TIA | IS       | TIA |
| UV6 LOKALISATION          |  |                    |     |    |     |     |     |          |     |             |     |          |     |
| A. cerebri anterior       |  |                    |     |    |     |     |     |          |     |             |     |          |     |
| A. cerebri media          |  |                    |     |    |     |     |     |          |     |             |     |          |     |
| A. cerebri posterior      |  |                    |     |    |     |     |     |          |     |             |     |          |     |
| Vertebrobasiliarsystem    |  |                    |     |    |     |     |     |          |     |             |     |          |     |

Tab. 9: Untersuchungsdesign B „Gefäßregion“ (MA Migräne mit Aura, MO Migräne ohne Aura, TTH Tension Type Headache, Komb. KS Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp gemischt, Sonstige KS sonstige Kopfschmerzen, Keine KS keine Kopfschmerzen, IS Ischämischer Schlaganfall, TIA transitorische ischämische Attacke),

Die Untersuchung C „Schlaganfallcharakteristik“ entspricht einem 5x2-Design.

|                    |  | UV8 MIGRÄNE |                 |
|--------------------|--|-------------|-----------------|
| UV7 ÄTIOLOGIE      |  | vorhanden   | nicht vorhanden |
| atherothrombotisch |  |             | p               |
| kardioembolisch    |  |             |                 |
| mikroangiopathisch |  |             |                 |
| Sonstige           |  |             |                 |
| Unbekannte Ursache |  |             |                 |

Tab.10: Untersuchungsdesign C „Schlaganfallcharakteristik“

## 19.2 Auswahl und Begründung der Auswertungsstrategien

Aufgrund der umfangreichen Daten wurden die Voraussetzungen für parametrische Tests erfüllt (s. u.). Gruppenvergleiche erfolgten mittels Student-t-Tests. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi<sup>2</sup>-Test von Pearson verglichen. Die statistischen Analysen wurden mittels SPSS 19.0 und SAS 9.2 durchgeführt. Für alle Tests wurde  $p < 0.05$  als statistisch signifikant betrachtet.

## IV. DURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE DER STUDIE

### 20 ERGEBNISDARSTELLUNG

#### 20.1 HYPOTHESE 1 – Ergebnisse zur Kopfschmerzprävalenz bei Patienten mit juvenilem Schlaganfall im Vgl. zur Gesamtpopulation

Bei der Überprüfung dieser Hypothese hinsichtlich der Kopfschmerzprävalenz bei juvenilen Schlaganfallpatienten im Vergleich zur Gesamtpopulation ergaben sich für die untersuchte Patientengruppe folgende Ergebnisse:

|                  | Gesamtstichprobe<br>n (%) |
|------------------|---------------------------|
| Alle Fälle       | 1.837 (100)               |
| Kopfschmerzen    | <b>894 (48.7)***</b>      |
| Migräneprävalenz | <b>464 (25.3)**</b>       |

Tab. 11. Kopfschmerzprävalenzen bei Patienten mit juvenilem Schlaganfall im Vgl. zur Population (\*\*\*:  $p < 0.001$ ; \*\*:  $p < 0.01$ )

Fast die Hälfte der untersuchten Patienten war von Kopfschmerzen betroffen. Die Prävalenz von 48.7% in der Patientengruppe war gegenüber der Gesamtpopulation, für die eine Kopfschmerzprävalenz von 10-20% geschätzt wird, signifikant erhöht. Dem einseitigen Test zufolge ( $p < 0.001$ \*\*\*) muss die  $H_0$  zugunsten von  $H_1$  verworfen werden. Die juvenilen Schlaganfallpatienten sind demzufolge insgesamt signifikant häufiger von Kopfschmerzen betroffen als die Gesamtpopulation. Darüber hinaus wurde eine signifikant erhöhte Migräneprävalenz für die Patientengruppe verzeichnet. Diese lag bei 25.3% und war damit gegenüber der Population deutlich erhöht (Migräneprävalenz in der Gesamtpopulation: 10%,  $p < 0.01$ \*\*).

## 20.2 HYPOTHESE 2 – Ergebnisse zur Kopfschmerzprävalenz bei Patienten mit juvenilem Schlaganfall unter Berücksichtigung der Kopfschmerzart

Zur Beantwortung der Hypothese 2 wurden die Prävalenzen der verschiedenen Kopfschmerzarten für die gesamte Patientengruppe berechnet.

|   | Gesamtstichprobe<br>n (%) |
|---|---------------------------|
| Migräne ohne Aura                                 | 301 (16.4)                |
| Migräne mit Aura                                  | <b>163 (8.9)**</b>        |
| Kopfschmerz vom Spannungstyp                      | 251 (13.7)                |
| Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp gemischt | 40 (2.2)                  |
| Andere Kopfschmerzen                              | 139 (7.6)                 |

Tab. 12. Prävalenz verschiedener Kopfschmerzarten bei Patienten mit juvenilem Schlaganfall im Vgl. zur Population (\*\*:  $p < 0.01$ )

Damit ist erkennbar, dass insbesondere die Migräne mit Aura bei den juvenilen Schlaganfallpatienten gehäuft auftritt. Die Prävalenz der MA (8.9%) ist gegenüber der Prävalenz in der Gesamtpopulation, die in der Literatur mit etwa 1.5% beschrieben wird, signifikant erhöht ( $p < 0.01$ \*\*). Die Nullhypothese ist demzufolge zu verwerfen.

Die Prävalenz der Migräne mit Aura ist dabei bei den Patienten mit einem ischämischen Ereignis (TIA, IS) nochmals signifikant erhöht im Vergleich zu den Patienten mit einem anderen zerebrovaskulären Ereignis (9.2% vs. 5.0%,  $p = 0.009$ \*\*). Besonders hoch ist die Migräneprävalenz in der Subgruppe, die von einer TIA betroffen war. Fast ein Drittel (31.6%) berichtet eine positive Migräneanamnese. Die Patienten mit einer primären Blutung (Hämorrhagischer Schlaganfall/HS) sind dagegen insgesamt seltener von Kopfschmerzen betroffen (36.9%;  $p = 0.002$ \*\*).

|               | TIA<br>n (%)      | IS<br>n (%)      | HS/sCVE<br>n (%)           | p              |
|---------------|-------------------|------------------|----------------------------|----------------|
| Alle          | 434 (100)         | 1.276 (100)      | 121 (100)                  |                |
| Kopfschmerzen | 231 (53.2)        | 604 (47.3)       | <b>31 (36.9)/ 25(67.6)</b> | <b>0.002**</b> |
| Migräne       | <b>137 (31.6)</b> | 300 (23.5)       | 26 (21.5)                  |                |
| MO            | 94 (21.7)         | 186 (14.6)       | 20 (16.5)                  |                |
| MA            | <b>43 (9.9)</b>   | <b>114 (8.9)</b> | 6 (5.0)                    | <b>0.009**</b> |

Tab. 13: Prävalenz von Migräne bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall, TIA und anderem zerebrovaskulärem Ereignis (MA Migräne mit Aura, MO Migräne ohne Aura, IS Ischämischer Schlaganfall, TIA transitorische ischämische Attacke, HS hämorrhagischer Schlaganfall, sCVE sonstiges zerebrovaskuläres Ereignis; \*\*:  $p < 0.01$ )

### **20.3 HYPOTHESE 3 – Ergebnisse zum Einfluss von Geschlecht und Alter auf den Zusammenhang von Migräne und Schlaganfall**

In die Studie wurden 1.837 Patienten mit zerebrovaskulärem Ereignis eingeschlossen, darunter 767 (41.8%) Frauen und 1.070 (58.2%) Männer. Das Durchschnittsalter betrug 44.5 Jahre. Die Männer (M= 45.3 Jahre) waren dabei dezent älter als die Frauen (M= 43.3 Jahre, n.s.).

Die Ergebnisse deuten auf einen erheblichen Einfluss des Geschlechts auf den Zusammenhang von Migräne und Schlaganfall: So berichteten 62.5 % der Frauen eine positive Kopfschmerzanamnese, bei den Männern sind es 38.8% ( $p < 0.001^{***}$ ). Dabei sind Frauen mit juvenilem Schlaganfall signifikant häufiger von Migräne betroffen als Männer ( $p < 0.001^{***}$ ). In der Stichprobe tritt Migräne bei Frauen etwa 1.7mal so häufig auf wie bei Männern (253/767, 33% vs. 210/1070, 19.6%;  $p < 0.001^{***}$ ), wobei die Migräneprävalenz gegenüber der Gesamtpopulation bei beiden Geschlechtern mehr als verdoppelt ist (Migräneprävalenz in der Population: Frauen 15%, Männer 7.5%). Zudem ist die Prävalenz von Migräne mit Aura bei Frauen insgesamt (12.4%,  $p < 0.001^{***}$ ) als auch gegenüber den Männern signifikant erhöht (6.4%,  $p < 0.001^{***}$ ). Kopfschmerzen vom Spannungstyp treten bei Frauen doppelt so häufig auf wie bei Männern (19.2% vs. 9.7%,  $p < 0.001^{***}$ ).

Zudem zeigen die Ergebnisse signifikante Unterschiede bzgl. des Zusammenhangs von Schlaganfall und Kopfschmerzen zwischen den Altersgruppen auf. So ergibt sich ein Alterseffekt über alle Kopfschmerzarten hinweg unabhängig vom Geschlecht. Die Kopfschmerzprävalenz insgesamt steigt zunächst mit dem Alter und erreicht ihr Peak in der Gruppe der 25-34jährigen (60.6%). Mit höherem Alter sinkt die Kopfschmerzprävalenz signifikant auf 44.1% (45-55jährige;  $p < 0.001^{***}$ ). Die Migräneprävalenz in der gesamten Stichprobe steigt ebenfalls mit zunehmendem Alter zunächst signifikant an. Sind in der jüngsten Subgruppe (18-24 Jahre) 27.1% von einer Migräne betroffen, steigt die Migräneprävalenz in der Gruppe der unter 35 Jährigen bis auf 33.1% ( $p < 0.001^{***}$ ) an. Zunächst nur dezent (30.0% bei den 35-44jährigen), fällt die Migräneprävalenz ab einem Alter  $> 45$  Jahre jedoch deutlich auf 22.0% in der ältesten Untergruppe (45-55 Jahre). Dennoch ist auch hier die Migräneprävalenz gegenüber der Gesamtbevölkerung bedeutsam erhöht. Für die Migräne mit Aura (MA) liegen vergleichbare Ergebnisse vor. Die Prävalenz der MA ist ebenfalls in der Gruppe der 25-34jährigen mit 12.5% am höchsten und fällt mit zunehmendem Alter bis auf 8.9% in der ältesten Subgruppe ab ( $p = 0.197$ ; n.s.). Für die Migräne ohne Aura (MO) ist das Alter zunächst scheinbar zu vernachlässigen: Bis zu einem Alter von 44 Jahren beträgt die

Prävalenz nahezu konstant 20%. Erst in der ältesten Subgruppe (45-55 Jahre) sinkt die Prävalenz für MO auf 14.0% ( $p=0.006^{***}$ ).

