

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

Direktor: Prof. Dr. P. Kropp

# **Kortikale Informationsverarbeitung und Lebensqualitätserfassung bei Migräne**

Ergebnisse einer Studie mit konventioneller medikamentöser  
Migräne-Prophylaxe

Inauguraldissertation

zur

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

vorgelegt von Ann-Kristin Leonhardt

geboren am 17.12.1996 in Plauen

Rostock, 2023

Jahr der Einreichung: 2023

Jahr der Verteidigung: 2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. Kropp, Peter, Medizinische Psychologie und Soziologie, Rostock
2. Gutachter: PD Dr. Jürgens, Tim, KMG Klinikum Güstrow, Neurologie
3. Gutachter: Prof. Dr. Lüdtker, Kerstin, Lehrstuhl für Physiotherapie Lübeck

## Inhaltsverzeichnis

|   |     |
|---|-----|
| Inhaltsverzeichnis.....   | I   |
| Tabellenverzeichnis.....  | IV  |
| Abbildungsverzeichnis.....  | VI  |
| Abkürzungsverzeichnis.....  | VII |
| 1. Einleitung .....   | 1   |
| 2. Theoretischer Hintergrund.....   | 3   |
| 2.1 Migräne- ein Überblick.....   | 3   |
| 2.1.1 Prävalenz und Einteilung der Migräne.....   | 3   |
| 2.1.2 Ablauf einer Migräne-Attacke .....  | 4   |
| 2.1.3 Episodische und chronische Form der Migräne.....  | 4   |
| 2.1.4 Migräne in Abgrenzung vom Spannungskopfschmerz und Kopfschmerz durch<br>Arzneimittelübergebrauch..... | 6   |
| 2.1.5 Pathophysiologie der Migräne .....  | 7   |
| 2.1.6 Psychosoziale Konsequenzen für die Betroffenen.....   | 8   |
| 2.2 Behandlung der Migräne .....  | 9   |
| 2.2.1 Akuttherapie .....  | 10  |
| 2.2.2 Migräneprophylaxe.....  | 10  |
| 2.2.3 Nicht-medikamentöse Prophylaxe der Migräne .....  | 13  |
| 2.3 Voraussetzungen für eine zufriedenstellende Migränetherapie.....  | 15  |
| 2.4 Messung der kortikalen Informationsverarbeitung bei Migräne: .....                                      | 16  |
| Die Contingent Negative Variation (CNV) .....   | 16  |
| 2.4.1 Beschreibung der Contingent Negative Variation .....  | 16  |
| 2.4.2 Die Contingent Negative Variation bei Migränebetroffenen .....  | 19  |
| 2.4.3 Beeinflussung der CNV durch medikamentöse Migräneprophylaktika .....                                  | 19  |
| 2.4.4 Beeinflussung der CNV durch nicht-medikamentöse Migräneprophylaktika .....                            | 20  |
| 2.4.5 Zusammenfassung zur CNV .....   | 21  |
| 3. Hypothesen.....  | 22  |
| 4. Methoden.....  | 24  |
| 4.1 Auswahl und Rekrutierung der Probanden .....  | 24  |
| 4.2 Stichprobenbeschreibung.....  | 25  |
| 4.2.1 Fallzahlschätzung .....   | 25  |
| 4.2.2 Zusammensetzung der finalen Stichprobe und Drop-Out.....  | 25  |
| 4.2.3 Überblick: Ablauf der CNV-Messungen .....   | 26  |
| 4.2.4 Einteilung in die Prophylaxe-Gruppen .....  | 27  |

---

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 4.3   | Präinterventionelle Phase.....   | 28 |
| 4.3.1 | Vorbereitung.....  | 28 |
| 4.3.2 | T1: Die erste CNV-Messung.....   | 29 |
| 4.4   | Intervention .....   | 31 |
| 4.5   | Postinterventionelle Phase .....   | 32 |
| 4.5.1 | T2: Die zweite CNV-Messung .....   | 32 |
| 4.6   | Messinstrumente zur Migränesymptomatik.....  | 33 |
| 4.6.1 | Auswertung des Headache Impact Test-6 (HIT-6).....   | 33 |
| 4.6.2 | Auswertung des Migräne-Fragebogen-1 .....  | 34 |
| 4.6.3 | Auswertung des Migräne-Fragebogen-2 .....  | 34 |
| 4.7   | CNV- Analyse.....  | 35 |
| 4.7.1 | Auswertung der EEG-Rohdaten .....  | 35 |
| 4.7.2 | Berechnung der CNV-Komponenten .....   | 36 |
| 4.8   | Klinische Endpunkte.....   | 37 |
| 4.9   | Statistische Auswertung .....  | 37 |
| 5.    | Ergebnisse .....   | 39 |
| 5.1   | Beschreibung der Prophylaxe-Gruppen zum Zeitpunkt T1 .....   | 39 |
| 5.1.1 | Ergebnisse zur Unterschiedshypothese 1 der Prophylaxe-Gruppen.....   | 39 |
| 5.1.2 | Ergebnisse zur Unterschiedshypothese 1a (CNV-Amplituden) und Gruppenvergleich mit Hilfe Einfaktorieller Varianzanalyse.....      | 39 |
| 5.1.3 | Ergebnisse zur Unterschiedshypothese 1b (klinische Parameter) und Gruppenvergleich mit Hilfe Einfaktorieller Varianzanalyse..... | 42 |
| 5.1.4 | Ergebnisse zur Unterschiedshypothese 1c (HIT-6) und Gruppenvergleich mit Hilfe Einfaktorieller Varianzanalyse .....              | 44 |
| 5.2   | Ergebnisse zum Lebensqualitäts-Fragebogen-HIT-6.....   | 45 |
| 5.2.1 | Ergebnisse zur Hypothese (H2a) der Korrelation des HIT-6 mit der kortikalen Informationsverarbeitung (CNV).....                  | 45 |
| 5.2.2 | Ergebnisse zur Hypothese (H2b): Korrelation des HIT-6 mit den klinischen Parametern .....  | 46 |
| 5.2.3 | Regressionsanalyse: Stärke des Zusammenhangs zwischen der Punktzahl im HIT-6 und der Schmerzstärke.....                          | 48 |
| 5.2.4 | Weitere Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen HIT-6 und Schmerzstärke .....   | 49 |
| 5.3   | Ergebnisse zur Krankheitsdauer.....  | 50 |
| 5.3.1 | Ergebnisse zur Hypothese (H3a) der Korrelation der Erkrankungsdauer mit der kortikalen Informationsverarbeitung (CNV).....       | 50 |
| 5.3.2 | Lineare Regressionsanalysen zur Erkrankungsdauer.....  | 52 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 5.3.3 | Ergebnisse zur Hypothese (H3b) der Korrelation der Erkrankungsdauer mit den klinischen Parametern .....                    | 53 |
| 5.3.4 | Ergebnisse zur Hypothese (H3c) der Korrelation der Erkrankungsdauer mit dem HIT-6-Score.....                               | 54 |
| 5.4   | Beobachtung der Stichprobe im Längsschnitt.....  | 54 |
| 5.4.1 | Die Intervention .....   | 54 |
| 5.4.2 | Ergebnisse zur Unterschiedshypothese (4a): Vergleich der Höhe der CNV-Amplituden zwischen erster und zweiter Messung ..... | 55 |
| 5.4.3 | Ergebnisse zur Unterschiedshypothese (4b): Vergleich der klinischen Parameter zwischen erster und zweiter Messung .....    | 57 |
| 5.4.4 | Ergebnisse zur Unterschiedshypothese (4c): Vergleich des HIT-6-Scores zwischen erster und zweiter Messung .....            | 59 |
| 5.4.5 | Ergebnisse zur subjektiven Verbesserung zum Zeitpunkt T2 .....   | 60 |
| 6.    | Diskussion.....  | 65 |
| 6.1   | Ausgangspunkt und Entwicklung der CNV-Amplituden und der klinischen Parameter<br>65  |    |
| 6.1.1 | CNV-Amplituden .....   | 65 |
| 6.1.2 | Klinische Parameter .....  | 67 |
| 6.1.3 | Fragebogenbezogene Lebensqualität: HIT-6.....  | 68 |
| 6.1.4 | Der HIT-6 Score und die Höhe der CNV-Amplituden.....   | 69 |
| 6.1.5 | HIT-6 Score und klinische Parameter .....  | 70 |
| 6.2   | Die Rolle der Erkrankungsdauer in der Migräne .....  | 71 |
| 6.2.1 | Erkrankungsdauer und CNV-Amplitude.....  | 71 |
| 6.2.2 | Auswirkung der Erkrankungsdauer auf die Lebensqualität Migränebetroffener<br>72  |    |
| 6.3   | Subjektive und objektive Beurteilung der Migränesymptomatik .....  | 73 |
| 6.4   | Einschränkungen und Perspektiven der Arbeit .....  | 76 |
| 7.    | Zusammenfassung.....   | 78 |
| 8.    | Thesen.....  | 80 |
| 9.    | Literaturverzeichnis .....   | 81 |
|       | Anhang.....  | 89 |
|       | Danksagung .....   | 97 |
|       | Lebenslauf.....  | 98 |
|       | Eidesstattliche Erklärung .....  | 99 |

## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Zusammensetzung der Stichprobe.....   | 26 |
| Tabelle 2: Beschreibung der Prophylaxe-Gruppen .....   | 27 |
| Tabelle 3: Unterteilung der Intervention .....   | 32 |
| Tabelle 4: Beschreibung der Prophylaxe-Gruppen .....   | 39 |
| Tabelle 5: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der iCNV-Amplituden im Gruppenvergleich .....  | 40 |
| Tabelle 6: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der tCNV-Amplituden im Gruppenvergleich .....  | 41 |
| Tabelle 7: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der oCNV-Amplituden im Gruppenvergleich .....  | 41 |
| Tabelle 8: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der PINV-Amplituden im Gruppenvergleich .....  | 42 |
| Tabelle 9: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Werte für die Schmerzstärke im Gruppenvergleich .....                                | 43 |
| Tabelle 10: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Werte für die Migränedauer (in Stunden) im Gruppenvergleich .....                   | 43 |
| Tabelle 11: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Werte für die Anzahl der Migränetage im Gruppenvergleich.....                       | 44 |
| Tabelle 12: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Werte für den HIT-6-Score (min 36 Punkte, max. 78 Punkte) im Gruppenvergleich ..... | 44 |
| Tabelle 13: Korrelation HIT-6-Score und CNV-Amplituden .....   | 45 |
| Tabelle 14: Korrelation HIT-6-Score und klinische Parameter .....  | 46 |
| Tabelle 15: Korrelation HIT-6-Score und Schmerzstärke .....  | 47 |
| Tabelle 16: Korrelation HIT-6-Score und Schmerzstärke in Abhängigkeit von der Migräneart .....   | 49 |
| Tabelle 17: Beobachtungen zur Krankheitsdauer in der Stichprobe.....   | 50 |
| Tabelle 18: Erkrankungsdauer und CNV-Amplituden.....   | 51 |
| Tabelle 19: Beschreibung der Intervention .....  | 55 |
| Tabelle 20: Darstellung der Signifikanz der Prä- und Post-Interventionellen-Gruppenvergleiche der CNV-Amplituden.....                                    | 56 |
| Tabelle 21: Darstellung der Ergebnisse der Prä- und Post-Interventionellen-Gruppenvergleiche (der CNV) der T-Mittelwerte für Beta-Blocker.....           | 56 |
| Tabelle 22: Darstellung der Unterschiedshypothese für die Mittelwerte prä- und postinterventionell für die Schmerzstärke .....                           | 57 |
| Tabelle 23: Darstellung der Unterschiedshypothese für die Mittelwerte prä- und postinterventionell für die Anzahl der Tage mit Migräne im Monat.....     | 58 |

