

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Institut für
Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

**Migräne mit und ohne Aura und Progredienz der Läsionen der weißen
Substanz – Ergebnisse der bevölkerungsbasierten Heinz Nixdorf Recall
Studie, Heinz Nixdorf Mehrgenerationenstudie und 1000BRAINS Studie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Isabell Tenhagen
aus Dorsten
2022

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/81296

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20231212-120542-8

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter/in: Frau Priv.-Doz. Dr. med. S. H. Schramm

2. Gutachter/in: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Ch. Gaul

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Oktober 2023

Aus der Promotion hervorgegangene Publikationen:

1. Schramm S, **Tenhagen I**, Schmidt B, Holle-Lee D, Naegel S, Katsarava Z, Jöckel KH, Moebus S (2021) Prevalence and risk factors of migraine and non-migraine headache in older people - results of the Heinz Nixdorf Recall study. *Cephalalgia* 41, 649-664. <https://doi.org/10.1177/0333102420977183>.
2. Gronewold J, Jokisch M, Schramm S, Himpfen H, Ginster T, **Tenhagen I**, Doeppner TR, Jockwitz C, Miller T, Lehmann N, Moebus S, Jöckel KH, Erbel R, Caspers S, Hermann DM. Periventricular rather than deep white matter hyperintensities mediate effects of hypertension on cognitive performance in the population-based 1000BRAINS study. *J Hypertens.* 2022 Aug 19. doi: 10.1097/HJH.0000000000003270. Epub ahead of print. PMID: 35983864.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	7
1 Hintergrund und Ziel der Arbeit.....	7
2 Migräne.....	8
2.1 Definition und Klassifikation	8
2.1.1 Migräne mit Aura	9
2.1.2 Migräne ohne Aura.....	10
2.2 Klinischer Verlauf	11
2.3 Epidemiologie.....	11
2.4 Migräne-Trigger	12
2.5 Pathophysiologie	12
2.6 Komplikationen	14
2.6.1 Migränöser Infarkt.....	14
2.6.2 Anhaltende Aura ohne Hirninfarkt.....	15
2.6.3 Status migränosus.....	15
2.6.4 Epileptischer Anfall, durch Migräneaura getriggert.....	15
2.7 Komorbiditäten.....	16
2.7.1 Kardio- und zerebrovaskuläre Komorbiditäten.....	16
2.7.2 Psychiatrische Komorbiditäten.....	17
2.8 Therapie.....	18
2.8.1 Akuttherapie	18
2.8.2 Prophylaxe.....	18
2.8.3 Neue Therapiemöglichkeiten.....	19
3 White Matter Lesions	21
3.1 Terminologie	21

3.2 White Matter Lesions in der Bildgebung	21
3.3 Epidemiologie.....	22
3.4 Pathogenese	22
3.5 Klinische Relevanz.....	22
II. Fragestellungen.....	24
III. Material und Methoden	25
1 Studienpopulation.....	25
1.1 Heinz Nixdorf Recall Studie	27
1.2 Heinz Nixdorf Mehrgenerationenstudie	28
1.3 1000BRAINS Studie	29
2 Daten zu den White Matter Lesions	31
2.1 Fazekas Klassifikation.....	31
2.2 Volumendaten.....	35
3 Definition der Veränderung der WML (Outcome).....	35
4 Einflussvariable Migränestatus.....	36
5 Confoundervariablen	37
6 Statistische Analyse.....	39
6.1 Deskriptive Statistik	39
6.2 Assoziationsanalysen.....	39
6.2.1 Analyse der Assoziation zwischen Migränestatus und WML Volumendifferenz bzw. relativer Volumenänderung.....	39
6.2.2 Analyse der Assoziation zwischen Migränestatus und Veränderung des Fazekas Scores.....	40
IV. Ergebnisse	41
1 Charakteristika der Studienpopulation	41
1.1 WML Volumendaten und Confoundervariablen.....	41

1.2 Veränderungen des Fazekas Scores.....	46
2 Assoziation zwischen Migränestatus und Volumendifferenz der WML.....	51
3 Assoziation zwischen Migränestatus und relativer Volumenänderung der WML im Vergleich zu Visit 1.....	53
4 Assoziation zwischen Kopfschmerzstatus und maximaler Veränderung des Fazekas Scores	55
V. Diskussion	57
1 Assoziation von Migräne mit und ohne Aura mit dem Progress von WML.....	57
2 Stärken und Schwächen.....	62
3 Klinische Implikationen	64
Zusammenfassung	65
Summary.....	66
Literaturverzeichnis.....	67
Anhang	76
Tabellenverzeichnis.....	76
Abbildungsverzeichnis	77
Abkürzungsverzeichnis	78
Supplementäre Daten.....	80
Danksagung	84
Lebenslauf	85

I. Einleitung

1 Hintergrund und Ziel der Arbeit

Kopfschmerzerkrankungen und mit ihnen die Migräne stellen aufgrund ihrer hohen Prävalenz, der starken negativen Effekte auf die Betroffenen (Steiner et al., 2014) und der hohen durch sie entstehenden sozioökonomischen Kosten (Linde et al., 2012; Olesen et al., 2012) eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft dar (Radtke and Neuhauser, 2009). Aber nicht nur die Erkrankung selbst, sondern auch relevante Komorbiditäten wie psychiatrische Störungen oder chronische Schmerzsyndrome (Buse et al., 2010) tragen zur enormen Krankheitslast bei.

Auch Zusammenhänge mit anderen schwerwiegenden Erkrankungen wie das erhöhte Schlaganfallrisiko, das bei Patientinnen mit Migräne mit Aura nachgewiesen werden konnte, rücken immer mehr in den Fokus und sollten in Therapie- und Präventionskonzepten bei Migränikern miteinbezogen werden (Mahmoud et al., 2018; Øie et al., 2020).

In der Vergangenheit wurden bereits einige Studien durchgeführt, die mittels Magnetresonanztomographie (MRT) der Frage nach Prävalenz und Assoziation von Migräne und White Matter Lesions (WML) nachgehen. Jedoch bleibt trotz der Fülle an Publikationen zu diesem Thema ein klarer Konsens bezüglich der Stärke dieses Zusammenhangs und dessen klinischer Bedeutung noch ausstehend. Zudem existieren bereits mehrere Follow-Up Auswertungen, die sich mit den zeitlichen Veränderungen dieser Läsionen bei Migränepatienten auseinandersetzen (Dinia et al., 2013; Erdelyi-Botor et al., 2015; Hamedani et al., 2013; Palm-Meinders et al., 2012). Hier zeigt die Studienlage bisher ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse, was eine weitere Auseinandersetzung mit diesem Thema erforderlich macht.

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb den Zusammenhang zwischen Migräne mit Aura (MigA+) und Migräne ohne Aura (MigA⁻) und der Progredienz von Läsionen der weißen Substanz über die Zeit näher zu untersuchen.

2 Migräne

2.1 Definition und Klassifikation

Bei der Migräne handelt es sich gemäß der aktuell 3. Auflage der internationalen Klassifikation für Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3) um eine primäre Kopfschmerzerkrankung. In diese Kategorie fallen darüber hinaus der Kopfschmerz vom Spannungstyp (Tension-Type Headache, TTH), die Trigemino-autonomen Kopfschmerzerkrankungen (TAK) und weitere unter der Rubrik „Andere primäre Kopfschmerzerkrankungen“ zusammengefasste Krankheitsbilder. Diese sind, im Gegensatz zu den zahlreichen sekundären Kopfschmerzerkrankungen, dadurch gekennzeichnet, dass ihr Auftreten nicht in zeitlichen Bezug zu einer anderen Erkrankung gesetzt werden kann, die bekannterweise Kopfschmerzen verursacht (IHS, 2018). Es liegt ihnen somit keine strukturelle Veränderung oder Verletzung zugrunde, die nach weiterführender Diagnostik und kausaler Therapie zum Abklingen der Kopfschmerzsymptomatik führen kann (Barop et al., 2016).

Die Migräne ist durch rezidivierend auftretende, mittelschwere bis starke Kopfschmerzattacken definiert, die in der Regel von einer Reihe vegetativer Symptome begleitet werden. Diese Begleitsymptome umfassen unter anderem Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm oder bestimmten Gerüchen (Diener et al., 2018).

Je nach klinischer Präsentation und Verlauf kann die Migräne in unterschiedliche Haupt- und Untertypen unterteilt werden (siehe *Abbildung 1, Seite 9*). Im Rahmen dieser Dissertationsschrift wird vor allem auf die beiden Haupttypen Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura Bezug genommen.

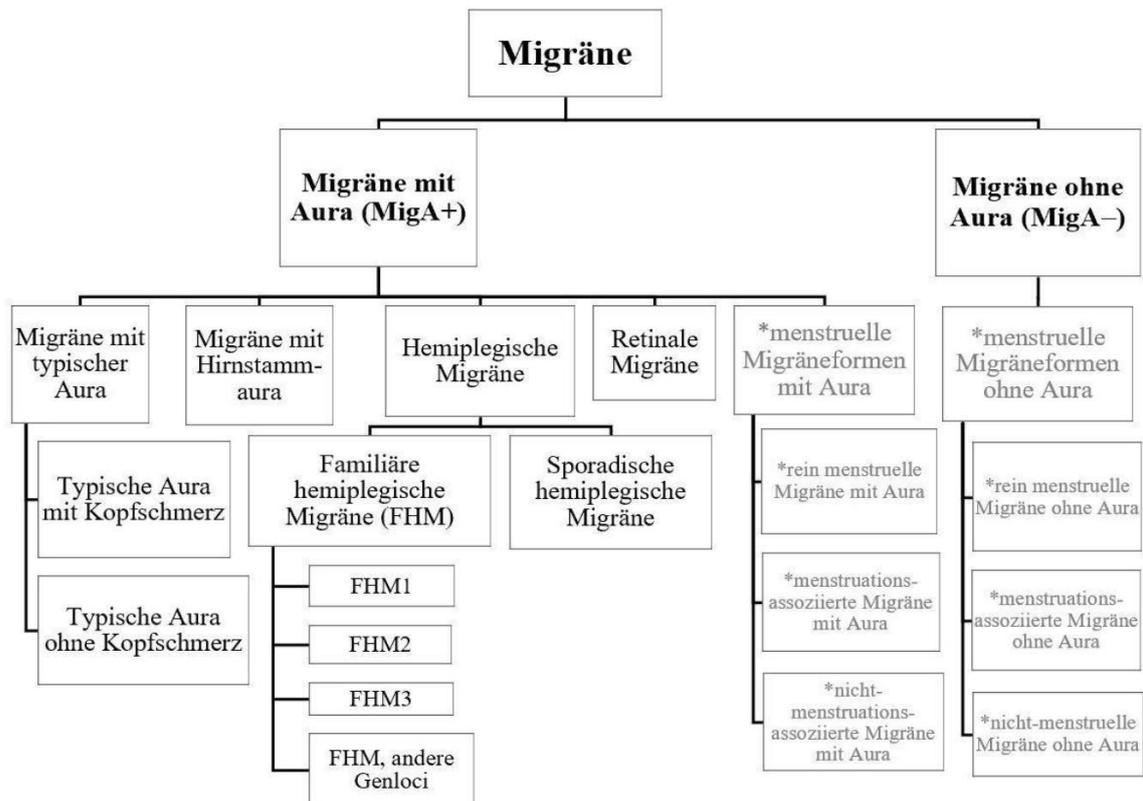


Abbildung 1: Migränesubtypen, modifiziert nach der 3. Auflage der Internationalen Klassifikation für Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3)

*Legende: *, weniger gängige Migräne-Subtypen, die aktuell nur im Appendix der ICHD-3 geführt werden*

Darüber hinaus kann eine Einteilung der Migräneerkrankung anhand der Attackenfrequenz in eine episodische oder chronische Form vorgenommen werden. Demnach ist eine chronische Migräne durch einen Kopfschmerz definiert, der mehr als 3 Monate lang an 15 oder mehr Tagen pro Monat auftritt und an mindestens 8 Tagen pro Monat die Merkmale eines Migränekopfschmerzes aufweist (IHS, 2018).

2.1.1 Migräne mit Aura

Die Migräne mit Aura (früher: Migraine accompagnée) beschreibt eine Krankheitsentität, welche sich durch rezidivierend auftretende Kopfschmerzattacken äußert, die mit verschiedensten zentralnervösen Begleitsymptomen einhergehen. Diese Aurasymptome können sich visuell, sensorisch, das Sprechen bzw. die Sprache betreffend, motorisch, retinal oder als Hirnstammsymptomatik manifestieren, wobei auch mehrere dieser Symptome nacheinander auftreten können (IHS, 2018). Die häufigsten Symptome sind

visueller Natur, gefolgt von sensorischen und sprachlichen Ausfallerscheinungen (Hansen et al., 2016). Visuelle Symptome einer Migräne mit Aura zeigen sich ebenfalls in einer Vielzahl verschiedener Ausprägungen, wobei Patienten am häufigsten von Zick-Zack-Linien (häufig auch Fortifikationsspektren genannt), Lichtblitzen, Nebliger Sicht, Skotomen oder kleinen hellen Punkten berichten (Viana et al., 2019).

Aurasymptome sind vollständig reversibel und in der Regel einseitig lokalisiert. Zeitlich gehen sie den Kopfschmerzen meist voraus, können aber auch noch während der Schmerzphase persistieren oder sogar erst nach Abklingen der Kopfschmerzen auftreten (Viana et al., 2016). Nachdem sich die Aurasymptome langsam über mehrere Minuten entwickelt haben, ist ihre Dauer meist auf ca. 1 Stunde begrenzt. Hiervon ausgenommen sind motorische Symptome, die bis zu 72 h anhalten können (IHS, 2018).

2.1.2 Migräne ohne Aura

Bei der Migräne ohne Aura (früher: Hemikranie) handelt es sich um wiederholt auftretende Kopfschmerzattacken von 4- bis 72-stündiger Länge.

Die Diagnosekriterien laut ICHD-3 beinhalten das Vorliegen von mindestens 5 Attacken dieser Dauer, die zusätzlich durch einseitige Lokalisation, pulsierenden Charakter und mittlere oder starke Schmerzintensität gekennzeichnet sind. Einseitige Kopfschmerzen werden zwar als typisch angesehen, aber auch eine bilaterale oder wechselnde Schmerzlokalisierung sind möglich (Chakravarty et al., 2008). Des Weiteren wird das begleitende Auftreten von mindestens einem der beiden vegetativen Phänomene Übelkeit und/oder Erbrechen bzw. Licht- (Photo-) und Lärmempfindlichkeit (Phonophobie) postuliert. Ein weiteres Merkmal der Attacken besteht darin, dass die Schmerzintensität durch körperliche Aktivität weiter zunimmt. Dies führt häufig zu einem Vermeidungsverhalten seitens der Betroffenen. Sie ziehen sich wenn möglich in eine ruhige Umgebung zurück, versuchen sich von intensiven äußeren Reizen abzuschirmen und für die Dauer der Attacke körperlich zu schonen. Dies birgt eine gute Abgrenzungsmöglichkeit gegenüber dem Kopfschmerz vom Spannungstyp, da dieser häufig sogar durch körperliche Aktivität gelindert werden kann (IHS, 2018).

2.2 Klinischer Verlauf

Migräne ist eine Erkrankung, die im Allgemeinen anfallsartig auftritt und deren Symptome sich zwischen diesen Attacken vollständig zurückbilden.

Der generelle Ablauf solcher Migräneattacken lässt sich in folgende Phasen unterteilen: Eine **Prodromalphase**, die Stunden bis Tage vor Beginn der Kopfschmerzphase eintreten kann und üblicherweise dominiert wird von Symptomen wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Konzentrationsstörungen, Nackensteifigkeit und anderen vegetativen Symptomen (Giffin et al., 2003; Maniyar et al., 2014). Im Falle der Migräne mit Aura schließt sich die **Auraphase** an, die durch variable neurologische Ausfallerscheinungen charakterisiert wird, welche sich größtenteils in Form von visuellen Phänomenen manifestiert (Rasmussen and Olesen, 1992). Als 3. Phase ist die eigentliche **Kopfschmerzphase** zu nennen, die 4-72 Stunden andauert und oftmals von einem oder mehreren der Symptome Photo- und Phonophobie, sowie Übelkeit und Erbrechen begleitet wird. Als letzte Phase schließt die sogenannte **Postdromale Phase** den Attackenzyklus ab. Diese Phase kann sich erneut über mehrere Stunden bis Tage fortsetzen, bis der Patient schließlich wieder in seinen vorherigen Ausgangszustand, in einigen Publikationen auch als **Interiktale Phase** bezeichnet, zurückkommt. Die Abfolge dieser Phasen kann strikt linear hintereinander erfolgen, in den meisten Fällen jedoch gibt es deutliche zeitliche Überschneidungen und eine klare Trennung der einzelnen Phasen bleibt somit schwierig (Goadsby et al., 2017).

2.3 Epidemiologie

Kopfschmerzen allgemein und insbesondere die Migräne gehören zu den Erkrankungen mit der höchsten Prävalenz weltweit. Im Jahre 2016 litten weltweit über eine Milliarde Menschen an Migräne (GBD 2016 Headache Collaborators, 2018). Das kumulative Lebenszeitrisiko einer Migräneerkrankung liegt bei ca. 43 % für Frauen und 18 % für Männer (Stewart et al., 2008). Im Zuge der „Global-Burden-of-Disease Studie“ der Weltgesundheitsorganisation erreichte Migräne im Jahre 2016 im Ranking der insgesamt 328 untersuchten Erkrankungen Platz 6 bezogen auf die globale Prävalenz. In Betrachtung der in Krankheit verbrachten Lebenszeit (years lived with disability, YLD) wurde Migräne in dieser Studie auf Platz 2 hinter Rückenschmerzen eingestuft (GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017).

Die Prävalenz von Migräne zeigt bei Erwachsenen deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede (Al-Hassany et al., 2020). So sind Frauen in etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (Yoon et al., 2012). Bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren hingegen sieht man noch keine Prävalenzunterschiede zwischen Jungen und Mädchen (Abu-Arafah et al., 2010). In Deutschland leiden ca. 14,8 % der Frauen und 6,0 % der Männer an einer Migräne, wobei Frauen im Alter von 18 bis 29 Jahren die höchste Prävalenz aufweisen. Männer zeigen einen leicht späteren Prävalenzgipfel in der Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen (Porst et al., 2020). Auch Studien aus anderen Ländern zeigen, dass Migräne eine Erkrankung darstellt, die vor allem in den Lebensjahren mit der höchsten Produktivität auftritt (Stovner et al., 2006).

Die Migräneprävalenz nimmt im Laufe des Lebens ab (Lipton et al., 2007), ist aber dennoch bis ins hohe Lebensalter vorhanden und stellt somit auch in dieser Bevölkerungsgruppe und vor dem Hintergrund des demographischen Wandels eine ernstzunehmende gesundheitliche Herausforderung dar (Schramm et al., 2021).

2.4 Migräne-Trigger

In der Literatur wird eine große Zahl von Triggerfaktoren beschrieben, die bei Exposition eine Migräneattacke auslösen können und individuell häufig sehr verschieden sind. Zu diesen Triggern gehören u.a. Stress, Müdigkeit, Fasten, Wetterumschwünge, visuelle Reize, Lärm, Gerüche und bestimmte Nahrungsmittel wie z.B. Alkohol und Schokolade (Peroutka, 2014). Die korrekte Differenzierung dieser Trigger von bereits auftretenden Symptomen der Prodromalphase und der richtige und personalisierte Umgang mit Ihnen stellt oftmals eine Schwierigkeit für Behandler und Patienten dar (Hoffmann and Reuber, 2013).

2.5 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Migräne ist auch aufgrund der großen Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes bis heute nicht vollständig geklärt. Jedoch hat es aufgrund intensiver Forschung und modernster Bildgebungstechniken gerade in den letzten Jahren immer neue Erkenntnisse und Erklärungsansätze gegeben, die zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen geführt haben. Bei der Migräne handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung, der sowohl genetische als auch Umweltfaktoren zugrunde liegen (Dodick, 2018). Der genetische Aspekt ist schon seit

vielen Jahren bekannt und konnte in mehreren Populations- und Zwillingsstudien nachgewiesen werden (Mulder et al., 2003; Russell and Olesen, 1995). Sowohl monogenetische Formen wie z.B. bei den Subtypen der Familiären hemiplegischen Migräne (FHM), aber auch polygenetische Einflüsse existieren (Tolner et al., 2015).

Die anatomischen Hauptstrukturen, die für die Entstehung der Migräne verantwortlich gemacht werden, sind der Hypothalamus mit seinen multiplen funktionellen Verbindungen zu Hirnstammkernen und kortikalen Regionen (Maniyar et al., 2014), der Hirnstamm selbst (Weiller et al., 1995) und das trigeminovaskuläre System (Stewart et al., 2008).

Da das Gehirn selbst keine sensiblen Afferenzen besitzt, ist die sensible Innervation auf Nervenfasern beschränkt, die die Hirnhäute (Pia Mater, Arachnoidea mater und Dura mater) und die versorgenden Zerebralarterien innervieren. Es handelt sich dabei um Afferenzen in Form unmyelinisierter C-Fasern und dünn myelinisierter A- δ -Fasern des Nervus Trigemini. Deren Zellkörper sind im Ganglion Trigeminale lokalisiert und stehen in synaptischer Verbindung zu den im Hirnstamm gelegenen Trigeminskerngebieten. Die Dura Mater wird außerdem zu einem Teil aus Afferenzen der oberen zervikalen Spinalganglien (C1-3) versorgt (Barop et al., 2016). Die Axonendigungen dieser nozizeptiven Nervenfasern schütten bei Aktivierung vasoaktive Substanzen wie CGRP, Substanz P, Neurokinin A und pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) aus (Goadsby et al., 2017). Eine maßgebliche Rolle scheint hier vor allem das Calcitonin-Gene-Related Peptide (CGRP) einzunehmen. So konnten erhöhte Plasmakonzentrationen dieses Neuropeptids im Jugularvenenblut von Patienten während Migräneattacken festgestellt werden. Eine intravenöse Injektion des Peptids über mehrere Minuten führte zudem bei Migränikern zu Kopfschmerz und Migräneattacken, was die hohe Relevanz dieses Peptids in der Entstehung des Migränekopfschmerzes nahelegt (Lassen et al., 2002).

Die Modulation dieser nozizeptiven Übertragungswege übernehmen zudem einige hemmende direkte und indirekte neuronale Bahnsysteme. Hier sind als Kernstrukturen vor allem der Hypothalamus, das im Hirnstamm lokalisierte periaquäduktale Grau, die rostrale ventromediale Medulla oblongata und der Locus coeruleus zu nennen (Goadsby and Holland, 2019). Der pulsatile Charakter des Migränekopfschmerzes wird auf eine

Aktivierung oder auch Überaktivierung dieser trigeminovaskulären Signalwege zurückgeführt, welche die Innervation der Dura Mater und ihrer versorgenden Gefäße bedingen (Goadsby et al., 2017).

Einen weiteren wichtigen Aspekt, vor allem für das pathophysiologische Verständnis der Aura stellt die sogenannte Cortical Spreading Depression (CSD) dar, die erstmals bereits im Jahre 1944 anhand von Tierversuchen beschrieben wurde. Dabei handelt es sich um eine umschriebene, andauernde Reduzierung der spontanen elektrischen Aktivität des Cortex bzw. eine Depolarisationswelle, die sich nach externer Reizung vom Stimulationsort aus mit einer definierten Geschwindigkeit in alle Richtungen ausbreitet (Leao, 1944). Die Ausbreitungsrate korreliert mit der anhand visueller Auraphänomene ermittelten Ausbreitungsgeschwindigkeit der Migräneaura und der sequenziellen Abfolge der verschiedenen Aurasymptome, was die CSD als ursächlichen Mechanismus vermuten lässt (Lauritzen et al., 2011). Unterstützt wurde diese Theorie durch andere Studien, die mittels funktioneller bildgebender Verfahren ebenfalls entsprechende Veränderungen des cerebralen Blutflusses (Lauritzen, 1994) und des sogenannten BOLD-Signals (Blood-Oxygenation-Level-Dependent) nachweisen konnten (Hadjikhani et al., 2001), das im funktionellen MRT zur indirekten Darstellung der Sauerstoffkonzentration in bestimmten Arealen genutzt werden kann.