Der Einfluss des Alters und des Geschlechts kann damit anhand der vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden. *Schlussfolgernd wird die Nullhypothese verworfen und  $H_1$  akzeptiert.*

Tabelle 14 zeigt die demographischen Daten und Schlaganfallcharakteristik für die einzelnen Altersgruppen und das Auftreten von Kopfschmerzen in der Anamnese:

|   | Gesamt-<br>stichprobe | Alter          |                  |                   |                |
|---|-----------------------|----------------|------------------|-------------------|----------------|
|   |                       | 18-24<br>Jahre | 25-34<br>Jahre   | 35-44<br>Jahre    | 45-54<br>Jahre |
|   | n (%)                 | n (%)          | n (%)            | n (%)             | n (%)          |
| <b>Alle Fälle</b>                                 | 1.837 (100)           | 59 (3.2)       | 160 (8.7)        | 493 (26.8)        | 1.125 (61.2)   |
| <b>Kopfschmerzen</b>                              | <b>897 (48.8)</b>     | 29 (49.2)      | 97 (60.8)        | 272 (55.2)        | 496 (44.1)     |
| <b>Migräneprävalenz</b>                           | <b>464 (25.3)</b>     | 16 (27.1)      | <b>53 (33.1)</b> | <b>148 (30.0)</b> | 247 (22.0)     |
| Migräne ohne Aura                                 | 300 (16.3)            | 12 (20.3)      | 33 (20.6)        | 99 (20.1)         | 157 (14.0)     |
| Migräne mit Aura                                  | <b>164 (8.9)</b>      | 4 (6.8)        | 20 (12.5)        | 49 (9.9)          | 90 (8.0)       |
| <b>Geschlecht</b>                                 |                       |                |                  |                   |                |
| <b>1. Männer</b>                                  | 1.070 (100)           | 21 (2.0)       | 74 (6.9)         | 273 (25.5)        | 699 (65.3)     |
| davon mit Kopfschmerzen                           | 415 (39.0)            | 9 (42.9)       | 37 (50.0)        | 121 (44.3)        | 247 (35.3)     |
| Migräne ohne Aura                                 | 143 (13.4)            | 4 (19.0)       | 15 (20.3)        | 36 (13.2)         | 87 (12.4)      |
| Migräne mit Aura                                  | 68 (6.4)              | 1 (4.8)        | 6 (8.1)          | 22 (8.1)          | 39 (5.6)       |
| Kopfschmerz vom Spannungstyp                      | 104 (9.7)             | 3 (14.3)       | 10 (13.5)        | 34 (12.5)         | 57 (8.2)       |
| Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp gemischt | 24 (2.2)              | 1 (4.8)        | 2 (2.7)          | 6 (2.2)           | 15 (2.1)       |
| Andere Kopfschmerzen                              | 76 (7.1)              | -              | 4 (5.4)          | 23 (8.4)          | 49 (7.0)       |
| <b>2. Frauen</b>                                  | 767 (100)             | 38 (5.0)       | 86 (11.2)        | 220 (28.7)        | 420 (54.8)     |
| davon mit Kopfschmerzen                           | 479 (62.5)            | 20 (52.6)      | 60 (69.8)        | 151 (68.6)        | 246 (58.6)     |
| Migräne ohne Aura                                 | 158 (20.6)            | 8 (21.1)       | 18 (20.9)        | 63 (28.6)         | 69 (16.4)      |
| Migräne mit Aura                                  | 95 (12.4)             | 3 (7.9)        | 14 (16.3)        | 27 (12.3)         | 51 (12.1)      |
| Kopfschmerz vom Spannungstyp                      | 147 (19.2)            | 6 (15.6)       | 21 (24.4)        | 40 (18.2)         | 79 (18.8)      |
| Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp gemischt | 16 (2.1)              | -              | 3 (3.5)          | 2 (0.9)           | 11 (2.6)       |
| Andere Kopfschmerzen                              | 63 (8.2)              | 3 (7.9)        | 4 (4.7)          | 19 (8.6)          | 36 (8.6)       |
| <b>Schlaganfallklassifikation</b>                 |                       |                |                  |                   |                |
| <b>TIA</b>  | 434 (23.7)            | 10 (2.3)       | 42 (9.7)         | 127 (29.3)        | 255 (58.8)     |
| <b>IS</b>   | 1.276 (69.7)          | 44 (3.4)       | 109 (7.1)        | 336 (26.3)        | 787 (61.7)     |
| <b>HS</b>   | 84 (4.6)              | 1 (1.1)        | 5 (6.0)          | 15 (17.9)         | 63 (75.0)      |
| <b>anderes CVE</b>                                | 37 (2.0)              | 4 (10.8)       | 4 (10.8)         | 15 (40.5)         | 14 (37.8)      |

Tab. 14: Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Prävalenz von Migräne bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall, TIA und anderem zerebrovaskulärem Ereignis (IS Ischämischer Schlaganfall, TIA transitorische ischämische Attacke, HS hämorrhagischer Schlaganfall, anderes CVE sonstiges zerebrovaskuläres Ereignis)

## 20.4 HYPOTHESE 4 – Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Lokalisation und Schwere/ Intensität des ischämischen Ereignisses (TIA/ IS)

| ISCHÄMISCHES<br>EREIGNIS             | KOPFSCHMERZART |             |              |              |              |            |              |            |              |             |               |     |
|--------------------------------------|----------------|-------------|--------------|--------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|-------------|---------------|-----|
|                                      | MA             |             | MO           |              | TTH          |            | Komb. KS     |            | Sonstige KS  |             | Keine KS      |     |
|                                      | IS             | TIA         | IS           | TIA          | IS           | TIA        | IS           | TIA        | IS           | TIA         | IS            | TIA |
| LOKALISATION                         | n=             | n=          | n=           | n=           | n=           | n=         | n=           | n=         | n=           | n=          | n=            | n=  |
|                                      | 83             | 7           | 139          | 12           | 148          | 4          | 17           | 1          | 77           | 2           | 581           | 2   |
| A. cerebri anterior<br>n=49          | 4 (4.8)        | 1<br>(14.3) | 8<br>(5.8)   | 0            | 5<br>(3.4)   | 0          | 2<br>(11.8)  | 0          | 2<br>(2.6)   | 0           | 25<br>(4.3)   | 1   |
| A. cerebri media<br>n=678            | 51<br>(61.4)   | 5<br>(71.4) | 85<br>(61.2) | 11<br>(91.7) | 75<br>(50.7) | 4<br>(100) | 10<br>(58.8) | 1<br>(100) | 49<br>(63.6) | 1<br>(50.0) | 354<br>(60.9) | 1   |
| A. cerebri posterior<br>n=138        | 6<br>(7.2)     | 0           | 16<br>(11.5) | 1<br>(8.3)   | 22<br>(14.9) | 0          | 1<br>(5.9)   | 0          | 7<br>(9.1)   | 1<br>(50.0) | 74<br>(12.7)  | 4   |
| Vertebro-<br>basiliarsystem<br>n=260 | 22<br>(26.5)   | 1<br>(14.3) | 30<br>(21.6) | 0            | 46<br>(31.1) | 0          | 4<br>(23.5)  | 0          | 19<br>(24.7) | 0           | 128<br>(22.0) | 5   |

Tab. 15: Vgl. der relativen Häufigkeiten der betroffenen Gefäßregion zwischen TIA und IS, Berücksichtigung des Auftretens der Kopfschmerzart (MA Migräne mit Aura, MO Migräne ohne Aura, TTH Tension Type Headache, Komb. KS Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp gemischt, Sonstige KS sonstige Kopfschmerzen, Keine KS keine Kopfschmerzen, IS Ischämischer Schlaganfall, TIA transitorische ischämische Attacke)

Um die Hypothese 4 hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Lokalisation und Schwere des ischämischen Ereignisses zu testen, wurde geprüft, ob sich die Patienten mit IS von denen mit einer TIA hinsichtlich der betroffenen Gefäßregion unterscheiden. Dazu wurden die relativen Häufigkeiten verglichen.

Unabhängig davon, ob ein vollendeter ischämischer Schlaganfall oder eine TIA stattgefunden hatte, weisen die Ergebnisse auf die A. cerebri media als vorrangig betroffene Gefäßregion. 38.4% der untersuchten ischämischen Ereignisse werden dort lokalisiert ( $p < 0.001^{***}$ ). Das Vertebrobasiliarsystem ist in 14.8% der Fälle betroffen. Dabei zeigen die Ergebnisse jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Subgruppen auf ( $p < 0.05^{**}$ ): Während bei einem Siebtel der Patienten mit vollendetem ischämischem Insult diese Gefäßregion betroffen ist, ist das Stromgebiet des Vertebrobasiliarsystem bei den Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke zu vernachlässigen. Demzufolge wird die Nullhypothese verworfen und  $H_1$  akzeptiert.

Das Stromgebiet der A. cerebri anterior und die A. cerebri posterior sind dagegen unabhängig von der Subgruppe deutlich seltener betroffen (2.8% bzw. 7.8%).

In einem zusätzlichen Schritt sollte (ungerichtet) geprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Kopfschmerzart und der beim Schlaganfall betroffenen Gefäßregion besteht. Die Ergebnisse deuten auf keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Migräne und Nicht-Migränikern hin.

## 20.5 HYPOTHESE 5 – Ergebnisse zur relativen Häufigkeit der verschiedenen Schlaganfallätiologien bei Patienten mit juvenilem ischämischen Ereignis

|                              | ischämische Patienten n (%) |
|------------------------------|-----------------------------|
| <b>SCHLAGANFALLÄTIOLOGIE</b> | 1710 (100)                  |
| atherothrombotisch           | 302 (17.7)                  |
| kardioembolisch              | 275 (16.1)                  |
| mikroangiopathisch           | 257 (15.0)                  |
| Sonstige                     | 376 (22.0)                  |
| Unbekannte Ursache           | 582 (34.0)                  |

Tab. 16: Relative Häufigkeiten der Schlaganfallätiologien bei Patienten mit ischämischen Ereignis

Zudem sollte geprüft werden, wie sich die unterschiedlichen Ätiologien bei juvenilem ischämischen Schlaganfall in der Patientengruppe verteilen. Dazu wurden die relativen Häufigkeiten miteinander verglichen. Der IS/ eine TIA wird in 275 Fällen (16.1%) durch eine kardiale Embolie verursacht, bei 302 Patienten (17.7%) wird eine atherothrombotische Ursache diagnostiziert. Fast ebenso häufig (n=257; 15.0%) wird eine mikroangiopathische Ursache identifiziert. Bei einem Fünftel der ischämischen Patienten sind jedoch andere Ursachen von Bedeutung, bei einem Drittel der Betroffenen kann keine Ursache des ischämischen Ereignisses bestimmt werden.