---

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 24: Darstellung der Unterschiedshypothese für die Mittelwerte prä- und postinterventionell für die Anzahl der den HIT-6 Score ..... | 59 |
| Tabelle 25: Angabe der subjektiven Verbesserung und Migränedauer zu T1 und T2 .....   | 61 |
| Tabelle 26: Angabe der subjektiven Verbesserung und Migränedauer zu T1 und T2 .....   | 62 |
| Tabelle 27: Angabe der subjektiven Verbesserung und Migränetage zu T1 und T2.....   | 63 |
| Tabelle 28: Angabe der subjektiven Verbesserung und HIT-6-Score zu T1 und T2.....   | 64 |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Medikamentöse Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie (H.-C. Diener, Förderreuther S. & Kropp, 2022) .....                                  | 13 |
| Abbildung 2: Gesamt-CNV-Amplitude (oCNV) mit Unterteilung in ihre Komponenten: iCNV, tCNV und PINV (entnommen und modifiziert aus Keller, 2016) ..... | 17 |
| Abbildung 3: Ablauf der CNV-Messungen .....   | 26 |
| Abbildung 4: Zusammensetzung der Prophylaxe-Gruppen .....   | 27 |
| Abbildung 5: HIT-6-Score und Schmerzstärke .....  | 48 |
| Abbildung 6: Krankheitsdauer und oCNV .....   | 52 |
| Abbildung 7: Boxplot: Schmerzstärke T1 und T2 (bei Verbesserung = ja) .....   | 61 |
| Abbildung 8: Boxplot: Migränedauer T1 und T2 (Verbesserung = ja) .....  | 62 |
| Abbildung 9: Boxplot: Migränetage im Monat T1 und T2 (Verbesserung = ja) .....  | 63 |



## Abkürzungsverzeichnis

|            |   |
|------------|---|
| IHS        | International Headache Society                                  |
| EEG        | Elektroenzephalogramm   |
| fMRT       | funktionelle Magnetresonanztomographie                          |
| ISI        | Interstimulus-Intervall   |
| CNV        | Contingent Negative Variation                                   |
| iCNV       | initial CNV, frühe Komponente der CNV                           |
| tCNV       | terminal CNV, späte Komponente der CNV (ehemals ICNV, late CNV) |
| oCNV       | overall CNV, Gesamt-CNV (ehemals tCNV, total CNV)               |
| PINV       | postimperative negative Variation                               |
| S1         | Erster Stimulus im CNV-Paradigma (Warnstimulus)                 |
| S2         | Zweiter Stimulus im CNV-Paradigma (imperativer Stimulus)        |
| $\mu$ s    | Mikrosekunde  |
| ms         | Millisekunde  |
| Hz         | Hertz   |
| k $\Omega$ | Kiloohm   |
| $\mu$ V    | Mikrovolt   |
| ANOVA      | Varianzanalyse  |

# 1. Einleitung

Die Migräne ist mit einer Prävalenz von circa zehn Prozent in der Bevölkerung eine sehr häufige Erkrankung (Ashina et al. 2021).

Sie äußert sich in einseitig lokalisierten Kopfschmerzattacken, die periodisch auftreten und durch körperliche Aktivität verstärkt werden können. Es ist möglich, dass die Kopfschmerzen von einer Aura mit visuellen, sensorischen oder sprachlichen Ausfällen eingeleitet oder begleitet werden.

Zur Qualifizierung, sowie Quantifizierung der Migräne-Kopfschmerzen können Kopfschmerztagebücher genutzt werden, welche unter anderem Schmerzstärke, Anfallsdauer und -anzahl im Monat abfragen. Diese Form der Erfassung gründet eher auf semi-objektiven Angaben des Patienten. Eine einheitlich-vergleichbare Erfassung der Krankheitsausprägung und -aktivität ist damit noch nicht gegeben.

Eine objektivere Möglichkeit den Status quo, sowie Veränderungen (beispielsweise unter Therapie) der Erkrankungen darzustellen, ist die Messung der „Contingent Negative Variation“ (CNV). Die CNV ist ein langsames ereigniskorreliertes Hirnpotential, welches durch ein EEG abgeleitet wird. Bei der Migräneerkrankung, die als eine Störung der Reizverarbeitung angesehen wird, sind die Amplituden der CNV im Vergleich zu Gesunden stärker negativ (Kropp et al. 1996; Siniatchkin et al. 2006b). Durch medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Migräneprophylaktika kann ein positiver Einfluss auf diese Amplituden beobachtet werden (Schoenen et al. 1986; Meyer et al. 2016).

Es ist allgemein bekannt, dass die Erkrankung mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden ist (Lipton et al. 2007; Feigin et al. 2017). Dabei ist verständlich, dass die nicht steuerbaren schmerzhaften Attacken einen großen Einfluss auf den Arbeitsalltag, sowie das Sozialleben der Betroffenen haben können. Das persönliche Wohlbefinden wird dadurch als reduziert wahrgenommen. Neben anderen kopfschmerzspezifischen Fragebögen, eignet sich der Headache Impact Test-6 (HIT-6) zur Erfassung der Lebensqualität, um das Ausmaß des Schmerzerlebens auf den Alltag und einhergehenden Leidensdruck des Patienten besser zu erfassen.

Damit liegt der Fokus der Migräne-Behandlung auf mehreren Ebenen: zum einen auf der Reduktion der Schmerzen und der Häufigkeit der Attacken, zum anderen auf dem Wiedererlangen der Fähigkeit berufliche und soziale Funktionen ausführen zu können.

Dabei wird meist erst mit einer Akutmedikation begonnen. Wenn diese nicht mehr ausreicht, wird zu einer Behandlung mit prophylaktisch wirkenden Medikamenten übergegangen. Daneben können auch alternative, nicht-medikamentöse Methoden, wie zum Beispiel Akupunktur und Muskelrelaxation, erwogen werden. Eine balancierte Kombination aus Akuttherapie und medikamentöser, sowie nicht-medikamentöser Prophylaxe kann dabei die höchste Aussicht auf Erfolg darstellen (Linde et al. 2016).

Häufig müssen jedoch erst verschiedene Medikamente erprobt werden, bis eine für den Patienten ausreichend wirksame Behandlung erzielt werden kann. Gleichzeitig stellen die Erkrankten aufgrund des ausgeprägten Leidensdrucks hohe Erwartungen an die Therapie und empfinden viele Behandlungsoptionen als unbefriedigend (Pietrobon und Striessnig 2003). Die Abbrecherquote in der Migränetherapie lag in den letzten Jahren noch bei circa 30 Prozent (Gracia-Naya et al. 2011). Dem gegenüber stehen die hohen Ausgaben des Gesundheitssystems für Arztkontakte und Medikamente (Munakata et al. 2009; Diener et al. 2015).

Dementsprechend herausfordernd stellt sich die Therapie dar: die Abbrecherquote- sowie frustrane Erlebnisse für den Erkrankten sollen reduziert und eine suffiziente ganzheitliche Behandlung angestrebt werden. Dabei müssen die begrenzten finanzielle Ressourcen berücksichtigt und Effizienzforderungen erbracht werden.

Daher sollte ein Zusammenwirken von multiparametrischer Erfassung der Krankheitsausprägung, geeigneter Migräneprophylaxe und Therapieüberprüfung durch objektive und subjektive Messgeräte im Fokus der Therapieverbesserung stehen.

In der vorliegenden Doktorarbeit sollen durch Messung von CNV-Amplituden und Erfassung von Fragebögen, Migräniker, die medikamentös oder nicht-medikamentös vorbehandelt beziehungsweise noch unbehandelt sind, auf Unterschiede bezüglich ihrer kortikalen Aktivität, klinischen Parametern und Lebensqualität untersucht werden. Nach der Intervention in Form einer medikamentösen Migräneprophylaxe, werden nach einem vierwöchigen Abstand diese Parameter erneut gemessen und mit denen der ersten Messung verglichen. Damit sollen Schlüsse auf die Änderungsempfindlichkeit dieser Parameter gezogen und dargestellt werden, inwiefern eine Beeinflussung des individuellen Krankheitszustandes erfolgen und gemessen werden kann.

## 2. Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Migräne- ein Überblick

#### 2.1.1 Prävalenz und Einteilung der Migräne

In Deutschland leiden etwa acht Millionen Menschen unter Migräne. Weltweit wird eine Prävalenz zwischen acht und zwölf Prozent bei Erwachsenen angegeben. Die Erkrankung ist stark geschlechts- und altersabhängig. So beziffert sich die Geschlechterverteilung auf acht Prozent bei Männern und 17,6 Prozent bei Frauen, wobei die Erkrankung meist in der Adoleszenz beginnt und zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr die stärkste Häufigkeit zeigt (Diener 2002). Die Erkrankung wird mitunter familiär vererbt (Sutherland und Griffiths 2017).

Die Migräne gehört zu den idiopathischen Kopfschmerz-Erkrankungen. Die IHS (International Headache Society) unterscheidet in den Richtlinien von 2021 die Migräne ohne Aura (einfache Migräne) von der Migräne mit Aura (klassische Migräne):

Die einfache Migräne äußert sich in wiederkehrenden Kopfschmerzen mit zwischen vier und 72 Stunden dauernden Attacken. Der Schmerz ist einseitig lokalisiert, pulsierend und von mäßiger bis starker Intensität. Körperliche Betätigung verstärkt die Schmerzen. Zusätzlich können diese von Übelkeit und/oder Licht- und Lärmüberempfindlichkeit begleitet sein (International Headache Society ICHD-3 2021).

Die als klassisch bezeichnete Migräne mit Aura ist ebenfalls durch wiederkehrende einseitige Attacken gekennzeichnet und betrifft etwa 15 Prozent der Erkrankten (Diener 2016). Bei diesem Typ kommt es zu meist vor dem Anfall auftretenden temporären Reiz- oder Ausfallsymptomen von circa fünf minütiger Dauer. Nach dieser Phase folgen in der Regel Kopfschmerzen und damit verbundene Migränesymptome. In der Aura-Phase kann es zu Lichtblitzen und Gesichtsfeldausfällen kommen. Auch sensible Missempfindungen und Sprachstörungen sind in dieser Phase möglich. Alle genannten Aura-Symptome sind vollständig reversibel.

Neben weiteren Subtypen der Migräne, unterteilt man die Erkrankung noch in eine episodische und eine chronische Form, auf die im Folgenden noch detaillierter eingegangen wird.

### 2.1.2 Ablauf einer Migräne-Attacke

Nach Diener (2002) kann der Ablauf einer Migräne-Attacke in vier Phasen für die klassische Migräne (bei der die Aura-Symptomatik auftritt) und drei Phasen für die einfache Migräne unterteilt werden:

Prodromal-Phase: Die auch als Vorbotenphase bezeichnete Prodromal-Phase beginnt Stunden bis Tage vor dem Migräne-Anfall und kann mit verschiedensten Beschwerden (von innerer Unruhe bis Schlaf- und Verdauungsstörungen) einhergehen.

Aura-Phase: Diese Phase zeigt sich bei circa 15 Prozent der Betroffenen und kann gleichzeitig oder kurz vor den Kopfschmerzen eintreten.

Kopfschmerzphase: In dieser Phase kommt es zum migränespezifischen Kopfschmerz mit den bereits beschriebenen Begleiterscheinungen. Dies kann zwischen vier und 72 Stunden andauern.

Rückbildungsphase: In der letzten Phase klingen die Symptome allmählich ab. Ein Gefühl der Abgeschlagenheit und Erschöpfung kann begleitend sein.

Zwischen den Attacken kann ein mehrere Tage bis Wochen kopfschmerzfreier Zeitraum bestehen, der als Migräneintervall bezeichnet wird. Es konnte dargestellt werden, dass in dieser Phase die neurophysiologische Reaktivität auf Stress erhöht ist und Veränderungen in der CNV-Amplitude und Habituationfähigkeit erkennbar sind (Siniatchkin et al. 2006b). Auf diese Besonderheiten wird im Kapitel 6.4.2. Die Contingent Negative Variation bei Migräne-Betroffenen noch detaillierter eingegangen.

### 2.1.3 Episodische und chronische Form der Migräne

Neben der bereits beschriebenen Unterteilung in die einfache und die klassische Form (mit Aura) kann die Migräne-Erkrankung auch in eine episodische und eine chronische Form unterteilt werden.