2.6 Komplikationen

In der aktuellen 3. Version der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen sind folgende 4 Entitäten als Komplikationen der Migräne gelistet und definiert:

2.6.1 Migränöser Infarkt

Laut ICHD-3 ist ein migränöser Infarkt eine im Zuge einer typischen Migräneattacke mit Aura einsetzende Aurasymptomatik. Wichtig ist dabei, dass ein einzelnes oder mehrere dieser Aurasymptome, die typisch sind für vorangegangene Attacken des Patienten, länger als 60 Minuten anhalten. Neben diesem klinischen Aspekt braucht es zur Diagnosestellung eine in der Bildgebung nachgewiesene ischämische Läsion, die einem relevanten zerebralen Gebiet zugehörig ist. Zusätzliche Symptome, die dem in der Bildgebung dargestellten Areal entsprechen und über die Aurasymptomatik hinausgehen, können ebenfalls auftreten (IHS, 2018). Die Prävalenz solcher migränöser Infarkte ist

sehr gering, wobei am häufigsten junge Frauen betroffen sind und das Infarktareal meist das posteriore Stromgebiet der hirnversorgenden Arterien betrifft (Laurell et al., 2011).

2.6.2 Anhaltende Aura ohne Hirninfarkt

Aurasymptome, die eine Woche oder länger anhalten, ohne dass ein bildmorphologisches Korrelat für einen entsprechenden Hirninfarkt nachgewiesen werden kann, werden als anhaltende Aura ohne Hirninfarkt definiert (IHS, 2018).

2.6.3 Status migränosus

In Analogie zum dem aus der Epilepsie bekannten Status epilepticus bezeichnet der Status migränosus eine stark beeinträchtigende Migräneattacke, die länger als 72 Stunden anhält. Sie tritt bei Patienten mit Migräne mit oder ohne Aura auf und zeigt abgesehen von Dauer und Intensität die gleichen Merkmale, wie vorausgegangene Migräneattacken (IHS, 2018). Ihre Therapie erfolgt meist durch die Gabe von Kortikosteroiden (Diener et al., 2018).

2.6.4 Epileptischer Anfall, durch Migräneaura getriggert

Das komorbide Auftreten von Migräne und Epilepsie ist seit langem bekannt (Belcastro et al., 2011). Beides sind episodisch und attackenförmig auftretende Erkrankungen, die sich in Form transienter neurologischer Symptome äußern und durch genetische Faktoren beeinflusst werden. Eine weitere Gemeinsamkeit stellt die Beschwerdefreiheit der Patienten in der interiktalen Phase dar (Diener et al., 2008). In seltenen Fällen kann es während oder nach einer Migräneattacke mit Aura zu einem epileptischen Anfall kommen. Erfüllt ein solcher Anfall die Kriterien eines Epilepsietyps und ereignet sich während oder innerhalb einer Stunde nach einer Migräneattacke mit Aura liegt ein „Epileptischer Anfall, durch Migräneaura getriggert“ vor (IHS, 2018).

Die zugrundeliegenden Mechanismen, die diese durch Migräneaura ausgelösten Anfälle bedingen, sind bisher unklar. Man geht davon aus, dass es einen Zusammenhang zwischen der synchronen Entladung von Nervenzellen bei epileptischen Anfällen und dem Phänomen der CSD bei Migräneaura gibt (Agostoni and Aliprandi, 2006). Die Tatsache, dass bisher keine Assoziation von epileptischen Anfällen bei Patienten mit Migräne ohne Aura beschrieben wurde, unterstützt diese Hypothese weiter.

2.7 Komorbiditäten

Es gibt eine große Zahl von Komorbiditäten bzw. möglicher Komorbiditäten der Migräne. Dies ist vermutlich zum Teil der hohen Prävalenz der Migräneerkrankung geschuldet und andererseits durch die bisher nicht hinreichend erklärbaren pathophysiologischen Zusammenhänge bedingt. Die Auseinandersetzung mit diesen Komorbiditäten stellt jedoch einen wichtigen Aspekt in Prävention, Patientenaufklärung und Behandlung der Migräne dar. Vor allem der zielgerichteten Anamnese bezüglich möglicher Risikofaktoren und bereits bestehender Begleiterkrankungen sollte bei Migränepatienten deshalb besondere Aufmerksamkeit zuteilwerden. Auch in der Auswahl geeigneter Therapien sollten Komorbiditäten in die Entscheidungsfindung miteinfließen (Diener et al., 2008). Aufgrund der Vielzahl komorbider Krankheitsbilder und der hohen Fluktuation des Kenntnisstandes auf diesem Gebiet wird im Folgenden nur auf einige Komorbiditäten näher eingegangen, die auch im Kontext der klinischen Relevanz von WML Erwähnung finden.

2.7.1 Kardio- und zerebrovaskuläre Komorbiditäten

Der Zusammenhang zwischen Migräne und kardiovaskulären bzw. zerebrovaskulären Erkrankungen ist bereits Gegenstand vieler Studien und Metaanalysen gewesen. Insbesondere die Assoziation zwischen Migräne und Schlaganfall konnte dabei immer deutlicher herausgearbeitet werden. So besteht aktuell eine hohe Evidenz dafür, dass ein erhöhtes Risiko für den Eintritt eines Schlaganfalls ischämischer Genese bei Patienten, die an Migräne mit Aura leiden, besteht. Eine weitere Steigerung dieses Risikos wird durch gleichzeitiges Zigarettenrauchen und die Einnahme oraler Kontrazeptiva erzielt. Die Patientengruppe mit dem höchsten Schlaganfallrisiko stellen laut einer Metaanalyse weibliche Migränikerinnen mit Aura in der Altersgruppe unter 45 Jahren dar (Schürks et al., 2009). Außerdem scheint das Risiko bei bestehender aktiver Migräne, d.h. bei Patienten mit mindestens einer Migräneattacke in den letzten 12 Monaten, und höherer Attackenfrequenz gesteigert zu sein. Die Assoziation zwischen ischämischem Schlaganfall und Migräne ohne Aura bleibt bislang unklar. Genauso der Zusammenhang zwischen hämorrhagischen Schlaganfällen und Migräne, da die Studienergebnisse in dieser Hinsicht keine eindeutigen Ergebnisse liefern (Øie et al., 2020).

Zusätzlich zu dieser Risikoerhöhung scheint auch die Rate subklinischer Infarkte, die das posteriore Stromgebiet betreffen, bei Migränepatienten erhöht zu sein (Kruit et al., 2010).

Andere kardiovaskuläre Erkrankungen, die mit Migräne in Zusammenhang gebracht werden, sind u.a. Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, venöse Thromboembolien und Vorhofflimmern bzw. -flattern. Auch hier scheint bei fast allen Erkrankungen vor allem der Subtyp der Migräne mit Aura mit einem höheren Risiko behaftet zu sein (Adelborg et al., 2018).

2.7.2 Psychiatrische Komorbiditäten

Psychiatrische Erkrankungen wie Angststörungen und Depression gehören zu den häufigsten Komorbiditäten von Kopfschmerz- und insbesondere Migränepatienten. Um diesen Zusammenhang richtig einordnen zu können, ist es wichtig zu berücksichtigen, dass die dahinterliegende Kausalkette von beiden Krankheitsbildern ausgehend ihren Ursprung nehmen kann. So kann etwa eine langjährige und hochfrequente Migräne durch die massiven Einschränkungen der Lebensqualität der Betroffenen den Auslöser für die Manifestation einer psychiatrischen Erkrankung darstellen, andererseits können Angsterkrankungen und Depression auch ursächlich den Beginn einer Kopfschmerzerkrankung auslösen (Caponnetto et al., 2021).

2.8 Therapie

Die Therapie der Migräne ist aus verschiedenen Therapiesäulen aufgebaut. Man unterscheidet die Akuttherapie der Migräneattacke, in der die Anfallskupierung und Schmerzlinderung im Vordergrund steht, von prophylaktischen Therapiemöglichkeiten, die darauf abzielen Häufigkeit, Schwere und Dauer der Attacken zu reduzieren. Die Prophylaxe sollte in der Regel aus einer Kombination von konservativen und medikamentösen Maßnahmen bestehen (Diener et al., 2018).

2.8.1 Akuttherapie

Die medikamentöse Akuttherapie orientiert sich am Schweregrad der Attacke und sollte stets so früh wie möglich erfolgen. Generell werden zunächst Analgetika, Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Hemmstoffe der Cyclooxygenase (COX-2-Hemmer) der WHO Stufe 1 eingesetzt. Die höchste Evidenz für die Wirksamkeit gibt es hierbei für die Präparate Acetylsalicylsäure (ASS) und Ibuprofen. Bei mittelschweren bis schweren Migräneattacken oder bei fehlendem Ansprechen auf die zuvor genannten Substanzklassen, sollten die migränespezifischen Triptane (5-HT_{1B/1D}-Agonisten) eingesetzt werden. Diese können bei unzureichender Wirkung zusätzlich mit einem NSAR kombiniert werden. Die wirksamsten Präparate dieser Substanzklasse sind Sumatriptan als subkutane Injektion und Eletriptan bzw. Rizatriptan, die oral appliziert werden. Die Gabe von Opioid-Analgetika wird in der Akuttherapie nicht empfohlen. Zur Therapie von Begleitsymptomen wie starker Übelkeit und Erbrechen können additiv Antiemetika wie Metoclopramid und Domperidon eingesetzt werden. Die Wahl der geeigneten Substanz sollte jeweils individuell in Abwägung der Halbwertszeit, Applikationsform und des Nebenwirkungsprofils erfolgen (Diener et al., 2018).

2.8.2 Prophylaxe

Die Entscheidung zur Einleitung einer medikamentösen Migräneprophylaxe sollte stets unter Berücksichtigung des individuellen Leidensdrucks und der krankheitsbedingten Einschränkung der Lebensqualität des Patienten erfolgen. Ziel ist es dadurch das Risiko eines Medikamentenübergebrauchs zu senken und eine Reduktion der Attackenfrequenz um mindestens 50 % zu erreichen. Die Substanzklassen, die in der Migräneprophylaxe evidenzbasiert Anwendung finden, sind Betablocker (Propranolol, Metoprolol, Bisoprolol), Kalziumantagonisten (Flunarizin), Antikonvulsiva (Valproinsäure,

Topiramate) und trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin). Zusätzlich gibt es Evidenz für die Anwendung des Neurotoxins Onabotulinumtoxin A bei chronischer Migräne. Vor dem Hintergrund der häufig doch stark ausgeprägten Nebenwirkungsprofile dieser Substanzen ist eine ausführliche Patientenaufklärung essenziell. Auch sollten eventuell vorliegende Komorbiditäten in die Auswahl des geeigneten Präparates einfließen. Es wird ein Monitoring des Therapieansprechens mittels Nutzung von Kopfschmerztagebüchern empfohlen (Diener et al., 2018).

Diese medikamentösen Maßnahmen sollten, sofern möglich, immer mit nicht-medikamentösen Verfahren kombiniert werden. Dazu gehören u.a. regelmäßiges Ausdauertraining, verhaltenstherapeutische Maßnahmen oder psychologische Schmerztherapien in Form von Entspannungsverfahren oder Stressmanagementtraining.

Eine Alternative stellen interventionelle Maßnahmen der Neurostimulation oder Nervenblockade dar, die in Erwägung gezogen werden können, falls die zuvor genannten prophylaktischen Therapien abgelehnt werden oder keine ausreichende Wirksamkeit erzielt wird. Von diesen werden in der aktuellen S1-Leitlinie zur Behandlung der Migräne vor allem nicht-invasive Neurostimulationsverfahren wie die transdermale Stimulation des N. vagus oder N. supraorbitalis, die transkranielle Gleichstromstimulation, die repetitive transkranielle Magnetstimulation und die transkutane elektrische Nervenstimulation erwähnt (Diener et al., 2018). Zu diesen Verfahren liegen jedoch jeweils bisher nur kleinere Studien vor, sodass deren Einsatz kritisch zu hinterfragen ist (Moisset et al., 2020).

2.8.3 Neue Therapiemöglichkeiten

Mit der Einführung der sogenannten CGRP-Inhibitoren, wurde zuletzt eine neue Substanzklasse zur prophylaktischen Therapie der Migräne eingeführt. Diese umfassen zum einen die monoklonalen CGRP-Antikörper (Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab) als auch den CGRP-Rezeptor-Antikörper (Erenumab).

Sowohl in der prophylaktischen Therapie der episodischen Migräne als auch der chronischen Migräne konnten diese Substanzen in ersten Studien eine Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit Placebo zeigen. Gleichzeitig weisen sie, aufgrund ihrer geringen Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und wenigen Arzneimittelinteraktionen,

im Gegensatz zu anderen in der Migräneprophylaxe etablierten Präparaten ein geringeres Nebenwirkungsprofil auf. Aktuell besteht eine Empfehlung zum Einsatz der CGRP-Inhibitoren bei Patienten mit über 4 Migränetagen pro Monat nach vorheriger frustraner Therapie mit den o.g. etablierten Präparaten (Diener et al., 2020).

3 White Matter Lesions

3.1 Terminologie

In der Literatur findet man verschiedene Bezeichnungen für Läsionen der weißen Substanz. So werden sie häufig, wie auch in dieser Arbeit, als *White Matter Lesions (WML)* bezeichnet. Ihrem Verhalten in der MRT Bildgebung entsprechend hat sich ebenfalls die Formulierung *White Matter Hyperintensitäten (WMH)* etabliert. Weitere Begrifflichkeiten stellen der bereits 1987 eingeführte Ausdruck *Leukoaraiosis* (Hachinski et al., 1987), *White Matter disease* oder *White Matter abnormalities* dar. In dem Versuch die Fülle an Terminologien zusammenzuführen und eine Abgrenzung zu anderen Erkrankungen der weißen Substanz, wie beispielsweise der Multiplen Sklerose, vorzunehmen, wurde 2013 der Terminus *White Matter Lesions of presumed vascular origin* vorgebracht (Wardlaw et al., 2013).

3.2 White Matter Lesions in der Bildgebung

WML stellen ein neuroradiologisches Zeichen der sogenannten cerebral small vessel disease (CSVD) dar. Dabei handelt es sich um ein Spektrum pathologischer Prozesse verschiedener Ätiologien, die die kleinen hirnversorgenden Arterien, Arteriolen, Venolen und Kapillaren betreffen (Pantoni, 2010). Weitere radiologische Marker der CSVD sind laut Expertenkonsens des „Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging“ (STRIVE) kleine aktuelle subkortikale Infarzierungen, Lakunen, vergrößerte perivaskuläre Räume, zerebrale Mikroblutungen und Gehimatrophy (Wardlaw et al., 2013).

Das Verfahren der Wahl zur Darstellung von WML ist, aufgrund der besseren Sensitivität gegenüber Flüssigkeitsverschiebungen und Weichteilgewebsveränderungen im Vergleich zur Computertomographie (CT), die MRT Untersuchung. Hier stellen sich WML hypointens in T1-gewichteten Sequenzen und hyperintens in T2-gewichteten-, protonendichte-gewichteten und flüssigkeits-gewichteten Sequenzen dar. Die fluid-attenuated-inversion-recovery Sequenz (FLAIR Sequenz) weist hierbei die höchste Sensitivität zur Darstellung von WML auf (Wardlaw et al., 2015). In einem Großteil der Studien zu diesem Thema erfolgt eine Differenzierung zwischen Läsionen der tiefen weißen Substanz (Deep white matter lesions – DWML) und periventrikulären Läsionen, die die liquorgefüllten Ventrikel umgeben (Fazekas et al., 1987).

3.3 Epidemiologie

Die Prävalenz von WML ist stark altersabhängig und nimmt mit fortschreitendem Alter zu (Launer et al., 2006). In einigen Kohorten zeigten sich bei über 60 bzw. über 65-jährigen Probanden Prävalenzen von > 95 % (de Leeuw et al., 2001; Longstreth et al., 1996). Aber auch in der jüngeren Bevölkerung (< 45 Jahren) konnten bereits hohe Prävalenzen (25,94 %) vor allem mild ausgeprägter Läsionen nachgewiesen werden (Wang et al., 2019).

Geschlechtsspezifische Untersuchungen bezüglich der Prävalenz von WML weisen unterschiedliche Ergebnisse auf. So zeigten beispielsweise altersadjustierte Ergebnisse bevölkerungsbasierter Studien der ROTTERDAM SCAN Study mehr WML in der weiblichen Kohorte (de Groot et al., 2000). In der ARIC-Studie („Atherosclerosis Risk in Communities“) dagegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern (Hamedani et al., 2013).

3.4 Pathogenese

Die genaue Pathogenese von WML ist Gegenstand aktueller Forschung. Es scheint sich auch hier um eine multifaktorielle Genese zu handeln. Vor dem Hintergrund des Zusammenhangs mit der cerebral small vessel disease (CSVD) scheinen vor allem Hypoperfusion und Ischämie mit konsekutiver axonaler Schädigung und Demyelinisierung eine zentrale Rolle zu spielen (Pantoni and Garcia, 1997). Aber auch Entzündungsprozesse, Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke und mögliche altersabhängige Veränderungen der Gliazellfunktion werden diskutiert (Wharton et al., 2015). Man geht davon aus, dass WML, die in der konventionellen Bildgebung dargestellt werden können, nur die Endstufe eines Prozesses darstellen, der sich über Jahre hinweg bereits in normal erscheinender weißer Substanz (normal appearing white matter – NAWM) abspielt (Fazekas and Wardlaw, 2013).

3.5 Klinische Relevanz

Lange Zeit über wurden WML nur als Zufallsbefunde in der Bildgebung abgetan, denen keine klinische Bedeutung beigemessen wurde. Diese Ansicht hat sich jedoch in den vergangenen Jahren stark verändert (Pantoni, 2008).

WML sind mit einer Reihe kardiovaskulärer Risikofaktoren assoziiert. Dazu gehören arterielle Hypertonie, Rauchen, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus (Wang et al., 2021). Eine striktere Erfassung und Therapie dieser Risikofaktoren könnte wiederum den Progress von WML aufhalten oder zumindest verlangsamen. So weisen einige Publikationen darauf hin, dass beispielsweise eine intensivierete Blutdruckeinstellung den Progress bereits bestehender WML verhindern (Lai et al., 2020) oder eine Statintherapie bei Patienten mit hoher Läsionslast die Zunahme der WML verlangsamen könnte (Mok et al., 2009).

In einigen Metaanalysen konnte ebenfalls gezeigt werden, dass WML mit einem erhöhten Risiko für kognitive Beeinträchtigungen und Demenz einhergehen (Hu et al., 2021) und ein erhöhtes Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko bedingen (Debette and Markus, 2010). Zudem gibt es Evidenz für ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall-Rezidive bei Patienten mit einer moderaten oder schweren WML Ausgangslast (Georgakis et al., 2019). Patienten mit ischämischen Schlaganfällen, die gleichzeitig eine hohe WML Läsionslast aufweisen, zeigen schlechtere 90-Tages Ergebnisse nach mechanischer Thrombektomie als Patienten mit weniger oder keinen Läsionen (Huo et al., 2021).

Andere Assoziationen zeigten sich u.a. mit Einschränkungen der motorischen Fähigkeiten, insbesondere den Gang betreffend (Baezner et al., 2008) und der Entwicklung von Depressionen (Teodorczuk et al., 2007).

Weitere Evidenz für die deutlichen klinischen Auswirkungen, die vor allem durch stark ausgeprägte WML entstehen können, liefert die LADIS-Studie („Leukoaraiosis and Disability). In diese europäische multizentrische Studie wurden 639 Probanden in der Altersgruppe von 65-84 Jahren mit verschiedenen ausgeprägten WML eingeschlossen. Deren Läsionen wurden anhand eines modifizierten Fazekas Scores eingestuft, zweimalig im Abstand von 3 Jahren erfolgte eine MRT Untersuchung und die Probanden wurden über mehrere Jahre hinweg nachverfolgt. Ziel der Studie war es die Rolle von White Matter Lesions als Prädiktor für Behinderung und funktionelle Einschränkungen zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, dass die Schwere von White Matter Lesions einen unabhängigen Prädiktor für den Übergang von einer autonomen Lebensweise zu schwerer Behinderung darstellt (Poggesi et al., 2011).

II. Fragestellungen

Der aktuelle Stand der Forschung lässt viele Fragen offen, die Migräne, White Matter Lesions und deren zeitliche Veränderungen betreffen. Um die Datenlage zu diesem Thema zu erweitern und bestimmte Aspekte näher zu beleuchten, sollen die möglichen Zusammenhänge im Zuge dieser Dissertation weiter untersucht werden. Es wird die Arbeitshypothese aufgestellt, dass es eine Assoziation zwischen Migräne mit und ohne Aura und dem Progress von White Matter Lesions gibt.

Folgende Fragestellungen werden deshalb vor dem Hintergrund der vorliegenden Arbeitshypothese untersucht:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Migräne mit und ohne Aura und dem Progress von White Matter Lesions?
 - Gibt es Unterschiede bezüglich dieses Zusammenhangs zwischen den beiden Subtypen Migräne mit Aura und ohne Aura?
 - Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich dieses Zusammenhangs?
 - Wie verhält sich dieser Zusammenhang unter Berücksichtigung verschiedener weiterer Confoundervariablen:
 - Alter
 - Rauchstatus
 - Body-Mass-Index
 - Sport
 - Bildungsjahre
 - Systolischer Blutdruck
 - Diabetes mellitus
 - Gesamt-Cholesterin

III. Material und Methoden

1 Studienpopulation

Für diese Arbeit wurden Daten aus der populationsbasierten Heinz Nixdorf Recall Studie (HNR) (Schmermund et al., 2002) und der dazugehörigen Heinz Nixdorf Mehrgenerationenstudie (MGS) der Universität Duisburg-Essen, sowie MRT Daten aus der 1000BRAINS Studie (Caspers et al., 2014) des Forschungszentrums Jülich verwendet. Die ursprüngliche Kohorte der 1000BRAINS Studie setzt sich aus Teilnehmern der 10-Jahres-Follow-Up Untersuchung (t2) der HNR Studie und der Basisuntersuchung (t0) der MGS zusammen. Für die hier vorgelegte Arbeit wurden Probanden eingeschlossen, die sowohl zur Basis- (Visit 1, V1) als auch 3-4 Jahre später zur Follow-Up Untersuchung (Visit 2, V2) der 1000BRAINS Studie eine MRT Untersuchung erhalten haben (N = 438). Probanden, zu denen keine Volumendaten zu V2 vorlagen, wurden ausgeschlossen (N = 42). Bei weiteren drei Probanden konnte aufgrund zu stark ausgeprägter Bewegungsartefakte kein Fazekas-Konsens gebildet werden, womit sich eine Gesamtstudienpopulation von 393 Probanden ergab (siehe *Abbildung 2, Seite 26*).