Anhand der Ergebnisse lässt sich keine dominante Schlaganfallursache identifizieren. *Demnach wird die Nullhypothese beibehalten.*

## 20.6 HYPOTHESE 6 – Vergleich der relativen Häufigkeiten der Schlaganfallursachen zwischen Patienten mit Migräne und migränefreien Patienten

Zur Überprüfung der Hypothese 6, inwieweit das Vorliegen von Migräne bestimmte Schlaganfallursachen begünstigt, wurden die relativen Häufigkeiten der Schlaganfallätiologien zwischen Migränikern und Nicht-Migränikern mit ischämischen Ereignis (TIA/IS) verglichen.

| SCHLAGANFALLÄTIOLOGIE | MIGRÄNE            |                           |
|-----------------------|--------------------|---------------------------|
|                       | Vorhanden<br>n=458 | nicht vorhanden<br>n=1334 |
| atherothrombotisch    | 66 (14.2)          | 236 (16.8)                |
| kardioembolisch       | 70 (15.1)          | 205 (14.6)                |
| mikroangiopathisch    | 58 (12.5)          | 199 (14.2)                |
| Sonstige              | 126 (27.2)         | 250 (17.8)                |
| Unbekannte Ursache    | 138 (29.7)         | 444 (31.6)                |

Tab. 17: Vergleich der relativen Häufigkeiten der Schlaganfallätiologien bei Patienten mit ischämischen Ereignis – mit vs. ohne Migräne (n=1792)

Im Vergleich der Subgruppen sind die relativen Häufigkeiten der Schlaganfallätiologien bei Migränikern und Nicht-Migränikern mit ischämischem Ereignis (TIA/IS) nahezu identisch. Die verschiedenen Ätiologien begründen jeweils zwischen 12 und 16% der ischämischen Ereignisse. Ausnahme bilden die als „sonstige Ursachen“ klassifizierten Schlaganfallätiologien. Während für mehr als ein Viertel der juvenilen Schlaganfallpatienten mit Migräne (27.2%) solche Ursachen identifiziert werden, spielen diese Ursachen in der Subgruppe der Nicht-Migräniker eine geringere Rolle (17.8%;  $p < 0.01^{**}$ ). Da diese Kategorie jedoch verschiedene bekannte weitere Ursachen zusammenfasst, kann keine umschriebene Ätiologie bestimmt werden, die dominant von Bedeutung ist. *H<sub>0</sub> wird daher beibehalten.*

Darüberhinaus können in beiden Subgruppen für fast ein Drittel der Fälle (29.7% bzw. 31.6%) keine Ursachen identifiziert werden.

Umgekehrt können unter Berücksichtigung der Schlaganfallätiologie keine bedeutsamen Unterschiede bzgl. der Migräneprävalenz in den Subgruppen beobachtet werden. Diese liegt nahezu gleich zwischen 22 und 25%, während drei Viertel der ischämischen Patienten unabhängig von der Ätiologie migränefrei sind.

|                              | <b>MIGRÄNE</b> |
|------------------------------|----------------|
| <b>SCHLAGANFALLÄTIOLOGIE</b> | Vorhanden      |
| Atherothrombotisch (n=302)   | 66 (21.9)      |
| Kardioembolisch (n=275)      | 70 (25.5)      |
| Mikroangiopathisch (n=257)   | 58 (22.6)      |
| Sonstige (n=376)             | 126 (33.5)     |
| Unbekannte Ursache (n=582)   | 138 (23.7)     |

Tab. 17: Migräneprävalenz unter Berücksichtigung der Schlaganfallätiologie nach TOAST (n=1792)

## V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

### **21 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE**

Das vorrangige Anliegen dieser Arbeit bestand in der Darstellung und Analyse von primären Kopfschmerzen (Migräne mit/ ohne Aura, Spannungskopfschmerz) in einer deutschsprachigen Stichprobe mit juvenilem Schlaganfall. Dazu sollten Kopfschmerzprävalenzen bei Patienten mit bereits stattgefundenem zerebrovaskulären Ereignis (ischämischem Schlaganfall, TIA, hämorrhagischer Schlaganfall) untersucht werden.

Zunächst zeigt die Studie eine signifikant höhere Kopfschmerzprävalenz in der untersuchten Stichprobe gegenüber der Gesamtpopulation auf. Fast die Hälfte der juvenilen Schlaganfallpatienten (48.7%,  $p < 0.001$ ) berichtet eine positive Kopfschmerzanamnese.

Hinsichtlich der verschiedenen Kopfschmerzarten weisen die Ergebnisse auf eine signifikant erhöhte Migräneprävalenz in der gesamten Stichprobe, die mit 25.3% deutlich über der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung liegt.

Zudem tritt insbesondere die Migräne mit Aura bei den juvenilen Schlaganfallpatienten gehäuft auf. Die Prävalenz der MA (8.9%) ist gegenüber der Prävalenz in der Gesamtpopulation, die in der Literatur mit etwa 1.5% beschrieben wird, signifikant erhöht ( $p < 0.001$ ). Die Prävalenz der Migräne mit Aura ist dabei bei den Patienten mit einem ischämischen Ereignis (TIA, IS) nochmals signifikant erhöht im Vergleich zu den Patienten mit einem anderen zerebrovaskulären Ereignis (9.2% vs. 5.0%,  $p < 0.01$ ). Die Patienten mit einer primären Blutung sind insgesamt signifikant seltener von Kopfschmerzen betroffen (36.9%;  $p = 0.002$ ).

Bei der Berücksichtigung von Geschlecht und Alter findet sich zudem eine signifikant höhere Migräneprävalenz für Frauen (33.0% vs. 19.6%,  $p < 0.01$ ) sowie für Patienten unter 45 Jahren ( $p < 0.001$ ). Die höchste Migräneprävalenz kann in diesem Zusammenhang für junge Frauen unter 45 Jahren identifiziert werden. Mit zunehmendem Alter steigt die Migräneprävalenz in der gesamten Stichprobe zunächst signifikant an (bis auf 33.1%;  $p < 0.001$ ), ab einem Alter ab 45 Jahren fällt diese jedoch deutlich auf 22.0% in der ältesten Untergruppe (45-55 Jahre). Dennoch ist auch hier die Migräneprävalenz gegenüber der Gesamtbevölkerung bedeutsam erhöht.

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Lokalisation und Schwere des ischämischen Ereignisses zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit vollendetem ischämischem Insult und denen mit transitorischer ischämischer Attacke. Während die A. cerebri media in beiden Subgruppen die dominierende betroffene Gefäßregion (38.4%;  $p < 0.001$ ) ist, spielt das Vertebrobasilarsystem nur bei den Patienten mit einem vollendetem ischämischen Infarkt eine Rolle (14.8%). Bei den Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke ist diese Lokalisation zu

vernachlässigen ( $p < 0.05$ ). Das Stromgebiet der A. cerebri anterior und die A. cerebri posterior sind dagegen unabhängig von der Subgruppe deutlich seltener betroffen (2.8% bzw. 7.8%).

Ein Zusammenhang zwischen der Kopfschmerzart und der beim Schlaganfall betroffenen Gefäßregion kann nicht aufgezeigt werden. Patienten mit Migräne und Nicht-Migräniker unterscheiden sich diesbezüglich nicht.

Anhand der Ergebnisse zu den relativen Häufigkeiten der Ursachen der juvenilen ischämischen Schlaganfälle lässt sich keine dominante Schlaganfallätiologie für die Patientengruppe identifizieren. Das ischämische Ereignis (TIA/IS) wird in 275 Fällen (16.1%) durch eine kardiale Embolie verursacht, bei 302 Patienten (17.7%) wird eine atherothrombotische Ursache diagnostiziert.

Die Vermutung, dass die zugrunde liegenden vaskulären Mechanismen der Migräne bestimmte Schlaganfallätiologien begünstigen, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt werden. Im dazu angestellten Vergleich der relativen Häufigkeiten der Schlaganfallursachen unterscheiden sich juvenile Schlaganfallpatienten mit Migräne nicht von denen ohne Migräne. Ausnahme bilden die als „sonstige Ursachen“ klassifizierten Schlaganfallätiologien. Während für mehr als ein Viertel der juvenilen Schlaganfallpatienten mit Migräne (27.2%) solche Ursachen identifiziert werden, spielen diese Ursachen in der Subgruppe der Nicht-Migräniker eine geringere Rolle (17.8%;  $p < 0.01$ ). Insgesamt wird kein Zusammenhang zwischen der Ätiologie des zerebrovaskulären Ereignisses oder der betroffenen Gefäßregion und dem Auftreten von Migräne gefunden.

## **22 INTERPRETATION UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE**

Die vorliegenden Ergebnisse stimmen mit früheren Studien überein, die eine signifikant höhere Migräneprävalenz bei juvenilen Schlaganfallpatienten gegenüber der Gesamtbevölkerung berichten (Schwaag et al., 2003). Zudem konnte in verschiedenen Fall-Kontroll- und Kohortenstudien gezeigt werden, dass Patienten mit Migräne, vor allem mit MA, ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle haben (Schürks et al., 2009).

Ähnlich wie Schwaag et al., 2003, wurden in der vorliegenden Studie nur Patienten eingeschlossen, bei denen bereits ein zerebrovaskuläres Ereignis (IS, TIA, HS) stattgefunden und diagnostisch in hochqualifizierten neurologischen Zentren abgesichert war. Zudem unterschied sich die vorliegende Arbeit darin, dass, anders als in zahlreichen anderen Studien, in der dargestellten Untersuchung sowohl Männer als auch Frauen berücksichtigt wurden. Darüber hinaus wurde in der vorliegenden Studie besonderer Wert darauf gelegt, dass die Kopfschmerzdiagnostik standardisiert anhand der IHS-Kriterien mittels evaluiertem Fragebogen („RoKoKo“; Müller et al., 2014) für jeden einzelnen Patienten erfolgte.

Insgesamt entsprechen die vorliegenden Ergebnisse denen aus früheren Untersuchungen. Aktuelle Metaanalysen (s. 12.1, Tab.7) berichten ORs für den Zusammenhang von Migräne und Schlaganfall von etwa 2. Wie in der Untersuchung von Schwaag et al. 2003, war die Migräneprävalenz für die gesamte Stichprobe juveniler Schlaganfallpatienten deutlich erhöht. Bei der Berücksichtigung von Geschlecht und Alter, fand sich zudem eine höhere Migräneprävalenz für Frauen sowie für Patienten unter 45 Jahren. Die höchste Migräneprävalenz konnte in diesem Zusammenhang für junge Frauen unter 45 Jahren identifiziert werden, womit frühere Ergebnisse bestätigt wurden (Schürks et al, 2009).

Bei insgesamt signifikant erhöhter Kopfschmerzprävalenz wurden für die anderen Kopfschmerzarten (TTH, kombinierter Kopfschmerz und unklare Kopfschmerzen) diese Zusammenhänge zum juvenilen Schlaganfall nicht aufgezeigt. Die Ätiologie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp ist, obwohl eine der häufigsten Kopfschmerzarten, bislang nicht abschließend erforscht. Die Studien aus den vergangenen Jahren weisen auf eine neurobiologische Genese, geben jedoch keinen Anlass, einen Zusammenhang zwischen dem Kopfschmerz vom Spannungstyp und dem juvenilen Schlaganfall zu vermuten (Fumal & Schoenen, 2008; Loder & Rizzoli, 2008).

Der Zusammenhang zwischen ischämischem Schlaganfall und Migräne ist vermutlich vielfältig. Diskutiert werden gehäuft vorkommende vaskuläre Risikofaktoren bei Migränepatienten, wie die veränderte vaskuläre Reaktivität, die neurogene Inflammation und die erhöhte neuronale Aktivierung während der Migräneattacke, welche vor allem bei der MA eine Rolle spielen (Rist et al., 2011; Bigal et al., 2009).