### 2.1.3.1 *Episodische Migräne*

In der International Classification of Headache Disorders (2021) kurz ICH-D3 wird die episodische Migräne als wiederkehrende Kopfschmerzen beschrieben, die sich (unbehandelt oder erfolglos behandelt) in vier bis 72 Stunden andauernden Attacken manifestieren. Der Schmerz ist durch einseitige Lokalisation und pulsierende Qualität bei mäßiger bis starker Intensität charakterisiert. Auch lässt sich eine Verschlimmerung durch körperliche Aktivität erkennen. Die Kopfschmerzen können von Übelkeit und/oder Licht- und Geräuschüberempfindlichkeit begleitet sein.

Zusätzlich kann die episodische Migräne von einer Aura-Phase begleitet sein.

Die episodische Migräne kann im Laufe des Lebens remittieren, unverändert bleiben aber auch hochfrequent auftreten und in die chronische Migräne übergehen (Lipton und Silberstein 2015).

### 2.1.3.2 *Chronische Migräne*

Die International Headache Society beschreibt die chronische Migräne als Kopfschmerz, der an 15 oder mehr Tagen im Monat seit einem Zeitraum von mehr als drei Monaten auftritt und unbehandelt eine Dauer von über vier Stunden aufweist. Des Weiteren ist er an mindestens acht Tagen im Monat durch die Merkmale eines Migränekopfschmerzes gekennzeichnet. Das bedeutet: pulsierender Schmerz von mittel- bis starker Intensität, Begleiterscheinungen wie Übelkeit und/ oder Licht- und Geräuschüberempfindlichkeit und Verstärkung bei normaler körperlicher Belastung. Hierbei müssen nicht alle Kriterien erfüllt sein. Auch die chronische Migräne kann von einer Aura-Phase begleitet sein. Ein chronischer Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch muss bei der Diagnosestellung ausgeschlossen sein.

Mitunter ist die Abgrenzung eines Migränekopfschmerzes vom Kopfschmerz des Spannungstyps bei der chronischen Form nicht möglich. Deshalb geht man bei über 15 Tagen mit Kopfschmerzen im Monat von einem Kontinuum zwischen den beiden Kopfschmerztypen aus (Evers 2006).

In der erwachsenen Bevölkerung beträgt die Prävalenz dieser Form zwei Prozent, unter Migränikern sind es etwa acht Prozent (Lipton 2011). Die Chronifizierung der Erkrankung ist

reversibel. Bei circa 26 Prozent der Patienten ist innerhalb von zwei Jahren eine Remission zu verzeichnen (May und Schulte 2016).

Zu den wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren für diese chronische Form gehören ein übermäßiger Gebrauch von Akutmedikamenten gegen Migräne, eine ineffektive Akutbehandlung, Übergewicht, aber auch Depressionen und belastende Lebensereignisse. Des Weiteren wirken sich Alter, weibliches Geschlecht und ein niedriger Bildungsstatus auf das Risiko, dass sich der chronische Typ entwickelt, negativ aus. So ist beispielsweise das Durchschnittsalter von Patienten mit chronischer Migräne höher als das von Patienten mit episodischer Migräne (Martins et al. 2006; May und Schulte 2016).

Die chronische Migräne ist im Vergleich zur episodischen Migräne mit einer geringeren Lebensqualität, einer stärkeren psychiatrischen Komorbidität, einem gesteigerten Verbrauch an Gesundheitsressourcen sowie höheren Gesamtkosten verbunden (Diener et al. 2015).

Untersuchungen haben ergeben, dass Arbeitnehmer, die an chronischer Migräne leiden, seltener vollzeitbeschäftigt und häufiger berufsunfähig waren. Darüber hinaus leiden Erkrankte öfter an Angstzuständen, chronischen Schmerzen oder Depressionen. Auch das Risiko einer kardiovaskulären oder respiratorischen Erkrankung steigt (Lipton 2011).

Man kann also zusammenfassen, dass Migränepatienten eine signifikant höhere Anzahl psychiatrischer sowie internistische Komorbiditäten aufweisen als Gesunde und darüber hinaus diese Begleiterkrankungen bei chronischer Migräne noch häufiger vorkommen als bei der episodischen Form.

#### **2.1.4 Migräne in Abgrenzung vom Spannungskopfschmerz und Kopfschmerz durch Arzneimittelübergebrauch**

Wie bereits erwähnt, sollte die Migräne vom ebenfalls in der Bevölkerung häufig vorkommenden Spannungskopfschmerz abgrenzt werden. Dies erweist sich jedoch mitunter gerade bei der chronischen Form der Migräne als schwierig. Während beim Spannungskopfschmerz ein dumpf-drückender, den ganzen Kopf betreffender mittelstarker Schmerz angegeben wird, ist die Migräne stark in ihrer Intensität und meist halbseitig. Auch sind bei der Migräne Begleiterscheinungen wie zum Beispiel Lichtempfindlichkeit und Triggerfaktoren vorhanden, wohingegen diese beim Spannungskopfschmerz gänzlich fehlen können (Diener 2002). Auch bei der Geschlechterverteilung der Erkrankungen erkennt man einen

Unterschied, denn während bei der Migräne Frauen eindeutig öfter betroffen sind, kann man beim Spannungskopfschmerz eine gleich häufige Verteilung auf beide Geschlechter erkennen.

Der Medication overuse Headache (deutsch: Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln) wird von der IHC als Kopfschmerz definiert, der an 15 oder mehr Tagen im Monat bei einem Patienten mit einem vorbestehenden primären Kopfschmerz auftritt. Diese Form der Kopfschmerzen entwickeln sich als Folge eines regelmäßigen Übergebrauchs von akuten oder symptomatischen Kopfschmerzmedikamenten (an 10 oder mehr oder 15 oder mehr Tagen/Monat, je nach Medikament) in einem Zeitraum von über mehr als 3 Monaten. In der Regel verschwindet der MOH nachdem der Übergebrauch abgesetzt wurde (International Headache Society ICHD-3 2021).

### **2.1.5 Pathophysiologie der Migräne**

Kortikale Veränderungen in der Reizverarbeitung sowie funktionelle Störungen des Hirnstamms stellen die Ursache in der Pathophysiologie der Migräne dar. In der Literatur wird der Hirnstamm als „Migränegenerator“ beschrieben, was sich in einer erhöhten Stoffwechselaktivität dieser Region äußert und schließlich eine Enthemmung schmerzmodulierender Systeme bewirkt (Diener 2002).

Zu diesen Systemen gehört das trigeminale System, welches im Falle einer Aktivierung zur neurogenen Entzündung mit Freisetzung von Neurotransmittern, wie dem CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) aus den trigeminalen Nervenendigungen der Meningen und meningealer Blutgefäße, führt. In der Folge entsteht eine Vasodilatation cerebraler Blutgefäße (Antonaci et al. 2016). Die Erweiterung der Blutgefäße allein wird nicht mehr als Ursache des Migräneschmerzes angenommen, sondern eher die zusätzliche Reizung der Nozizeptoren der Gefäßwand durch die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren bei gleichzeitiger Hemmung antinozizeptiver Neurone im Locus coeruleus (Evers 2006).

Ein weiteres cerebrales Phänomen der Erkrankung lässt sich bei der Migräne mit Aura beobachten: Im Zuge der „Cortical Spreading Depression“ breitet sich noch vor der eigentlichen Migräneattacke eine Depolarisationswelle neuronaler und glialer Zellen aus. Kurz darauf folgt eine länger anhaltende Hemmungswelle (Diener 2002; Costa et al. 2013). Die genauen Mechanismen der Cortical Spreading Depression sind noch ungeklärt, fest steht



jedoch, dass dieses Symptom als neuronales Korrelat der visuellen Aura-Symptomatik gilt (Pietrobon und Moskowitz 2013).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der Migräne-Erkrankung eine kortikale Reizverarbeitungsstörung vorliegt, bei der es zu einer metabolischen Überbeanspruchung und neuronaler Hyperaktivität beziehungsweise Hypersensitivität kommt (Gerber et al. 1996).

Aus dieser Unfähigkeit des Systems, äußere Reize adäquat auszugleichen, resultiert eine Überstimulation, welche wiederum die Migräneattacke begünstigt. Gleichzeitig kann die Attacke selbst aber auch als Überlastungsschutz des Gehirns gedeutet werden (Fritsche und Gaul 2017). Nach stattgefundener Attacke können sich Parameter der kortikalen Reizverarbeitung (*siehe 2.4.2. Die Contingent Negative Variation bei Migräne-Betroffenen*) für einen gewissen Zeitraum als normalisiert präsentieren, das heißt, die Hyperaktivität/Hypersensitivität kann durch den Anfall (kurzzeitig) unterbrochen werden.

### **2.1.6 Psychosoziale Konsequenzen für die Betroffenen**

Meist ist die Migräneerkrankung von einer eingeschränkten Lebensqualität und einer Beeinträchtigung körperlicher, geistiger und sozialer Funktionen begleitet. Allein die Sorge des Erkrankten, bald eine nächste Migräneattacke zu erleiden, kann sich negativ auf das gesamte Familien- und Sozialleben sowie die Arbeitsproduktivität auswirken (Freitag 2007).

Dabei nimmt die individuelle Belastung durch die Erkrankung mit zunehmender Häufigkeit der Tage mit Migräne zu, wobei die größten Beschwerden von Patienten mit chronischer Migräne (mehr als 15 Kopfschmerztagen im Monat) angegeben wird (Lipton 2011; Diener et al. 2015).

Die CaMEO-Studie aus dem Jahr 2019 stellte dar, dass Migräne zu Beziehungsproblemen führt und sich negativ auf das Familienleben auswirkt. Nicht zuletzt die Familienplanung wird durch die Erkrankung erschwert (Buse et al. 2019).

Jedoch nicht nur die zwischenmenschliche Dynamik in Familien, sondern auch ihre finanzielle Stabilität wird durch die Migräne eines (elterlichen) Familienmitglieds, durch Ausfall am Arbeitsplatz oder verminderter Arbeitsleistung, beeinträchtigt. Die Krankheit führt demnach zum einen zu einer hohen wirtschaftlichen Belastung des Betroffenen persönlich, andererseits aber auch des Gesundheitssystems, beispielsweise durch Ausgaben für Behandlungen (Munakata et al. 2009).

Des Weiteren ist die Migräne mit verschiedenen Komorbiditäten wie Epilepsie, Depression und Angststörungen assoziiert (Merikangas et al. 1993). Auch berichten die Betroffenen häufiger über Beschwerden, beispielsweise Asthma und chronische muskuloskeletale Schmerzen, als Nicht-Migräniker und Personen mit anderen chronischen Erkrankungen (Terwindt et al. 2000). Die Migräne mit Aura weist dabei eine stärkere Assoziation mit psychiatrischen Störungen, insbesondere Angststörungen, als der Subtyp ohne Aura auf. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Aura-Migräne einen größeren Schweregrad der Erkrankung darstellt und deshalb die Assoziation zu den Komorbiditäten stärker ausgeprägt ist (Merikangas et al. 1993; Lipton 2011).

## 2.2 Behandlung der Migräne

Die Behandlung der Migräne beginnt mit der genauen Diagnose der Erkrankung, dem Ausschluss anderer Ursachen und der Durchführung geeigneter Untersuchungen. Des Weiteren werden die Auswirkungen des Kopfschmerzes auf den Alltag des Patienten beachtet. Danach kann gemeinsam mit dem Patienten ein Behandlungsplan erstellt werden, bei dem neben dem Nebenwirkungsprofil der einzelnen Medikamente, auch die Erwartungen des Patienten und die Therapiedauer eine entscheidende Rolle spielen. Bestehende komorbide Erkrankungen sollten ebenfalls berücksichtigt werden (Silberstein 2015).

Dabei kann die Therapie der Migräne entweder akut und auch prophylaktisch erfolgen. Die Akut-Medikation soll eine unmittelbare Symptomlinderung des akuten Kopfschmerzes bewirken. Dahingegen hilft eine Prophylaxe, die Häufigkeit oder Intensität der Kopfschmerzattacke im Laufe der Zeit zu reduzieren (Jackson et al. 2015). In der klinischen Praxis wird eine medikamentöse Migräneprophylaxe nach vier bis sechs Monaten abgesetzt. Danach wird überprüft, ob sie noch erforderlich ist. Eine Langzeitbehandlung sollte jedoch bei Chronifizierungsgefahr sowie Kontraindikationen gegen Akuttherapie weiterhin erfolgen (Barbanti et al. 2011).