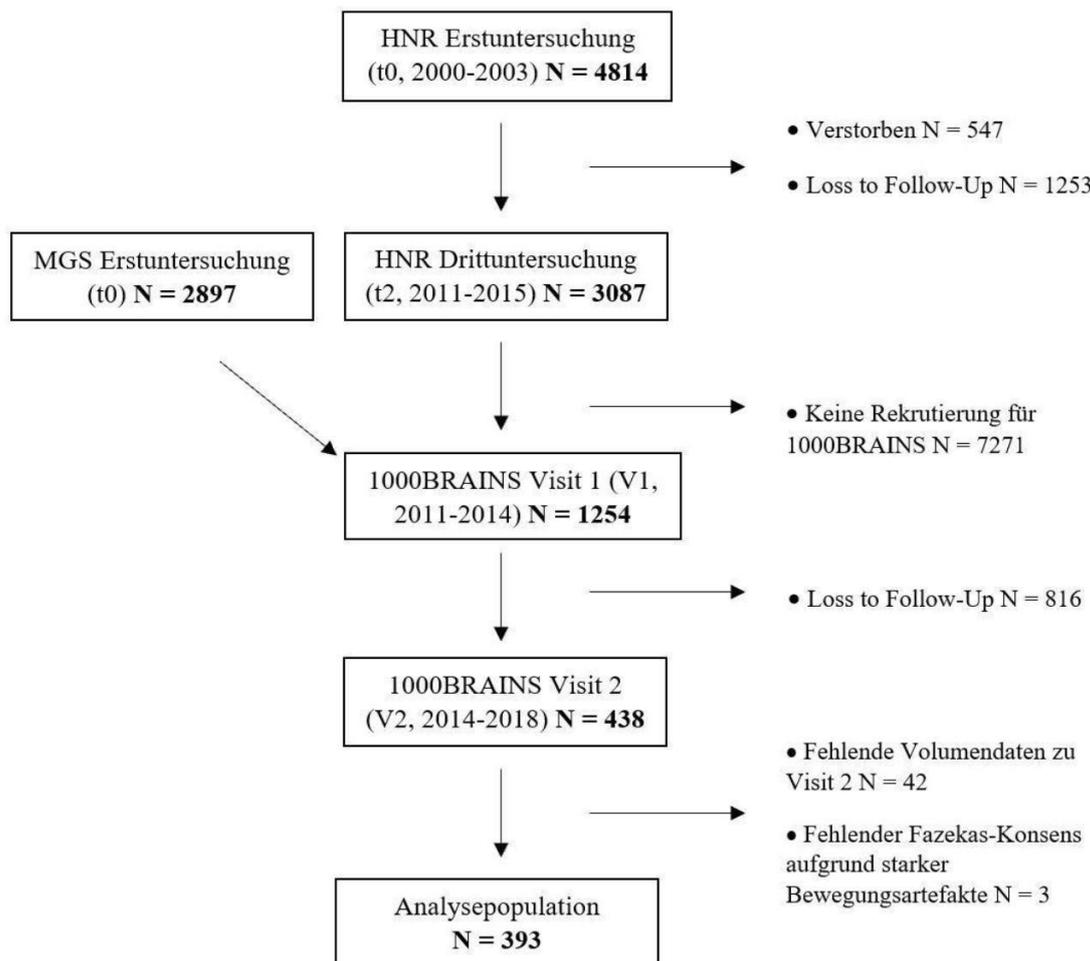


Abbildung 2: Flowchart der Studienpopulation

Legende: N, Anzahl; HNR, Heinz Nixdorf Recall Studie; MGS, Heinz Nixdorf Mehrgenerationenstudie; t0, Erstuntersuchung; t2, Drittuntersuchung; V1, Visit 1; V2, Visit 2

1.1 Heinz Nixdorf Recall Studie

Die Heinz Nixdorf Recall (Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle) Studie ist eine bevölkerungsbasierte prospektive Kohortenstudie, die in der Metropolregion Ruhr Daten über gesundheitliche, soziale und umweltbezogene Risikofaktoren und kardiovaskuläre Endpunkte erhebt. Das Studienkollektiv setzt sich aus Zufallsstichproben der Einwohnermeldeamtslisten der 3 Ruhrgebietsstädte Bochum, Essen und Mülheim an der Ruhr zusammen.

Im Zeitraum von Dezember 2000 bis August 2003 wurden in der Basiserhebung (t0) 4814 Probanden im Alter zwischen 45 und 75 Jahren in die Studie eingeschlossen, mit einem Frauenanteil von 50,2 % und einer Rekrutierungsrate von 55,8 % (Stang et al., 2005). Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der Universität Duisburg Essen genehmigt und alle Teilnehmer gaben im Vorfeld ihre schriftliche informierte Einwilligung zur Durchführung der Studie. Zur t0-Erhebung wurden bei den Probanden standardisierte computerassistierte Interviews durchgeführt, die u.a. Fragen zu Vorerkrankungen, Familienanamnese, bekannten Risikofaktoren, psychosozialen Aspekten und sozioökonomischem Status umfassten. Zusätzlich wurde eine körperliche Untersuchung, Blutentnahmen, Blutdruckmessungen, Ruhe- und Belastungs-EKGs, eine Ultraschalluntersuchung der Halsgefäße und des Herzens sowie eine Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (Ankle-brachial index, ABI) durchgeführt. Außerdem erfolgte eine Elektronenstrahl-Computertomographie zur Darstellung des Koronarkalks. Das im Rahmen dieser Studie durchgeführte Untersuchungsprogramm wurde nach DIN ISO 9001:2000/2008 zertifiziert und rezertifiziert (Erbel et al., 2012a; Schmermund et al., 2002). Zusätzlich zur Nachbeobachtung mittels jährlicher Gesundheitsfragebögen fanden zwei Follow-Up Untersuchungen statt. Die 1. Follow-Up Untersuchung erfolgte in den Jahren 2006 bis 2008 (t1) mit 4157 Probanden im Alter von 50 bis 80 Jahren. An der Dritterhebung (t2) zwischen 2011 und 2015 nahmen insgesamt noch 3087 Probanden im Alter von 55 bis 86 Jahren teil (Kowall et al., 2021). Um das Ausgangskollektiv der bevölkerungsbasierten HNR Studie so wenig wie möglich vorzuselektieren, wurden zu Beginn der Studie nur wenige Ausschlusskriterien festgelegt. Dazu gehören die fehlende Zustimmung oder die Unfähigkeit der Einwilligung in die Studie; medizinische oder andere Umstände, die eine Nachverfolgung der Probanden unmöglich machen; schwere psychiatrische Vorerkrankungen; der Konsum illegaler Substanzen und das Vorliegen

einer Schwangerschaft (Schmermund et al., 2002). Die Finanzierung der HNR Studie erfolgt primär durch die Heinz Nixdorf Stiftung [Vorsitzender: Martin Nixdorf; ehemaliger Vorsitzender: Dr. jur. Gerhard Schmidt (†)]. Teile der Studie wurden auch von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) [DFG-Projekt: EI 969/2-3, ER 155/6-1;6-2, HO 3314/2-1;2-2;2-3;4-3, INST 58219/32-1, JO 170/8-1, KN 885/3-1, PE 2309/2-1, SI 236/8-1;9-1;10-1,], dem Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft [BMBF-Projekt: 01EG0401, 01GI0856, 01GI0860, 01GS0820_WB2-C, 01ER1001D, 01GI0205], dem Ministerium für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie des Landes Nordrhein-Westfalen (MIWFT-NRW), der Else Kröner-Fresenius-Stiftung [Projekt: 2015_A119] und der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung [DGUV Projekt: FF-FP295] unterstützt. Weiterhin wurde die Studie vom Kompetenznetz HIV/AIDS, dem Dekanat des Universitätsklinikums und IFORES der Universität Duisburg-Essen, der Europäischen Union, dem Deutschen Kompetenznetz Herzinsuffizienz, der Kulturstiftung Essen, der Protein Research Unit within Europe (PURE), der Dr. Werner-Jackstädt Stiftung und den folgenden Firmen unterstützt: Celgene GmbH München, Imatron/GE-Imatron, Janssen, Merck KG, Philips, ResMed Stiftung, Roche Diagnostics, Sarstedt AG&Co, Siemens HealthCare Diagnostics, Volkswagen Stiftung.

1.2 Heinz Nixdorf Mehrgenerationenstudie

Die Heinz Nixdorf Mehrgenerationenstudie (MGS) stellt eine Erweiterung der HNR Studie dar. Von 2013 bis 2016 wurden die Partner und volljährigen Kinder von HNR Probanden im Alter von 18 bis 90 Jahren erstmals mituntersucht. Zweck der Studie ist es, dadurch die kardiovaskulären Risikofaktoren und Inzidenzen von Erkrankungen innerhalb von Familien näher zu untersuchen. Hierbei werden insbesondere Herz-Kreislauf-Erkrankungen betrachtet.

Das Studienprotokoll und Untersuchungsprogramm der Ersterhebung (t0) der MGS ähnelte in großen Teilen dem der Dritterhebung (t2) der HNR Studie. Seit Studienbeginn werden die Probanden mittels jährlicher Gesundheitsfragebögen nachverfolgt (Kowall et al., 2021). Im Jahre 2020 startete die 1. Follow-Up Untersuchung der MGS.

Die Finanzierung der MGS erfolgt durch die Heinz Nixdorf Stiftung. Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Essen

genehmigt und alle Teilnehmer gaben ihre schriftliche informierte Einwilligung zur Durchführung der Studie (Kowall et al., 2021).

1.3 1000BRAINS Studie

Die 1000BRAINS Studie ist ein vom Institut für Neurowissenschaften und Medizin des Forschungszentrums Jülich in Kooperation mit der Universität Duisburg-Essen initiiertes Projekt, dessen Ziel die Untersuchung struktureller und funktioneller Unterschiede im Gehirn während des natürlichen Alterungsprozesses ist. Die Probanden der 1000BRAINS Studie wurden ausschließlich aus den bereits bestehenden Kollektiven der HNR Studie und MGS rekrutiert.

Im Rahmen des Projekts wurden in den Jahren 2011 bis 2014 in einer Basisuntersuchung (Visit 1, V1) von 1254 Probanden im Alter von 45 bis 74 Jahren MRT Aufnahmen des Craniums angefertigt. Drei bis vier Jahre später erfolgte dies erneut bei 438 Probanden in einer Follow Up-Untersuchung (Visit 2, V2). Die strukturellen Analysen erfolgten mittels eines 3-Tesla MR-Scanners (TIM-TRIO, Siemens Medical Systems, Erlangen). Hierbei wurden verschiedene Sequenzen angewandt: eine anatomische 3D-T1 gewichtete MPRAGE-Sequenz, eine 3D-T2 gewichtete SPACE-Sequenz, eine MR-Angiographie der basalen Hirnarterien ohne Kontrastmittel mittels einer Time-of-flight (ToF)- Sequenz, verschiedene diffusionsgewichtete Sequenzen und eine klinische, T2-gewichtete FLAIR Sequenz (Caspers et al., 2014). Die Ausschlusskriterien der 1000BRAINS Studie orientieren sich an ethischen Standards und Sicherheitsrichtlinien bezüglich des Einsatzes von Magnetresonanztomographie an gesunden Probanden zu reinen Forschungszwecken. Aus diesem Grund wurden Probanden aus dem Kollektiv der HNR Studie und MGS ausgeschlossen, die einen der folgenden Fremdkörper einliegen hatten: Koronarstents, Herzschrittmacher oder eine andere Art chirurgischer Implantate oder Prothesen im Stamm- oder Kopfbereich. Weitere Ausschlusskriterien waren Klaustrophobie der Probanden, Neurochirurgische Eingriffe in der Vorgeschichte und das Vorhandensein von Tattoos oder Permanent-Make-Up im Bereich des Kopfes. Im Bereich der Mundhöhle wurden Zahnimplantate oder Brücken als relative Kontraindikationen gewertet. Zeigten sich in solchen Fällen zu Beginn der MRT Untersuchung Artefakte, die durch diese Fremdmaterialien hervorgerufen wurden, wurde die Untersuchung vorsorglich abgebrochen (Caspers et al., 2014).

Die 1000BRAINS Studie wurde zum Teil von der Deutschen Nationalen Kohorte unterstützt und durch ihre Verwendung der Daten der HNR Studie ebenfalls durch die Heinz Nixdorf Stiftung. Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der Universität Duisburg Essen genehmigt und alle Teilnehmer gaben ihre schriftliche informierte Einwilligung (Caspers et al., 2014).

2 Daten zu den White Matter Lesions

Für die Untersuchung der White Matter Lesions (WML) wurden die im Rahmen der 1000BRAINS Studie erhobenen MRT Aufnahmen mithilfe der Fazekas-Klassifikation ausgewertet.

Anhand der erhobenen FLAIR Sequenzen führten fünf unabhängige Rater eine Einteilung der WML unter Anwendung der Fazekas-Klassifikation durch. Jeder FLAIR-MRT Datensatz eines Probanden wurde mithilfe einer aktuellen Version des Programms „MRICron“ geöffnet (Rorden and Brett, 2000) und daraufhin von jeweils zwei unabhängigen Ratern klassifiziert. Diese Rater waren zum Zeitpunkt der Beurteilung zu allen weiteren Daten und Risikofaktoren der Probanden verblindet. Im Falle differenter Erstwertungen der beiden Rater, wurden die betreffenden Bilder anschließend erneut gemeinsam im Rahmen eines Konsens-Meetings betrachtet, um einen eindeutigen Fazekas Wert zu bestimmen.

2.1 Fazekas Klassifikation

Die zur qualitativen Analyse der WML angewandte Fazekas-Klassifikation wurde 1987 erstmals von Fazekas et al. beschrieben (Fazekas et al., 1987). Bei dieser visuellen Rating Skala erfolgt die Beurteilung von Läsionen der tiefen weißen Hirnsubstanz (Deep white Matter - DWM) und periventrikulären (PV) Läsionen in separater Form.

In diesen beiden topographischen Kategorien erfolgt jeweils eine Graduierung mit Abstufungen von 0 bis 3, wobei eine höhere Zahl entsprechend eine größere Ausprägung der WML anzeigt.

Eine genaue Übersicht der Fazekas Klassifikation ist in *Tabelle 1 (Seite 32)* abgebildet.

Grad	DWM	PV
0	Keine Läsionen	Keine Läsionen
1	Einzelne punktuelle Läsionen	Kappenförmige oder „bleistiftdünne“ Umrandung der Ventrikel
2	Beginnend-konfluierende Läsionen	Mehr als bleistiftdünne, glatt-begrenzte Umrandung („Halo“)
3	Große Areale konfluierender Läsionen	Unschärf begrenzte Läsionen, ggf. mit Ausläufern in die tiefe weiße Substanz (DWM)

Table 1: Fazekas Klassifikation entsprechend Fazekas et al. 1987; Legende: DWM, Deep white matter; PV, periventriculär

Um eine genauere topographische Zuordnung der in der tiefen weißen Substanz gelegenen Läsionen zu ermöglichen, erfolgte eine Modifikation der ursprünglichen Fazekas-Klassifikation mit einer zusätzlichen Zuordnung der Läsionen zu den entsprechenden Großhirnlappen. Unter Berücksichtigung anatomischer Landmarken wurden die einzelnen Gehirnbereiche im Transversalschnitt voneinander abgegrenzt:

Die Abgrenzung von Frontal- und Parietallappen erfolgte anhand des Sulcus centralis. Die Grenze von Temporallappen zu Frontal- bzw. Parietallappen wurde durch die anatomischen Strukturen der sylvischen Fissur bzw. des Sulcus lateralis bestimmt. Um eine Zuordnung der Läsionen zum Okzipitallappen vornehmen zu können, wurden der Sulcus parietooccipitalis und die Incisura praeoccipitalis aufgesucht. Zwischen diesen Strukturen wurde dann eine Verbindungslinie erdacht, die zur Abgrenzung genutzt wurde.

Wie bereits in *Table 1 (Seite 32)* aufgeführt, entspricht in der Fazekas Skala die Ausprägung „0“ dem gänzlichen Fehlen von Hyperintensitäten sowohl PV als auch in der DWM. Die FLAIR-MRT Aufnahme eines in unserem Kollektiv mit 0 klassifizierten Probanden zeigt *Abbildung 3 (Seite 33)*.

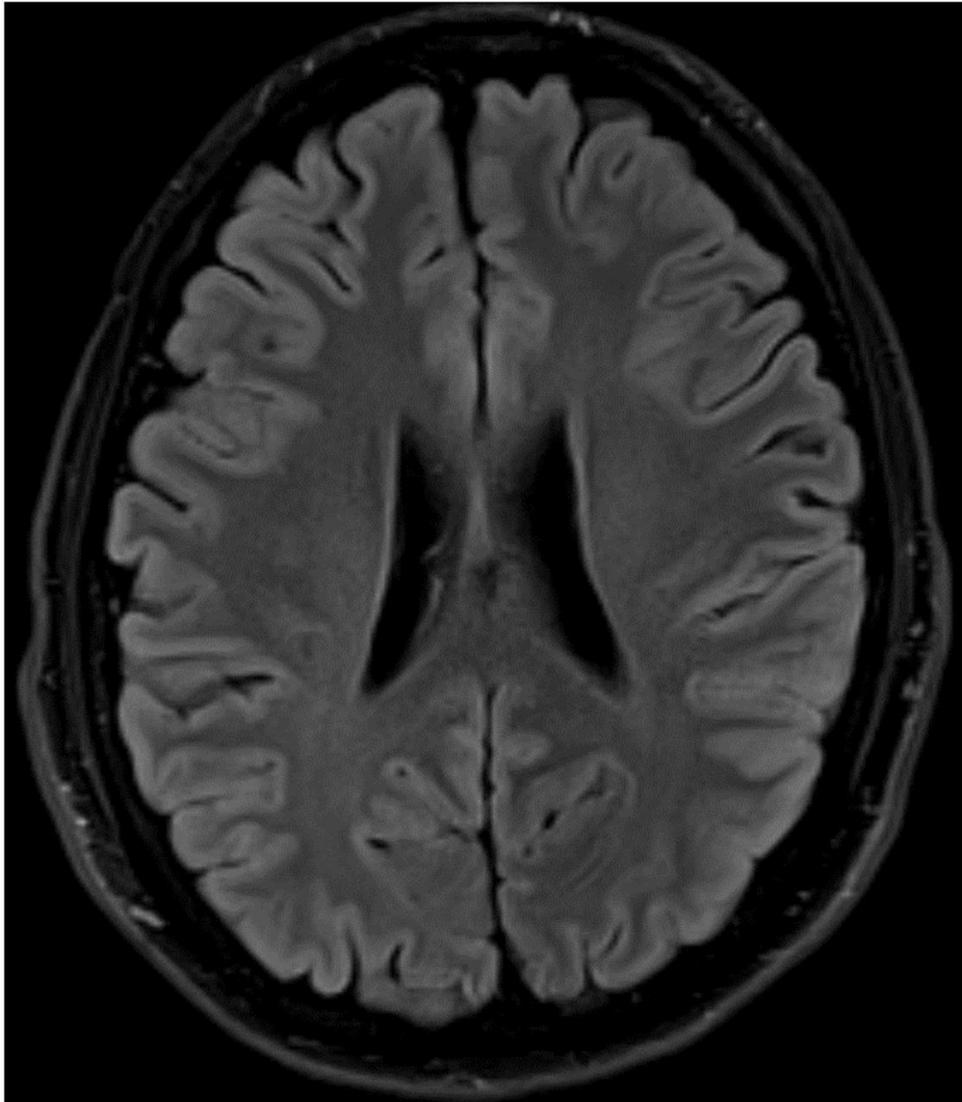


Abbildung 3: Transversalschnittbild einer läsionsfreien MRT Aufnahme in FLAIR Sequenz (Fluid attenuated inversion recovery) entsprechend eines Fazekas Scores von 0 modifiziert nach Fazekas et. al 1987

Zur besseren Veranschaulichung sind in *Abbildung 4* (Seite 34) konkrete Beispiele für die verschiedenen Fazekas Score Ausprägungen mit MRT Aufnahmen aus unserem Kollektiv abgebildet.

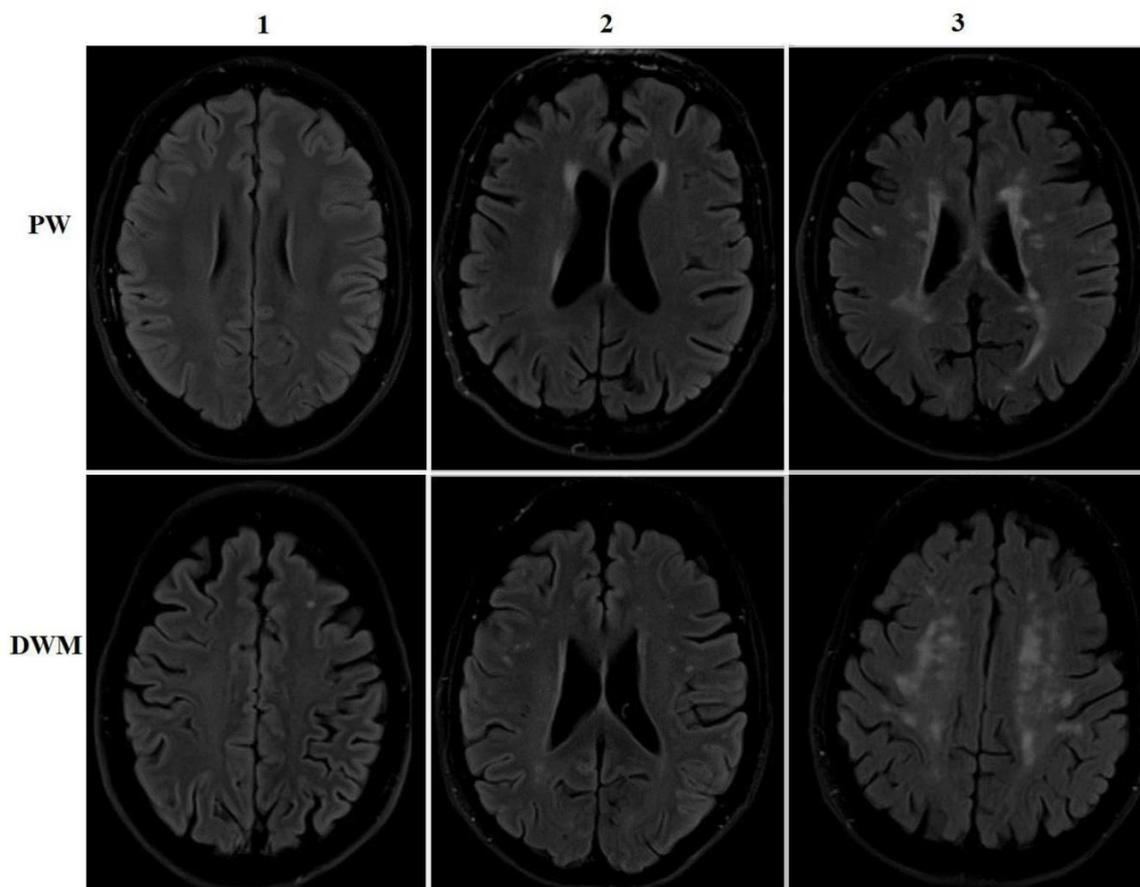


Abbildung 4: Beispiele der Fazekas Score Ausprägungen (1-3) bei Vorliegen von Läsionen, aufgeteilt in periventrikuläre (PV) Läsionen und Läsionen der tiefen weißen Substanz (Deep white matter, DWM) analog zu Fazekas et al. 1987

2.2 Volumendaten

Die WML-Volumendaten wurden sowohl für Visit 1 als auch für Visit 2 mittels der Software BIANCA (Brain Intensity AbNormality Classification Algorithm) berechnet. Es handelt sich dabei um einen automatisierten Algorithmus zur Berechnung von WML-Volumina, der eine hohe Validität und Reliabilität aufweist. Zusätzlich konnten mit diesem Programm bereits gute Ergebnisse im Vergleich zu visuellen Skalen (u.a. einer modifizierten Version der Fazekas Skala) und anderen frei verfügbaren Programmen zur automatisierten Erhebung von WML Volumendaten erzielt werden (Griffanti et al., 2016).

3 Definition der Veränderung der WML (Outcome)

Zur Quantifizierung der zeitlichen WML-Volumenänderungen sowie der Veränderung des Fazekas Scores von Visit 1 zu Visit 2 wurden folgende Variablen berechnet:

1. **WML Volumendifferenz V2–V1** = WML Volumen Visit 2–WML Volumen Visit 1

2. **Relative Volumenänderung im Vergleich zu Visit 1** = $\frac{\text{WML Volumen Visit 2} - \text{WML Volumen Visit 1}}{\text{WML Volumen Visit 1}}$

3. **Maximale Fazekas Score Veränderung** (besser, gleich = 0 vs. schlechter = 1)

Für die Variable *Maximale Fazekas Score Veränderung* wurde zunächst der höchste Fazekas Score (0-3) aller Regionen jeweils zu Visit 1 und Visit 2 identifiziert. Der so ermittelte Höchstwert zu Visit 1 wurde wiederum vom jeweiligen Höchstwert zu Visit 2 subtrahiert. Um eine binäre Outcomevariable zu erhalten, erfolgte dann eine Klassierung der Ergebnisse:

Bei einem positiven Ergebnis, was dementsprechend einem größeren Höchstwert für Visit 2 im Gegensatz zu Visit 1 entsprach, erfolgte eine Zuteilung in die Kategorie „schlechter“ = 1.