Die Migräneaura ist vermutlich das entscheidende Moment in der Beziehung zwischen Migräne und Schlaganfall, da – damit stimmen die vorliegenden Ergebnisse mit dem aktuellem Forschungsstand überein - insbesondere die Prävalenz für Migräne mit Aura bei juvenilen Schlaganfallpatienten erhöht bzw. bei der Migräne mit Aura das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall gesteigert ist. Mittlerweile konnten zahlreiche Untersuchungen belegen, dass die kortikale spreading depression das biologische Substrat der Aura ist (s. o.). Studien zeigen, dass die Aura durch zahlreiche Trigger ausgelöst werden kann: u. a. fokale Ischämien, kleine SABs, zerebrale Venenthrombosen, fokale Minderdurchblutung ohne Ischämien oder während des Vasalva-Manövers und beim Tauchen (Dalkara et al., 2011; Izenberg et al., 2009; Bousser, 2006; Wilmshurst et al., 2000; Olesen et al., 1993; Newman et al., 1989). Darüber hinaus wird durch eine niedrige Schwelle für die CSD, wie sie typisch ist für Migräne mit Aura, auch die Schwelle für Hirninfarkte herabgesetzt (van den Maagdenberg et al., 2010).

Hinsichtlich des in der vorliegenden Untersuchung hohen Anteils von Migränepatienten mit Aura, die von einem ischämischen Schlaganfall betroffen waren (114/164, 69.5%), sind die bei der Migräne bekannten Auffälligkeiten des Gefäßsystems (Vasospasmen, arterielle Dissektionen) und des

Blutes (einschließlich Thrombozyten-Hyperkoagulation) unbedingt zu diskutieren, da diese einen ischämischen Schlaganfall (Martínez-Sánchez et al., 2011; Tietjen & Khubchandani, 2009; Tietjen, 2007) begünstigen.

Eine mögliche Erklärung für die aufgezeigte Assoziation zwischen Migräne und ischämischem Schlaganfall fokussiert den während der akuten Migräneattacke verminderten Blutfluss, der mit der Aura verknüpft ist, und u. U. die ischämische Infarktschwelle erreicht (Laurell et al., 2011).

Die Hypothese, dass Migräne ein Risikofaktor für bestimmte ätiopathogenetische Subtypen des ischämischen Schlaganfalls ist (Metso et al., 2012; Pezzini et al., 2011; Carter et al., 2005; Kurth et al., 2005), konnte durch die vorliegenden Ergebnisse nicht bekräftigt werden. Andere Studien bestätigen diese Vermutung jedoch insbesondere für die Zervikalarteriendisektion. In den Studien dazu waren diese Patienten doppelt so oft von Migräne betroffen wie die Kontrollpersonen (Rist et al., 2011; Tzourio et al., 2002). Allerdings waren dort die Fallzahlen für Dissektionen bei Migränepatienten zu gering, um das erhöhte Schlaganfallrisiko zu erklären. Inwieweit Dissektionen auch in der vorliegenden Studie ursächlich beteiligt waren, konnte nicht geklärt werden, da diese nicht explizit, sondern unter „anderen Ursachen“ klassifiziert wurden. Immerhin wurde für gut ein Fünftel der Patienten eine solche „andere Ursache“ diagnostiziert. Dass bei einem Drittel der untersuchten Patienten keine Ursache für den Schlaganfall identifiziert werden konnte, erfährt Unterstützung durch zahlreiche Studien zur Ätiologie des juvenilen Schlaganfalls, in denen ebenfalls 30-50% der juvenilen Schlaganfälle nicht ursächlich geklärt wurden (Raupp, 2008).

In der vorliegenden Arbeit unberücksichtigt, wird auch für das PFO (s. o.) als Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall diskutiert. Dazu konnte ebenfalls ein Zusammenhang mit Migräne aufgezeigt werden. So kommt das PFO bei Migränepatienten mit Aura etwa 2-3mal so oft vor wie bei vergleichbaren Kontrollpersonen, d. h. bei etwa 50% (Homma et al., 2010; Mortelmans et al., 2005; Anzola et al., 1999; Del Sette et al., 1998). Umgekehrt trat Migräne mit Aura bei Patienten mit PFO doppelt so häufig auf wie bei Patienten ohne PFO. Für Migräne ohne Aura konnte kein Zusammenhang zum PFO gefunden werden. In der Untersuchung von Kern et al. (2004) zeigten ischämische Schlaganfallpatienten mit Migräne mit Aura eine deutlich größere PFO-Prävalenz. Vermutlich ist das erhöhte Schlaganfallrisiko bei Migränepatienten mit Aura und PFO auf die vermehrte Neigung zu paradoxen Embolien zurückzuführen (Anzola et al., 2006). Untersuchungen weisen darauf hin, dass der Verschluss des PFO positive Effekte auf die Migränesymptomatik hat (Speciali et al., 2010; Schwedt et al., 2008; Wilmschurst et al., 2005; Gupta, 2005; Buring et al., 1990). Es fehlen jedoch weiterführende Studien, inwieweit der Verschluss des PFO und die beobachtete Reduktion der Migränehäufigkeit tatsächlich das Schlaganfallrisiko verringern (Schwermann et al., 2004).

Ein anderer Ansatz vermutet, dass es eine erhöhte Prävalenz für vaskuläre Risikofaktoren bei Migränepatienten mit Aura gibt. Neben den o. g. genetischen und traditionellen kardiovaskulären Faktoren werden weitere Faktoren diskutiert (wie z. B. erworbener oder vererbter prothrombotischer Faktor oder Gefäßwanddysfunktion, siehe dazu Mancia et al., 2011; Pezzini et al., 2011; Moschiano et al., 2004; Zeller et al., 2004; Hering-Hanit et al., 2001; Soriani et al., 1998).

Diskutiert wird zudem ein Kontinuum zwischen Migräne mit Aura und Hirninfarkten mit hypoxischen ischämischen Episoden, wonach eine Migräneattacke mit Aura ausgelöst wird, wenn diese kurzzeitig auftreten, oder aber einen Infarkt triggern, wenn diese Episoden prolongiert auftreten. Dabei sind insbesondere Patienten betroffen, die erbliche oder erworbene komorbide vaskuläre Störungen haben, die wiederum die CSD-Schwelle senken (Laurell et al., 2011; Dalkara et al., 2011; Newman et al., 1989).

Inwieweit die Behandlung der akuten Migräneattacke, vor allem mit Vasokonstriktoren für die vorliegenden Ergebnisse von Bedeutung sind, kann leider nicht geklärt werden, da dazu keine hinreichenden Daten für die Patientengruppe vorliegen. Verschiedene Autoren vermuten, dass die Behandlung der akuten Migräneattacke, vor allem mit Vasokonstriktoren, das Schlaganfallrisiko erhöht. Zwar gibt es Hinweise, dass der Übergebrauch von Mutterkornderivaten mit einer erhöhten Schlaganfallprävalenz verknüpft ist, aber weder für Mutterkornderivate noch für Triptane gibt es konsistente Belege, dass diese ein erhöhtes Schlaganfallrisiko bedingen, wenn sie in der verordneten Dosis eingesetzt werden (Wammes van der Heijden et al. 2006; Hall et al., 2004; Velentgas et al., 2004).

Die darüber hinaus in den vergangenen Jahren intensiv untersuchten Lifestyle-Risikofaktoren im Zusammenhang mit juvenilen Schlaganfällen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt, da im geplanten Rahmen nicht realisierbar. Diese können zur Erklärung der aktuellen Befunde daher nicht herangezogen werden, wären jedoch unbedingt eine Herausforderung für weiterführende Untersuchungen.

Das erhöhte Schlaganfallrisiko von Migränepatienten mit Aura ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt und hängt sowohl von der Anfälligkeit des Kortex für die CSD als auch von vielen anderen Faktoren ab, die wiederum diese Anfälligkeit modifizieren können bzw. eine CSD triggern.

Zudem sind Migräne und Schlaganfall durch zwei Erkrankungen miteinander verknüpft: der Cerebral autosomal dominante Arthropathy with subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) und der Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukodystrophy (RVCL). Von den Patienten mit CADASIL, einer der häufigsten Form des hereditären Schlaganfalls, berichten 30% Migräne mit Aura (häufig als initiales Symptom). Bei Patienten mit RVCL tritt Migräne familiär gehäuft auf (Stam et al., 2009; Tietjen, 2009).

Neben CADASIL als inzwischen umfangreich untersuchte zerebrovaskuläre Störung, konnten Studien für eine Reihe weiterer lokaler und systemischer vaskulärer und hämatologischer Erkrankungen Zusammenhänge sowohl mit Migräne als auch mit Schlaganfall aufzeigen (Tjensvoll et al., 2011; Stam et al., 2009; Tietjen et al., 2006; Haas, 1991).

Hinsichtlich genetischer Faktoren führen Studien den Beweis, dass das erhöhte Schlaganfallrisiko bei Migränapatienten mit Aura zudem einhergeht mit Veränderungen im MTHFR (methylentetrahydrofolate reductase) Gen (Schürks et al., 2008b; Pezzini et al., 2007). Daneben untersuchen aktuelle Studien weitere genetische Faktoren, unter anderem zu Veränderungen an ACE D/I, MEPE und IRX4 (Schürks et al., 2011; Schürks et al., 2010), um den Zusammenhang zwischen Migräne und Schlaganfall zu klären. Eine Familienanamnese zu Kopfschmerzen und Migräne sowie Schlaganfall wurde in der aktuellen Studie nicht erhoben, so dass hierzu keine Aussagen möglich sind.

Zudem sprechen klinische und experimentelle Studien dafür, dass akute fokale zerebrale Ischämien Migräneattacken mit Aura auslösen können. Demnach tritt Schlaganfall-induzierte symptomatische Migräne vermutlich sogar häufiger auf als migräne-induzierte Insulte (Tietjen, 2009; Olesen et al., 1993). Dabei treten die Kopfschmerzen mitunter mit Beginn des Schlaganfalls auf, häufig werden durch den anhaltenden, lokal gestörten Blutfluss Migräneattacken ausgelöst (Kropp et al., 2013; Tietjen, 2009; Paciaroni et al., 2001; Mitsias & Ramadan, 1992). Solche ischämie-induzierten Migräneattacken sind selten bei atherothrombotischer oder kardioembolischer Genese, sondern überwiegend bei Dissektionen zu finden (Bousser et al., 2001; Ramadan et al., 1991). Dass fokale zerebrale Ischämien Migräneattacken mit Aura auslösen, hat zudem Unterstützung durch Tierversuche erfahren, in denen gezeigt wurde, dass zerebrale Ischämien eine kortikale spreading depression induzieren können (Tietjen, 2009).

Dass sich vollendete ischämische Infarkte und transitorische ischämische Attacken hinsichtlich ihrer Lokalisation in der Studie unterschieden, deutet darauf hin, dass die TIA mehr als „nur“ ein Vorbote eines ischämischen Schlaganfalls ist. Die Ergebnisse erlauben jedoch keine Erklärungen zu den pathophysiologischen Mechanismen, die diesem aufgezeigten Unterschied zugrunde liegen. Warum die Zusammenhang von Migräne und Schlaganfall mit dem Alter abnimmt, geht vermutlich auf die reduzierte Migräneprävalenz im Alter zurück. Bekanntermaßen betrifft die höchste Inzidenz von Migräne Personen im Alter zwischen 25 und 45 Jahren (Lipton et al., 1994). Diese Annahme passt zu den aktuellen Ergebnissen, wonach der aufgezeigte Zusammenhang ab dem Alter von 45 Jahren deutlich sank. Zudem nehmen bekanntermaßen klassische Risikofaktoren für den Schlaganfall mit dem Alter zu (z. B. Arteriosklerose, Diabetes mellitus), wie umfangreiche Studien zu älteren Schlaganfallpatienten belegen.