In den folgenden Abschnitten soll ein kurzer Einblick in bestehende Möglichkeiten abortiver Medikation, sowie medikamentöser und nicht-medikamentöser Prophylaktika gegeben werden.

## 2.2.1 Akuttherapie

Eine akute Behandlung sollte so früh wie möglich nach Auftreten der Migräne-Symptome begonnen werden. Als Erstlinientherapie bei leichten Migräneattacken eignen sich Analgetika wie ASS, Ibuprofen und Metamizol oder auch Kombinationsanalgetika die Paracetamol, Aspirin und Koffein enthalten. Triptane sind Akutmittel der ersten Wahl bei mittelschwerer und schwerer Migräne oder bei milder Migräne, bei der sich kein Ansprechen auf rezeptfreien Analgetika zeigte (Gilmore und Michael 2011).

Bei diesen Patienten können auch Ergotamin-haltige Präparate sinnvoll sein. Jedoch sind, aufgrund der geringeren Wirkung und vor allem der vielfältigen Nebenwirkungen der Ergotamine, Triptane in den meisten Fällen die bessere Wahl (Tfelt-Hansen et al. 2000). Dabei stellt sich Sumatriptan als wirksamster Vertreter bei der Therapie akuter Migräneattacken dar (Diener et al. 2022). Als nebenwirkungsärmer sind jedoch Triptane der zweiten Generation, wie Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan und Almotriptan einzustufen, weshalb diese bevorzugt verschrieben werden sollten (Gallagher und Cutrer 2002).

## 2.2.2 Migräneprophylaxe

### 2.2.2.1 Medikamentöse Prophylaxe

Die Gabe einer medikamentösen Prophylaxe sollte erwogen werden, wenn Erkrankte einen starken Leidensdruck und Einschränkungen seiner Lebensqualität erfahren. Folgende Anhaltspunkte werden unter anderen dabei aufgeführt:

- Mehr als drei Migräneattacken im Monat mit einer Dauer über 72 Stunden
- Nicht tolerierbare Nebenwirkungen der Akuttherapie
- Schwere Migräneanfälle mit langen Aura-Phasen

(Kröner-Herwig et al. 2017)

### 2.2.2.2 Konventionelle Migräneprophylaktika

Ein erfolgreiches Ansprechen auf eine medikamentöse Migräneprophylaxe ist erkennbar durch eine Reduktion der Kopfschmerzfrequenz um 50 Prozent, eine signifikante Verkürzung der Dauer einer Attacke oder eine verbesserte Reaktion auf die Akuttherapie (Ha und Gonzalez 2019). Dabei sollte die Prophylaxe mindestens sechs Monate lang durchgeführt werden. Nach zwölf Monaten kann durch Absetzen des Medikaments überprüft werden, ob die Indikation zur Fortführung oder Beendigung der Therapie besteht.

Für die Entscheidungsfindung einer geeigneten Prophylaxe ist zum einen wichtig, welche Form der Migräne bei dem Patienten diagnostiziert wurde. Beispielsweise konnte man für Botulinumtoxin A in mehreren Studien eine sehr gute Wirkung bei chronischer Migräne zeigen. Da es die Freisetzung entzündlicher Neuropeptide aus stimulierten trigeminalen sensorischen Neuronen hemmt, können so Vorgänge durchbrochen werden, die zu einer chronischen peripheren Sensibilisierung führen (Dodick et al. 2010). Auch die Anzahl der monatlichen Migränetage konnte im Vergleich zur Placebo-Gruppe um zwei Tage reduziert werden (Herd et al. 2018).

Zum anderen ist die Anamnese bestehender Komorbiditäten, im Besonderen psychiatrischer Begleiterkrankungen, ebenfalls entscheidend bei der Therapieplanung. Hierbei konnten Studien darstellen, dass Patienten, die neben der Migräne an einer Depression leiden, von Antidepressiva wie Amitriptylin profitieren können und sich Besserungen beider Erkrankungen zeigen (Diener et al., 2018). Dementsprechend sollten jedoch Prophylaktika mit Nebenwirkungen wie Abgeschlagenheit und Müdigkeit, wenn möglich, bei dieser Patientengruppe vermieden werden (Merikangas et al. 1993).

Grundsätzlich lassen sich Betablocker wie Propranolol und Metoprolol, Flunarizin, Valproinsäure, Amitriptylin und Onabotulinumtoxin A (Botulinumtoxin Typ A) als Medikamente mit einer guten Evidenz zusammenfassen (Jackson et al. 2015; Diener et al. 2022). Auch bei dem Antikonvulsivum Topiramate konnte eine signifikante Reduktion der mittleren monatlichen Migräne- und Migränekopfschmerztagen dargestellt werden (Silberstein et al. 2009).

### 2.2.2.3 CGRP-Antikörper- die neue Generation der medikamentösen Migräneprophylaxe

Um einen vollständigen Überblick über die prophylaktischen Behandlungsmöglichkeiten zu ermöglichen, soll hier abschließend auf die CGRP-Antikörper-Behandlung eingegangen werden. Als neue prophylaktische Behandlungserweiterung der Migräne stehen Monoklonale Antikörper gegen den Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Rezeptor (Erenumab) oder gegen CGRP selbst (Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab) zur Verfügung.

Wie bereits beschrieben, spielt das Calcitonin-Gen-Related Peptid (CGRP) eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Migräne, da es sowohl gefäßerweiternd wirkt als auch an der Entzündungsreaktion beteiligt ist. Die Antikörper können direkt gegen das Peptid gerichtet sein oder gegen seinen Rezeptor, sodass es diesen nicht mehr binden kann. Das Ziel ist in beiden Fällen, dass das CGRP seinen Effekt nicht mehr ausüben kann. Damit steuern die monoklonalen Antikörper als erste Klasse von Prophylaktika den migränespezifischen Mechanismus selbst an. Die Antikörper zeigen eine relevante Reduktion der Migräne-Tage bei guter Verträglichkeit (Tso und Goadsby 2017).

Die Zulassung besteht gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ab mindestens vier Migränetagen im Monat. Ihre gute Wirksamkeit und Verträglichkeit ermöglichen einen Einsatz bei episodischer und chronischer Migräne (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2021).

Bisher sind die Kosten einer Behandlung mit monoklonalen Antikörpern noch sehr hoch, weshalb erst die klassischen Migräneprophylaktika ausgeschöpft werden, bis dieser Therapieschritt erwogen wird. Auch müssen weitere Studien durchgeführt werden, um die langfristige Sicherheit sowie Wirksamkeit dieser Substanzen zu bestimmen. Dies gilt besonders für die Einnahme bei Schwangeren und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (Krishnaswamy et al. 2019).

### 2.2.2.4 Aus der aktuellen Leitlinie der medikamentösen Migräneprophylaxe

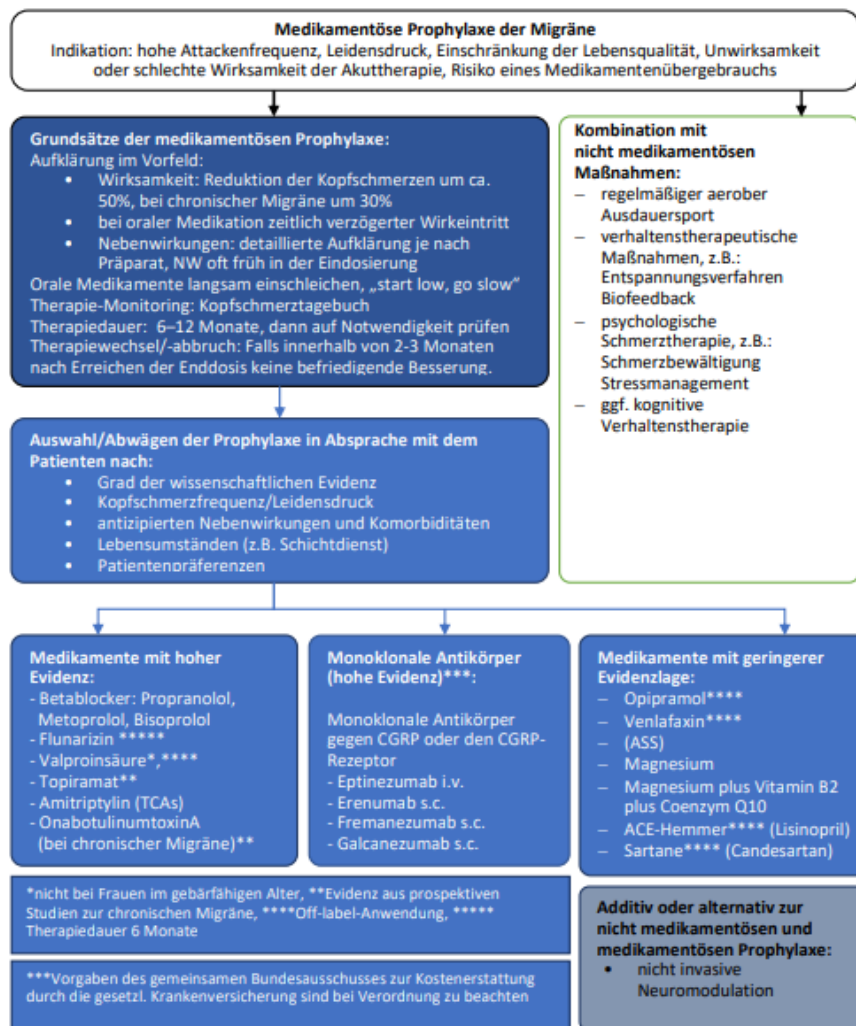


Abbildung 1: Medikamentöse Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie (H.-C. Diener, Förderreuther S. & Kropp, 2022)

### 2.2.3 Nicht-medikamentöse Prophylaxe der Migräne

Generell sollten neben der medikamentösen Prophylaxe der Migräne auch immer additiv nichtmedikamentöse Maßnahmen vorgeschlagen werden. Dazu empfiehlt die Leitlinie für Migräne Akupunktur, Sport, Verhaltenstherapie und psychologische Schmerztherapie (Diener et al. 2022).

Ein 2016 veröffentlichtes Update der Cochrane-Reviews 2009 legt dar, dass Akupunktur bei der symptomatischen Behandlung von Migräneattacken die Häufigkeit von Kopfschmerzen

reduzieren kann und sich damit als mindestens so wirksam, wie die medikamentöse Prophylaxe erweist (Linde et al. 2016).

Verhaltenstherapeutische Maßnahmen wie die Progressive Muskel Relaxation (PMR) zeigten sowohl eine Reduktion der Migränehäufigkeit als auch Effekte auf die kortikale Informationsverarbeitung bei Migränepatienten (Meyer et al. 2016). Zusätzlich erlernen die Migränepatienten durch die Verhaltenstherapie Bewältigungsstrategien um Schmerzzustände besser kontrollieren zu können.

Auch die Biofeedback-Behandlung zielt auf eine gesteigerte Selbsteffizienz des Betroffenen ab. Dabei wird ein elektronisches System eingesetzt, um ein körperliches Signal zu messen. Der Erkrankte kann dieses dann bewusst wahrnehmen und lernen, es willentlich zu beeinflussen. Dies verbessert nicht nur den Umgang mit der Erkrankung durch eine gesteigerte Kontrollmöglichkeit, es kann auch eine Reduktion der Migränehäufigkeit bewirken. Lediglich die Behandlungsspezifität ist als weniger hoch einzustufen, da der Placeboeffekt bei der Erfahrung der Selbstwirksamkeit der Patienten eine große Rolle zu spielen scheint (Kropp und Niederberger 2010).

Die genannten verhaltenstherapeutischen Ansätze, einschließlich Entspannung, Biofeedback und kognitiver Verhaltenstherapie reduzieren das Risiko des Übergangs von der episodischen Migräne zu ihrer chronifizierten Form (Pistoia et al. 2013).

Auch die Identifikation von bestimmten Auslösern der Migräne, sogenannten Migräne-Trigger, kann, sofern eine Vermeidung möglich ist, ein subsidiärer Schritt sein, Migräneattacken vorzubeugen. Da die Migräneauslöser von Patienten zu Patienten unterschiedlich sind, ist ein Kopfschmerztagebuch hilfreich, um die Reaktionen auf bestimmte Reize zu dokumentieren. Häufige Auslöser sind beispielsweise unregelmäßige Mahlzeiten, Stress, Wetterwechsel oder bei Frauen die Menstruation. Auch Alkohol, Süßstoffe und Zusatzstoffe wie Mononatriumglutamat können eine Migräneattacke triggern (Ha und Gonzalez 2019).