Eine 0 oder ein negatives Ergebnis wurden entsprechend der Kategorie 0 = „besser, gleich“ zugewiesen. Kategorie 0 zeigt also eine Verbesserung bzw. ein Gleichbleiben des maximalen Fazekas Scores von Zeitpunkt Visit 1 zu Zeitpunkt Visit 2 an.

4 Einflussvariable Migränestatus

Die verwendeten Kopfschmerzdaten wurden im Zuge der Dritterhebung (10-Jahres Follow-Up, t2) der HNR Studie und der Basiserhebung der MGS erhoben. Es wurden die im Anhang aufgeführten Fragen eingesetzt. Die Durchführung der Befragung der Probanden erfolgte computergestützt durch geschultes Studienpersonal. Basierend auf den Angaben zu den Fragen wurde der Migränestatus der Probanden in Anlehnung an die Klassifikation der International Headache Society (IHS, 2018) in 4 Kategorien eingeteilt. Es wird unterschieden zwischen jemals Migräne mit Aura (MigA+), jemals Migräne ohne Aura (MigA-), anderen Kopfschmerzen (Andere KS) und niemals Kopfschmerzen (Nie KS) (Schramm et al., 2021). Aufgrund geringer Fallzahlen wurden die Probanden, die Kriterien einer *möglichen* Migräne mit und ohne Aura aufwiesen, zu den jeweiligen Hauptkategorien hinzugefügt.

- **Jemals Migräne mit Aura (MigA+)** wurde definiert als jemals aufgetretener Kopfschmerz, dem eines der folgenden Begleitsymptome unmittelbar vorausging:
 - Sehstörungen (Flackern, Schlieren, Linien, Skotome, Zick-Zack-Figuren)
 - sich ausbreitende sensorische Parästhesien oder Taubheitsgefühle
 - Lähmungserscheinungen
 - Beeinträchtigungen von Sprechen oder Sprache
- **Jemals Migräne ohne Aura (MigA-)** wurde gemäß den Kriterien der ICHD definiert.
- **Andere KS** wurden definiert als Kopfschmerzen, die keine der Kriterien für MigA+ oder MigA- erfüllen.
- **Nie KS** wurden als solche definiert, wenn Probanden angaben, niemals im Leben Kopfschmerzen gehabt zu haben.

5 Confoundervariablen

Um den möglichen Einfluss anderer Risikofaktoren (Confounder) auf die Assoziation zwischen Migränestatus und Veränderungen der weißen Substanz zu schätzen, wurden nach vorheriger Literaturrecherche folgende Confoundervariablen identifiziert: **Geschlecht, Alter, Rauchstatus, Body-Mass-Index, Sport, Bildungsjahre, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, Gesamt-Cholesterin**, sowie **LDL- und HDL-Cholesterinwerte**. Für die Probanden der HNR Studie wurden die Variablen zum Zeitpunkt t2 erhoben, für die Probanden der MGS zum Zeitpunkt t0. Diese Variablen wurden folgendermaßen definiert:

Das **Geschlecht** der Studienteilnehmer wurde als dichotome Variable mit den Ausprägungen 1 = männlich und 0 = weiblich definiert.

Die stetige Variable **Alter** in Jahren wurde zum Zeitpunkt t2 der HNR und t0 der MGS bestimmt.

Der **Rauchstatus** wurde als Variable mit 3 Ausprägungen definiert. Aktive Raucher gaben zum Zeitpunkt des Interviews an im vergangenen Jahr geraucht zu haben. Als Exraucher wurden Probanden eingestuft, die mehr als ein Jahr zuvor aufgehört hatten Zigaretten zu rauchen. Alle Übrigen fielen in die Kategorie Nichtraucher (Jöckel et al., 2009).

Der **Body-Mass-Index (BMI)** in kg/m² wurde gemäß der Gleichung
$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$
 aus den zuvor erhobenen Variablen für Körpergröße und Körpergewicht berechnet (Moebus et al., 2009).

Die Variable **Sport** wurde ebenfalls als dichotom mit den Ausprägungen 1 = Ja und 0 = Nein definiert. Wobei „Ja“ alle Probanden einschließt, die angaben, in den letzten 4 Wochen vor dem Interview Sport getrieben zu haben. Alle Übrigen wurden der Kategorie „Nein“ zugeordnet.

Die **Bildungsjahre** wurden gemäß der International Standard Classification of Education (ISCED-97) definiert als die Gesamtzahl der formalen Bildungsjahre, worunter sowohl Jahre der Schulausbildung als auch der Berufsausbildung fallen (Organisation, 2006).

Der **systolische Blutdruck** in mmHg wurde durch ein oszillometrisches Blutdruckmessgerät (Omron, HEM705CP, OMRON Corporation, Hoofdrop, the Netherlands) gemessen. Es erfolgten 3 Messungen in Abständen von jeweils 3 Minuten in sitzender Position. Vor Beginn der ersten Messung wurde eine mindestens 5-minütige Ruhepause eingehalten. Für die hier definierte Variable wurde schließlich der Mittelwert aus den beiden letzten Messungen herangezogen (Stang et al., 2006).

Die Variable **Diabetes mellitus (D.M.)** wurde ebenfalls dichotom mit 1 = ja und 0 = nein definiert. Probanden wurden der Kategorie „Ja“ zugeteilt, wenn sie die Angabe machten, an Diabetes mellitus erkrankt zu sein, die Nüchternblutzucker-Messung den Grenzwert von 126 mg/dl überschritt oder eine Einnahme von Insulin oder anderen Antidiabetika angegeben wurde (Moebus et al., 2009).

Das **Gesamt-Cholesterin**, sowie **LDL-** und **HDL-Cholesterinwerte** in mg/dl wurden aus venösen Blutproben mittels standardisierter enzymatischer Verfahren unter Verwendung des *ADVIA 1650 Systems*, Siemens Healthcare Diagnostik, Eschborn, Germany ermittelt (Erbel et al., 2012b).

6 Statistische Analyse

6.1 Deskriptive Statistik

Zur Darstellung der Populationscharakteristika wurden deskriptive Statistiken durchgeführt. Diese erfolgten geschlechtergetrennt, jeweils stratifiziert nach Migränestatus. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt bei kontinuierlichen Variablen als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD, standard deviation) bzw. als absolute Häufigkeiten innerhalb der Kategorie und der dazugehörigen Prozentangabe N (%) bei dichotomen und kategorialen Variablen. Bei Ergebnissen, bei denen die SD einen größeren Wert aufweist als der MW, wird zusätzlich der Median (50. Perzentile), sowie die 25. und 75. Perzentile angegeben. Es wurden demographische Daten, mögliche Risikofaktoren, sowie WML-Volumendaten berücksichtigt. Die Häufigkeiten der Fazekas Score Werte wurden nach Regionen (frontal, parietal, temporal, okzipital, periventrikulär) getrennt für beide Zeitpunkte Visit 1 und Visit 2 beschrieben.

6.2 Assoziationsanalysen

6.2.1 Analyse der Assoziation zwischen Migränestatus und WML Volumendifferenz bzw. relativer Volumenänderung

Mittels linearer Regression wurde zum einen die Assoziation zwischen *Migränestatus* (unabhängige Variable) und *WML Volumendifferenz Visit 2 – Visit 1* (abhängige Variable) und zum anderen die Assoziation zwischen Migränestatus (unabhängige Variable) und *relativer Volumenänderung der WML im Vergleich zu Visit 1* (abhängige Variable) geschätzt.

In Modell 1 erfolgten die Berechnungen für die Ausprägungen der Variable Migränestatus (MigA+, MigA-, Andere KS), wobei die Kategorie Niemals Kopfschmerzen (Nie KS) die Referenzkategorie darstellt, ohne weitere Adjustierungssets. Modell 2 stellt zusätzlich eine Adjustierung für die Variable Alter dar. In Modell 3 wurde eine Adjustierung für die Variablen Alter, Rauchstatus 1 (Nichtraucher vs. aktive Raucher), Rauchstatus 2 (Exraucher vs. aktive Raucher), BMI, Sport (Ja vs. Nein), Bildungsjahre, Systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus (Ja vs. Nein) und Gesamtcholesterin vorgenommen. Bei den kategorialen Variablen wurde jeweils die letztgenannte Ausprägung als Referenzkategorie definiert.

6.2.2 Analyse der Assoziation zwischen Migränestatus und Veränderung des Fazekas Scores

Eine binär logistische Regression wurde angewendet, um die Assoziation zwischen Migränestatus und maximaler Fazekas Score Veränderung (Besser/gleich = 0 vs. schlechter = 1) zu schätzen. Aufgrund geringer Fallzahlen bei der geschlechtergetrennten Berechnung wurden in diesem Fall die Kategorien Migräne mit Aura (MigA+) und Migräne ohne Aura (MigA-) zusammengefasst. Nur ein Mann und vier Frauen mit MigA+ hatten einen schlechteren Fazekas Score zu V2 (siehe *Tabelle 4 und 5, Seite 49 und 50*). Es wurden Odds Ratios (OR) und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) berechnet. Analog zu den linearen Regressionsanalysen erfolgte auch hier die Adjustierung im Rahmen der 3 Modelle:

Modell 1: Unadjustiert, Modell 2: Altersadjustiert, Modell 3: Voll adjustiert

Bei den Regressionsanalysen wurden für die einzelnen Einflussvariablen die entsprechende Effektgröße mit Ober- und Untergrenze des jeweiligen 95%-Konfidenzintervalls dargestellt.

Für die lineare Regression gilt: Enthält das angegebene Konfidenzintervall die Zahl 0 ist der p-Wert entsprechend $> 0,05$ und die Berechnung ist damit nicht signifikant.

Für die logistische Regression gilt: Enthält das angegebene Konfidenzintervall die Zahl 1, ist der p-Wert entsprechend $> 0,05$ und die Berechnung ist damit nicht signifikant.

Alle Analysen wurden mit der IBM SPSS-Statistics Software Version 26 durchgeführt.

IV. Ergebnisse

1 Charakteristika der Studienpopulation

1.1 WML Volumendaten und Confoundervariablen

In den *Tabellen 2 und 3 (Seite 44 und 45)* sind die Charakteristika der Studienpopulation mit WML Volumendaten und Confoundervariablen nach Geschlecht und Migränestatus stratifiziert aufgeführt. Im Folgenden werden die biologischen Geschlechter männlich und weiblich auch mit den Gender-Symbolen ♂ für männlich und ♀ für weiblich dargestellt. Das Geschlechterverhältnis der insgesamt 393 Probanden, die in diese Analysen aufgenommen wurden, war in etwa ausgeglichen, mit einem leicht größeren Anteil männlicher Probanden (♂ 55,5 % vs. ♀ 44,5 %). Die Probanden zeigen eine große Spannweite der Altersverteilung von 18-84 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren (SD: ♂ ± 12; ♀ ± 11) bei beiden Geschlechtern. Anhand dieses Durchschnittsalters, wie auch anhand der 10-Jahres Alterskategorien ist erkennbar, dass die randständigen Altersgruppen der < 21-Jährigen bzw. > 80-Jährigen insgesamt nur sehr wenige Probanden einschließt. So gibt es in der jüngsten Alterskategorie (< 21) insgesamt nur eine weibliche Probandin (MigA-) und keine männlichen Studienteilnehmer. In die höchste Alterskategorie (> 80) ließen sich nur ein männlicher Proband (Andere KS) und zwei weibliche Probanden (MigA-; Nie KS) einordnen. Stratifiziert nach Migränestatus sind bei beiden Geschlechtern in der Kategorie MigA+ die Probanden mit dem geringsten Durchschnittsalter (♂/♀: 57 ± 13 Jahre). Die Probanden der Kategorie Nie KS weisen dagegen bei beiden Geschlechtern das höchste durchschnittliche Lebensalter auf (♂ 63 ± 11 Jahre bzw. ♀ 66 ± 7 Jahre).

In der weiblichen Studienpopulation ist der Anteil der Migräniker mit und ohne Aura prozentual deutlich höher als in der männlichen Studienpopulation (MigA+: ♀ 13,1 % vs. ♂ 6,9 % bzw. MigA-: ♀ 41,4 % vs. ♂ 17,0 %).

Betrachtet man die Mittelwerte der WML-Volumina zu beiden Zeitpunkten V1 und V2 zeigen sich deutlich höhere Werte zu V2 bei beiden Geschlechtern, was auf eine durchschnittliche Zunahme der WML-Volumina von V1 zu V2 schließen lässt. Im Geschlechtervergleich zeigen die Männer durchschnittlich eine höhere mittlere WML-Volumenlast zu beiden Zeitpunkten (V1: ♂ 6492 ± 6324 vs. ♀ 5715 ± 5266; V2: ♂ 6966

± 7450 vs. $\text{♀ } 6373 \pm 6249$). Bei den mittleren Volumendifferenzen Visit 2 – Visit 1 und der mittleren relativen Volumenänderung im Vergleich zu V1 zeigt jedoch die weibliche Studienpopulation insgesamt höhere Werte und somit im Mittel eine stärkere Zunahme des WML-Volumens (Differenz: $\text{♀ } 658 \pm 1745$ vs. $\text{♂ } 475 \pm 2666$; relative Volumenänderung: $\text{♀ } 0,09 \pm 0,22$ vs. $\text{♂ } 0,05 \pm 0,35$). Es zeigt sich hier ein deutlicher geschlechtsbezogener Unterschied zwischen den Migränekategorien (MigA+/MigA-). Bei der mittleren Volumendifferenz Visit 2 – Visit 1 zeigt die männliche Studienpopulation in diesen Kategorien deutlich niedrigere Werte (MigA+: $\text{♂ } 138 \pm 1731$ vs. $\text{♀ } 1103 \pm 2251$; MigA-: $\text{♂ } 137 \pm 2039$ vs. $\text{♀ } 567 \pm 2079$). Nur in der Kategorie Andere KS zeigt die männliche Studienpopulation eine höhere mittlere Volumendifferenz Visit 2 – Visit 1 ($\text{♂ } 615 \pm 2548$ vs. $\text{♀ } 567 \pm 1183$).

Der prozentuale Anteil an Aktiven Rauchern ist insgesamt bei den weiblichen Probanden leicht höher als bei den männlichen ($\text{♀ } 13,1 \%$ vs. $\text{♂ } 9,6 \%$), wobei unter den weiblichen Probanden die Migräniker die höchsten prozentualen Anteile Aktiver Raucher aufweisen (MigA+ 21,7 %; MigA- 12,5 %).

Beim durchschnittlichen BMI und systolischen Blutdruck zeigen die männliche und die weibliche Studienpopulation vergleichbare Werte (BMI-Gesamt: $\text{♂ } 27,7 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$ vs. $\text{♀ } 27,0 \pm 5,03 \text{ kg/m}^2$). Die Durchschnittswerte des systolischen Blutdrucks ergeben wiederum bei der männlichen Population höhere Gesamtwerte ($\text{♂ } 131,2 \pm 16,5 \text{ mmHg}$ vs. $\text{♀ } 119,8 \pm 15,1 \text{ mmHg}$).

Im Gesamtvergleich geben prozentual etwas mehr männliche Probanden an in den letzten 4 Wochen Sport getrieben zu haben ($\text{♂ } 70,6 \%$ vs. $\text{♀ } 67,4 \%$). Bei den Migränikern liegen die Anteile der männlichen Sporttreibenden deutlich, im Falle der Migräniker ohne Aura mehr als 20 %, über denen der Frauen (MigA+: $\text{♂ } 80,0 \%$ vs. $\text{♀ } 69,6 \%$; MigA-: $\text{♂ } 81,1 \%$ vs. $\text{♀ } 59,7 \%$).

Die männlichen Probanden haben durchschnittlich in der Gesamtheit und in den einzelnen Kopfschmerzkategorien mehr als 1-2,5 Bildungsjahre mehr absolviert als die Frauen. Ausnahme stellen die Migräniker mit Aura dar, in der sich die Zahl der Bildungsjahre bei Männern und Frauen im Mittel gleicht ($\text{♂ } 14,7 \pm 2,5 \text{ Jahre}$; $\text{♀ } 14,7 \pm 2,4 \text{ Jahre}$). Die Mittelwerte der Gesamt-, sowie LDL- und HDL-Cholesterinwerte liegen

bei den Frauen bis auf zwei Ausnahmen tendenziell höher als bei den Männern. Zum einen in der KS-Kategorie MigA+, hier zeigt der Mittelwert der Männer bei den Gesamt- und LDL-Cholesterinwerten einen höheren Wert als der der weiblichen Studienpopulation ($\text{♂ } 214,5 \pm 39 \text{ mg/dl}$ vs. $\text{♀ } 210,1 \pm 39 \text{ mg/dl}$ bzw. $\text{♂ } 135,0 \pm 39 \text{ mg/dl}$ vs. $\text{♀ } 118,4 \pm 31 \text{ mg/dl}$). Zum anderen in der Kategorie Nie KS hinsichtlich der LDL-Cholesterinwerte, dieser Unterschied ist jedoch nur gering ausgeprägt ($\text{♂ } 126,9 \pm 35 \text{ mg/dl}$ vs. $\text{♀ } 125,4 \pm 31 \text{ mg/dl}$).

*Tabelle 2: Charakteristika der **männlichen** Studienpopulation – stratifiziert nach Migränestatus; N = 218 (55,5), N (%), MW ± SD, 25. P, Median (50. P), 75. P*

		MigA+	MigA-	Andere KS	Nie KS	Gesamt
N (%)		15 (6,9)	37 (17,0)	98 (45,0)	68 (31,2)	218 (100)
WML Volumen V1 [mm³]		4598±2970	5519±3952	6319±6056	7689±7961	6492±6324
WML Volumen V2 [mm³]		4735±643	5656±5006	6934±7699	8219±8606	6966±7450
Mittlere Volumendifferenz Visit 2 – Visit 1 (25. P/ Median/ 75. P)		138┘1731 (-476/-38/300)	137┘2039 (-607/58/630)	615┘2548 (-607/13/818)	530┘3262 (-244/313/1166)	475┘2666 (-484/109/810)
Mittlere relative Volumenänderung im Vergleich zu Visit 1 (25. P/ Median/ 75. P)		0,01±0,25 (-0,2/-0,02/0,16)	0,01±0,28 (-0,16/0,01/0,12)	0,06±0,43 (-0,16/0,0/0,18)	0,08±0,27 (-0,1/0,06/0,19)	0,05±0,35 (-0,15/0,02/0,17)
Alter [Jahre]		57±13	60±11	60±13	63±11	61±12
Alter 10-Jahres-Kategorien	< 21	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	21-30	1 (6,7)	2 (5,4)	4 (4,1)	1 (1,5)	8 (3,7)
	31-40	1 (6,7)	1 (2,7)	8 (8,2)	4 (5,9)	14 (6,4)
	41-50	2 (13,3)	1 (2,7)	8 (8,2)	2 (2,9)	13 (6,0)
	51-60	4 (26,7)	11 (29,7)	27 (27,6)	15 (22,1)	57 (26,1)
	61-70	6 (0,4)	17 (45,9)	30 (30,6)	25 (36,8)	78 (35,8)
	71-80	1 (6,7)	5 (13,5)	20 (20,4)	21 (30,9)	47 (21,6)
	> 80	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)	0 (0)	1 (0,5)
Rauchstatus	Nicht	5 (33,3)	13 (35,1)	44 (44,9)	27 (39,7)	89 (40,8)
	Ex	8 (53,3)	21 (56,8)	43 (43,9)	35 (51,5)	107 (49,1)
	Aktiv	1 (6,7)	3 (8,1)	11 (11,2)	6 (8,8)	21 (9,6)
Fehlend		1				1
BMI [kg/m²]		27,3±2,2	29,1±4,8	27,4±3,7	27,5±3,7	27,7±3,9
Fehlend			1	1		2
Sport	Ja	12 (80,0)	30 (81,1)	65 (66,3)	47 (69,1)	154 (70,6)
	Nein	2 (13,3)	7 (18,9)	33 (33,7)	21 (30,9)	63 (28,9)
Fehlend		1				1
Bildungsjahre (ISCED-97)		14,7±2,5	16,5±1,7	15,5±2,1	15,9±2,1	15,8±2,1
Fehlend 0						
Systolischer RR [mmHg]		132,3┘16,7	127,4┘16,7	129,8┘16,2	135,2┘16,3	131,2┘16,5
Fehlend		1				1
Diabetes mellitus	Ja	2 (13,3)	4 (10,8)	13 (13,3)	16 (23,5)	35 (16,1)
	Nein	13 (86,7)	33 (89,2)	85 (86,7)	52 (76,5)	183 (83,9)
Fehlend 0						
Gesamt- Cholesterin [mg/dl]		214,5┘39	198,5┘26	204,4┘44	209,5┘34	205,7┘38
Fehlend		1				1
LDL-Cholesterin [mg/dl]		135,0┘39	121,4┘28	127,4┘36	126,9┘35	126,7┘35
Fehlend		1				1
HDL-Cholesterin [mg/dl]		55,5±18	50,2±9	57,0±15	58,1±16	56,1±15
Fehlend		1				1

Legende: MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; P, Perzentile; MigA+, Migräne mit Aura; MigA-, Migräne ohne Aura; Andere KS, Andere Kopfschmerzen; Nie KS, Nie Kopfschmerzen; WML, White Matter Lesions; V1, Visit 1; V2 Visit 2; Nicht, Nichtraucher; Ex, Exraucher; Aktiv, Aktive Raucher; BMI, Body Mass Index; RR, Blutdruck

Tabelle 3: Charakteristika der weiblichen Studienpopulation– stratifiziert nach Migränestatus; N = 175 (44,5), N (%), MW ± SD, 25. P, Median (50. P), 75. P

		MigA+	MigA-	Andere KS	Nie KS	Gesamt
N (%)		23 (13,1)	72 (41,4)	57 (32,6)	23 (13,1)	175 (100)
WML Volumen V1 [mm ³]		6026±7461	5780±5078	6124±5310	4188±2385	5715±5266
WML Volumen V2 [mm ³]		7130±9428	6347±6034	6690±5940	4910±3090	6373±6249
Mittlere Volumendifferenz Visit 2 – Visit 1 (25. P/ Median/ 75. P)		1103±2251 (-58/430/1682)	567±2079 (-196/229/918)	567±1183 (-61/184/749)	722±1116 (-23/384/1221)	658±1745 (-146/238/983)
Mittlere relative Volumenänderung im Vergleich zu Visit 1 (25. P/ Median/ 75. P)		0,12±0,23 (-0,01/0,12/0,22)	0,06±0,23 (-0,09/0,06/0,2)	0,08±0,18 (-0,02/0,06/0,16)	0,17±0,27 (0,0/0,09/0,3)	0,09±0,22 (-0,04/0,07/0,21)
Alter [Jahre]		57±13	61±12	61±9	66±7	61±11
Alter 10-Jahres-Kategorien	< 21	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)
	21-30	1 (4,3)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)
	31-40	3 (13,0)	3 (4,2)	3 (5,3)	0 (0)	9 (5,1)
	41-50	2 (8,7)	6 (8,3)	4 (7,0)	0 (0)	12 (6,9)
	51-60	8 (34,8)	15 (20,8)	19 (33,3)	5 (21,7)	47 (26,9)
	61-70	5 (21,7)	33 (45,8)	24 (42,1)	12 (52,2)	74 (42,3)
	71-80	4 (17,4)	12 (16,7)	7 (12,3)	5 (21,7)	28 (16)
	> 80	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	1 (4,3)	2 (1,1)
Rauchstatus	Nicht	13 (56,5)	33 (45,8)	30 (52,6)	12 (52,2)	88 (50,3)
	Ex	5 (21,7)	30 (41,7)	20 (35,1)	9 (39,1)	64 (36,6)
	Aktiv	5 (21,7)	9 (12,5)	7 (12,3)	2 (8,7)	23 (13,1)
Fehlend 0						
BMI [kg/m ²]		25,5±4,1	27,6±4,9	26,9±5,6	26,8±4,6	27,0±5,03
Fehlend			1			1
Sport	Ja	16 (69,6)	43 (59,7)	42 (73,7)	17 (73,9)	118 (67,4)
	Nein	7 (30,4)	29 (40,3)	15 (26,3)	6 (26,1)	57 (32,6)
Fehlend 0						
Bildungsjahre (ISCED-97)		14,7±2,4	14,1±2,3	14,5±2,4	14,3±2,3	14,4±2,3
Fehlend			1			1
Systolischer RR [mmHg]		119,9±14,3	120,0±16,7	119,8±14,7	119,0±12,5	119,8±15,1
Fehlend 0						
Diabetes mellitus	Ja	1 (4,3)	9 (12,5)	3 (5,3)	2 (8,7)	15 (8,6)
	Nein	22 (95,7)	63 (87,5)	54 (94,7)	21 (91,3)	160 (91,4)
Fehlend 0						
Gesamt-Cholesterin [mg/dl]		210,1±39	232,9±40	224,8±37	216,8±37	225,1±39
Fehlend			1	1		2
LDL-Cholesterin [mg/dl]		118,4±31	140,8±35	131,4±27	125,4±31	132,7±32
Fehlend			1			1
HDL-Cholesterin [mg/dl]		70,5±17	70,7±18	72,1±17	70,0±18	71,0±17
Fehlend			1			1