Inwieweit ein hormoneller Faktor zu diskutieren ist, um die deutliche Dominanz des aufgezeigten Zusammenhangs zwischen juvenilem Schlaganfall und Migräne bei jungen Frauen gegenüber den männlichen Schlaganfallpatienten zu klären, bedarf weiterer Forschung.

## **23 ABSCHLIEßENDE BEWERTUNG UND EMPFEHLUNGEN FÜR DIE ZUKÜNFTIGE FORSCHUNG**

Die beschriebene Querschnittsanalyse zur Kopfschmerzprävalenz an einer umfangreichen Stichprobe mit juvenilem Schlaganfall bekräftigt Forschungsergebnisse früherer Studien und unterstreicht die diskutierte bidirektionale Verbindung von Migräne und Schlaganfall. Die vorliegenden Ergebnisse zu den signifikant erhöhten Kopfschmerzprävalenzen weisen auf Migräne als signifikanten Risikofaktor für einen juvenilen Schlaganfall, insbesondere die Migräne mit Aura. Die aufgezeigten Zusammenhänge sind vor allem bei Frauen von Bedeutung. Insgesamt ist jedoch zu berücksichtigen, dass der dargestellte signifikante Zusammenhang zwischen einer positiven Migränanamnese und dem Auftreten eines ischämischen Ereignisses nur für die junge Subgruppe (< 45 Jahren) galt.

Die Ergebnisse erlauben keine Erklärungen zu den pathophysiologischen Mechanismen, die dem diskutierten Zusammenhang zugrunde liegen. Dazu sind weitere Studien notwendig.

Auch wenn es einen Zusammenhang zwischen Migräne und Schlaganfall gibt, ist die Migräne als primäre Kopfschmerzerkrankung meist gutartig (Bousser & Welch, 2005). Zudem gilt: Trotz des in mehreren Studien aufgezeigten relativ erhöhten Schlaganfallrisikos bei jungen Frauen mit Migräne mit Aura im Vergleich zu Menschen ohne Migräne, bleibt das absolute Risiko extrem gering, da Schlaganfall bei jungen Menschen insgesamt eher selten ist (Kurth et al., 2013). Zudem ist es nicht möglich, eine vorhandene Migränebereitschaft „zu beheben“, noch durch Prophylaxe ein weiteres Auftreten von Migräne gänzlich zu vermeiden. Daher erscheint es sinnvoll, Migränepatienten stattdessen dahingehend aufzuklären, wie sie *zusätzliche* Risikofaktoren für einen Schlaganfall vermeiden können. Die IHS hat dazu entsprechende Empfehlungen herausgegeben: Migränepatienten sollten das Rauchen vermeiden und bekannte Schlaganfallrisiken wie Hypertension, Hyperlipidemie und Diabetes mellitus adäquat behandeln. Diejenigen Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, kardialen Risikofaktoren, hemiplegischer oder Basilarismigräne sollten darauf hingewiesen werden, den Gebrauch vasokonstriktiver Medikamente, einschließlich migränespezifischer Triptane und Mutterkornderivate, zu vermeiden. Stattdessen kann eine effektive non-pharmakologische Migräneprophylaxe (z. B. Biofeedback) oder die Behandlung mit Medikamenten, die kein erhöhtes Schlaganfallrisiko mit sich bringen (Antidepressiva, Antikonvulsiva) die Notwendigkeit einer akuten Therapie reduzieren. Darüber hinaus gibt Hinweise darauf, dass niedrigdosiertes

Aspirin wirksam ist in der Akutbehandlung von Schlaganfällen bei Frauen über 45 Jahren (Kurth et al., 2011). Bislang fehlen jedoch hinreichende Belege dafür, dass Aspirin effektiv zur Prävention von Schlaganfällen bei jüngeren Migränapatienten mit Aura eingesetzt werden kann (Ridker et al., 2005). Im Hinblick auf die jungen Frauen im gebärfähigen Alter wird als Kontrazeption eine Niedrigdosis-Oestrogen-Kombination vorgeschlagen. Bei Migräne mit Aura oder vorliegenden vaskulären Risikofaktoren sollte nur Progestagen eingesetzt werden (WHO, 2004; Bousser et al., 2000). Regelmäßige körperliche Aktivität wirkt ebenfalls protektiv bzw. beeinflusst vorhandene Risikofaktoren günstig.

Gegenwärtig fehlen jedoch Belege dazu, ob die akute Behandlung oder Prophylaxe der Migräne tatsächlich das Risiko zukünftiger Schlaganfälle reduziert (Kurth et al., 2013), was vor dem Hintergrund der vorliegenden Untersuchung Motivation für weiterführende Studien ist.

## VI. LITERATURVERZEICHNIS

Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993; 24: 35-41.

Agostoni E, Fumagalli L, Santoro P, Ferrarese C. Migraine and stroke. *Neurol Sci*. 2004; 25:123–125.

Albert A. Aktuelle Diagnostik zerebraler Ischämien bei jungen Patienten. Freiburg (Breisgau), Univ., *Medizin. Diss.*, 1995.

Ambrosini A, Magis D, Schoenen J. Migraine – Clinical Neurophysiology. *Handb Clin Neurol*. 2010; 97: 275-93.

Andrasik F. Biofeedback in headache: an overview of approaches and evidence. *Cleve Clin J Med*. 2010; 77 (3): 72–76.

Andrasik F. Behavioral treatment of migraine: current status and future directions. *Expert Rev Neurother*. 2004; 4: 403–413.

Anttila V et al: Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2013; 45(8):912-7.

Anzola GP, Frisoni GB, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Shunt-associated migraine responds favorably to atrial septal repair: a case-control study. *Stroke*. 2006; 37: 430-434.

Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology*. 1999; 52: 1622-1625.

Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010; 468: 232–43.

Aurora SK & Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia*. 2007; 27(12): 1442-1453.

Barbiroli B, Montagna P, Cortelli P. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by 31P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology*. 1992; 42: 1209-1214.

Barbiroli B, Montagna P, Cortelli P, Martinelli P, Sacquegna T, Zaniol P, Lugaresi E. Complicated migraine studied by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Cephalalgia*. 1990; 10 (5): 263-72.

Becker C, Brobert GP, Almqvist PM, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Migraine and the Risk of Stroke, TIA, or Death in the UK. *Headache*. 2007; 47: 1374-1384.

Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009; 72: 1864–71.

- Bogousslavsky J & Pierre P. Ischemic Stroke in Patients under Age 45; *Neurologic Clinics*. 1992; 10(1): 113-121.
- Bousser MG. Patent foramen ovale and migraine: evidence for a link? *Headache Currents*. 2006; 3: 44–51.
- Bousser MG, Welch KMA. Relation between migraine and stroke. Review Article. *The Lancet Neurology*. 2005; 4(9): 533-542.
- Bousser MG, Goad J, Kittner SJ, Silberstein SD. Headache associated with vascular disorders. In Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. *Wolff's headache and other head pain*. New York: Oxford University Press, 2001: 349–92.
- Bousser MG, Conrad J, Kittner S. Recommendations on the risk if ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives and Hormone Replacement Therapy. *Cephalalgia*. 2000; 20: 155-6.
- Brandes J, Saper J, Diamond M. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *J Am Med Ass*. 2004; 291: 965–973.
- Brandt J, Celentano D, Stewart W, Linet M & Folstein MF. Personality and emotional disorder in a community sample of migraine headache sufferers. *American Journal Psychiatr*. 1990; 147: 303-308.
- Buring JE, Hebert P, Romero J. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Arch Neurol*. 1995; 52: 129–134.
- Buring JE, Peto R, Hennekens CH. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. *JAMA*. 1990; 264: 1711–13.
- Bushnell CD, Jamison M, James AH. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study. *BMJ*. 2009; 338: 664.
- Buzzi MG, Bonamini M & Moskowitz MA. Neurogenic model of migraine. *Cephalalgia*. 1995; 15: 277-280.
- Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *The Lancet*. 1996; 347: 1503-1506.
- Carter KN, Anderson N, Jamrozik K, Hankey G, Anderson CS, for the Australasian Co-operative Research on Subarachnoid Haemorrhage Study (ACROSS) Group. Migraine and risk of subarachnoid haemorrhage: a population-based case-control study. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2005; 12(5): 534–537.
- Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ*. 1999; 318: 13–18.
- Colman I, Brown MD, Innes GD. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J*. 2004; 329: 1369–1373.

- Connelly M, Rapoff MA, Thompson N. Headstrong: a pilot study of a CD-ROM intervention for recurrent pediatric headache. *J Pediatr Psychol*. 2006; 31: 737–747.
- Cuijpers P, van Straten A, Andersson G. Internet-administered cognitive behavior therapy for health problems: a systematic review. *J Behav Med*. 2008; 31: 169–177.
- Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. *The Lancet Neurology*. 2011; 9(3): 309-317.
- Del Sette M, Angeli S, Leandri M. Migraine with aura and right-to-left shunt on Transcranial Doppler: A case-control study. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8:327-330.
- De Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AMJM. Molecular genetics of migraine. *Hum Genet*. 2009; 126: 115-132.
- Diener HC & Weimar C. Therapie der Migräne. In: *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012.
- Diener HC, Küper M, Kurth T. Migraine-associated risks and comorbidity. *J neurol*. 2008a; 255(9): 1290-301.
- Diener H, Fritsche G, Obermann M. Therapie der Migräne. In: Diener H, Putzki N, Berlit P, Hrsg. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme; 2008b: 579–595.
- Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. In: *Cephalalgia*. 2005a; 25(10): 776–87.
- Diener HC, Kurth T. Is migraine a risk factor for stroke? *Neurology*. 2005b; 64: 1496-97.
- Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*. 2004; 251: 943–950.
- Diener HC, Hartung E, Chrubasik J. A comparative study of acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine: a randomised, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia*. 2001; 21: 140–144.
- Diener HC. Flunarizine for migraine prophylaxis. In: Diener HC, ed. *Drug Treatment of Migraine and Other Headaches*. Basel: Karger; 2000: 269–278.
- Dodick DW, Freitag F, Banks J. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther*. 2009; 31: 542–59.
- Dodick DW, Silberstein SD. Migraine prevention. *Practical neurology*. 2007; 7(6): 383-93.
- Dodick DW, Martin VT, Smith T, Silberstein S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache*. 2004; 44: 20-30.

- Donaghy M, Chang CL, Poulter N. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73: 747–750.
- Dorhout Mees SM, Bertens D, van der Worp HB, Rinkel GJ, van den Bergh WM. Magnesium and headache after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(5): 490-493.
- Ducros A, Joutel A, Vahedi K, Cecillon M, Ferreira A, Bernard E. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-23 and evidence of further genetic heterogeneity. *Annal Neurology*. 1997; 42: 885-890.
- Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalgia*. 1994; 14: 320-327.
- Eschenfelder CC, Zeller JA, Stingele R. Schlaganfall. Ursachen und Klassifikation. *Hämostaseologie*. 2006; 26: 298-308.
- Etmnan M, Takkouche B & Isorna, FC. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br Med J*. 2005; 330: 63-5.
- Evers S, May A, Fritsche G, Kropp P, Lampl C, Limmroth V, Malzacher V, Sandor S, Straube A, Diener HC. Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne – Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. In: *Nervenheilkunde*. 2008, 7(10): 933–949.
- Evers S, Afra J, Frese A. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol*. 2006; 13(6): 560–72.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001; 358: 1668–1675.
- Ferrari MD, Haan J, Blokland JA, Arndt JW, Minnee P, Zwinderman AH, Pauwels EK, Saxena PR. Cerebral blood flow during migraine attacks without aura and effect of sumatriptan. *Arch. Neurol*. 1995; 52: 135-139.
- Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C, Van Kempen GM, Pennings EJ, Bruyn GW. Serotonin metabolism in migraine. *Neurology*. 1989; 39(9): 1239-42.
- Ferro JM, Massaro AR, Mas JL. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. Review Article. *The Lancet Neurology*. 2010; 9(11): 1085-1096.
- Fisher CM. Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks. *Can J Neurol Sci*. 1980; 7: 9–17.
- Freilinger T. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet*. 2012; 44(7):777-82.
- Frettlöh J, Franz C, Jäkle C. Das Manual. In: Basler HD, Kröner-Herwig B, Hrsg. *Psychologische Therapie bei Kopf- und Rückenschmerzen*. München: Quintessenz; 1998.