Evidenzbasierte nicht-medikamentöse Therapieformen sind in der Verbesserung der Migränesymptomatik ebenso wirksam wie medikamentöse Prophylaktika und können überdies sowohl den Medikamentenverbrauch der Kopfschmerzpatienten reduzieren als auch einer Chronifizierung vorbeugen (Zsombok et al. 2003; Linde et al. 2016).

## 2.3 Voraussetzungen für eine zufriedenstellende Migränetherapie

Die Verbesserung der Lebensqualität der Migränepatienten setzt eine suffiziente Therapie der Erkrankung voraus. Dabei verlangt die Therapie eine gute Compliance von dem Patienten. In einer Studie, in der nach den wichtigsten Gründen für Unzufriedenheit in der Migränetherapie (insbesondere mit der Akutmedikation) gefragt wurde, gaben die Patienten am häufigsten eine zu lange Dauer zwischen der Einnahme des Medikaments bis zur Schmerzlinderung an. Weitere Gründe waren eine unvollständige Schmerzlinderung und das (frühe) Wiederauftreten von Kopfschmerzen (Lipton und Stewart 1999). Da selbst eine milde Form der Migräne zu Beeinträchtigungen im Berufsalltag und in der Freizeitgestaltung führen kann, wird eine vollständige Schmerzlinderung von den Patienten forciert.

Die Unzufriedenheit mit der Wirkungsweise des Pharmakons und eine als insuffizient wahrgenommene Schmerzlinderung können dazu führen, dass Patienten die Therapie abbrechen. Auch die Annahme, der Arzt könne ihnen nicht weiterhelfen, kann zur Folge haben, dass die Patienten nicht wieder vorstellig werden. Auf der anderen Seite berichtet die Studie von Lipton und Stewart jedoch auch, dass Patienten, die eine für sie wirksame Therapieoption gefunden haben, häufig keinen Bedarf erleben, sich dem Arzt erneut zu präsentieren. Speziell für die Behandlung mit Prophylaktika wurde in einer Studie von Garcia-Naya et al. (2011) herausgearbeitet, dass sich die Art und Nebenwirkungen des Pharmakons als entscheidend für die Zufriedenheit mit der Migränetherapie herausstellten. Ein jüngeres Patientenalter und eine geringere Anzahl von Migräneanfällen vor Therapiebeginn standen mit einer höheren Abbruchrate in Zusammenhang. Als unabhängig von dem Fortführen der Behandlung stellten sich die Migräneform (episodisch oder chronisch) sowie der Befund eines Medikamentenmissbrauchs dar.

Eine gute Therapie beinhaltet auch die Wahrnehmung von Behandlungsfehlern, die sich negativ auf die Besserung der Symptome auswirken können. Dazu gehören eine zu geringe Dosierung aus Angst vor Nebenwirkungen oder auch ein zu schneller Dosisanstieg und eine zu kurze Behandlungszeit. Auch setzen eventuell auftretende Nebenwirkungen, die jedoch meistens allmählich nachlassen, viel eher ein als die therapeutische Wirkung, weshalb der Patient hier zur Geduld animiert werden sollte.

Es zeigt sich also, dass ein Zusammenspiel aus schnell schmerzlindernder Akutmedikation und Verbesserung der Symptomatik durch eine gut funktionierende Prophylaxe essentiell für die erfolgreiche Behandlung und Steigerung der Zufriedenheit und Lebensqualität des Migränepatienten sind.



In mehreren Studien wird der Bedarf einer Möglichkeit dargestellt, die Wirkung einer pharmakologischen Intervention zu messen und damit indirekt den Behandlungserfolg und die Zufriedenheit von Migränepatienten abzuschätzen (Lipton und Stewart 1999; Solomon und Santanello 2000).

In der Praxis kann dieser Vorgang auf mehreren Ebenen durchgeführt werden:

1. Die subjektive Einschätzung des Patienten: Wie empfindet der Patient den Behandlungserfolg seit Beginn der Therapie
2. Begutachtung der klinischen Parameter Schmerzstärke, Dauer eines Migräneanfalls und Anzahl der Tage mit Migräne im Monat im Verlauf der Therapie z.B. durch Führen eines Migränetagebuchs
3. Begutachtung von Fragebögen, die auf die Migräneerkrankung und/oder Einschränkungen der Lebensqualität durch Kopfschmerzen eingehen z.B. mittels des *Headache Impact Tests* (HIT-6)
4. Die Messung der Veränderungen in der kortikalen Informationsverarbeitung mittels EEG

Dabei ist die Messung der kortikalen Informationsverarbeitung mittels EEG das objektivste der genannten Verfahren um die Prozesse der Erkrankung auf elektrokortikaler Ebene darzustellen und Veränderungen zu detektieren.

## **2.4 Messung der kortikalen Informationsverarbeitung bei Migräne: Die Contingent Negative Variation (CNV)**

### **2.4.1 Beschreibung der Contingent Negative Variation**

Die Contingent Negative Variation (CNV) ist ein im EEG erkennbares Oberflächen-Negativpotential mit langer Latenz und kognitiven sowie motorischen Komponenten, das während einer Reaktionserwartung beobachtet wird. Sie gehört, wie auch das Bereitschaftspotential, zur Gruppe der langsamen antizipatorischen Potentiale.

Die CNV wurden erstmalig von Walter, Cooper, Aldridge, McCallum und Winter im Jahr 1964 beschrieben. Der Versuchsablauf mit dem Zwei-Stimulus-Paradigma gestaltete sich wie folgt: dem Probanden wurde ein Warn-Stimulus (S1) präsentiert, auf den ein zweiter nun imperativer

Stimulus (S2) folgte und auf diesen der Proband mit einem Kopfdruck reagieren musste. Im Intervall zwischen S1 und S2 (Interstimulusintervall oder ISI), konnte währenddessen eine langsame negative Potentialverschiebung im EEG beobachtet werden, die als CNV bezeichnet wurde. Die imperative Antwort (der Knopfdruck) zeigte sich in einem abrupten Abfall der CNV (Walter et al. 1964)

Im Roh-EEG ist die Negativität der CNV noch nicht zu erkennen, es muss vorher noch eine Mittelung stattfinden. Wenn sich die Dauer des Intervalls zwischen S1 und S2 länger als drei Sekunden darstellt, lassen sich zwei CNV-Komponenten unterscheiden: eine "frühe Komponente" (**iCNV**), mit der größten Amplitude zwischen 550 und 750 ms nach S1 und eine „späte Komponente“ (**tCNV**) die 200 ms vor S2 ihr Amplitudenmaximum zeigt (Kropp und Gerber 1995). Eine weitere Komponente, die 700 ms – 1000 ms nach S2 erscheint, wird als Post Imperative Negative Variation (**PINV**) bezeichnet (Birbaumer und Schmidt 2006; Meyer et al. 2016). Die gesamte CNV (ohne PINV) wird auch overall CNV (**oCNV**) genannt.

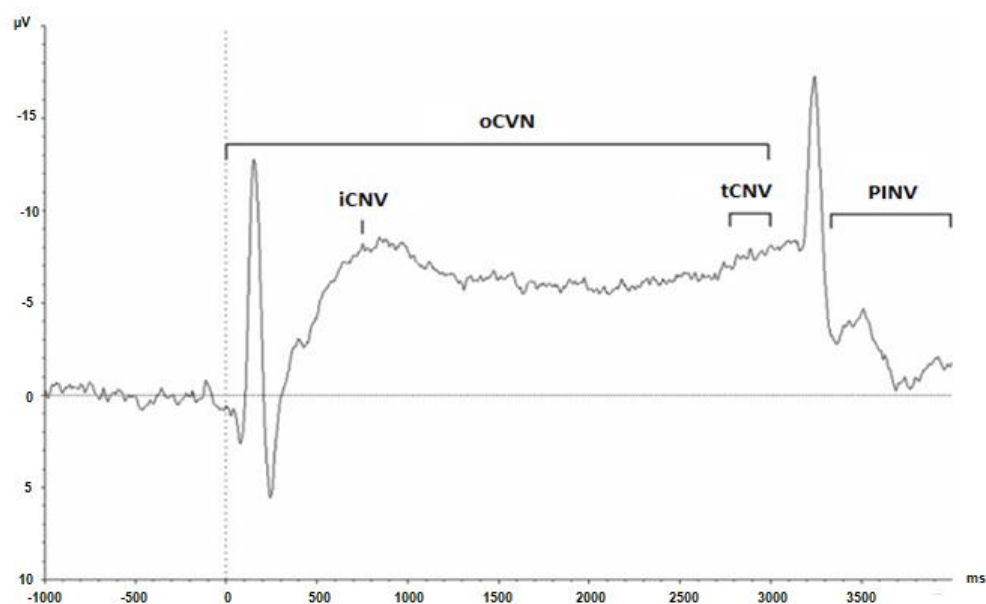


Abbildung 2: Gesamt-CNV-Amplitude (oCNV) mit Unterteilung in ihre Komponenten: iCNV, tCNV und PINV (entnommen und modifiziert aus Keller, 2016)

Die frühe und die späte Komponente unterscheiden sich nicht nur in ihrer Topografie (die frühe Komponente ist maximal über dem frontalen Kortex und die späte über dem motorischen Kortex ableitbar) voneinander, sondern auch in der Art und Aktivität der verantwortlichen Neurotransmitter. Die iCNV wird durch Noradrenalin gesteuert, wohingegen die tCNV dopaminerg vermittelt ist. Dabei wird angenommen, dass sowohl das katecholaminerge als

auch das dopaminerge System eine Rolle bei der Ausprägung der Negativierung der CNV spielen (Gerber und Kropp 1993).

Auch in ihrer funktionellen Bedeutung sind Unterschiede erkennbar. Die iCNV begründet sich in einer orientierenden Reaktion auf den Warn-Reiz S1 während die tCNV eine motorische Vorbereitung auf die auszuführende Handlung nach S2 darstellt (Rohrbaugh et al. 1976).

Daraus kann abgeleitet werden, dass die CNV sowohl die Aktivität von Neurotransmittern, als auch kognitive Prozesse abbildet. In einer Studie von Nagai et al. (2004) wurde die zentrale neuronale Aktivität der CNV mit Hilfe eines funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) bei gleichzeitigen EEG untersucht. Dabei konnte eine Aktivität im bilateralen Thalamus, im anterioren Cingulum sowie im ergänzenden motorischen Kortex beobachtet werden. Damit wurde ermittelt, dass thalamokortikale Interaktionen für die Regulation der CNV- Amplitude verantwortlich sind.

Bei der Ausprägung dieser Amplitude spielen auch Aufmerksamkeitsprozesse eine wichtige Rolle. So konnte in einer frühen Studie gezeigt werden, dass Ablenkung mit einer signifikanten Reduktion der CNV-Amplitude einhergeht, wohingegen Konzentration zu einem (wenn auch geringen) Anstieg der Amplitude führt (McCallum und Grey Walter 1968). Auch Schmerzerleben scheint einen Einfluss auf die Ausprägung der CNV zu haben (Piedimonte et al. 2017).

Nach mehreren Versuchsdurchgängen findet kaum noch eine Reaktion auf den Warn-Reiz S1 statt. Das zeigt die, im Vergleich zu den vorherigen Durchgängen, deutlich verminderte iCNV-Amplitude. Es kommt zu einer Gewöhnung an den Reiz, welche als Habituation bezeichnet wird. Die Habituation und damit einhergehende schnelle Abnahme der Reaktionsstärke (bei Zunahme der Reaktionszeit) sind Zeichen einer normalen Reizverarbeitung, bei der Gesunde unwichtig gewordene Reize ausblenden, um eine Überstimulation zu vermeiden (Kropp et al. 1996). Ein wichtiges Merkmal der Migräne-Erkrankung ist jedoch, dass bei Betroffenen die Gewöhnung an nicht-schmerzhafte visuelle und akustische Reize ausbleibt. Diese fehlende Habituation ist auch während des kopfschmerzfreen Intervalls zwischen den Anfällen zu verzeichnen (Kropp et al. 2014).