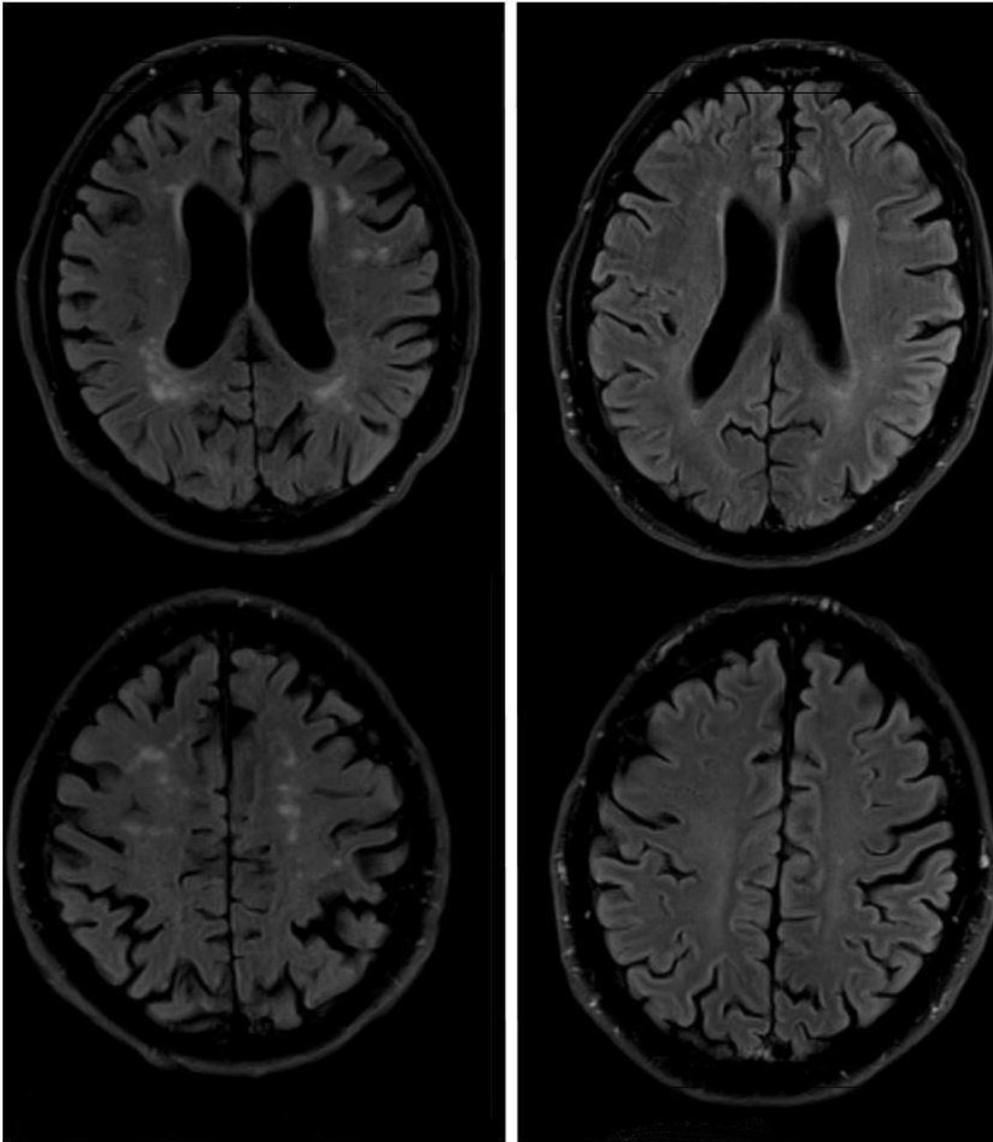
Legende: MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; P, Perzentile; MigA+, Migräne mit Aura; MigA-, Migräne ohne Aura; Andere KS, Andere Kopfschmerzen; Nie KS, Nie Kopfschmerzen; WML, White Matter Lesions; V1, Visit 1; V2 Visit 2; Nicht, Nichtraucher; Ex, Exraucher; Aktiv, Aktive Raucher; BMI, Body Mass Index; RR, Blutdruck

1.2 Veränderungen des Fazekas Scores

Die Tabellen 4 und 5 (Seite 49 und 50) stellen die geschlechtergetrennten Fazekas Score Charakteristika der Studienpopulation in den verschiedenen Lokalisationen nach Migränestatus stratifiziert zu den Zeitpunkten V1 und V2 dar.

Betrachtet man die einzelnen Regionen der DWML fällt auf, dass bei beiden Geschlechtern sowohl in der Gesamtheit als auch nach Migränestatus stratifiziert, die Häufigkeit des Fehlens von Läsionen, d.h. eines Fazekas Scores von 0, in folgender Lokalisationsreihenfolge abnimmt: frontal > parietal > temporal > okzipital. Dies gilt sowohl für V1 als auch für V2. Somit sind laut Fazekas Klassifikation die meisten Läsionen unabhängig von ihrem Schweregrad in der Frontalregion und die wenigsten okzipital erfasst worden.

Bis auf wenige Ausnahmen, die vor allem die Frontalregion der männlichen Studienpopulation betreffen, nimmt der prozentuale Anteil an Probanden, die in den einzelnen Regionen einen Fazekas Score von 0 zugewiesen bekommen haben, im Vergleich von V1 nach V2 zu. So erhielten beispielsweise zu V1 10,1 % der männlichen Probanden und 9,1 % der weiblichen Probanden periventrikulär einen Score von 0. Zu V2 ist dieser Anteil bei beiden Geschlechtern periventrikulär mehr als dreimal so hoch (35,3 % ♂; 30,3 % ♀). Diese Beobachtung spiegelt sich auch in der Darstellung der Differenzen der einzelnen Fazekas Scores V2–V1 wider. Hier ist zunächst festzuhalten, dass stets der größte prozentuale Anteil das Ergebnis 0 aufweist, was einem gleichbleibenden Fazekas Score von V1 nach V2 entspricht. Dies gilt sowohl für alle Regionen der DWML (frontal, parietal, temporal, okzipital), periventrikuläre Läsionen, als auch für die Differenz des jeweils höchsten Fazekas Scores über alle Regionen hinweg („Höchster FS V2–V1“). Vergleicht man in den einzelnen Regionen jeweils die Prozentwerte der negativen Ergebnisse (□), was einer Fazekas Score Verbesserung von V1 nach V2 entspricht, mit den Prozentwerten der positiven Ergebnisse (+), was wiederum eine Verschlechterung des Fazekas Scores von V1 nach V2 anzeigt, so zeigt sich, dass in einer deutlichen Mehrheit der Fälle der Anteil negativer Ergebnisse überwiegt. Die exemplarische Gegenüberstellung zweier Schnittbildaufnahmen eines Probanden aus unserem Kollektiv, dessen Fazekas Score Werte von V1 nach V2 eine Verbesserung zeigen, ist in *Abbildung 5 (Seite 47)* dargestellt.

Visit 1**Visit 2**

F	2	1
P	2	1
T	1	0
O	0	0
PV	3	1

Abbildung 5: Gegenüberstellung von Transversalschnitten des gleichen Studienprobanden zum Zeitpunkt Visit 1 (V1) und Visit 2 (V2). Horizontal nebeneinanderstehende Aufnahmen zeigen in etwa dieselbe Schnittbildhöhe. Zusätzlich sind im unteren Bildteil die jeweiligen Fazekas Scores zu beiden Zeitpunkten angegeben.

Legende: F, Frontal; P, Parietal; T, Temporal; O, Okzipital; PV, Periventrikulär

Die größten prozentualen Unterschiede zwischen Fazekas Score Verbesserung (-) und Verschlechterung (+) von V1 nach V2 zeigen sich in der männlichen Studienpopulation periventrikulär in der Kategorie Andere KS (-, negatives Ergebnis: 37,8 % vs. +, positives Ergebnis: 10,2 %) und in der weiblichen Studienpopulation periventrikulär bei den Migränikern ohne Aura (-, negatives Ergebnis: 34,7 % vs. +, positives Ergebnis: 8,3 %).

Die bereits erwähnten Ausnahmen von diesen beiden Beobachtungen sind in der männlichen Population frontal in der Gruppe der Migräniker mit und ohne Aura (MigA+/MigA-) und frontal und temporal bei den Probanden der Kategorie Andere KS zu finden. Bei den Frauen zeigen sich Ausnahmen frontal bei den Migränikern ohne Aura (MigA-) und okzipital in der Kategorie Nie KS. Bei den weiblichen Probanden der Gruppe andere KS ist in der temporalen Lokalisation zwar ein leicht höherer prozentualer Anteil an Probanden zu Visit 2 mit einem Fazekas Score von 0 eingeschätzt worden (V1: 73,7 % vs. V2: 75,4 %), jedoch überwiegt in der Differenz V2-V1 der Anteil positiver Ergebnisse ebenfalls geringfügig (-, negatives Ergebnis: 12,3 % vs. +, positives Ergebnis: 14,0 %).

In insgesamt 4 Kategorien zeigen sich gleiche prozentuale Anteile positiver (+) und negativer Ergebnisse (-) der Differenz V2-V1 der einzelnen Regionen und der Differenz des höchsten Fazekas Scores V2-V1 über alle Regionen hinweg: Erstens bei den männlichen Probanden der Kategorie MigA- in der Temporalregion (-, negatives Ergebnis und +, positives Ergebnis: 10,8 %). Auch die weiblichen Probanden in der Gesamtauswertung der Frontalregion (-, negatives Ergebnis und +, positives Ergebnis: 14,9 %) und in der Okzipitalregion der Gruppe der Migräniker mit Aura weisen gleiche prozentuale Anteile positiver und negativer Ergebnisse auf. Hier wurden sowohl zu V1 als auch zu V2 alle Probanden mit einem Fazekas Score von 0, d.h. läSIONsfrei, eingestuft, weshalb die Differenz V2-V1 bei allen Probanden dieser Kategorie 0 ergibt. Zuletzt zeigen sich gleiche prozentuale Anteile positiver und negativer Ergebnisse (+/-) bei der Differenz des höchsten Fazekas Scores V2-V1 über alle Regionen hinweg in der Kategorie Andere KS der weiblichen Population (-, negatives Ergebnis und +, positives Ergebnis: 12,3 %).

Tabelle 4: Fazekas Score der **Männer**; N = 218, N (%)

		MigA+		MigA-		Andere KS		Nie KS		Gesamt		
		V1	V2									
Frontal	0	6 (40,0)	5 (33,3)	10 (27,0)	7 (18,9)	32 (32,7)	21 (21,4)	11 (16,2)	13 (18,1)	59 (27,1)	46 (21,1)	
	1	6 (40,0)	7 (46,7)	19 (51,4)	20 (54,1)	44 (44,9)	49 (50,0)	32 (47,1)	38 (55,9)	101(46,3)	114 (52,3)	
	2	3 (20,0)	3 (20,0)	8 (21,6)	10 (27,0)	17 (17,3)	26 (26,5)	21 (30,9)	16 (23,5)	49 (22,5)	55 (25,3)	
	3	0	0	0	0	5 (5,1)	2 (2,0)	4 (5,9)	1 (1,5)	9 (4,1)	3 (1,4)	
	V2-V1	-	0		3 (8,1)		10 (10,2)		16 (23,5)		29 (13,3)	
		0	14 (93,3)		26 (70,3)		65 (66,3)		46 (67,6)		151 (69,3)	
		+		1 (6,7)		8 (21,6)		23 (23,5)		6 (8,8)		
										38 (17,4)		
Parietal	0	7 (46,7)	8 (53,3)	11 (29,7)	12 (32,4)	41 (41,8)	41 (41,8)	26 (38,2)	26 (38,2)	85 (39,0)	87 (39,9)	
	1	5 (33,3)	5 (33,3)	16 (43,2)	18 (48,6)	36 (36,7)	41 (41,8)	20 (29,4)	25 (36,8)	77 (35,3)	89 (40,8)	
	2	3 (20,0)	2 (13,3)	9 (24,3)	7 (18,9)	15 (15,3)	13 (13,3)	16 (23,5)	15 (22,1)	43 (19,7)	37 (17,0)	
	3	0	0	1 (2,7)	0	6 (6,1)	3 (3,1)	6 (8,8)	2 (2,9)	13 (6,0)	5 (2,3)	
	V2-V1	-	3 (20,0)		7 (18,9)		17 (17,3)		13 (19,1)		40 (18,3)	
		0	11 (73,3)		28 (75,7)		72 (73,5)		48 (70,6)		159 (72,9)	
		+		1 (6,7)		2 (5,4)		9 (9,2)		7 (10,3)		
										19 (8,7)		
Temporal	0	10 (66,7)	14 (93,3)	30 (81,1)	31 (83,8)	77 (78,6)	73 (74,5)	44 (64,7)	57 (83,8)	161(73,9)	175 (80,3)	
	1	5 (33,3)	1 (6,7)	7 (18,9)	5 (13,5)	18 (18,4)	24 (24,5)	22 (32,4)	10 (14,7)	52 (23,9)	40 (18,3)	
	2	0	0	0	1 (2,7)	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (2,9)	1 (1,5)	3 (1,4)	3 (1,4)	
	3	0	0	0	0	2 (2,0)	0	0	0	2 (0,9)	0	
	V2-V1	-	4 (26,7)		4 (10,8)		11 (11,2)		15 (22,1)		34 (15,6)	
		0	11 (73,3)		29 (78,4)		75 (76,5)		52 (76,5)		167 (76,6)	
		+		0		4 (10,8)		12 (12,2)		1 (1,5)		
										17 (7,8)		
Okzipital	0	13 (86,7)	15 (100)	35 (94,6)	36 (97,3)	93 (94,9)	98 (100)	65 (95,6)	68 (100)	206(94,5)	217 (99,5)	
	1	2 (13,3)	0	2 (5,4)	1 (2,7)	4 (4,1)	0	2 (2,9)	0	10 (4,6)	1 (0,5)	
	2	0	0	0	0	0	0	1 (1,5)	0	1 (0,5)	0	
	3	0	0	0	0	1 (1,0)	0	0	0	1 (0,5)	0	
	V2-V1	-	2 (13,3)		2 (5,4)		5 (5,1)		3 (4,4)		12 (5,5)	
		0	13 (86,7)		34 (91,9)		93 (94,9)		65 (95,6)		205 (94,0)	
		+		1 (2,7)		0		0		1 (0,5)		
Periventrikulär	0	3 (20,0)	7 (46,7)	2 (5,4)	13 (35,1)	9 (9,2)	37 (37,8)	8 (11,8)	20 (29,4)	22 (10,1)	77 (35,3)	
	1	7 (46,7)	3 (20,0)	26 (70,3)	13 (35,1)	52 (53,1)	26 (26,5)	29 (42,6)	16 (23,5)	114(52,3)	58 (26,6)	
	2	4 (26,7)	4 (26,7)	9 (24,3)	10 (27,0)	28 (28,6)	26 (26,5)	22 (32,4)	22 (32,4)	63 (28,9)	62 (28,4)	
	3	1 (6,7)	1 (6,7)	0	1 (2,7)	9 (9,2)	9 (9,2)	9 (13,2)	10 (14,7)	19 (8,7)	21 (9,6)	
	V2-V1	-	4 (26,7)		13 (35,1)		37 (37,8)		19 (27,9)		73 (33,5)	
		0	11 (73,3)		19 (51,4)		51 (52,0)		37 (54,4)		118 (54,1)	
		+		0		5 (13,5)		10 (10,2)		12 (12,4)		
										27 (12,4)		
Höchster FS	0	2 (13,3)	3 (20,0)	2 (5,4)	4 (10,8)	7 (7,1)	16 (16,3)	3 (4,4)	9 (13,2)	14 (6,4)	32 (14,7)	
	1	7 (46,7)	6 (40,0)	18 (48,6)	16 (43,2)	47 (48,0)	36 (36,7)	28 (41,2)	24 (35,3)	100(45,9)	82 (37,6)	
	2	5 (33,3)	5 (33,3)	16 (43,2)	16 (43,2)	34 (34,7)	35 (35,7)	25 (36,8)	25 (36,8)	80 (36,7)	81 (37,2)	
	3	1 (6,7)	1 (6,7)	1 (2,7)	1 (2,7)	10 (10,2)	11 (11,2)	12 (17,6)	10 (14,7)	24 (11,0)	23 (10,6)	
	Max	-	1 (6,7)		8 (21,6)		20 (20,4)		16 (23,5)		45 (20,6)	
	V2-V1	0	14 (93,3)		23 (62,2)		62 (63,3)		44 (64,7)		143 (65,6)	
		+		0		6 (16,2)		16 (16,3)		8 (11,8)		
										30 (13,8)		

Legende: MigA+, Migräne mit Aura; MigA-, Migräne ohne Aura; Andere KS, andere Kopfschmerzen; Nie KS, Nie Kopfschmerzen; V1, Zeitpunkt Visit 1; V2, Zeitpunkt Visit 2; FS, Fazekas Score; □, Ergebnis mit negativem Wert ≙ Fazekas Score Verbesserung von V1 nach V2; 0, Ergebnis gleich Null ≙ Gleichbleibender Fazekas Score von V1 nach V2; +, Ergebnis mit positivem Wert ≙ Fazekas Score Verschlechterung von V1 nach V2

Tabelle 5: Fazekas Score der **Frauen**, N = 175, N (%)

		MigA+		MigA-		Andere KS		Nie KS		Gesamt		
		V1	V2	V1	V2	V1	V2	V1	V2	V1	V2	
Frontal	0	3 (13,0)	7 (30,4)	16 (22,2)	14 (19,4)	9 (15,8)	9 (15,8)	1 (4,3)	1 (4,3)	29 (16,6)	31 (17,7)	
	1	13 (56,5)	8 (34,8)	38 (52,8)	34 (47,2)	33 (57,9)	32 (56,1)	12 (52,2)	13 (56,5)	96 (54,9)	87 (49,7)	
	2	5 (21,7)	7 (30,4)	14 (19,4)	20 (27,8)	11 (19,3)	14 (24,6)	8 (34,8)	9 (39,1)	38 (21,7)	50 (28,6)	
	3	2 (8,7)	1 (4,3)	4 (5,6)	4 (5,6)	4 (7,0)	2 (3,5)	2 (8,7)	0	12 (6,9)	7 (4,0)	
	V2-		5 (21,7)		9 (12,5)		8 (14,0)		4 (17,4)		26 (14,9)	
	V1	0	17 (73,9)		47 (65,3)		42 (73,7)		17 (73,9)		123 (70,3)	
	+	1 (4,3)		15 (20,8)		7 (12,3)		2 (8,7)		26 (14,9)		
Parietal	0	9 (39,1)	11 (47,8)	24 (33,3)	31 (43,1)	15 (26,3)	15 (26,3)	2 (8,7)	3 (13,0)	50 (28,6)	60 (34,3)	
	1	8 (34,8)	10 (43,5)	33 (45,8)	32 (44,4)	28 (49,1)	30 (52,6)	16 (69,6)	18 (78,3)	85 (48,6)	90 (51,4)	
	2	5 (21,7)	1 (4,3)	13 (18,1)	8 (11,1)	12 (21,1)	11 (19,3)	5 (21,7)	2 (8,7)	35 (20,0)	22 (12,6)	
	3	1 (4,3)	1 (4,3)	2 (2,8)	1 (1,4)	2 (3,5)	1 (1,8)	0	0	5 (2,9)	3 (1,7)	
	V2-		6 (26,1)		15 (20,8)		7 (12,3)		5 (21,7)		33 (18,9)	
	V1	0	17 (73,9)		53 (73,6)		46 (80,7)		17 (73,9)		133 (76,0)	
	+	0		4 (5,6)		4 (7,0)		1 (4,3)		9 (5,1)		
Temporal	0	16 (69,6)	16 (69,6)	51 (70,8)	55 (76,4)	42 (73,7)	43 (75,4)	16 (69,6)	19 (82,6)	125 (71,4)	133 (76,0)	
	1	6 (26,1)	7 (30,4)	18 (25,0)	16 (22,2)	14 (24,6)	11 (19,3)	7 (30,4)	4 (30,4)	45 (25,7)	38 (21,7)	
	2	1 (4,3)	0	3 (4,2)	1 (1,4)	1 (1,8)	3 (5,3)	0	0	5 (2,9)	4 (2,3)	
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	V2-		4 (17,4)		12 (16,7)		7 (12,3)		4 (17,4)		27 (15,4)	
	V1	0	16 (69,6)		54 (75,0)		42 (73,7)		18 (78,3)		130 (74,3)	
	+	3 (13,0)		6 (8,3)		8 (14,0)		1 (4,3)		18 (10,3)		
Okzipital	0	23(100)	23(100)	65 (90,3)	72(100)	55 (96,5)	57 (100)	23 (100)	22 (95,7)	166 (94,9)	174 (99,4)	
	1	0	0	6 (8,3)	0	1 (1,8)	0	0	1 (4,3)	7 (4,0)	1 (0,6)	
	2	0	0	1 (1,4)	0	1 (1,8)	0	0	0	2 (1,1)	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	V2-		0		7 (9,7)		2 (3,5)		0		9 (5,1)	
	V1	0	23 (100)		65 (90,3)		55 (96,5)		22 (95,7)		165 (94,3)	
	+	0		0		0		1 (4,3)		1 (0,6)		
Periventriculär	0	5 (21,7)	9 (39,1)	6 (8,3)	27 (37,5)	3 (5,3)	10 (17,5)	2 (8,7)	7 (30,4)	16 (9,1)	53 (30,3)	
	1	9 (39,1)	6 (26,1)	36 (50,0)	17 (23,6)	33 (57,9)	24 (42,1)	14 (60,9)	7 (30,4)	92 (52,6)	54 (30,9)	
	2	7 (30,4)	4 (17,4)	24 (33,3)	19 (26,4)	11 (19,3)	15 (26,3)	6 (26,1)	8 (34,8)	48 (27,4)	46 (26,3)	
	3	2 (8,7)	4 (17,4)	6 (8,3)	9 (12,5)	10 (17,5)	8 (14,0)	1 (4,3)	1 (4,3)	19 (10,9)	22 (12,6)	
	V2-		6 (26,1)		25 (34,7)		13 (22,8)		7 (30,4)		51 (29,1)	
	V1	0	14 (60,9)		41 (56,9)		38 (66,7)		12 (52,2)		105 (60,0)	
	+	3 (13,0)		6 (8,3)		6 (10,5)		4 (17,4)		19 (10,9)		
Höchster FS	0	3 (13,0)	6 (26,1)	3 (4,2)	12 (16,7)	1 (1,8)	4 (7,0)	0	0	7 (4,0)	22 (12,6)	
	1	9 (39,1)	7 (30,4)	36 (50,0)	26 (36,1)	31 (54,4)	22 (38,6)	9 (39,1)	9 (39,1)	85 (48,6)	64 (36,6)	
	2	9 (39,1)	6 (26,1)	25 (34,7)	23 (31,9)	14 (24,6)	23 (40,4)	12 (52,2)	13 (56,5)	60 (34,3)	65 (37,1)	
	3	2 (8,7)	4 (17,4)	8 (11,1)	11 (15,3)	11 (19,3)	8 (14,0)	2 (8,7)	1 (4,3)	23 (13,1)	24 (13,7)	
	Max		4 (17,4)		14 (19,4)		7 (12,3)		3 (13,0)		28 (16,0)	
	V2-	0	17 (73,9)		48 (66,7)		43 (75,4)		18 (78,3)		126 (72,0)	
V1	+	2 (8,7)		10 (13,9)		7 (12,3)		2 (8,7)		21 (12,0)		

Legende: MigA+, Migräne mit Aura; MigA-, Migräne ohne Aura; Andere KS, andere Kopfschmerzen; Nie KS, Nie Kopfschmerzen; V1, Zeitpunkt Visit 1; V2, Zeitpunkt Visit 2; FS, Fazekas Score; □, Ergebnis mit negativem Wert ≙ Fazekas Score Verbesserung von V1 nach V2; 0, Ergebnis gleich Null ≙ Gleichbleibender Fazekas Score von V1 nach V2; +, Ergebnis mit positivem Wert ≙ Fazekas Score Verschlechterung von V1 nach V2

2 Assoziation zwischen Migränestatus und Volumendifferenz der WML

In *Tabelle 6 (Seite 52)* sind die Ergebnisse der linearen Regression zum Zusammenhang zwischen Migränestatus und der WML Volumendifferenz geschlechtergetrennt mit den verschiedenen Adjustierungsmodellen 1-3 dargestellt.