- Friberg L, Olesen J, Lassen NA. Cerebral oxygen extraction, oxygen consumption, and regional cerebral blood flow during the aura phase of migraine. *Stroke*. 1994; 25: 974–979.
- Friberg L, Olesen, Iversen HK, Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet*. 1991; 338: 13-7.
- Fritsche G, Kröner-Herwig B, Kropp P, Niederberger U, Haag G. Psychologische Therapie der Migräne. Systematische Übersicht. *Schmerz*. 2013; 27: 263-274.
- Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol*. 2008; 7:70–83.
- Gaul C, Bromstrup J, Fritsche G. Evaluating integrated headache care: a one-year follow-up observational study in patients treated at the Essen headache centre. *BMC Neurol*. 2011a; 11: 124.
- Gaul C, van Doorn C, Webering N. Clinical outcome of a headache-specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment recommendations in a tertiary headache center: an observational study. *J Headache Pain*. 2011b; 12: 475–483.
- Gerber WD, Kropp P, Schoenen J & Siniatchkin MS. Born to be wild oder doch gelernt? Neue verhaltensmedizinische Erkenntnisse zur Ätiopathogenese der Migräne. *Verhaltenstherapie*. 1996; 6: 210-220.
- Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*. 2003; 60(6): 935-40.
- Glawar B. Ätiologische Faktoren beim juvenilen ischämischen Insult. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*. 2005; 6(4): 7-12.
- Goadsby PJ. Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2002a; 22: 107–111.
- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine – current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002b; 346: 257–270.
- Goadsby PJ, May A. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999; 19(2): 115-27.
- Goadsby PJ & Hoskin KL. Serotonin inhibits trigeminal nucleus activity evoked by craniovascular stimulation through a 5-HT-receptor – a central action in migraine. *Annal Neurology*. 1998; 43: 711-718.
- Goadsby PJ, Hoskin KL. The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain: Macaca nemstrine. *J Anat*. 1997b; 190: 367-75.
- Goadsby PJ, Knight YE, Hoskin KL. Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat. *Pain*. 1997a; 73: 23-8.
- Goadsby PJ, Gundlach AL. Localisation of <sup>3</sup>H-dihydroergotamine-binding sites in the cat central nervous system: Relevance to migraine. *Ann Neurol*. 1991; 29: 91-94.

- Goadsby PJ, Edvinsson L. Sumatriptan reverses the changes in calcitonin gene-related peptide seen in the headache phase of migraine. *Cephalgia*. 1991; 11: 3-4.
- Goadsby PJ, Lance JW. Brain stem effects on intra- and extracerebral circulations in basic mechanisms of headache. *Elsevier Science Publishers*, Amsterdam. 1988; 413-426.
- Göbel H. Die Kopfschmerzen: Ursachen, Mechanismen, Diagnostik, Therapie. 3., bearb. und aktualisierte Aufl. Berlin, Heidelberg: *Springer*. 2012.
- Göbel, H, Ernst M, Jeschke J, Keil R, Weigle L. Acetylsalicylic acid activates antinociceptive brain stem reflex activity in headache patients and in healthy subjects. *Pain*. 1992; 48: 187-195.
- Goldstein J. Acetaminophen, aspirin, and coffee in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache*. 2006; 46: 444-453.
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F. Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001; 32: 2559-2566.
- Grotemeyer KH, Husstedt IW, Schlake HP. Pathophysiologische Mechanismen des Migränekopfschmerzes unter klinischen Gesichtspunkten. *Der Schmerz*. 1989; 3: 180-188.
- Gupta, VK. Patent Foramen Ovale/Atrial Septal Defect Closure and Migraine: Searching the Rationale for the Procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(4):737-738.
- Haag G, Diener HC, May A. Self-medication of migraine and tension-type headache: summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (OKSG) and the Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG). *J Headache Pain*. 2011; 12: 201-217.
- Haag G. Self-medication of primary headaches. *MMWFortschrMed*. 2009; 151(48): 45-7.
- Haas DC. Arteriovenous malformations and migraine: case reports and an analysis of the relationship. *Headache*. 1991; 31: 509-13.
- Haddock CK, Rowan AB, Andrasik F. Home-based behavioral treatments for chronic benign headache: a meta-analysis of controlled trials. *Cephalalgia*. 1997; 17: 113-118.
- Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology*. 2004; 62: 563-568.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33(9): 629-808
- Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC e. al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006; 26(6): 742-746.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd edn. *Cephalalgia*. 2004; 24 (1): 9-160.

- Hedborg K, Muhr C. Multimodal behavioral treatment of migraine: an Internet-administered, randomized, controlled trial. *Ups J Med Sci.* 2011; 116: 169–186.
- Hering-Hanit R, Friedman Z, Schlesinger I, Ellis M. Evidence for activation of the coagulation system in migraine with aura. *Cephalalgia.* 2001; 21: 137–39.
- Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol.* 2010; 37: 330-340.
- Holland S, Silberstein SD, Freitag F. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology.* 2012; 78: 1346–1353.
- Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache.* 1991; 31: 333–340.
- Homma S, Di Tullio MR. Patent foramen ovale and stroke. *J Cardiol.* 2010; 56(2):134-41.
- Huber T. Integrierte Schlaganfallversorgung (ISV) - Machbarkeit und Leistung eines integrierten Versorgungsmodelles für die Verbesserung der Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall. Ergebnisse nach sechs Monaten. Medizin. Diss. LMU München. 2008.
- Iversen HK. Human migraine models. *Cephalalgia.* 2001; 21(7): 781-5.
- Iversen HK, Langemark M, Andersson PG, Hansen PE, Olesen J. Clinical characteristics of migraine and episodic tension-type headache in relation to old and new diagnostic criteria. *Headache.* 1990; 30: 514-19.
- Izenberg A, Aviv RI, Demaerschalk BM. Crescendo transient aura attacks: a transient ischemic attack mimic caused by focal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2009; 40: 3725–29.
- Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008; 7(4): 354-61.
- Katsarava Z & Weimar C. Migraine and stroke. *Journal of the Neurological Sciences.* 2009; 299(1-2): 42–44.
- Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia.* 2007; 27(5): 394-402.
- Kelman L. Migraine pain location: a tertiary care study of 1283 migraineurs. *Headache.* 2005; 45(8): 1038-47.
- Kern RZ. Progress in clinical neurosciences: Migraine-stroke: A causal relationship, but which direction? *The Canadian Journal of Neurological Sciences.* 2004; 31(4): 451-59.
- Kropp P, Holzhausen M, Kolodny E, Becker U, Dichgans M, Diez-Tejedor E, Enzinger C, Fazekas F, Fuentes B, Karpinska A, Meyer W, Tanislav C, Böttcher T, Rolfs A, Stroke in Young Fabry Patients (sifap) Investigators. Headache as a symptom at stroke onset in 4.431 young ischaemic

stroke patients. Results from the “stroke in young fabry patients (SIFAP1) study”. *J Neural Transm.* 2013; 120: 1433-1440.

Kropp P, Siniatchkin M, Gerber WD. On the pathophysiology of migraine—links for „empirically based treatment“with neurofeedback. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2002; 27: 203–213.

Kropp P, Gerber WD, Keinath-Specht A, Kopal T, Niederberger U. Behavioral treatment in migraine. Cognitive-behavioral therapy and blood-volume-pulse biofeedback: a cross-over study with a two-year follow-up. *Funct Neurol.* 1997; 12: 17–24.

Kropp P & Gerber WD. Is increased amplitude of contingent negative variation in migraine due to cortical hyperactivity or to reduced habituation? *Cephalalgia.* 1993; 13: 37-41.

Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke.* 2006; 37: 1109–12.

Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA.* 2004; 291: 427–34.

Kurth T. Relative contribution of migraine with aura on stroke subtypes in women. *Cephalalgia.* 2013; 33 (supplement):18-19.

Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. Review Article. *The Lancet Neurology.* 2012; 11(1): 92-100.

Kurth T, Diener HC, Buring JE. Migraine and cardiovascular disease in women and the role of aspirin: subgroup analyses in the Women's Health Study. *Cephalalgia.* 2011; 31(10): 1106-1115.

Kurth T, Mohamed S, Maillard P. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ.* 2011; 342: c7357.

Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Buring JE. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology.* 2009 Aug;73(8): 581-588.

Kurth T, MD, Tzourio C. Migraine and Cerebral Infarct-like Lesions on MRI: An Observation, Not a Disease. *JAMA.* 2009; 301(24):2594-2595.

Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ.* 2008; 337: 636.

Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Bubes V, Logroscino L, Diener HC, Buring JE. Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in Men. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 795-801.

Kurth T, Diener HC. Current views of the risk of stroke for migraine with and without aura. *Current Pain and Headache Reports.* 2006; 10: 214-220.

Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in Women. *JAMA.* 2006; 296: 283-291.

Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Diener HC, Buring JE. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology.* 2005; 64: 1020–1026.

- Lanteri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. *Cephalalgia*. 2012; 32: 226 – 235.
- Laurell K, Artto V, Bendtsen L, Hagen K, Kallela M, Meyer EL, Putaala J, Tronvik E, Zwart JA, Linde M. Migrainous infarction: a Nordic multicenter study. *Eur J Neurol*. 2011; 18(10): 1220-1226.
- Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994; 117: 199-210.
- Lauritzen M & Hansen A. Spreading depression of Leão. Possible relation to migraine pathophysiology. In: Olesen J & Edvinsson L (Eds.). *Basic Mechanisms of Headache*. 1988; 441-447. Elsevier Science Publishers B.V.
- Lauritzen M, Trojaborg W, Olesen J. EEG during attacks of common and classical migraine. *Cephalalgia*. 1981; 1(2): 63-6.
- Leão APP & Morison, RS. Propagation of spreading cortical depression. *J Neurophysiol*. 1945; 8: 33-45.
- Leão APP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944; 7: 359.
- Limmroth V, May A, Auerbach P, Wasnitza G, Eppe T, Diener HC. Changes of cerebral blood flow velocity after treatment with sumatriptan or placebo and its implication in the pathophysiology of migraine. *J Neurol*. 1996; 138: 60-5.
- Linde K, Rosznagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 2: CD003225.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68: 343–349.
- Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. *Am J Med*. 2005; 118(1): 3-10.
- Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. *Neurology*. 2004; 63(3): 427-35.
- Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WF. An update on the epidemiology of migraine. *Headache*. 1994; 34(6): 319-28.
- Loder E, Rizzoli P. Tension-type headache. *BMJ*. 2008; 336:88–92.
- MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, Kittner SJ. Probable Migraine With Visual Aura and Risk of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2007; 38: 2438-2445.
- Mancia G, Rosei EA, Ambrosioni E, Avino F, Carolei A, Daccò M, Di Giacomo G, Ferri C, Grazioli I, Melzi G, Nappi G, Pinessi L, Sandrini G, Trimarco B, Zanchin G; MIRACLES Study Group. Hypertension and migraine comorbidity: prevalence and risk of cerebrovascular events: evidence from a large, multicenter, cross-sectional survey in Italy (MIRACLES study). *J Hypertens*. 2011; 29(2): 309-318.