### **2.4.2 Die Contingent Negative Variation bei Migränebetroffenen**

Die CNV-Amplitude eines Migränepatienten unterscheidet sich wesentlich von der einer gesunden Person. Insbesondere die iCNV zeigt bei Migränikern eine erhöht negative Amplitude. Weiterhin ist eine reduzierte Habituationsfähigkeit zu verzeichnen (Kropp et al. 1996). Auch die Dauer der Erkrankung steht mit einer gesteigerten Negativität der CNV-Amplitude in Zusammenhang (Kropp et al. 2005).

Aufgrund ihrer geringen Spezifität eignet sich die alleinige Beurteilung der CNV-Amplituden zur Feststellung der Schwere der Erkrankung jedoch nicht. Man kann allerdings durch Begutachtung der CNV prädiktive Aussagen zum Migräneauftreten treffen.

Dazu führten Kropp und Gerber in ihrer Studie CNV-Aufzeichnungen bei Migränepatienten vor und während eines Migräneanfalls durch. Überdies wurde ein von den Probanden geführtes Kopfschmerztagebuch im Zusammenhang mit den Migräneanfällen ausgewertet. Dabei konnte gezeigt werden, dass die CNV-Amplitude, und im Besonderen die frühe Komponente, einen Tag vor der Migräneattacke einen Anstieg der Negativität zeigte, wohingegen sich zwei bis drei Tage nach dem Anfall die Amplitude wieder normalisierte. Es konnte dargestellt werden, dass ein Migräneanfall meistens dann auftrat, wenn die Amplitude ihre maximale Negativität erreicht hatte. Eine Schlussfolgerung ist laut dieser Studie, dass in einigen Fällen eine stark negative CNV-Amplitude auf eine bald bevorstehende Migräneattacke hinweisen kann (Kropp und Gerber 1998).

Diese Ergebnisse wurden in einer Studie von Siniatchkin et al. (2006b) unterstützt. Auch hier wurde gezeigt, dass Migränepatienten vor einer Migräneattacke eine erhöhte Amplitude der CNV aufwiesen. Ebenso zeigten diese vor dem Anfall eine signifikant ausgeprägtere Reaktivität auf Stress und eine erhöhte Empfindlichkeit auf Reize. Es konnte im Verlauf der Studie dargestellt werden, dass sowohl die CNV als auch die Gewöhnung (Habituation) unter Stressbedingungen stark verändert waren.

### **2.4.3 Beeinflussung der CNV durch medikamentöse Migräneprophylaktika**

Während Akuttherapeutika keinen Einfluss auf die Höhe der CNV-Amplituden haben sollen (Schoenen et al. 1986; Göbel et al. 1993), sind prophylaktisch wirkende Pharmaka wie beispielsweise Betablocker sehr wohl in der Lage, kortikale Erregungsmuster zu beeinflussen.

So sind Betablocker, bei denen Metoprolol am häufigsten eingesetzt wird, sehr wirksame Medikamente bei der Vorbeugung eines Migräneanfalls. Dabei wurde ihr Effekt durch eine signifikante Verminderung der Häufigkeit, Dauer und Intensität der Kopfschmerz-Attacken nachgewiesen. Bereits eine Woche nach Beginn einer Betablocker-Therapie konnte eine deutliche Abnahme der CNV festgestellt werden (Schoenen et al. 1986).

Im Verlauf wurde nicht nur eine Reduktion der Amplitude der Gesamt-CNV (oCNV) und der postoperativen negativen Variation (PINV), sondern auch ein Anstieg der Habituation konstatiert. Man nimmt an, dass die prophylaktische Wirkung von Metoprolol, durch dessen Einfluss auf die kortikale Informationsverarbeitung und Erregbarkeit (welche durch die CNV-Amplituden präsentiert werden) zurückzuführen ist (Siniatchkin et al. 2007). Durch die Normalisierung dieser beiden Parameter kann die Erregungsschwelle, die zu einer Migräneattacke führt, gesenkt und dadurch die Frequenz der Anfälle reduziert werden.

Des Weiteren wurde eine signifikante positive Korrelation zwischen der Ausprägung der CNV-Amplitude vor der Prophylaxe und dem klinischen Ansprechen auf die Betablocker-Therapie gefunden: Patienten mit einer höherer CNV-Amplitude sprachen tendenziell besser auf die Therapie an (Schoenen et al. 1986).

#### **2.4.4 Beeinflussung der CNV durch nicht-medikamentöse Migräneprophylaktika**

In einer von Meyer et al. (2016) durchgeführten Studie konnte dargestellt werden, dass nach sechs-wöchiger Durchführung der Progressiven Muskelentspannung nach Jacobson die Amplitude der iCNV signifikant abnimmt. Die physische und psychische Entlastung, welche sich durch diese Übung einstellen kann, reduziert die kortikale Aktivität und wirkt einem vorschnellen Überschreiten der Migräneschwelle entgegen, was sich auch in der reduzierten Anfallshäufigkeit (Anzahl der Tage mit Migräne im Monat) widerspiegelt.

Auch Ansätze in der Verhaltenstherapie, wie die Ausübung von Autogenen Training belegen Veränderungen Hirnaktivierung, aufgezeichnet durch ein fMRT (Dobos et al. 2021). Auch wenn hierbei keine CNV-Aufzeichnungen stattfanden, ist zu vermuten, dass sich die beobachteten Veränderungen in der kortikalen Reizverarbeitung auch bei den CNV-Amplituden widerspiegeln könnten.

#### **2.4.5 Zusammenfassung zur CNV**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die CNV-Amplitude die kortikale Reizverarbeitung widerspiegelt und ähnlich wie der menschliche Fingerabdruck ein individueller Parameter ist, der vielen Einflüssen unterliegt.

Es konnte dargestellt werden, dass Migränepatienten CNV-Amplituden aufweisen, die in negativeren  $\mu\text{V}$ -Bereichen als bei Gesunden liegen. Diese Werte können überdies nochmals negativer werden, beispielsweise, wenn ein Migräneanfall kurz bevorsteht. Sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Migräne-Prophylaktika sind in der Lage, die CNV- Werte positiv zu beeinflussen. Das Alter des Patienten scheint keinen Einfluss auf die Höhe der CNV-Amplituden zu haben, wohl aber die Zeit, seit der der Patient schon an der Erkrankung leidet.

### 3. Hypothesen

#### Hypothese 1: Unterschiede der Prophylaxe-Gruppen

H1a: Die Prophylaxe-Gruppen (medikamentös, nicht-medikamentös und ohne Prophylaxe) unterscheiden sich hinsichtlich der Höhe der CNV-Amplituden oCNV, iCNV, tCNV und PINV.

H1b: Die Prophylaxe-Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der klinischen Parameter Schmerzstärke der Migräneattacken, Dauer eine Migräneanfalls und Anzahl der Tage mit Migräne im Monat.

H1c: Die Prophylaxe-Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Punktzahl im HIT-6 Fragebogen.

#### Hypothese 2: Punktzahl im HIT-6

H2a: Die Höhe der Punktzahl im HIT-6 korreliert mit der Höhe der CNV-Amplitude

H2b: Die Höhe der Punktzahl im HIT-6 korreliert mit den Werten der klinischen Parameter Schmerzstärke, Migränedauer und Anzahl der Tage mit Migräne im Monat.

#### Hypothese 3: Erkrankungsdauer

H3a: Die Erkrankungsdauer steht mit der Höhe der CNV-Amplituden in Zusammenhang.

H3b: Die Erkrankungsdauer hängt mit der Höhe der Werte der klinischen Parameter Schmerzstärke, Migränedauer und Anzahl der Tage mit Migräne im Monat zusammen.

H3c: Die Erkrankungsdauer steht in Zusammenhang mit der Höhe der Punktzahl im HIT-6.

#### Hypothese 4: Intervention

H4a: Die Höhe der CNV-Amplituden der Probanden werden nach der Intervention niedriger (weniger negativ ausgeprägt) sein als davor.

H4b: Die Werte der klinischen Parameter Schmerzstärke, Migränedauer und Anzahl der Tage mit Migräne im Monat werden vor der Intervention höher sein als danach.

H4c: Der HIT-6 wird vor der Intervention eine höhere Punktzahl aufweisen als danach. (Eine höhere Punktzahl bedeutet einen stärkeren negativen Einfluss der Migränesymptomatik auf die Lebensqualität.)

#### Hypothese 5: Subjektive Verbesserung

H5a: Probanden, die eine Verbesserung ihrer Migränesymptomatik angeben, werden niedrigere Werte bei den klinischen Parametern Schmerzstärke, Migränedauer und Anzahl der Tage im Monat mit Migräne aufweisen.

H5b: Probanden, die eine Verbesserung ihrer Migränesymptomatik angeben, werden einen niedrigeren HIT-6-Score als vor der Intervention zeigen.



## 4. Methoden

In dieser Arbeit wurde das generische Maskulinum als geschlechtsneutrale Bezeichnung für alle Teilnehmenden verwendet.

### 4.1 Auswahl und Rekrutierung der Probanden

Für die Studie wurden Patienten der Kopfschmerzambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie Rostock rekrutiert. Die Probanden wurden vor Beginn der Studie darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme auf freiwilliger Basis erfolgt und sie die Untersuchung jederzeit ohne Angaben von Gründen abbrechen können, ohne dass ihnen daraus Nachteile entstehen. Die Probanden unterschrieben zu Beginn eine schriftliche Einverständniserklärung und erhielten nach Beendigung der Studienteilnahme einen Thalia-Buchgutschein im Wert von 15 Euro. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der letztgültigen Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2013) durchgeführt. Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Universität Rostock begutachtet und akzeptiert. Es wurden keine Bedenken gegen das Studiendesign geäußert (Registriernummern: A 2011-0029 und A 2017-0187).

Es wurden Patienten mit einer Migräne nach den Kriterien der International Headache Society (International Headache Society ICHD-3 2021) rekrutiert, dabei wurden folgende Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie vorausgesetzt:

- Patienten ab einem Alter von 18 Jahren
- Diagnose einer episodischen oder chronischen Migräne
- Migräne-Symptomatik: einseitiger Kopfschmerz, pulsierend oder pochend
- eventuell Aura-Symptomatik kurz vor Beginn der Kopfschmerzen
- Verstärkung bei körperlicher Aktivität
- Anfallsdauer (unbehandelt oder erfolglos) im Bereich 4 – 72 Stunden
- Mindestens 5 vorangegangene Migräneattacken
- ambulante Patienten
- der deutschen Sprache mächtig

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Schwangerschaft
- Neurologische und psychische Erkrankungen außer Depression
- Drogenabusus, Alkoholabusus
- schwere chronische oder terminale Erkrankungen

## 4.2 Stichprobenbeschreibung

### 4.2.1 Fallzahlschätzung

Die Fallzahlschätzung dieser Untersuchung richtete sich nach derer einer Studie von Meyer et al. aus dem Jahr 2016. Es wurde eine Teilnehmeranzahl von jeweils 15 Probanden pro Prophylaxe-Gruppe (medikamentös / nichtmedikamentös / ohne Prophylaxe) angestrebt. Demzufolge sollten für die Studie mindestens 45 Probanden rekrutiert werden. Da jedoch die Auswertung der Fragebögen (mitunter zur Prophylaxeart) erst nach Abschluss der Messungen stattfand, war die Art der Prophylaxe zum Zeitpunkt der Rekrutierung nicht bekannt. Um dennoch eine Gruppengröße zu erreichen, die nah am Ziel der 15 Probanden pro Gruppe liegen und interpretierbare Analyse zulassen sollte, wurden 55 Probanden rekrutiert.