In der männlichen Studienpopulation zeigen sich bei beiden Migräneformen (MigA+, MigA-) schwach negative Regressionskoeffizienten in allen 3 Modellen und somit kein Hinweis auf eine stärkere Zunahme des WML-Volumens bei Migränikern mit und ohne Aura im Vergleich zu Probanden der Kategorie Nie KS auf.

Bei den Frauen hingegen ist eine Migräne mit Aura im unadjustierten Modell 1 tendenziell positiv mit der abhängigen Variable WML Volumendifferenz Visit 2 – Visit 1 im Vergleich zur Referenzkategorie Nie KS assoziiert. Dieser Effekt wird noch deutlicher in den adjustierten Modellen 2 und 3 (Modell 1: B 382 (UKI -637; OKI 1400); Modell 2: B 827 (UKI -171; OKI 1825); Modell 3: B 683 (UKI -336; OKI 1701)). Bei den weiblichen Migränikern ohne Aura zeigt der Regressionskoeffizient in Modell 1 eine schwach negative Ausprägung (Modell 1: B -155 (UKI -982; OKI 673)). In den adjustierten Modellen 2 und 3 hingegen zeigt sich dieser Effekt durch die hier vorliegenden positiven Werte relativiert (Modell 2: B 84,7 (UKI -715; OKI 885); Modell 3: B 37,5 (UKI -801; OKI 876)).

Wie aus den jeweiligen Konfidenzintervallen ersichtlich ist, zeigen diese Ergebnisse keine Signifikanz. Die einzig signifikanten Ergebnisse zeigt die Altersadjustierung bei beiden Geschlechtern (♂ Modell 2: B 36 (UKI 6,8; OKI 65,2); Modell 3: B 43,4 (UKI 10,9; OKI 75,9; ♀ Modell 2: B 49,2 (UKI 25,6; OKI 72,9); Modell 3: B 44,1 (UKI 17,1; OKI 71,1)), d.h. je älter der Proband ist, desto größer ist die Volumenzunahme von V1 zu V2.

Tabelle 6: Geschlechtergetrennte Assoziation zwischen Migränestatus und WML-Volumendifferenz Visit 2 – Visit 1, Ergebnisse der linearen Regression

		Modell 1			Modell 2			Modell 3		
		B	UKI	OKI	B	UKI	OKI	B	UKI	OKI
Männlich	MigA+	-393	-1898	1113	-154	-1655	1348	-371	-2028	1287
	MigA–	-394	-1472	684	-280	-1350	791	-200	-1351	951
	Andere KS	84,6	-748	918	215	-616	1045	113	-753	979
	Nie KS (Ref.)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Alter				36	6,8	65,2	43,4	10,9	75,9
	Nichtraucher vs. Aktive Raucher							57,9	-1290	1406
	Exraucher vs. Aktive Raucher							-429	-1778	921
	BMI							-21,8	-120	76,7
	Sport Ja vs. Nein							-99,4	-922	723
	Bildungsjahre ISCED 97							-93	-279	93,3
	Systolischer RR							0,8	-22,9	24,6
	D.M. Ja vs. Nein							-506	-1579	567
Gesamt-Cholesterin							-1,7	-11,9	8,5	
Weiblich	MigA+	382	-637	1400	827	-171	1825	683	-336	1701
	MigA–	-155	-982	673	84,7	-715	885	37,5	-801	876
	Andere KS	-155	-1009	699	79,2	-745	903	26,4	-817	869
	Nie KS (Ref.)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Alter				49,2	25,6	72,9	44,1	17,1	71,1
	Nichtraucher vs. Aktive Raucher							43,0	-806	892
	Exraucher vs. Aktive Raucher							-274	-1156	609
	BMI							-22,8	-81,5	35,9
	Sport Ja vs. Nein							-150	-723	423
	Bildungsjahre ISCED 97							-15,4	-130	98,9
	Systolischer RR							19,3	0,7	38,0
	DM Ja vs. Nein							-336	-1328	656
Gesamt-Cholesterin							2,1	-5,1	9,2	

Legende: Modell 1: Unadjustiert; Modell 2: Altersadjustiert; Modell 3: Voll adjustiert für Alter, Rauchstatus, Body-Mass-Index, Sport, Bildungsjahre, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, Gesamt-Cholesterin; B, Regressionskoeffizient; UKI, Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls für B; OKI, Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls für B, MigA+, Migräne mit Aura; MigA–, Migräne ohne Aura; Andere KS, Andere Kopfschmerzen; Nie KS, Nie Kopfschmerzen; WML, White Matter Lesions; BMI, Body Mass Index; RR, Blutdruck; DM, Diabetes mellitus

3 Assoziation zwischen Migränestatus und relativer Volumenänderung der WML im Vergleich zu Visit 1

In *Tabelle 7 (Seite 54)* sind die Ergebnisse der linearen Regression zum Zusammenhang zwischen Migränestatus und der relativen Volumenänderung der WML im Vergleich zu Visit 1 mit den verschiedenen Adjustierungsmodellen 1-3 dargestellt. Auch hier erfolgt die Darstellung geschlechtergetrennt.

Weder in der männlichen noch in der weiblichen Studienpopulation zeigt sich ein positiver Effekt der Zugehörigkeit zu einer Migräneform auf die abhängige Variable der relativen Volumenänderung der WML im Vergleich zu Visit 1. Der einzig schwach positive Effektschätzer findet sich im altersadjustierten Modell 2 in der weiblichen Gruppe der Migräniker mit Aura (Modell 2: B 0,003 (UKI -0,123; OKI 0,129)).

Wie aus den jeweiligen Konfidenzintervallen ersichtlich ist, zeigen auch diese Ergebnisse keine Signifikanz. Nur das Alter ist in der weiblichen Studienpopulation signifikant mit einer relativen Volumenzunahme assoziiert (Modell 2: B 0,006 (UKI 0,003; OKI 0,009); Modell 3: B 0,006 (UKI 0,002; OKI 0,009)).

Tabelle 7: Geschlechtergetrennte Assoziation zwischen Migränestatus und relativer Volumenänderung der WML im Vergleich zu Visit 1, Ergebnisse der linearen Regression

		Modell 1			Modell 2			Modell 3		
		B	UKI	OKI	B	UKI	OKI	B	UKI	OKI
Männlich	MigA+	-0,073	-0,270	0,124	-0,055	-0,254	0,143	-0,108	-0,326	0,111
	MigA-	-0,071	-0,212	0,070	-0,063	-0,204	0,079	-0,070	-0,222	0,082
	Andere KS	-0,021	-0,130	0,088	-0,011	-0,121	0,098	-0,015	-0,129	0,099
	Nie KS (Ref.)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Alter				0,003	-0,001	0,007	0,002	-0,002	0,006
	Nichtraucher vs. Aktive Raucher							-0,051	-0,229	0,127
	Exraucher vs. Aktive Raucher							0,025	-0,153	0,203
	BMI							-0,001	-0,14	0,012
	Sport Ja vs. Nein							-0,038	-0,146	0,071
	Bildungsjahre ISCED 97							-0,002	-0,26	0,023
	Systolischer RR							-0,001	-0,004	0,002
	D.M. Ja vs. Nein							-0,022	-0,164	0,119
	Gesamt-Cholesterin							-0,00	-0,001	0,001
Weiblich	MigA+	-0,052	-0,181	0,076	0,003	-0,123	0,129	-0,005	-0,134	0,125
	MigA-	-0,108	-0,212	-0,003	-0,078	-0,179	0,023	-0,073	-0,180	0,034
	Andere KS	-0,088	-0,195	0,020	-0,059	-0,163	0,045	-0,57	-0,164	0,050
	Nie KS (Ref.)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Alter				0,006	0,003	0,009	0,006	0,002	0,009
	Nichtraucher vs. Aktive Raucher							0,030	-0,078	0,138
	Exraucher vs. Aktive Raucher							-0,014	-0,126	0,099
	BMI							0,000	-0,007	0,008
	Sport Ja vs. Nein							0,031	-0,042	0,104
	Bildungsjahre ISCED 97							0,000	-0,015	0,014
	Systolischer RR							0,002	0,000	0,004
	D.M. Ja vs. Nein							0,024	-0,102	0,150
	Gesamt-Cholesterin							0,000	-0,001	0,001

Legende: Modell 1: Unadjustiert; Modell 2: Altersadjustiert; Modell 3: Voll adjustiert für Alter, Rauchstatus, Body-Mass-Index, Sport, Bildungsjahre, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, Gesamt-Cholesterin; B, Regressionskoeffizient; UKI, Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls für B; OKI, Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls für B, MigA+, Migräne mit Aura; MigA-, Migräne ohne Aura; Andere KS, Andere Kopfschmerzen; Nie KS, Nie Kopfschmerzen; WML, White Matter Lesions; BMI, Body Mass Index; RR, Blutdruck; D.M, Diabetes mellitus

4 Assoziation zwischen Kopfschmerzstatus und maximaler Veränderung des Fazekas Scores

In *Tabelle 8 (Seite 56)* sind die Ergebnisse der binär logistischen Regression dargestellt. Es wird die geschlechtergetrennte Assoziation zwischen Kopfschmerzstatus und maximaler Fazekas Score Veränderung zusammengefasst.

In der weiblichen Studienpopulation war Migräne (MigA+/MigA[□]) im Vergleich zu Nie KS mit einer Zunahme des Fazekas Scores assoziiert. Im unadjustierten Modell 1 ergaben die Berechnungen ein OR von 1,52 (UKI 0,32; OKI 7,31). Im altersadjustierten Modell 2 zeigt sich eine weitere Erhöhung des OR auf 1,96 (UKI 0,40; OKI 9,63) bis auf einen Höchstwert von 2,05 (UKI 0,39; OKI 10,78) im voll adjustierten Modell 3. Zusätzlich ist bei den weiblichen Probanden der Kategorie Andere KS die gleiche Tendenz ersichtlich, die sich hier ebenfalls in den adjustierten Modellen weiter erhöht (Modell 1: 1,47 (UKI 0,28; OKI 7,67); Modell 2: 1,88 (UKI 0,35; OKI 10,07); Modell 3: 2,19 (UKI 0,38; OKI 11,82)).

In der männlichen Studienpopulation gab es keine Assoziation zwischen Migräne (MigA+/MigA-) und Zunahme des Fazekas Scores im Vergleich zur Referenzgruppe Nie Kopfschmerzen. Zusätzlich ist, wie bei den weiblichen Probanden, bei den Männern der Kategorie Andere KS das OR leicht, jedoch milder erhöht als in der weiblichen Kohorte. Im voll adjustierten Modell 3 weist das OR in dieser Kategorie eine geringere Ausprägung auf als im unadjustierten Modell 1 (Modell 1: 1,46 (UKI 0,59; OKI 3,64); Modell 2: 1,61 (UKI 0,64; OKI 4,04); Modell 3: 1,42 (UKI 0,54; OKI 3,74)).

Wie aus den jeweiligen Konfidenzintervallen mit Einschluss der Zahl 1 ersichtlich ist, zeigen auch diese Ergebnisse keine Signifikanz. Einzig signifikante Ergebnisse zeigt auch hier die Altersadjustierung der weiblichen Studienpopulation (Modell 2: 1,06 (UKI 1,01; OKI 1,12); Modell 3: 1,07 (UKI 1,01; OKI 1,14)), d.h. bei zunehmendem Alter steigt bei Frauen die Chance, dass sich der Fazekas Score verschlechtert.

Tabelle 8: Geschlechtergetrennte Assoziation zwischen Kopfschmerzstatus (Migräniker zusammengefasst) und maximaler Fazekas Score Veränderung in der Population, Ergebnisse der binär logistischen Regression

		Modell 1			Modell 2			Modell 3		
		OR	UKI	OKI	OR	UKI	OKI	OR	UKI	OKI
Männlich	MigA+/A-	0,98	0,32	3,02	1,10	0,35	3,44	0,93	0,28	3,10
	Andere KS	1,46	0,59	3,64	1,61	0,64	4,04	1,42	0,54	3,74
	Nie KS (Ref.)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Alter				1,03	0,99	1,07	1,02	0,98	1,06
	Nichtraucher vs. Aktive Raucher							0,83	0,15	4,48
	Exraucher vs. Aktive Raucher							1,44	0,28	7,48
	BMI							1,08	0,96	1,21
	Sport Ja vs. Nein							1,86	0,70	4,92
	Bildungsjahre (ISCED 97)							0,80	0,66	0,98
	Systolischer RR							0,99	0,97	1,02
	D.M. Ja vs. Nein							0,48	0,13	1,81
	Gesamt-Cholesterin							1,01	1,00	1,02
Weiblich	MigA+/A-	1,52	0,32	7,31	1,96	0,40	9,63	2,05	0,39	10,78
	Andere KS	1,47	0,28	7,67	1,88	0,35	10,07	2,19	0,38	11,82
	Nie KS (Ref.)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Alter				1,06	1,01	1,12	1,07	1,01	1,14
	Nichtraucher vs. Aktive Raucher							0,61	0,10	3,72
	Exraucher vs. Aktive Raucher							0,86	0,14	5,18
	BMI							1,06	0,96	1,18
	Sport Ja vs. Nein							0,93	0,32	2,68
	Bildungsjahre (ISCED 97)							1,04	0,84	1,30
	Systolischer RR							0,96	0,93	1,00
	D.M. Ja vs. Nein							1,32	0,27	6,38
	Gesamt-Cholesterin							1,00	0,98	1,01

Legende: Modell 1: Unadjustiert; Modell 2: Adjustiert für Alter und Geschlecht; Modell 3: Voll adjustiert für Alter, Rauchstatus, Body-Mass-Index, Sport, Bildungsjahre, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, Gesamt-Cholesterin; OR, Odds Ratio; UKI, Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls für B; OKI, Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls für B, MigA+, Migräne mit Aura; MigA-, Migräne ohne Aura; Andere KS, Andere Kopfschmerzen; Nie KS, Nie Kopfschmerzen; WML, White Matter Lesions; BMI, Body Mass Index; RR, Blutdruck; D.M, Diabetes mellitus

V. Diskussion

1 Assoziation von Migräne mit und ohne Aura mit dem Progress von WML

Das Ziel dieser Arbeit ist es primär zu prüfen, ob Personen, die an einer Migräne mit und ohne Aura leiden, über einen Zeitraum von 3-4 Jahren einen stärkeren Progress von WML aufweisen als Personen, die nicht an Kopfschmerzen erkrankt sind. Aus den verschiedenen durchgeführten Analysen lassen sich zusammenfassend folgende Ergebnisse ableiten:

In der männlichen Studienpopulation gibt es keinen Hinweis darauf, dass ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Migräne mit und ohne Aura und dem Progress von White Matter Lesions besteht.

In der weiblichen Studienpopulation ist ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Migräne mit und ohne Aura und dem Progress von White Matter Lesions möglich. Einen Hinweis darauf liefern die Effektschätzer der linearen Regressionsmodelle mit der abhängigen Variable WML Volumendifferenz Visit 2 – Visit 1 im Vergleich zur Referenzkategorie Nie KS. Im voll adjustierten Modell nimmt bei Frauen mit MigA+ im Vergleich zu Frauen ohne Kopfschmerzen im Mittel das Volumen der WML um 683 mm³ (UKI -336 mm³; OKI 1701 mm³) von V1 nach V2 zu. Bei Frauen mit MigA- ist die mittlere Zunahme mit 37,5 mm³ gering ausgeprägt (UKI -801; OKI 876), jedoch war im voll adjustierten Modell die Chance einer Zunahme des Fazekas Scores bei Frauen mit Migräne (MigA+ und MigA- zusammen) doppelt so hoch wie bei Frauen ohne Kopfschmerzen (OR: 2,05 (UKI 0,39; OKI 10,78)).

Die Studienlage zum allgemeinen Zusammenhang zwischen Migräne und WML weist zum Teil widersprüchliche Ergebnisse auf. Es gibt allerdings einige Evidenz dafür, dass Patienten, die an einer Migräne leiden, eine höhere Prävalenz von White Matter Lesions aufweisen. Dies zeigen Ergebnisse aus mehreren bevölkerungsbasierten und klinischen Studien. In der bevölkerungsbasierten CAMERA-Studie („Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis“) zeigte sich ein erhöhtes Risiko für DWML bei weiblichen Migränepatientinnen mit und ohne Aura im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Zusätzlich erhöhte sich dieses Risiko mit einer Zunahme der

Attackenfrequenz (Kruit et al., 2004). Diese Assoziation konnte in einer anderen populationsbasierten Studie ebenfalls bei Migränikern mit Aura, diesmal ohne signifikante Einflussnahme des Geschlechts, gezeigt werden (Kurth et al., 2011).

Demgegenüber stehen andere bevölkerungsbasierte Studien, in denen keine signifikanten Assoziationen zwischen Migräne und dem vermehrten Auftreten von WML nachweisbar waren (Gaist et al., 2016; Honningsvag et al., 2018; Monteith et al., 2014).

Eine 2013 durchgeführte Metaanalyse von 6 populationsbasierten und 13 klinischen Studien konnte wiederum ein erhöhtes Auftreten von WML bei Migränikern mit Aura nachweisen (OR 1.68; 95%CI 1.07-2.65; $p = 0.03$). Bei Migränikern ohne Aura zeigte sich dieser Zusammenhang allerdings nicht signifikant (OR 1.34; 95%CI 0.96-1.87; $p = 0.08$) (Bashir et al., 2013).

Die Untersuchung der zeitlichen Veränderung von White Matter Lesions bei Migränikern ist ebenfalls bereits Forschungsziel einiger Studien gewesen. 2009 konnten in einer Follow-Up Untersuchung der zuvor bereits erwähnten bevölkerungsbasierten CAMERA-Studie 203 der ursprünglich 295 Probanden der Migränegruppe und 83 der ursprünglich 140 Probanden der Kontrollgruppe erneut mittels MRT untersucht werden. Das Durchschnittsalter der Migränegruppe war zu diesem Zeitpunkt mit 57 Jahren leicht höher als das der Kontrollgruppe (57 vs. 55 Jahre; $p = 0.03$). Die Gruppen wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Hypertension, Diabetesstatus und Bildungsgrad gematcht. Ein Progress der White Matter Lesions war in dieser Studie definiert als eine Zunahme in Größe und/oder Zahl der Läsionen. Es zeigte sich in der weiblichen Studienpopulation ein signifikant höherer Anteil an Probandinnen mit einer Zunahme von DWML in der Migränegruppe (77 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe (60 %). Die zeitlichen Veränderungen der periventrikulär lokalisierten WML zeigten bei den Frauen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich beider Gruppen. In der männlichen Studienkohorte konnte dagegen keine signifikante Assoziation von Migräne mit der Progression im MRT erfassbarer Läsionen der weißen Substanz beobachtet werden (Palm-Meinders et al., 2012). Diese Ergebnisse werden durch die in dieser Arbeit erhobenen Daten unterstützt. Auch in unserer Kohorte, die mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren bei beiden Geschlechtern vergleichbar alt war, zeigte sich eine mögliche Assoziation von Migräne mit dem Progress von WML. Anhand unserer Ergebnisse lässt

sich ein solcher Zusammenhang ebenfalls nur in der weiblichen Studienpopulation nachweisen. In der männlichen Population zeigte sich kein Hinweis auf eine solche Assoziation. Zusätzlich wurde in der CAMERA Follow-Up Studie der Zusammenhang von Zahl oder Frequenz der berichteten Migräneattacken mit einem Progress der Läsionen untersucht. Hier konnte jedoch keine Assoziation festgestellt werden.

Im Rahmen einer anderen Studie mit Probanden der bevölkerungsbasierten ARIC-Studie ergaben sich gegensätzliche Ergebnisse bezüglich Migräne und der zeitlichen Veränderung von WML. Es konnte bei 1028 der initial 10.924 Probanden der ARIC-Studie zweimalig eine MRT Untersuchung durchgeführt werden. Die erste MRT Untersuchung war hier im Zuge der 2. Follow-Up Untersuchung der ARIC Studie zwischen 1993 und 1995 zusammen mit der Durchführung eines standardisierten Kopfschmerzfragebogens erfolgt. In Abständen von 8 bis 15 Jahren erfolgte dann jeweils die zweite MRT Untersuchung, was im Vergleich zu unserer Studie mit Abständen von 3-4 Jahren zwischen den MRT Aufnahmen ein deutlich längeres Zeitintervall darstellt. Das Durchschnittsalter dieser Kohorte betrug zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung 60 Jahre. Die quantitative Erfassung der WML erfolgte mittels einer semiautomatisierten Volumenanalysesoftware und zusätzlich anhand eines visuellen Rating Scores, der im Unterschied zu der bei uns angewandten modifizierten Fazekas Skala eine kleinschrittigere Graduierung mit Werten von 0 bis 9 umfasste. Die gepoolten Ergebnisse zeigten eine Assoziation von Migräne mit dem Volumen der WML, wobei Probanden mit Migräne durchschnittlich 2,65 cm³ mehr WML in der Bildgebung aufwiesen als Probanden ohne Kopfschmerzen. Auch zeigten Probanden mit Migräne ohne Aura eine 87 % höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines WMH Scores > 3. In dieser Studie konnte keine signifikante Assoziation von Migräne mit einer zeitlichen Progression der Läsionen festgestellt werden. Jedoch zeigten hier, wie auch in den von uns vorgelegten Analysen, die berechneten Effektschätzer eine positive Ausprägung und somit kann trotz der fehlenden Signifikanz die Möglichkeit eines Einflusses des Migränestatus auf den Progress von WML nicht ausgeschlossen werden. Migräniker zeigten 1,58 cm³ mehr Progress der WML als Probanden ohne Migräne 95 %-KI: -0,37, 3,53 (Hamedani et al., 2013). Die Autoren beider Studien entwickelten aufgrund ihrer Ergebnisse die Hypothese, dass der Zusammenhang zwischen Migräne und WML, bzw. deren Zunahme, eher auf Veränderungen im jüngeren Lebensalter zurückzuführen sein

könnten. Diese bereits früh stattfindenden Veränderungen seien in höherem Lebensalter durch die Häufung anderer v.a. kardiovaskulärer Risikofaktoren und möglicher bislang vielleicht unbekannter Einflüsse nur schwer nachweisbar (Hamedani et al., 2013; Palm-Meinders et al., 2012). Da sich unser Kollektiv ebenfalls eher aus älteren Probanden zusammensetzt, könnten unsere Ergebnisse dadurch ebenfalls verfälscht sein.