- Martin VT, Goldstein JA: Evaluating the safety and tolerability profile of acute treatments for migraine. *Am J Med.* 2005; 118(1): 36-44.
- Martínez-Sánchez P, Martínez-Martínez M, Fuentes B, Cuesta MV, Cué llar-Gamboa L, Idrovo-Freire L, Fernández-Dominguez J and Díez-Tejedor E. Migraine and hypercoagulable states in ischemic stroke. *Cephalalgia.* 2011; 31(16): 1609–1617.
- Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol.* 1997; 54: 362-8.
- Merikangas KR, Whitaker AE, Isler H, Angst J. The Zurich Study: XXIII. Epidemiology of headache symptoms in the Zurich cohort study of young adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1994; 244: 145-152.
- Merikangas KR, Angst J & Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatr.* 1990; 47: 849-853.
- Metso TM, Tatlisumak T, Debette S, Dallongeville J, Engelter ST, Lyrer PA, Thijs V, Bersano A, Abboud S, Leys D, Grond-Ginsbach C, Kloss M, Touzé E, Pezzini A, Metso AJ; CADISP group. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients. *Neurology.* 2012; 78(16): 1221-1228.
- Milhaud D, Bogousslavsky J, van Melle G, Liot P. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology.* 2001; 57:1805–1811.
- Mitsias P, Ramadan NM. Headache in ischemic cerebrovascular disease. Part I: Clinical features. *Cephalalgia.* 1992; 12(5): 269–274.
- Moen M, Levine SR, Newman DS, Baird AD, Brown GG, Welch KMA. Bilateral posterior cerebral artery strokes in a young migraine sufferer. *Stroke.* 1988; 19: 525-528.
- Mortelmans K, Post M, Thijs V, Herroelen L, Budts W. The influence of percutaneous atrial septal defect closure on the occurrence of migraine. *Eur Heart J.* 2005; 26: 1533-1537.
- Moschiano F, D'Amico D, Ciusani E. Coagulation abnormalities in migraine and ischaemic cerebrovascular disease: a link between migraine and ischaemic stroke? *Neurol Sci.* 2004; 25 (3): 126–28.
- Moskowitz MA. Pathophysiology of headache – past and present. *Headache.* 2007; 47(1): 58-83.
- Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *AnnNeurol.* 2004; 55(2): 276-80.
- Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology.* 1993; 43(3): 16-20.
- Moskowitz MA & Buzzi MG. Evidence for 5-H<sub>1B/1D</sub>-Receptors mediating the antimigraine effect of sumatriptan and dihydroergotamine. *Cephalalgia.* 1991; 11: 165-68.
- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann. Neurol.* 1984; 16: 157-168.

- Müller B, Baum A, Holzhausen M, Grittner U, Hilgendorf I, Martus P, Altiner A, Rolfs A, Evers S, Zettl UK, Kropp P. Der Rostocker Kopfschmerzfragen-Komplex („RoKoKo“) – Validierung einer schnellen diagnostischen Hilfe bei der Einordnung primärer Kopfschmerzen. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*. 2014; 82 (im Druck).
- Nabavi DG, Allroggen A, Ringelstein EB. Der juvenile ischämische Insult. Klinik, Ursachen-spektrum, Diagnostik und Therapie. *Der Nervenarzt*. 2004; 1-42.
- Nedeltchev K, Der Maur TA, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP, Schroth G, Remonda L, Sturzenegger M, Fischer U, Baumgartner RW. Ischemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2005; 76: 191-195.
- Nestoriuc Y, Martin A, Rief W. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2008; 33: 125–140.
- Nestoriuc Y, Martin A. Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. *Pain*. 2007; 128: 111–127.
- Newman DS, Levine SR, Curtis VL, Welch KM. Migraine-like visual phenomena associated with cerebral venous thrombosis. *Headache*. 1989; 29: 82–85.
- Nightingale AL, Farmer RD. Ischemic stroke in young women: a nested case-control study using the UK General Practice Research Database. *Stroke*. 2004; 35: 1574–1578.
- Nishio H, Nagakura Y, Segawa T: Interactions of carteolol and other beta-adrenoceptor blocking agents with serotonin receptor subtypes. In: *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1989; 302: 96–106.
- Obermann M, Holle D, Nägel S, Rabe K, Katsarava Z, Diener HC. Neues zu Kopfschmerzen 2013 – ein Update. *Akt Neurol*. 2013; 40:393-399.
- Obermann M, Katsarava Z.: Epidemiology of unilateral headaches. in: *Expert Rev Neurother* 2008; 8(9): 1313-20.
- Olesen J, Bousser GM, Diener HC. The international classification of headache disorders - The primary headaches. In: *Cephalalgia*. 2004; 24(1): 24-136.
- Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (1993). *The Headaches*. New York: Raven Press.
- Olesen J, Friberg L, Olsen TS. Ischemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischaemic insults. *Brain*. 1993; 116: 187-202.
- Olesen J. (1991): *Migraine and other Headaches: The Vascular Mechanisms*. In: Raven Press, New York.
- Olesen J, Friberg L, Skyhøj OT. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol*. 1990; 28: 791-798.
- Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol*. 1990; 28(6): 791-8.

Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup>-channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996; 87: 543-552.

Palotie A, Anttila V, et. al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nature Genetics*. 2013; 45: 912-920.

Pavlakakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol*. 1984; 16: 481-88.

Penzien DB, Andrasik F, Freidenberg BM. Guidelines for trials of behavioral treatments for recurrent headache, first edition: American Headache Society Behavioral Clinical Trials Workgroup. *Headache*. 2005; 45(2): 110-132.

Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Gandolfo C, Casoni F, Musolino R, Calabrò RS, Bovi P, Adami A, Delodovici ML, Del Zotto E, Rota LL, Rasura M, Del Sette M, Giossi A, Volonghi I, Zini A, Cerrato P, Costa P, Magoni M, Iacoviello L, Padovani A; Italian Project on Stroke in Young Adults Investigators. Predictors of migraine subtypes in young adults with ischemic stroke: the italian project on stroke in young adults. *Stroke*. 2011; 42(1): 17-21.

Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E. Migraine mediates the influence of C677T MTHFR genotypes on ischemic stroke risk with a stroke-subtype effect. *Stroke*. 2007; 38: 3145-51.

Pezzini A, Granella F, Grassi M. History of migraine and the risk of spontaneous cervical artery dissection. *Cephalalgia*. 2005; 25: 575-580.

Pfaffenrath V, Fendrich K, Vennemann M. Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. *Cephalalgia*. 2009; 29: 48-57.

Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache*. 2009; 49: 79-89.

Ramadan NM, Tietjen GE, Levine SR, Welch KM. Scintillating scotomata associated with internal carotid artery dissection: report of three cases. *Neurology*. 1991; 41(7):1084-7.

Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M & Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2001; 44: 1147-1157.

Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*. 1995; 15(1): 45-68.

Raupp M. Juvenile Schlaganfälle und deren Veränderung über die Zeit. Medizin. Dissertation. Neurologische Universitätsklinik der Albert-Ludwig-Universität Freiburg i.Br. 2006.

Reinhard M, Schork J, Allignol A, Weiller C, Kaube H. Cerebellar and cerebral autoregulation in migraine. *Stroke*. 2012; 43(4): 987-993.

Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005; 352(13):1293-304.

- Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Associations between lipid levels and migraine: cross-sectional analysis in the Epidemiology of Vascular Ageing Study. *Cephalalgia*. 2011; 31: 1459–65.
- Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schurks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2011; 31: 886–96.
- Rolfs A, Martus P, Heuschmann PU, sifap1 investigators. Protocol and methodology of the Stroke in Young Fabry Patients (sifap1) study: a prospective multicenter European study of 5.024 young stroke patients aged 18-55 years. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 31: 253-62.
- Russel MB. Genetic epidemiology of migraine and cluster headache. *Cephalalgia*. 1997; 17: 683-701.
- Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*. 1995; 311: 541-4.
- Sacco S, Carolei A. Is Migraine a Modifiable Risk Factor for Ischemic Stroke? Potentially Not *The American Journal of Medicine*. 2011; 124(8): 9.
- Sandor, PS. Migraine excitability. *Cephalalgia*. 2007; 27:1440-1441.
- Sangiorgi S, Mochi M, Riva R, Cortelli P, Monari L, Pierangeli G, Montagna P. Abnormal platelet mitochondrial function in patients affected by migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 1994; 14(1): 21-3.
- Scharff L, Marcus DA. Interdisciplinary outpatient group treatment of intractable headache. *Headache*. 1994; 34: 73–78.
- Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA*. 2009; 301: 2563–70.
- Schoenen J. The pathophysiology of migraine: a review based on literature and on personal contributions. *Functional Neurology*. 1998; 13: 7-16.
- Schoenen J. Measuring central action of acute antimigraine drugs in humans. *Cephalalgia*. 1997; 17, 12-15.
- Schoenen J. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *Eur J Neurol*. 1995; 2: 115-22.
- Schoenen J & Timsit-Berthier M. Contingent negative variation: Methods and potential interests in headache. *Cephalalgia*. 1993; 13: 28-32.
- Schoenen J. Clinical neurophysiological studies in headache: A review of data and pathophysiological hints. *Funct Neurol*. 1992; 7: 191-204.
- Schoenen J, Maertens de Noordhout A, Timsit-Berthier M & Timsit M. Contingent negative variation and efficacy of beta-blocking agents in migraine. *Cephalalgia*. 1986; 6: 229-233.
- Schürks M, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Kurth T. Genetic determinants of cardiovascular events among women with migraine: a genome-wide association study. *PLoS One*. 2011; 6: e22106.

- Schürks M, Rist PM, Kurth T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2010; 50: 588–99.
- Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009; 339: 3914.
- Schürks M & Diener HC. Pathophysiologie der Migräne im klinischen Kontext. *Schmerz*. 2008a; 22: 523–530.
- Schürks M, Zee RY, Buring JE, Kurth T. Interrelationships among the MTHFR 677C>T polymorphism, migraine, and cardiovascular disease. *Neurology*. 2008b; 71: 505–13.
- Schwaag S, Nabavi DG, Frese A, Husstedt IW, Evers S. The Association Between Migraine and Juvenile Stroke: A Case-Control Study. *Headache*. 2003; 43: 90-95.
- Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia*. 2008; 28: 531–40.
- Schwerzmann W, Wiher S, Nedeltchev K. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology*. 2004; 62:1399-1401.
- Seng EK, Holroyd KA. Dynamics of changes in self-efficacy and locus of control expectancies in the behavioral and drug treatment of severe migraine. *Ann Behav Med*. 2010; 40: 235–247.
- Shields KG, Goadsby PJ: Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? *Brain*. 2005; 128(1): 86–97.
- Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, Ohashi Y, Tanahashi N, Yamamoto H, Genka C, Kitagawa Y, Kusuoka H, Nishimaru K, Tsushima M, Koretsune Y, Sawada T, Hamada C; CSPS 2 group. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9(10): 959-968.
- Sicuteri F. Biochemical investigations in headache: increase in the hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks. *International archives of allergy*. 1961; 19: 55 - 8.
- Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, Hirtz D; Chronic Migraine Treatment Trial Research Group. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology*. 2012a; 78 (13): 976-984.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurolog*. 2012b; 78: 1337–1345.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007; 47: 170–180.
- Silberstein S. Migraine. *Lancet*. 2004; 363: 381–391.
- Silberstein SP, Goadsby PB. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002; 22: 491–512.