### 4.2.2 Zusammensetzung der finalen Stichprobe und Drop-Out

Es wurden 55 Probanden für die Studie, nach telefonischer Abfrage der Ein- und Ausschlusskriterien, rekrutiert. Gleich zu Beginn mussten 3 Probanden von der Studie ausgeschlossen werden, da diese Ausschlusskriterien aufwiesen, die beim Telefongespräch nicht berichtet wurden. So lag die Zahl der rekrutierten Probanden bei 52 (weiblich:  $n = 48$ , männlich:  $n = 4$ ). Das Durchschnittsalter lag bei 49 Jahren, dabei war der jüngste Teilnehmer 19 Jahre und der älteste Teilnehmer 73 Jahre alt. Es wurden 37 Probanden zu einer Therapieüberprüfung wieder vorstellig. Das heißt es lagen 37 vollständige Messungen zum Zeitpunkt 1 und 2, sowie ausgefüllte und auswertbare Fragebögen für die Studie vor. Von den 15 Probanden, die nicht an einer zweiten Messung (Therapieüberprüfung) teilnehmen wollten oder konnten, schickten 10 Probanden die Fragebögen der ersten Messung vollständig ausgefüllt zurück. Bei den 5 Probanden, die ihre Fragebögen nicht zurückschickten, konnten mit Hilfe der elektronischen Patientenakte (SAP) die fehlenden Angaben zur Migräneerkrankung ergänzt werden. Lediglich die vom Patienten persönlich zu treffenden Angaben im HIT-6 konnten nicht nachvollzogen werden.

Bei den im Verlauf folgenden Beobachtungen zur Veränderung der CNV-Amplituden im Querschnitt und auch im Längsschnitt als Vergleich zwischen den beiden CNV-Messungen,

wurden die Probanden erfasst, die angaben, zwei Tage vor oder nach der EEG-Messung einen Migräneanfall gehabt zu haben, von der statistischen Auswertung der CNV-Amplituden ausgeschlossen (Kropp und Gerber 1998). Für Auswertungen, für die die CNV-Amplituden keine Rolle spielten, wurden diese Probanden wieder miteingeschlossen. Genauso verhielt es sich mit den Probanden, die den HIT-6 Fragebogen nicht zurückschickten. Für Untersuchungen zu CNV-Amplituden, den klinischen Parametern und Erkrankungsdauer wurden sie eingeschlossen und lediglich nicht bei Fragestellungen zum HIT-6 berücksichtigt.

Tabelle 1: Zusammensetzung der Stichprobe

|   | T1      | T2      |
|---|---------|---------|
| Teilnehmeranzahl Gesamt   | 52      | 37      |
| Verhältnis Episodische : Chronische Migräne   | 29 : 23 | 20 : 17 |
| Verwertbare CNV-Aufzeichnungen*<br>(*kein Migräneanfall 2 Tage vor oder nach der CNV-Messung) | 43      | 26      |
| Zurückgeschickte HIT-6 Fragebögen   | 42      | 37      |

#### 4.2.3 Überblick: Ablauf der CNV-Messungen

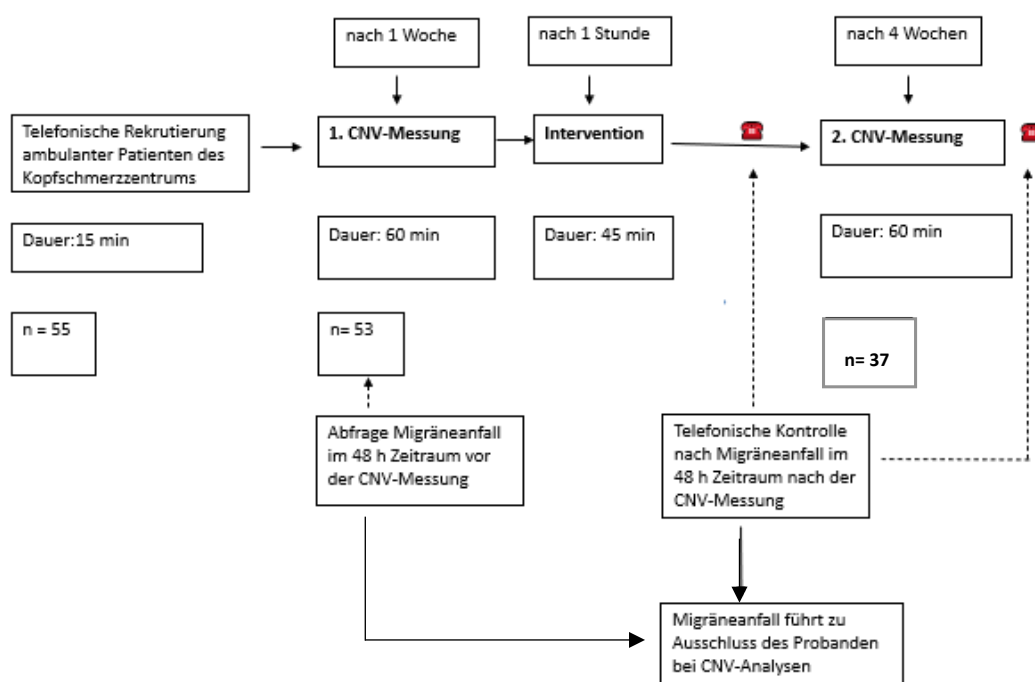


Abbildung 3: Ablauf der CNV-Messungen

#### 4.2.4 Einteilung in die Prophylaxe-Gruppen

Nach Auswertung der Angaben des Fragebogens, konnten die Probanden in die folgenden drei Prophylaxe-Gruppen unterteilt werden:

Tabelle 2: Beschreibung der Prophylaxe-Gruppen

|          | Beschreibung  | N  |
|----------|---|----|
| Gruppe 1 | Der Proband verwendet zu T1 keine Migräneprophylaxe                     | 10 |
| Gruppe 2 | Der Proband verwendet zu T1 eine medikamentöse Migräneprophylaxe.       | 30 |
| Gruppe 3 | Der Proband verwendet zu T1 eine nicht-medikamentöse Migräneprophylaxe. | 12 |

Die Art der Prophylaxe des jeweiligen Probanden zum Zeitpunkt T1 war vor der Auswertung der Fragebögen nicht bekannt. Es wurde jedoch mit der Kopfschmerzambulanz vereinbart, dass Patienten, die bereits CGRP-Antikörper nutzten, nicht für diese Studie vorgeschlagen wurden. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass im Falle einer bestehenden Prophylaxe zu T1 nur konventionelle medikamentöse Prophylaxe-Arten miteinander verglichen wurden. Dies ist von Bedeutung, da die Wirkungsweise von konventionellen Prophylaktika und CGRP-Antikörpern unterschiedlich ist (Tso und Goadsby 2017). Nach der Auswertung der Fragebögen setzten sich die Prophylaxe-Gruppen wie folgt zusammen:

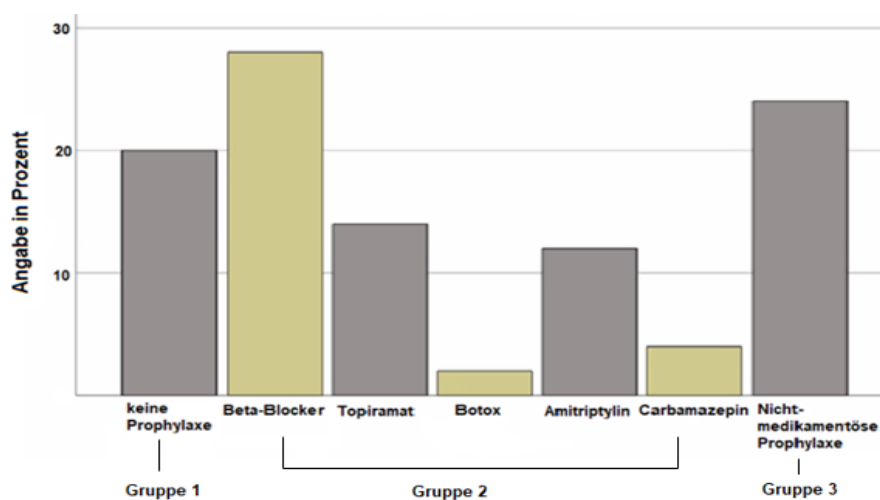


Abbildung 4: Zusammensetzung der Prophylaxe-Gruppen

## 4.3 Präinterventionelle Phase

### 4.3.1 Vorbereitung

Es wurden Patienten telefonisch kontaktiert, die in der darauffolgenden Woche einen Termin in der Kopfschmerzambulanz hatten. Um eine Vorauswahl zu treffen, wurde mit diesen ein telefonisches Screening durchgeführt, in dem die Rahmenbedingungen der Studie erläutert und die Einschlusskriterien für die Teilnahme abgefragt wurden. So wurde nach neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, sowie bei Frauen nach einer bestehenden Schwangerschaft gefragt. Danach wurde ein Termin zur ersten EEG-Messung (T1) eine Stunde vor dem regulären Termin in der Kopfschmerzambulanz vereinbart.

Ebenso wurde darauf hingewiesen, dass im Falle eines Migräneanfalls zwei Tage vor der geplanten EEG-Messung, dies zu berichten ist, da die CNV-Amplituden diesen Probandes nicht in die Analyse einbezogen wurden. Dieses Vorgehen begründet sich darin, dass, wie bereits erwähnt, Migränapatienten einen Tag vor einer Attacke einen Anstieg der Amplitude der CNV zeigen, wohingegen sich diese, zwei bis drei Tage nach einem Anfall wieder normalisiert (Kropp und Gerber 1998). So sollte sich der Proband auch telefonisch melden, wenn in den nächsten zwei Tagen nach der Messung eine Migräneattacke auftrat, da dies ebenfalls zum Ausschluss der CNV-Analysen-Ausschluss führte.

Die EEG-Messung fand im Forschungslabor des Instituts für Medizinische Psychologie und Soziologie der Universität Rostock statt. Mit der Erläuterung des Untersuchungsablaufes, Vorbereitung und der EEG-Messung dauerte der Erstkontakt mit dem Probanden eine Stunde.

Nach der Begrüßung wurde der Proband über das Ziel der Studie, die Veränderung der migränespezifischen Parameter vor und nach der Intervention zu erfassen, aufgeklärt. Es wurde gefragt, ob sich der Teilnehmer gesundheitlich in der Lage fühle, an der Studie teilzunehmen. Danach wurde ein zweiter Termin zur selben Uhrzeit circa vier Wochen später festgelegt. Nach Ermitteln eventueller Nachfragen wurde der Proband gebeten, eine Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie zu unterschreiben und zur Verwendung seiner Daten im Rahmen der Studie zuzustimmen. Auch wurde der Migräne-Fragebogen-1 sowie der HIT-6-Fragebogen (siehe Anhang B) ausgehändigt, welche zur zweiten Messung ausgefüllt wieder mitzubringen waren.

Danach wurde der Proband gebeten, alle elektrischen Geräte auszuschalten, sowie Schmuck und metallische Gegenstände abzulegen. Anschließend konnte der Proband auf einem verstellbaren Liegestuhl bequem Platz nehmen. Vor Erstkontakt mit dem Probanden wurde auf ein angenehmes Klima im Untersuchungsraum geachtet, ferner wurde die Untersuchung bei Tageslicht durchgeführt, mit der Möglichkeit, mit Hilfe von Rollos das Zimmer während der EEG-Messung leicht abzudunkeln, um störende Lichtreize möglichst zu minimieren. Des Weiteren wurde ein „Bitte nicht stören“-Schild an der Tür platziert und der Untersucher verhielt sich während der Messung so leise wie möglich, um den Probanden nicht abzulenken. Damit wurde gewährleistet, dass alle Untersuchungen unter den nahezu selben experimentellen Bedingungen stattfanden.

#### **4.3.2 T1: Die erste CNV-Messung**

Die EEG-Messungen, im Folgenden auch CNV-Messungen genannt, wurden mit einem EEG-Verstärker der Firma Brain Products durchgeführt. Die Datenaufzeichnung des EEGs lief über das Programm Brain Vision Recorder (Version 1.20) der Firma Brain Products (Brain Products, 2007) ab. Es wurden Ring-Elektroden aus Silber-/Silberchlorid für die Messungen eingesetzt. Für den Kontakt zwischen Kopfhaut und Elektroden, wurde eine elektrisch leitende Paste der Firma NIHON KOHDEN aufgetragen. Die Platzierung der Elektroden erfolgte dreikanalig gemäß des internationalen 10-20-Systems nach Jasper (1958).