Abgesehen von diesen größeren Kohortenstudien gibt es noch einige klinische Studien mit geringerer Fallzahl, die dieses Thema aufgreifen: In einer prospektiven, longitudinalen Studie wurden 41 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 41,8 Jahren und der klinischen Diagnose einer Migräne mit Aura gemäß ICHD-Kriterien über eine mittlere Dauer von 33,2 Monaten nachverfolgt. Zusätzlich zu MRT Untersuchungen zu Beginn der Studie und im Rahmen des Follow-Up Termins wurden alle Patienten neurologisch untersucht, erhielten Fragebögen basierend auf den Kriterien der International Headache Society, eine Einstufung bezüglich Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Erkrankungen und ein Thrombophilie-Screening. Die Auswertung der MRT Aufnahmen ergab ein Vorliegen von WML bei 26 (63,4 %) Patienten zur Baseline-Untersuchung. Im Follow-Up zeigten 8 weitere Patienten (19,5 %) neue WML, wobei bei zwei Patienten in der Basisuntersuchung noch keine Läsionen nachweisbar waren. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen klinischer Aura-Länge und Anzahl neu aufgetretener Läsionen, sowie Anzahl der Migräne-Attacken mit Aura und Zahl neuer WML beobachtet werden. Die Autoren schlossen daraus, unter Berücksichtigung der geringen Probandenzahl, zumindest einen möglichen Progress der WML unter Einflussnahme der Aura-Eigenschaften (Dinia et al., 2013).

In einer anderen longitudinalen Studie vom Neurologischen Institut der Universität von Pécs in Ungarn wurden insgesamt 17 Migräne-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 47 Jahren eingeschlossen, bei denen zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung im Jahre 2009 WML festgestellt worden waren. 10 Patienten erfüllten die ICHD-Kriterien einer Migräne ohne Aura, und 7 Patienten die Kriterien einer Migräne mit Aura. Im Jahre 2012, also 3 Jahre nach der Basisuntersuchung, führte man bei diesen Patienten eine erneute MRT Untersuchung durch. Hier konnte insgesamt ein Progress der WML gezeigt werden, die in Zahl (Median: 21 vs. 25, $p < 0,001$) und Volumen (Median: 0,896 vs. 1,140 ml, $p < 0,001$) im Vergleich zur Erstuntersuchung gesteigert waren. Interessanterweise zeigten sich, obwohl insgesamt eine Zunahme an Zahl und Volumen der Läsionen beschrieben

wurde, insgesamt 91 Läsionen (23,3 %) zum Zeitpunkt der Follow Up Untersuchung mit einem kleineren Volumen als bei der ersten Untersuchung und alle Probanden wiesen mindestens eine Läsion auf, die im Vergleich zur Basisuntersuchung verkleinert war. Die Wahrscheinlichkeit einer Remission der Läsionen war bei kleinen WML und Patienten mit niedriger Attackenfrequenz höher als bei Patienten mit großen WML und hoher Attackenfrequenz (Erdelyi-Botor et al., 2015). Die Ergebnisse dieser beiden Studien sollten allerdings vor dem Hintergrund der geringen Fallzahlen, des klinischen Settings und der fehlenden Kontrollgruppen durchaus kritisch hinterfragt werden.

Ein kurzer Case-Report aus dem Jahre 2010, der 2 MRT Aufnahmen eines Patienten mit chronischer Migräne zeigt, untermauert die hier zugrundeliegende Hypothese, dass WML nicht nur im Laufe der Zeit zunehmen oder gleichbleiben, wie in den meisten größeren Studien berichtet wurde, sondern ebenfalls in Größe und/oder Intensität abnehmen können. Die dort gezeigten MRT Aufnahmen, die im Abstand von 5 Monaten aufgenommen wurden, zeigen zwei rechtshemisphärisch gelegene DWML, die in der Nachuntersuchung nicht länger nachweisbar sind. Der Patient erhielt im Zeitraum zwischen den Aufnahmen keine spezifische Migräne Akuttherapie, Anfallsprophylaxe oder Thrombozytenaggregationshemmung (Rozen, 2010). Auch in unserem Kollektiv konnten wir nachweisen, dass es neben der in den meisten Studien bisher beschriebenen Zunahme der White Matter Lesion Läsionslast über die Zeit auch durchaus Probanden gibt, bei denen sich die zu V1 vorhandenen WML im Vergleich zu V2 zurückbilden. Gerade bei den von uns erhobenen topographisch geordneten Fazekas Score Daten zeigen sich sowohl in der weiblichen Studienpopulation als auch bei den männlichen Probanden in den meisten Regionen prozentual mehr Fälle, deren Fazekas Score Wert von V1 nach V2 eine Verbesserung zeigt (siehe *Tabelle 5, Seite 50*).

Wardlaw et al. lieferten hierfür einen möglichen Erklärungsansatz. Der Rückgang von WML könne damit zusammenhängen, dass Signalveränderungen in FLAIR oder T2-gewichteten MRT Sequenzen zu einem Großteil von Flüssigkeitsverschiebungen abhängig seien und nicht nur als Ausdruck permanenter Myelin- oder Axonschädigung zu verstehen seien (Wardlaw et al., 2015). Somit könnte es sich bei Teilen der zu V1 erfassten Läsionen nur um temporäre Veränderungen handeln, die nach einiger Zeit durch Resorptionsvorgänge und erneute Flüssigkeitsverlagerungen nicht mehr zur Darstellung kommen.

2 Stärken und Schwächen

Die vorgelegten Ergebnisse in dieser Dissertationsschrift werden durch eine Reihe von Stärken und Limitationen beeinflusst, die vor allem die Aspekte der Zusammensetzung des Studienkollektivs, Durchführung der Studie und Datenerhebung betreffen.

Eine Stärke besteht in der Möglichkeit auf die Daten der bevölkerungsbasierten, epidemiologischen HNR Studie und MGS zugreifen zu können, die aufgrund ihrer mehrfachen Zertifizierung anhand internationaler Kriterien einem hohen Qualitätsstandard entsprechen. Der Einschluss der Probanden in die HNR Studie erfolgte anhand von Zufallsstichproben, was einen von vorherein bestehenden Selection Bias sehr unwahrscheinlich macht. Dennoch handelt es sich aufgrund der geographischen Lage der eingeschlossenen Städte um Menschen der in der Ruhrregion vorherrschenden Ethnie und Abstammungsgruppe, was die Übertragbarkeit auf andere Bevölkerungsgruppen erschwert. Die Kopfschmerzfragebögen wurden nur einmalig zur Zweituntersuchung der HNR Studie und Erstuntersuchung der MGS durchgeführt. Es wurde erhoben, ob diverse Migränesymptome jemals im Leben auftraten (siehe Fragebogen im Anhang). Dies fällt zeitlich vor die Durchführung der MRT Untersuchung zu Visit 1. Es wird in dieser Studie also davon ausgegangen, dass eine Migräneerkrankung eine Lebenszeiterkrankung darstellt. Eine mögliche Genesung wird dementsprechend außer Acht gelassen. Zum Zeitpunkt der Visit 2 MRT Untersuchung erfolgte also keine erneute Kopfschmerzerhebung, wodurch etwa neu aufgetretene Kopfschmerzerkrankungen bei Probanden der Kategorie Nie KS nicht ausgeschlossen werden können. Eine Erstdiagnose der Migräneerkrankung erfolgt jedoch nur in seltenen Fällen in höherem Lebensalter (Wijeratne et al., 2019). Zudem sind etwaige Fehldiagnosen trotz der Orientierung der Kopfschmerzfragebögen an den Kriterien der International Headache Society nicht auszuschließen.

Des Weiteren wurden in diese Studie nur Probanden der 1000BRAINS Studie eingeschlossen, die in der körperlichen Verfassung waren, zweimalig im Abstand von mehreren Jahren eine MRT Untersuchung durchzuführen, was vor allem zum Ausschluss schwer erkrankter und mobilitätseingeschränkter Patienten führte. Aufgrund des unvollständigen Verständnisses der zugrundeliegenden Pathomechanismen der Migräne

und der Entstehung von White Matter Lesions ist trotz der durchgeführten Adjustierungssets nicht auszuschließen, dass ein Einfluss weiterer Confoundervariablen besteht, die nicht in dieser Studie berücksichtigt wurden. Außerdem wurde in unseren Berechnungen nur das Volumen, sowie die Größe und Lage der Läsionen berücksichtigt, genaue Veränderungen der Intensität der vorliegenden Läsionen über die Zeit wurden somit nicht erfasst. Ein weiterer Aspekt, der in unserer Studie nicht näher untersucht worden ist, ist der Zusammenhang von Schwere und Häufigkeit der berichteten Migräneattacken mit einem möglicherweise rascheren Progress der WML über die Zeit.

Zuletzt ist anzumerken, dass die Fazekas Klassifikation in der Literatur häufig nur für kleinere Kollektive angewandt wurde. In einigen Studien erfolgte bei Follow Up Vergleichen häufig eine direkte Gegenüberstellung der zweizeitigen MRT Aufnahmen. Um eine größtmögliche Verblindung der insgesamt 5 unabhängigen Rater zu erreichen, erfolgte in unserer Studie kein direkter Vergleich, was jedoch gerade bei der Detektion von kleineren Veränderungen eine höhere Genauigkeit in der Anwendung der Fazekas Skala bedingen könnte. Zwar wurden die Fazekas Klassifizierungen in unserer Studie nicht wie in anderen Publikationen von Neuroradiologen durchgeführt, jedoch erfolgte die Interpretation durch Medizinstudenten in höheren Semestern, welche zuvor von erfahrenen Neuroanatomen geschult worden sind. Im Falle von differenten Erstwertungen einigte man sich im Rahmen eines Konsensusmeetings.

3 Klinische Implikationen

Zusammenfassend liefern unsere Ergebnisse einen weiteren Hinweis darauf, dass eine Assoziation zwischen Migräne mit und ohne Aura und dem Progress von White Matter Lesions bei Frauen nicht ausgeschlossen werden kann.

Welche zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismen diesen Zusammenhang bedingen könnten und warum dieser Zusammenhang in der männlichen Migränepopulation nicht vorzuliegen scheint, sollte in weiterführenden Studien untersucht werden. Sowohl die Genese der Migräneerkrankung als auch die Pathophysiologie der Entstehung von White Matter Lesions sind bis heute nicht zur Gänze erklärbar. Um trotz der Fülle an teils widersprüchlichen Daten einen klaren Konsens bezüglich der Assoziation von Migräneerkrankungen und White Matter Lesions finden zu können, wird es notwendig sein, weitere randomisierte-kontrollierte Studien mit größeren Kollektiven und einer noch längeren Nachverfolgungszeit durchzuführen. Hier könnte vor allem die Frage nach bisher unbekanntem Einflussfaktoren in der Jugend bzw. jungen Erwachsenenzeit von großem Interesse sein.

Vor dem Hintergrund der bis dato vorliegenden Literatur und der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse sollte bis dahin angestrebt werden das Bewusstsein von Patienten und behandelnden Ärzten für diese Thematik zu sensibilisieren. Insbesondere weibliche Patientinnen mit Migräne mit Aura scheinen nicht nur durch die Erkrankung selbst, sondern auch durch eine Vielzahl potenzieller Risikoerhöhungen für andere, teils schwerwiegende, Erkrankungen gefährdet zu sein. Auch White Matter Lesions scheinen sich in diese Liste einzureihen. Es sollte deshalb in Zukunft vor allem bei diesem Patientenkollektiv erwogen werden, WML bei der Erfassung von Risikoprofilen und der darauffolgenden Entscheidung für angemessene Präventionsmaßnahmen miteinzubeziehen.

Zusammenfassung

Fragestellung: Gibt es einen Zusammenhang zwischen Migräne mit Aura (MigA+) und Migräne ohne Aura (MigA-) und dem Progress von White Matter Lesions (WML)?

Methoden: Daten von 393 Probanden (45 % Frauen, mittleres Alter: $60,8 \pm 11,7$ Jahre) der populationsbasierten Heinz Nixdorf Recall Studie, der dazugehörigen Heinz Nixdorf Mehrgenerationenstudie, sowie der 1000BRAINS Studie mit bekanntem Migränestatus (MigA+, MigA-, andere Kopfschmerzen (KS) und Nie KS) und mit vollständigen quantitativen (Volumen in mm^3) und qualitativen (Fazekas Score) WML-Daten zur Basis- (V1, 2011-2016) und Follow-Up Untersuchung (V2, 3-4 Jahre später) wurden analysiert. Es erfolgte eine deskriptive Analyse. Mittels linearer Regression wurde geschlechtsspezifisch die Assoziation zwischen Migränestatus und WML Volumendifferenz V2-V1 bzw. relativer Volumenänderung der WML im Vergleich zu V1 untersucht. Adjustiert wurde mittels der möglichen Confounder Alter, Rauchstatus, Body-Mass-Index, Sport, Bildungsjahre, Systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus und Gesamt-Cholesterin. Mittels logistischer Regression wurde die Assoziation zwischen Migränestatus und Fazekas Score Veränderung (Besser/gleich = 0 vs. schlechter = 1) untersucht. Es wurden jeweils Regressionskoeffizienten (B) und Odds Ratios (OR) mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) berechnet.

Ergebnisse: 9,7 % der Teilnehmer hatten MigA+, 27,7 % MigA-, 39,4 % andere KS und 23,2 % Nie KS. Im voll adjustierten Modell nahm das Volumen der WML bei Frauen mit MigA+ im Mittel um 683 [95%-KI: -336; 1701] mm^3 im Vergleich zu Frauen ohne KS von V1 nach V2 zu. Bei Frauen mit MigA- war dieser Effekt geringer ausgeprägt (B: 37,5 [95%-KI: -801; 876]). Der Migränestatus hatte keinen Einfluss auf die relative Volumenänderung. Jedoch war die Chance einer Zunahme des Fazekas Scores bei Frauen mit Migräne (mit und ohne Aura) doppelt so hoch wie bei Frauen ohne Kopfschmerzen (voll adjustiert: OR: 2,05 [95%-KI: 0,39; 10,78]). Bei Männern mit Migräne zeigten die Analysen keinen Zusammenhang zwischen Migränestatus und Zunahme der WML.

Schlussfolgerung: Es besteht die Tendenz, dass die WML-Progression bei Frauen mit MigA+ ausgeprägter ist als bei Frauen ohne KS; auch bei Frauen mit MigA- liegen Hinweise dafür vor. Bei Männern mit MigA+/A- konnte dies nicht gezeigt werden.

Summary

Research question: Is there an association between migraine with (MigA+) and without (MigA-) aura and the progression of white matter lesions (WML)?

Methods: Data from 393 participants (45 % women, mean age 60.8 ± 11.7 years) from the population-based Heinz Nixdorf Recall study, the associated Heinz Nixdorf Multigenerational study, and the 1000BRAINS study with known migraine status (MigA+, MigA-, other headache (otherHA), and never headache (neverHA)) and with complete quantitative (volume in mm^3) and qualitative (Fazekas score) WML data at baseline (V1, 2011-2016) and follow-up (V2, 3-4 years later) were analyzed. Descriptive analysis was performed. Linear regression stratified by sex was used to examine the association between migraine status and WML volume difference $V2 - V1$ or relative volume change of WML compared with V1. Adjustments were made using the possible confounders age, smoking status, body mass index, exercise, years of education, systolic blood pressure, diabetes mellitus, and total cholesterol. Logistic regression was performed to examine the association between migraine status and Fazekas score change (better/equal = 0 vs. worse = 1). Regression coefficients (B) and odds ratios (OR) with associated 95% confidence intervals (95%CI) were calculated, respectively.

Results: Overall, 9.7 % of participants had MigA+, 27.7 % MigA-, 39.4 % otherHA, and 23.2 % neverHA. In the fully adjusted model, WML volume increased by a mean of 683 [95%CI: -336; 1701] mm^3 from V1 to V2 in women with MigA+ compared with women without headache. In women with MigA-, this effect was rather small (B: 37.5 [95%CI: -801; 876] mm^3). Migraine status had no effect on relative volume change. However, the odds of an increase in Fazekas score were twice as high in women with migraine (with and without aura) compared to women without headache (fully adjusted: OR: 2.05 [95%CI: 0.39; 10.78]). In male migraineurs, analyses showed no association between migraine status and increase in WML.

Conclusion: There is a tendency for WML progression to be more pronounced in women with MigA+ than in women without headache; there is also evidence for this in women with MigA-. This has not been shown in male migraineurs.

Literaturverzeichnis

1. Abu-Arafeh, I., Razak, S., Sivaraman, B., and Graham, C. (2010). Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol* 52, 1088-1097.
2. Adelborg, K., Szépligeti, S.K., Holland-Bill, L., Ehrenstein, V., Horváth-Puhó, E., Henderson, V.W., and Sørensen, H.T. (2018). Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 360, k96.
3. Agostoni, E., and Aliprandi, A. (2006). The complications of migraine with aura. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 27 Suppl 2, S91-95.
4. Al-Hassany, L., Haas, J., Piccininni, M., Kurth, T., Maassen Van Den Brink, A., and Rohmann, J.L. (2020). Giving Researchers a Headache - Sex and Gender Differences in Migraine. *Front Neurol* 11, 549038.
5. Baezner, H., Blahak, C., Poggesi, A., Pantoni, L., Inzitari, D., Chabriat, H., Erkinjuntti, T., Fazekas, F., Ferro, J.M., Langhorne, P., O'Brien, J., Scheltens, P., Visser, M.C., Wahlund, L.O., Waldemar, G., Wallin, A., Hennerici, M.G. (2008). Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 70, 935-942.
6. Barop, H., Berwanger, C., Bingel, U., Bonfert, M., Diener, H.C., Ebinger, F., Ettlin, D., Fischer, L., Förderreuther, S., Fritsche, G., Gaul, Ch., Heinen, F., Henning, M., Holle-Lee, D., Kastrup, O., Keidel, M., Kraus, U., Kraya, T., Kropp, P., Landgraf, M., Liesering-Latta, E., Lüking, M., Malzacher, V., Marziniak, M., Meßlinger, K., Meyer, B., Müller, O., Neeb, L., Niederberger, U., Resch, S., Schäfer, B., Straube, A., Sturzenegger, M., Stute, P., Teepker, M., Totzeck, A., Weber, R. (2016). Kopfschmerzen. In *Pathophysiologie – Klinik – Diagnostik – Therapie*, C. Gaul, and H.C. Diener, eds. (Stuttgart: Georg Thieme Verlag).
7. Bashir, A., Lipton, R.B., Ashina, S., and Ashina, M. (2013). Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 81, 1260-1268.
8. Belcastro, V., Striano, P., Kasteleijn-Nolst Trenité, D.G., Villa, M.P., and Parisi, P. (2011). Migraine, hemiplegic migraine, post-ictal headache and "ictal epileptic headache": a proposal for terminology and classification revision. *The journal of headache and pain* 12, 289-294.
9. Buse, D.C., Manack, A., Serrano, D., Turkel, C., and Lipton, R.B. (2010). Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81, 428-432.
10. Caponnetto, V., Deodato, M., Robotti, M., Koutsokera, M., Pozzilli, V., Galati, C., Nocera, G., De Matteis, E., De Vanna, G., Fellini, E., Halili, G., Martinelli, D., Nalli, G., Serratore, S., Tramacere, I., Martelletti, P., Raggi, A. (2021). Comorbidities of primary headache disorders: a literature review with meta-analysis. *The journal of headache and pain* 22, 71.

11. Caspers, S., Moebus, S., Lux, S., Pundt, N., Schutz, H., Muhleisen, T.W., Gras, V., Eickhoff, S.B., Romanzetti, S., Stocker, T., Stirnberg, R., Kirlangic, M. E., Minnerop, M., Pieperhoff, P., Modder, U., Das, S., Evans, A. C., Jockel, K. H., Erbel, R., Cichon, S., Nothen, M. M., Sturma, D., Bauer, A., Jon Shah, N., Zilles, K., Amunts, K. (2014). Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort-rationale and design of 1000BRAINS. *Frontiers in aging neuroscience* 6, 149.
12. Chakravarty, A., Mukherjee, A., and Roy, D. (2008). Migraine pain location in adult patients from eastern India. *Ann Indian Acad Neurol* 11, 98-102.
13. de Groot, J.C., de Leeuw, F.E., Oudkerk, M., van Gijn, J., Hofman, A., Jolles, J., and Breteler, M.M. (2000). Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Annals of neurology* 47, 145-151.
14. de Leeuw, F.E., de Groot, J.C., Achten, E., Oudkerk, M., Ramos, L.M., Heijboer, R., Hofman, A., Jolles, J., van Gijn, J., and Breteler, M.M. (2001). Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70, 9-14.
15. Debette, S., and Markus, H.S. (2010). The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 341, c3666.
16. Diener, H.-C., Förderreuther, S., Gaul, C., Giese, F., Hamann, T., Holle-Lee, D., Jürgens, T.P., Kamm, K., Kraya, T., Lampl, C., May, A., Reuter, U., Scheffler, A., Tfelt-Hansen, P. (2020). Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne.
17. Diener, H.-C., Gaul, C., Kropp, P. (2018). Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
18. Diener, H.C., Kuper, M., and Kurth, T. (2008). Migraine-associated risks and comorbidity. *J Neurol* 255, 1290-1301.
19. Dinia, L., Bonzano, L., Albano, B., Finocchi, C., Del Sette, M., Saitta, L., Castellan, L., Gandolfo, C., and Roccatagliata, L. (2013). White matter lesions progression in migraine with aura: a clinical and MRI longitudinal study. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 23, 47-52.
20. Dodick, D.W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache* 58 Suppl 1, 4-16.
21. Erbel, R., Eisele, L., Moebus, S., Dragano, N., Möhlenkamp, S., Bauer, M., Kältsch, H., and Jöckel, K.H. (2012a). [The Heinz Nixdorf Recall study]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55, 809-815.

22. Erbel, R., Lehmann, N., Möhlenkamp, S., Churzidse, S., Bauer, M., Kälsch, H., Schmermund, A., Moebus, S., Stang, A., Roggenbuck, U., Bröcker-Preuss, M., Dragano, N., Weimar, C., Siegrist, J., Jöckel, K. H. (2012b). Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Hypertension* 59, 44-53.
23. Erdelyi-Botor, S., Aradi, M., Kamson, D.O., Kovacs, N., Perlaki, G., Orsi, G., Nagy, S.A., Schwarcz, A., Doczi, T., Komoly, S., Deli, G., Trauninger, A., Pfund, Z. (2015). Changes of migraine-related white matter hyperintensities after 3 years: a longitudinal MRI study. *Headache* 55, 55-70.
24. Fazekas, F., Chawluk, J.B., Alavi, A., Hurtig, H.I., and Zimmerman, R.A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR American journal of roentgenology* 149, 351-356.
25. Fazekas, F., and Wardlaw, J.M. (2013). The origin of white matter lesions: a further piece to the puzzle. *Stroke* 44, 951-952.
26. Gaist, D., Garde, E., Blaabjerg, M., Nielsen, H.H., Krøigård, T., Østergaard, K., Møller, H.S., Hjelmberg, J., Madsen, C.G., Iversen, P., Kyvik, K. O., Siebner, H. R., Ashina, M. (2016). Migraine with aura and risk of silent brain infarcts and white matter hyperintensities: an MRI study. *Brain* 139, 2015-2023.
27. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390, 1211-1259.
28. GBD 2016 Headache Collaborators (2018). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 17, 954-976.
29. Georgakis, M.K., Duering, M., Wardlaw, J.M., and Dichgans, M. (2019). WMH and long-term outcomes in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 92, e1298-e1308.
30. Giffin, N.J., Ruggiero, L., Lipton, R.B., Silberstein, S.D., Tvedskov, J.F., Olesen, J., Altman, J., Goadsby, P.J., and Macrae, A. (2003). Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 60, 935-940.
31. Goadsby, P.J., and Holland, P.R. (2019). An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurol Clin* 37, 651-671.
32. Goadsby, P.J., Holland, P.R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., and Akerman, S. (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 97, 553-622.
33. Griffanti, L., Zamboni, G., Khan, A., Li, L., Bonifacio, G., Sundaresan, V., Schulz, U.G., Kuker, W., Battaglini, M., Rothwell, P.M., Jenkinson, M. (2016). BIANCA (Brain Intensity AbNormality Classification Algorithm): A new tool for automated segmentation of white matter hyperintensities. *NeuroImage* 141, 191-205.
34. Hachinski, V.C., Potter, P., and Merskey, H. (1987). Leuko-araiosis. *Arch Neurol* 44, 21-23.