Silberstein SD: Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. In: *Neurology*. 2000, Sep; 55(6): 754–62.

Silberstein SD. Migraine symptom: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache*. 1995a; 35: 387-396.

Silberstein SD, Young WB. Safety and efficacy of ergotamine tartrate and dihydroergotamine in the treatment of migraine and status migrainosus. Working Panel of the Headache and Facial Pain Section of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1995b; 45: 577-584.

Soriani S, Borgna-Pignatti C, Trabetti E, Casartelli A, Montagna P, Pignatti PF. Frequency of factor V Leiden in juvenile migraine with aura. *Headache*. 1998; 38: 779–81.

Speciali JG, Peres M, Bigal ME. Migraine treatment and placebo effect. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10: 413–19.

Speckenbach U, Gerber WD. Reliability of infrared plethysmography in BVP biofeedback therapy and the relevance for clinical application. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2002; 24: 261–265.

Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine Headache and Ischemic Stroke Risk: An Updated Metaanalysis. *The American Journal of Medicine*. 2010; 123(7): 612-624.

Stam AH, Haan J, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Terwindt GM. Migraine and genetic and acquired vasculopathies. *Cephalalgia*. 2009; 29: 1006–17.

Stang PE, Carson AP, Rose KM. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*. 2005; 64: 1573–1577.

Stankewitz, A & May, A. Kortikale Dysbalance des Migränikerhirns – Hyperexzitabilität als Folge einer Sensitisierung? *Schmerz*. 2008; 22:17-21.

Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD & Reed ML. Prevalence of migraine in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *The Journal of the American Medical Association*. 1994; 267: 54-69.

Stovner L, Hagen K, Jensen R. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27: 193–210.

Straube A, Aicher B, Förderreuther S, Eggert T, Köppel J, Möller S, Schneider R, Haag G: Period prevalence of self-reported headache in the general population in Germany from 1995–2005 and 2009: results from annual nationwide population-based cross-sectional surveys. In: *The Journal of Headache and Pain*. 2013; 14: 11.

Straube A, Gaul C, Förderreuther S, Kropp P, Marziniak M, Evers S, Jost WH, Göbel H, Lampl C, Sándor PS, Gantenbein AR, Diener HC. Therapie und Vrsorgung bei chronischer Migräne. *Der Nerenarzt*. 2012; 83: 1600-1608.

Straube A, May A, Kropp P, Katsarava Z, Haag G, Lampl C. Therapy of primary chronic headache: chronic migraine, chronic tension type headache and other forms of daily chronic headache. *Schmerz*. 2008; 22(5):531-40, 42.

Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol*. 2004; 61: 1366–68.

S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. In: *AWMF online* (Stand 09/12).

S1-Leitlinie Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. In: *AWMF online* (Stand 09/2012).

S1-Leitlinie Diagnostik und apparative Zusatzuntersuchungen bei Kopfschmerzen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. In: *AWMF online* (Stand 09/12).

S2-Leitlinie Die Begutachtung von idiopathischen und symptomatischen Kopfschmerzen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG). In: *AWMF online* (Stand 2009).

Tentschert S, Wimmer R, Greisenegger S. Headache at stroke onset in 2196 patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2005; 36: 1-3.

Terwindt GM, Haan J, Ophoff RA, et al. Clinical and genetic analysis of a large Dutch family with autosomal dominant vascular retinopathy, migraine and Raynaud's phenomenon. *Brain*. 1998; 121: 303–16.

The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004; 24 Suppl 1: 9-160.

Tietjen GE. Migraine as a Systemic Vasculopathy. *Cephalalgia*. 2009a; 29(9): 987-96.

Tietjen GE & Khubchandani J. Platelet Dysfunction and Stroke in the Female Migraineur. *Curr Pain Headache Rep*. 2009b; 13(5): 386-91.

Tietjen GE. Migraine and Ischemic Heart Disease and Stroke: Potential mechanisms and treatment implications. *Cephalalgia*. 2007; 27: 981-987.

Tietjen GE, Al-Qasbi MM, Gunda P, Herial NA. Sneddon's syndrome: another migraine–stroke association? *Cephalalgia*. 2006; 26: 225–32.

Tjensvoll AB, Harboe E, Goransson LG. Migraine is frequent in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Cephalalgia*. 2011; 31: 401–08.

Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with sub-cortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet*. 1993; 3: 256–59.

Trautmann E, Kröner-Herwig B. A randomized controlled trial of Internet-based self-help training for recurrent headache in childhood and adolescence. *Behav Res Ther*. 2010; 48: 28–37.

Tzourio C, Benslamia L, Guillon B. Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study. *Neurology*. 2002; 59: 435–437.

Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ*. 1995; 310: 830–33.

Vahedi K, Chabriat H, Levy C, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL. *Arch Neurol*. 2004; 61: 1237–40.

van den Maagdenberg AM, Pizzorusso T, Kaja S. High cortical spreading depression susceptibility and migraine-associated symptoms in Ca(v)2.1 S218L mice. *Ann Neurol*. 2010; 67: 85–98.  
Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe Vascular Events in Migraine Patients. *Headache*. 2004; 44: 642-651.

von Sarnowski B, Putaala J, Grittner U, Gaertner B, Schminke U, Curtze S, Huber R, Tanislav C, Lichy C, Demarin V, Basic-Kes V, Ringelstein EB, Neumann-Haefelin T, Enzinger C, Fazekas F, Rothwell PM, Dichgans M, Jungehulsing GJ, Heuschmann PU, Kaps M, Norrving B, Rolfs A, Kessler C, Tatlisumak T; sifap1 Investigators. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke*. 2013; 44(1): 119-125.

Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology*. 2005; 64: 9-15.

Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology*. 2006; 67: 1128–34.

Wang W, Timsit-Berthier M, Schoenen J. Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine. *Neurology*. 1996; 46: 1404-1409.

Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner. Brain stem activation in spontaneous human mi-graine attacks. *Nature Medicine*. 1995; 1(7): 658-660.

Weimar C, Kraywinkel K, Rödl J. Etiology, duration and prognosis of transient ischemic attacks: an analysis from the German stroke data bank. *Arch Neurol*. 2002; 59: 1584-1588.

Welch KMA. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology*. 2003; 61(8): 2-8.

Welch K, Bousser MG. Migraine and stroke. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K (eds). *The Headaches*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Welch KM, Mathew NT, Stone P. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia*. 2000; 20: 687–695.

Welch KM, Cao Y, Aurora S. MRI of the occipital cortex, red nucleus, and substantia nigra during visual aura of migraine. *Neurology*. 1998; 51: 1465–1469.

Welch KMA. Pathogenesis of migraine. *Semin Neurol*. 1997; 17(4): 335-341.

Welch KMA & Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *Journal of the Neurological Science*. 1995; 134: 9-14.

Welch KM, Levine SR. Migraine-related stroke in the context of the International Headache Society classification of head pain. *Arch Neurol*. 1990b; 47: 458–462.

---

Welch, KMA, D' Andrea G, Tepley N, Barkley G & Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurologic Clinics*. 1990a; 4: 817-828.

Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, Palotie A, Ophoff RA. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol*. 2007; 6(6): 521-32.

Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Clopidogrel reduces migraine with aura after transcatheter closure of persistent foramen ovale and atrial septal defects. *Heart*. 2005; 91: 1173-1175.

Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet*. 2000; 356: 1648-51.

Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *New Engl J Med*. 1994; 331: 1689-1692.

Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain*. 2012; 13: 215-223.

Zeller JA, Frahm K, Baron R, Stingle R, Deuschl G. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 984-987.

## ANHANG

### 1. Abkürzungsverzeichnis

ACA – Arteria cerebri anterior  
ACI – Arteria carotis interna  
ACM – Arteria cerebri media  
ACP – Arteria cerebri posterior  
CT – Computertomographie  
CCT – cerebrale Computertomographie  
CNV - Contingente negative Variation  
CRP – C-reaktives Protein  
CSD – cortical spreading depression  
CTA – CT-Angiographie  
CVE – Cerebrovaskuläres Ereignis  
DMKG - Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft  
EEG – Elektroencephalographie  
EKG – Elektrokardiographie  
HS – hämorrhagischer Schlaganfall  
ICB – Intracerebrale Blutung  
ICD 10 – International Classification of Diseases and Related Health Problems; Ausgabe 10  
ICHD - International Classification of Headache Disorders  
IHS – International Headache Society  
IS – ischämischer Schlaganfall  
KHK – Koronare Herzkrankheit  
KOM – Kombiniertes Kopfschmerz  
KS - Kopfschmerz  
M – Mittelwert  
MA – Migräne mit Aura  
MO – Migräne ohne Aura  
MRT – Magnetresonanztomographie  
OR – Odds Ratio  
PET - Positronen-Emissions-Tomographie  
PFO – Persistierendes Ventil-offenes Foramen ovale  
RR – Relative risk  
SAB – Subarachnoidalblutung  
sCVE – sonstiges zerebrovaskuläres Ereignis  
SD – Standardabweichung  
SIFAP – Stroke in Young Fabry Patients  
SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography  
TEE – Transoesophageale Endoskopie  
TIA – Transitorisch Ischämische Attacke  
TOAST - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment  
TTE – Transthorakale Endoskopie  
TTH – Tension Type Headache, Spannungskopfschmerz  
WHO – World Health Organisation  
ZNS – Zentrales Nervensystem

## 2. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Anke Hierundar, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Kopfschmerzprävalenzen bei juvenilem Schlaganfall - Eine Querschnittsanalyse“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst habe. Die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen sind als solche kenntlich gemacht.

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

Rostock, 11.02.2014

## 3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich beigetragen haben:

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. Peter Kropp, der mir nicht nur das Thema überließ, sondern durch seine kompetente und motivierende Betreuung während der gesamten Dauer der Arbeit wesentlich zum Gelingen dieser Dissertation beitrug.

Ein besonderer Dank gilt dem Albrecht-Kossel-Institut für Neuroregeneration (AKos) der Universität Rostock und dessen Leiter Prof. Dr. med. Arndt Rolfs, da sie mir bereitwillig die umfangreichen Daten aus der sifap-Studie zur Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung zur Verfügung stellten. Ohne diese großartige Unterstützung wäre solch repräsentative Stichprobe im Rahmen einer Dissertation gar nicht möglich gewesen.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Gabriele Nöldge-Schomburg bedanken, die mir trotz der täglichen klinischen Anforderungen den nötigen Zeitraum für die Durchführung der Arbeit geschaffen hat.

Darüber hinaus danke ich Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein persönlicher Dank geht an meine Familie für die fortwährende Unterstützung, Geduld und Motivation zur Fertigstellung der Dissertation.