35. Hadjikhani, N., Sanchez Del Rio, M., Wu, O., Schwartz, D., Bakker, D., Fischl, B., Kwong, K.K., Cutrer, F.M., Rosen, B.R., Tootell, R.B., Sorensen, A.G., Moskowitz, M.A. (2001). Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 4687-4692.
36. Hamedani, A.G., Rose, K.M., Peterlin, B.L., Mosley, T.H., Coker, L.H., Jack, C.R., Knopman, D.S., Alonso, A., and Gottesman, R.F. (2013). Migraine and white matter hyperintensities: the ARIC MRI study. *Neurology* 81, 1308-1313.
37. Hansen, J.M., Goadsby, P.J., and Charles, A.C. (2016). Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia : an international journal of headache* 36, 216-224.
38. Hoffmann, J., and Reuber, A. (2013). Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? *Curr Pain Headache Rep* 17, 370.
39. Honningsvag, L.M., Haberg, A.K., Hagen, K., Kvistad, K.A., Stovner, L.J., and Linde, M. (2018). White matter hyperintensities and headache: A population-based imaging study (HUNT MRI). *Cephalalgia : an international journal of headache*, 333102418764891.
40. Hu, H.Y., Ou, Y.N., Shen, X.N., Qu, Y., Ma, Y.H., Wang, Z.T., Dong, Q., Tan, L., and Yu, J.T. (2021). White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies. *Neurosci Biobehav Rev* 120, 16-27.
41. Huo, L., Chen, P., Wang, Z., Li, X., Zhou, J., Wang, C., Xing, D., and Wang, S. (2021). Impact of leukoaraiosis severity on the association of outcomes of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: a systematic review and a meta-analysis. *J Neurol* 268, 4108-4116.
42. IHS, H.C.C.o.t.I.H.S. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia : an international journal of headache* 38, 1-211.
43. Jöckel, K.H., Lehmann, N., Jaeger, B.R., Moebus, S., Möhlenkamp, S., Schermund, A., Dragano, N., Stang, A., Grönemeyer, D., Seibel, R., Mann, K., Volbracht, L., Siegrist, J., Erbel, R. (2009). Smoking cessation and subclinical atherosclerosis--results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis* 203, 221-227.
44. Kowall, B., Lehnich, A.T., Schramm, S., Schmidt, B., Erbel, R., Jöckel, K.H., and Stang, A. (2021). Family aggregation of sleep characteristics: Results of the Heinz Nixdorf Recall and the Multi-Generation Study. *PLoS One* 16, e0252828.
45. Kruit, M.C., van Buchem, M.A., Hofman, P.A., Bakkers, J.T., Terwindt, G.M., Ferrari, M.D., and Launer, L.J. (2004). Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *Jama* 291, 427-434.

46. Kruit, M.C., van Buchem, M.A., Launer, L.J., Terwindt, G.M., and Ferrari, M.D. (2010). Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 30, 129-136.
47. Kurth, T., Mohamed, S., Maillard, P., Zhu, Y.C., Chabriat, H., Mazoyer, B., Bousser, M.G., Dufouil, C., and Tzourio, C. (2011). Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ (Clinical research ed)* 342, c7357.
48. Lai, Y., Jiang, C., Du, X., Sang, C., Guo, X., Bai, R., Tang, R., Dong, J., and Ma, C. (2020). Effect of intensive blood pressure control on the prevention of white matter hyperintensity: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 22, 1968-1973.
49. Lassen, L.H., Haderslev, P.A., Jacobsen, V.B., Iversen, H.K., Sperling, B., and Olesen, J. (2002). CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 22, 54-61.
50. Launer, L.J., Berger, K., Breteler, M.M., Dufouil, C., Fuhrer, R., Giampaoli, S., Nilsson, L.G., Pajak, A., de Ridder, M., van Dijk, E.J., Sans, S., Schmidt, R., Hofman, A. (2006). Regional variability in the prevalence of cerebral white matter lesions: an MRI study in 9 European countries (CASCADE). *Neuroepidemiology* 26, 23-29.
51. Laurell, K., Arto, V., Bendtsen, L., Hagen, K., Kallela, M., Meyer, E.L., Putaala, J., Tronvik, E., Zwart, J.A., and Linde, M. (2011). Migrainous infarction: a Nordic multicenter study. *Eur J Neurol* 18, 1220-1226.
52. Lauritzen, M. (1994). Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 117 (Pt 1), 199-210.
53. Lauritzen, M., Dreier, J.P., Fabricius, M., Hartings, J.A., Graf, R., and Strong, A.J. (2011). Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 31, 17-35.
54. Leao, A.A. (1944). Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7, 359-390.
55. Linde, M., Gustavsson, A., Stovner, L.J., Steiner, T.J., Barré, J., Katsarava, Z., Lainez, J.M., Lampl, C., Lantéri-Minet, M., Rastenyte, D., Ruiz de la Torre, E., Tassorelli, C., André, C. (2012). The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol* 19, 703-711.
56. Lipton, R.B., Bigal, M.E., Diamond, M., Freitag, F., Reed, M.L., and Stewart, W.F. (2007). Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68, 343-349.
57. Longstreth, W.T., Jr., Manolio, T.A., Arnold, A., Burke, G.L., Bryan, N., Jungreis, C.A., Enright, P.L., O'Leary, D., and Fried, L. (1996). Clinical correlates

- of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. *The Cardiovascular Health Study. Stroke* 27, 1274-1282.
58. Mahmoud, A.N., Mentias, A., Elgendy, A.Y., Qazi, A., Barakat, A.F., Saad, M., Mohsen, A., Abuzaid, A., Mansoor, H., Mojadidi, M.K., Elgendy, I.Y. (2018). Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open* 8, e020498.
 59. Maniyar, F.H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C., and Goadsby, P.J. (2014). Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 137, 232-241.
 60. Moebus, S., Stang, A., Möhlenkamp, S., Dragano, N., Schmermund, A., Slomiany, U., Hoffmann, B., Bauer, M., Broecker-Preuss, M., Mann, K., Siegrist, J., Erbel, R., Jöckel, K.H. (2009). Association of impaired fasting glucose and coronary artery calcification as a marker of subclinical atherosclerosis in a population-based cohort--results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Diabetologia* 52, 81-89.
 61. Moisset, X., Pereira, B., Ciampi de Andrade, D., Fontaine, D., Lantéri-Minet, M., and Mawet, J. (2020). Neuromodulation techniques for acute and preventive migraine treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The journal of headache and pain* 21, 142.
 62. Mok, V.C., Lam, W.W., Fan, Y.H., Wong, A., Ng, P.W., Tsoi, T.H., Yeung, V., and Wong, K.S. (2009). Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion: Post hoc analysis of the ROCAS (Regression of Cerebral Artery Stenosis) study. *J Neurol* 256, 750-757.
 63. Monteith, T., Gardener, H., Rundek, T., Dong, C., Yoshita, M., Elkind, M.S., DeCarli, C., Sacco, R.L., and Wright, C.B. (2014). Migraine, white matter hyperintensities, and subclinical brain infarction in a diverse community: the northern Manhattan study. *Stroke* 45, 1830-1832.
 64. Mulder, E.J., Van Baal, C., Gaist, D., Kallela, M., Kaprio, J., Svensson, D.A., Nyholt, D.R., Martin, N.G., MacGregor, A.J., Cherkas, L.F., Boomsma, D.I., Palotie, A. (2003). Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res* 6, 422-431.
 65. Øie, L.R., Kurth, T., Gulati, S., and Dodick, D.W. (2020). Migraine and risk of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91, 593-604.
 66. Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H.U., and Jönsson, B. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 19, 155-162.
 67. Organisation, U.N.E.S.a.C. (2006). International Standard Classification of Education.
 68. Palm-Meinders, I.H., Koppen, H., Terwindt, G.M., Launer, L.J., Konishi, J., Moonen, J.M., Bakkers, J.T., Hofman, P.A., van Lew, B., Middelkoop, H.A., van Buchem, M.A., Ferrari, M.D., Kruit, M.C. (2012). Structural brain changes in migraine. *Jama* 308, 1889-1897.
 69. Pantoni, L. (2008). Leukoaraiosis: from an ancient term to an actual marker of poor prognosis. *Stroke* 39, 1401-1403.

70. Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology* 9, 689-701.
71. Pantoni, L., and Garcia, J.H. (1997). Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 28, 652-659.
72. Peroutka, S.J. (2014). What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Curr Pain Headache Rep* 18, 454.
73. Poggesi, A., Pantoni, L., Inzitari, D., Fazekas, F., Ferro, J., O'Brien, J., Hennerici, M., Scheltens, P., Erkinjuntti, T., Visser, M., Langhorne, P., Chabriat, H., Waldemar, G., Wallin, A., Wahlund, A. (2011). 2001-2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease? *Cerebrovasc Dis* 32, 577-588.
74. Porst, M., Wengler, A., Leddin, J., Neuhauser, H., Katsarava, Z., von der Lippe, E., Anton, A., Ziese, T., and Rommel, A. (2020). Migraine and tension-type headache in Germany. Prevalence and disease severity from the BURDEN 2020 Burden of Disease Study. *J Health Monit* 5, 2-24.
75. Radtke, A., and Neuhauser, H. (2009). Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache* 49, 79-89.
76. Rasmussen, B.K., and Olesen, J. (1992). Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 12, 221-228; discussion 186.
77. Rorden, C., and Brett, M. (2000). Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol* 12, 191-200.
78. Rozen, T.D. (2010). Images from headache: white matter lesions of migraine are not static. *Headache* 50, 305-306.
79. Russell, M.B., and Olesen, J. (1995). Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ (Clinical research ed)* 311, 541-544.
80. Schmermund, A., Mohlenkamp, S., Stang, A., Gronemeyer, D., Seibel, R., Hirche, H., Mann, K., Siffert, W., Lauterbach, K., Siegrist, J., Jockel, K.H., Erbel, R. (2002). Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle. *Am Heart J* 144, 212-218.
81. Schramm, S., Tenhagen, I., Schmidt, B., Holle-Lee, D., Naegel, S., Katsarava, Z., Jöckel, K.H., and Moebus, S. (2021). Prevalence and risk factors of migraine and non-migraine headache in older people - results of the Heinz Nixdorf Recall study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 41, 649-664.
82. Schürks, M., Rist, P.M., Bigal, M.E., Buring, J.E., Lipton, R.B., and Kurth, T. (2009). Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 339, b3914.

83. Stang, A., Moebus, S., Dragano, N., Beck, E.M., Möhlenkamp, S., Schmermund, A., Siegrist, J., Erbel, R., and Jöckel, K.H. (2005). Baseline recruitment and analyses of nonresponse of the Heinz Nixdorf Recall Study: identifiability of phone numbers as the major determinant of response. *Eur J Epidemiol* *20*, 489-496.
84. Stang, A., Moebus, S., Möhlenkamp, S., Dragano, N., Schmermund, A., Beck, E.M., Siegrist, J., Erbel, R., and Jöckel, K.H. (2006). Algorithms for converting random-zero to automated oscillometric blood pressure values, and vice versa. *Am J Epidemiol* *164*, 85-94.
85. Steiner, T.J., Stovner, L.J., Katsarava, Z., Lainez, J.M., Lampl, C., Lantéri-Minet, M., Rastenyte, D., Ruiz de la Torre, E., Tassorelli, C., Barré, J., Andrée, C. (2014). The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *The journal of headache and pain* *15*, 31.
86. Stewart, W.F., Wood, C., Reed, M.L., Roy, J., and Lipton, R.B. (2008). Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia : an international journal of headache* *28*, 1170-1178.
87. Stovner, L.J., Zwart, J.A., Hagen, K., Terwindt, G.M., and Pascual, J. (2006). Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol* *13*, 333-345.
88. Teodorczuk, A., O'Brien, J.T., Firbank, M.J., Pantoni, L., Poggesi, A., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Wahlund, L.O., Gouw, A., Waldemar, G., Schmidt, R., Ferro, J. M., Chabriat, H., Bänzner, H., Inzitari, D. (2007). White matter changes and late-life depressive symptoms: longitudinal study. *Br J Psychiatry* *191*, 212-217.
89. Tolner, E.A., Houben, T., Terwindt, G.M., de Vries, B., Ferrari, M.D., and van den Maagdenberg, A. (2015). From migraine genes to mechanisms. *Pain* *156 Suppl 1*, S64-s74.
90. Viana, M., Linde, M., Sances, G., Ghiotto, N., Guaschino, E., Allena, M., Terrazzino, S., Nappi, G., Goadsby, P.J., and Tassorelli, C. (2016). Migraine aura symptoms: Duration, succession and temporal relationship to headache. *Cephalalgia : an international journal of headache* *36*, 413-421.
91. Viana, M., Tronvik, E.A., Do, T.P., Zecca, C., and Hougaard, A. (2019). Clinical features of visual migraine aura: a systematic review. *The journal of headache and pain* *20*, 64.
92. Wang, M.L., Zhang, X.X., Yu, M.M., Li, W.B., and Li, Y.H. (2019). Prevalence of White Matter Hyperintensity in Young Clinical Patients. *AJR American journal of roentgenology* *213*, 667-671.
93. Wang, Z., Chen, Q., Chen, J., Yang, N., and Zheng, K. (2021). Risk factors of cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* *100*, e28229.

94. Wardlaw, J.M., Smith, E.E., Biessels, G.J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., Lindley, R.I., O'Brien, J.T., Barkhof, F., Benavente, O.R., Black, S. E., Brayne, C., Breteler, M., Chabriat, H., Decarli, C., de Leeuw, F. E., Doubal, F., Duering, M., Fox, N. C., Greenberg, S., Hachinski, V., Kilimann, I., Mok, V., Oostenbrugge, Rv, Pantoni, L., Speck, O., Stephan, B. C., Teipel, S., Viswanathan, A., Werring, D., Chen, C., Smith, C., van Buchem, M., Norrving, B., Gorelick, P. B., Dichgans, M. (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology* *12*, 822-838.
95. Wardlaw, J.M., Valdes Hernandez, M.C., and Munoz-Maniega, S. (2015). What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *Journal of the American Heart Association* *4*, 001140.
96. Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Jüptner, M., Kaube, H., Schayck, R.V., Coenen, H.H., and Diener, H.C. (1995). Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* *1*, 658-660.
97. Wharton, S.B., Simpson, J.E., Brayne, C., and Ince, P.G. (2015). Age-associated white matter lesions: the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Brain Pathol* *25*, 35-43.
98. Wijeratne, T., Tang, H.M., Crewther, D., and Crewther, S. (2019). Prevalence of Migraine in the Elderly: A Narrated Review. *Neuroepidemiology* *52*, 104-110.
99. Yoon, M.S., Katsarava, Z., Obermann, M., Fritsche, G., Oezuyurt, M., Kaesewinkel, K., Katsarova, A., Santowski, I., Diener, H., and Moebus, S. (2012). Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *The journal of headache and pain* *13*, 215-223.

Anhang

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Fazekas Klassifikation entsprechend Fazekas et al. 1987</i>	32
<i>Tabelle 2: Charakteristika der männlichen Studienpopulation – stratifiziert nach Migränestatus; N = 218 (55,5), N (%), MW ± SD, 25. P, Median (50. P), 75. P</i>	44
<i>Tabelle 3: Charakteristika der weiblichen Studienpopulation– stratifiziert nach Migränestatus; N = 175 (44,5), N (%), MW ± SD, 25. P, Median (50. P), 75. P</i>	45
<i>Tabelle 4: Fazekas Score der Männer; N = 218, N (%).....</i>	49
<i>Tabelle 5: Fazekas Score der Frauen, N = 175, N (%).....</i>	50
<i>Tabelle 6: Geschlechtergetrennte Assoziation zwischen Migränestatus und WML-Volumendifferenz Visit 2 – Visit 1, Ergebnisse der linearen Regression.....</i>	52
<i>Tabelle 7: Geschlechtergetrennte Assoziation zwischen Migränestatus und relativer Volumenänderung der WML im Vergleich zu Visit 1, Ergebnisse der linearen Regression</i>	54
<i>Tabelle 8: Geschlechtergetrennte Assoziation zwischen Kopfschmerzstatus (Migräniker zusammengefasst) und maximaler Fazekas Score Veränderung in der Population, Ergebnisse der binär logistischen Regression.....</i>	56

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Migränesubtypen, modifiziert nach der 3. Auflage der Internationalen Klassifikation für Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3)</i>	<i>9</i>
<i>Abbildung 2: Flowchart der Studienpopulation.....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 3: Transversalschnittbild einer läsionsfreien MRT Aufnahme in FLAIR Sequenz (Fluid attenuated inversion recovery) entsprechend eines Fazekas Scores von 0 modifiziert nach Fazekas et. al 1987.....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 4: Beispiele der Fazekas Score Ausprägungen (1-3) bei Vorliegen von Läsionen, aufgeteilt in periventrikuläre (PV) Läsionen und Läsionen der tiefen weißen Substanz (Deep white matter, DWM) analog zu Fazekas et al. 1987</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 5: Gegenüberstellung von Transversalschnitten des gleichen Studienprobanden zum Zeitpunkt Visit 1 (V1) und Visit 2 (V2)</i>	<i>47</i>

Abkürzungsverzeichnis

ABI – Ankle-Brachial-Index

ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities

ASS – Acetylsalicylsäure

BMI – Body-Mass-Index

BOLD – Blood-Oxygenation-Level-Dependent

CAMERA – Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis

CSD – Cortical Spreading Depression

CGRP – Calcitonin-Gen-Related Peptide

CSVD – Cerebral small vessel disease

COX-2 – Cyclooxygenase-2

D.M. – Diabetes mellitus

DWM – Deep white matter

DWML – Deep white matter lesions

FHM – Familiäre hemiplegische Migräne

FLAIR – Fluid-attenuated inversion recovery

HNR – Heinz Nixdorf Recall

ICHD-3 – International Classification of Headache Disorders – 3

IHS – International Headache Society

ISCED-97 – International Standard Classification of Education

LADIS – Leukoaraiosis and Disability

MigA+ – Migräne mit Aura

MigA– – Migräne ohne Aura

MGS – Mehrgenerationenstudie

MRT – Magnetresonanztomographie

MW – Mittelwert

NAWM – Normal appearing white matter

NSAR – Nicht-steroidale Antirheumatika

OR – Odds Ratio

PACAP – Pituitary adenylate cyclase-activating peptide

RECALL – Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle

SD – Standard deviation

STRIVE – Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging

T0 – Erstuntersuchung (Baseline-Untersuchung)

T1 – Zweituntersuchung (1. Follow-Up Untersuchung)

T2 – Drittuntersuchung (2. Follow-Up Untersuchung)

TAK – Trigemino-autonome Kopfschmerzerkrankungen

TTH – Tension-Type Headache

V1 – Visit 1

V2 – Visit 2

WML – White Matter Lesions

YLD – Years lived with disability

95%-KI – 95%-Konfidenzintervall

95%CI – 95% confidence intervals

Supplementäre Daten

Kopfschmerzfragen des computergestützten Interviews zur 2. Follow-Up Untersuchung der HNR Studie und zur Basisuntersuchung der MGS

480:

Hatten Sie jemals im Leben Kopfschmerzen?

- Nein
- Ja
- Weiß nicht
- Verweigert
-
-

481:

Hatten Sie jemals halbseitige bzw. überwiegend halbseitige
Kopfschmerzen?

- Nein
- Ja
- Weiß nicht
- Verweigert
-
-

482:

Waren Ihre Kopfschmerzen pulsierend bzw. pochend?

- Nein
- Ja
- Weiß nicht
- Verweigert
-
-

483:

Haben Sie diese Kopfschmerzen als stark bzw. sehr stark
empfunden?

- Nein
- Ja
- Weiß nicht
- Verweigert
-
-

484:

Verstärken sich diese Kopfschmerzen bei körperlichen Aktivitäten wie zum Beispiel beim Treppensteigen, Hüpfen, Pressen oder Niesen?

- Nein
 - Ja
 - Weiß nicht
 - Verweigert
-
-

485:

Wenn Sie diese Kopfschmerzen hatten, war Ihnen dann übel?

- Nein
 - Ja
 - Weiß nicht
 - Verweigert
-
-

486:

Wenn Sie diese Kopfschmerzen hatten, mussten Sie sich übergeben?

- Nein
 - Ja
 - Weiß nicht
 - Verweigert
-
-

487:

Wenn Sie diese Kopfschmerzen hatten, waren Sie dann lichtempfindlich?

- Nein
 - Ja
 - Weiß nicht
 - Verweigert
-
-

488:

Wenn Sie diese Kopfschmerzen hatten, waren Sie dann lärmempfindlich?

- Nein
 - Ja
 - Weiß nicht
 - Verweigert
-
-

489:

Wie lange dauerten Ihre unbehandelten und/oder erfolglos behandelten Kopfschmerzen üblicherweise an?

Tage: ____

Verweigert

Weiß nicht

Kein voller Tag

490:

Stunden: ____

Verweigert

Weiß nicht

491:

Hatten Sie jemals im Vorfeld dieser Kopfschmerzattacken, folgende Missempfindungen?

	Nein	Ja	Weiß nicht	Verweigert
Sehstörungen, z.B. Flimmern, Schlieren, Linien, Gesichtsfeldausfälle, sternförmige Zacken unmittelbar vor Kopfschmerzattacken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kribbeln oder Taubheit unmittelbar vor Kopfschmerzattacken (z.B. im Arm, in einer Gesichtshälfte, im Bein oder der gesamten Körperhälfte), was an einer Stelle beginnt und sich Schritt für Schritt ausbreitet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwäche in einem Arm oder Bein auf einer Seite (rechts oder links) unmittelbar vor Kopfschmerzattacken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sprachstörungen unmittelbar vor Kopfschmerzattacken - wie z.B. Sie sprechen undeutlich oder Sie wissen, was sie sagen wollen, finden aber keine Wörter oder können es nicht aussprechen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

495:

Haben Sie solche Kopfschmerzen immer noch gelegentlich?

Nein

Ja

Weiß nicht

Verweigert

496:

Bezogen auf die letzten 3 Monate an wie vielen Tagen pro Monat hatten Sie im Durchschnitt solche Kopfschmerzen?

- ___ Tage pro Monat
- Verweigert
- Weiß nicht

497:

Wie alt waren Sie als sich die Kopfschmerzen zurückbildeten?

- ___ Jahre
- Verweigert
- Weiß nicht

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich herzlich bei meiner Betreuerin und Doktormutter Priv.-Doz. Dr. med Sara Helena Schramm bedanken, die mir von der Ideenfindung bis zur Fertigstellung dieser Dissertationsschrift stets konstruktiv zur Seite gestanden hat, bei Fragen immer ein offenes Ohr hatte und ohne deren Hilfe dieses Projekt nicht möglich gewesen wäre.

Des Weiteren möchte ich mich bei Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel und Prof. Dr. Susanne Moebus, die mich zu Beginn als Doktormutter begleitet hat, sowie allen anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie für die tolle Arbeitsatmosphäre und Hilfestellung bedanken.

Ein weiterer Dank gilt Prof. Dr. Dr. Svenja Caspers und dem Team des Forschungszentrums Jülich, für die Schulung und Bereitstellung der Daten der 1000BRAINS Studie.

Außerdem gilt mein Dank allen Probanden und dem betreuenden Studienpersonal der Heinz Nixdorf Recall-, Heinz Nixdorf Mehrgenerationen- und 1000BRAINS Studie, die durch ihre Teilnahmebereitschaft und gewissenhafte Arbeit diese Auswertungen erst möglich gemacht haben.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch meiner Doktorandenkollegin Theresa Ginster aussprechen, mit der ich etliche Stunden vor MRT's verbracht habe – wie sagt man so schön "geteiltes Leid ist halbes Leid".

Ganz besonders möchte ich zudem meiner Partnerin danken, die immer liebevoll hinter mir gestanden und es so manches Mal geschafft hat mich zum Weitermachen zu motivieren.

Zum Schluss möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie bedanken, die trotz so mancher Rückschläge immer an mich geglaubt und mich durch ihre Liebe und Unterstützung von Beginn des Medizinstudiums an bis zu diesem Punkt gebracht hat.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.