Zuerst wurde mit einem Maßband der Abstand zwischen Nasion und Inion entlang der Schädeldecke gemessen. Angenommen, dass diese Strecke 100 Prozent darstellt, konnte man sie folgendermaßen aufteilen: vom Nasion ausgehend zehn Prozent, dann vier weitere 20 Prozent Schritte und am Schluss noch einmal zehn Prozent in Richtung Inion. Genauso wurde mit der Linie zwischen den beiden präaurikulären Punkten verfahren. Sechs Elektroden wurden insgesamt platziert. Es wurden zwei Stirnelektroden angebracht. Die CZ-Elektrode wurde genau auf der Mitte des Abstandes zwischen Nasion und Inion platziert. Jeweils der palpabel aufzuspürende Processus mastoideus links und rechts diente als Anbringungsort der Referenzelektroden. Die letzte verbleibende Elektrode wurde zwei Zentimeter unterhalb des Auges auf dem Musculus orbicularis oculi platziert. Dadurch konnte ein Elektrokulogramm (EOG) abgeleitet werden. Dieses wurde dann bei der späteren Datenaufbereitung berücksichtigt, um biologische Artefakte zu korrigieren, die durch Augenbewegungen und Lidschläge während der Messung entstanden.

Die Aufzeichnung des EOGs erfolgte mit einem 70 Hz Filter und einer Zeitkonstante von 0,3 Sekunden. Die Zeitkonstante der Verstärkereinstellung für den Kanal Cz lag bei 5 Sekunden, die Frequenz für den Tiefpassfilter bei  $f = 35$  Hz und für den Hochpassfilter bei  $f = 0,03$  Hz. Die Abtastrate des EEG-Signals betrug  $f = 100$  Hz pro Sekunde. Die Digitalisierung der EEG-Signale erfolgte bei einem Elektrodenübergangswiderstand von maximal 20 kOhm je Kanal.

Nach der Desinfektion zur Entfettung der Haut wurden die sechs Elektroden der Reihe nach mit Hilfe der leitenden Paste auf den entsprechenden Stellen platziert und ihre Positionen überprüft bis ein optimales Signal detektiert wurde. Während der Messung sollte der Proband einen in etwa 200 cm Entfernung angebrachten Punkt betrachten, um Artefakte durch Augenbewegungen zu reduzieren. Weiterhin wurde der Proband angewiesen eine bequeme Sitzposition einzunehmen und seine Gesichtsmuskulatur zu entspannen, um Muskelartefakte weitestgehend gering zu halten. Auch während des Knopfdrucks nach dem hohen Ton sollte der Proband versuchen, sich nur minimal zu bewegen.

Nach der Vorbereitung wurde dem Probanden der Ablauf der CNV-Messung erläutert. Ihm wurde erklärt, dass er im Folgenden drei Töne unterschiedlicher Höhe hören würde. Einen tiefen Ton namens S3 ( $f = 200$ Hz, 100ms, Sinuston, 75dB(a)), der keine Reaktion erforderte, einen mittelhohen Ton namens S1 ( $f = 1000$  Hz, sinusförmig, mit 100 ms Dauer, Sinuston, 75 dB(a)), auf den keine unmittelbare Reaktion erwartet wurde, dieser jedoch einen hohen Ton namens S2 ( $f = 2500$  Hz, sinusförmig, max. 2500 ms Dauer, Sinuston, 75 dB(a)) ankündigte (GO-Durchgang), auf diesen unmittelbar per Knopfdruck reagiert werden musste um das Signal zu beenden. Die Reaktionszeit zwischen Beginn des Stimulus S2 und dem Tastendruck wurde aufgezeichnet, jedoch später nicht weiter ausgewertet.

Die Präsentation der Stimuli wurde durch das Programm E-Prime durchgeführt. Für das bessere Verständnis und Gewöhnung an die Aufgabe wurde vor Beginn der CNV-Aufzeichnung eine Demoversion vorgespielt, mit Hilfe derer sich der Proband mit den verschiedenen Tonhöhen vertraut machen konnte. Nach erneuter Rücksprache mit den Probanden, ob er seine Aufgabe klar verstanden habe, wurde mit der EEG-Messung begonnen.

Die CNV-Messung wurde nach einem Standardprotokoll im Go/No-Go-Paradigma durch das Programm E-Prime v2.0 aufgezeichnet.

Die siebenminütige Messung umfasste 40 Durchgänge mit 32 GO- Durchgänge, in denen, wie bereits beschrieben, der mittelhohe warnenden Reiz S1 ( $f = 1000$  Hz, sinusförmig, mit 100 ms Dauer, Sinuston, 75 dB(a)) jeweils den hohen imperativen Reiz S2 ( $f = 2500$  Hz, sinusförmig,

max. 2500 ms Dauer, Sinuston, 75 dB(a)) ankündigte. Beim Hören von S2 musste sofort mit einem Knopfdruck durch den Daumen der rechten Hand reagiert werden. Es wurde ebenfalls quasi-randomisiert, im Rahmen von 8 No-Go-Durchgängen, ein tiefer Warnton S3 (f = 200Hz, 100ms, Sinuston, 75dB(a)) präsentiert. Dieser Ton erforderte keinerlei Reaktion. Diese No-Go-Durchgänge waren im Anschluss kein Teil der Auswertung, da ihr einziger Zweck war, eine zu schnelle Gewöhnung des Probanden zu verhindern. Zwischen zwei Durchgängen (Intertrial-Intervall) gab es jeweils eine zwischen 6 und 10 Sekunden dauernde Pause. Im Anschluss wurde für jeden Probanden aus den 32 Go-Durchgängen die Amplitude der einzelnen CNV-Komponenten gemittelt. Nach Beendigung der Messung nahm der Proband seinen Termin im Kopfschmerzzentrum wahr.

#### **4.4 Intervention**

Im Weiteren wird der Proband als Patient benannt. Die Intervention fand im Kopfschmerzzentrum der Klinik für Neurologie der Universität Rostock statt. Die Wahl der Intervention wurde durch die dort praktizierenden Ärzte unter Berücksichtigung der Anamnese des Patienten getroffen und war dem Studienleiter während der ersten CNV-Messung weder bekannt, noch konnte darauf Einfluss genommen werden. Es wurde mit der Kopfschmerzambulanz lediglich vereinbart, dass für die Intervention nur Patienten vorgeschlagen wurden, die bei ihrem Termin eine konventionelle Prophylaxe bekommen sollten. Der Termin in der Kopfschmerzambulanz war geplant und fand entweder auf Wunsch des Patienten nach Veränderung der Medikation oder zur regelmäßigen Überwachung der Medikamenteneinstellung statt. Das Probandenkollektiv bestand sowohl aus Patienten, die zum ersten Mal in der Kopfschmerzambulanz erschienen, als auch aus solchen, die schon regelmäßig Termine wahrgenommen hatten. Während der 30- bis 60-minütigen Behandlungszeit führte der Arzt eine kurze Anamnese durch und es wurde, wenn vorhanden, ein vom Patienten ausgefülltes Kopfschmerztagebuch ausgewertet. Bisherige Medikamente zur Kopfschmerzprophylaxe und auch Akutmedikation wurden aufgenommen.

Bei der Entscheidung, ob die bisherige Therapie verändert oder beibehalten werden sollte, spielten die Vorstellungen und Bedürfnisse des Patienten eine große Rolle, weshalb jeder Schritt ein gemeinsames und vor allem individuelles Vorgehen darstellte.

Bei der Einstellung einer Therapie wurde sich an der Leitlinie für die Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne (Diener et al. 2018) orientiert. Dabei gilt als Ziel



der medikamentösen Prophylaxe eine Reduktion der Häufigkeit, Schwere und Dauer der Anfälle.

Die Intervention konnte wie folgt unterteilt werden.

*Tabelle 3: Unterteilung der Intervention*

|                       | Beschreibung   | N  |
|-----------------------|--|----|
| <b>Intervention 1</b> | Die medikamentöse Prophylaxe wurde nicht verändert, Fortsetzung der bisherigen Therapie. | 12 |
| <b>Intervention 2</b> | Es wurde eine veränderte medikamentöse Prophylaxe verschrieben.                          | 9  |
| <b>Intervention 3</b> | Der Proband erhielt zum ersten Mal eine medikamentöse Prophylaxe.                        | 16 |

Zusammenfassend lässt sich über die Intervention sagen, dass die Probanden in den folgenden vier Wochen in jedem Fall eine medikamentöse Prophylaxe einnahmen. Die Einteilung in die Interventionsarten 1-3 ist hier nur zum besseren Verständnis aufgeschlüsselt. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde im Prä-Post-Vergleich nicht getrennt nach Interventionsart verglichen.

## 4.5 Postinterventionelle Phase

### 4.5.1 T2: Die zweite CNV-Messung

Die zweite EEG-Messung (T2) erfolgte nach circa vier Wochen. Vereinfacht wird bei dem Zeitraum zwischen der Intervention und der zweiten CNV-Messung von einem Monat ausgegangen, da dies die Beurteilung der klinischen Parameter (wie beispielsweise die Anzahl der Migränetage im Monat) simplifiziert. Die Probanden wurden so wiedereinbestellt, dass sie sich zur gleichen Uhrzeit wie beim ersten Mal der EEG-Messung unterzogen. Auch wurde mit den Probanden beim ersten Termin vereinbart, dass sie sich telefonisch melden sollten, falls innerhalb von zwei Tagen nach dem Termin ein Migräneanfall auftrat. Das Procedere unterschied sich im Vergleich zur ersten Messung nicht. Wieder wurde eine siebenminütige

CNV-Messung durchgeführt, während dieser der Proband auf die dargebotenen Stimuli S1, S2 und S3 adäquat reagieren musste. Auch beim zweiten Mal sollte der Proband den leicht abgeänderten Migräne-Fragebogen-2 (siehe Anhang D) sowie den HIT-6-Fragebogen ausfüllen.

## **4.6 Messinstrumente zur Migränesymptomatik**

### **4.6.1 Auswertung des Headache Impact Test-6 (HIT-6)**

Der HIT-6 Fragebogen (siehe Anhang C) ist ein leicht auswertbares Messinstrument für Kopfschmerzen. Er misst die Auswirkungen von Kopfschmerzen auf das alltägliche Wohlbefinden und besteht aus 6 Items. Diese Items erfassen 1) die Häufigkeit schwerer Schmerzen, 2) die Auswirkungen der Kopfschmerzen auf den Alltag bezüglich Arbeit/ Schule und sozialer Aktivitäten, 3) das Bedürfnis sich hinzulegen, 4) Müdigkeit, 5) Frustration/Gereiztheit sowie 6) Konzentrationsschwierigkeiten.

Dabei muss der Teilnehmer bei jedem Item die Häufigkeit der Beeinträchtigung mit

*Nie, Selten, Manchmal, Sehr oft* oder *Immer* angeben.

Der HIT-6-Score ergibt sich aus der einfachen Summierung der sechs Items und liegt zwischen 36 (keine Beeinträchtigung) und 78 (sehr starke Beeinträchtigung) Punkten.

Mit Hilfe des Interpretationsleitfadens können diese Werte noch weiter spezifiziert werden: 49 oder weniger Punkte entsprechen einer geringen (oder keiner) Belastung, 50-55 einer gewissen Belastung, 56-59 einer erheblichen Belastung und 60 bis 78 einer schweren Belastung im Alltag durch die Kopfschmerzen.

#### 4.6.2 Auswertung des Migräne-Fragebogen-1

Sowohl im Zuge der ersten als auch der zweiten CNV-Messung (T1 und T2) wurden die Probanden gebeten, einen Fragebogen zur Erfassung der aktuellen Migränesymptomatik auszufüllen.

Der Migräne-Fragebogen-1 wurde nach der ersten CNV-Messung dem Probanden zum Ausfüllen ausgehändigt. Dabei sollte angegeben werden, wann die Erkrankung diagnostiziert wurde, an wie vielen Tagen im Monat Migräne auftrat, wie lang ein Anfall dauerte und auch wie sich dessen Lokalisation und Charakteristik (dumpf, pochend, stechend) darstellte.

Des Weiteren sollte auf einer numerischen Schmerzskala (von 0 = *kein Schmerz* bis 10 = *stärkster vorstellbarer Schmerz*) angegeben werden, wie stark die Intensität der Kopfschmerzen war.

So konnten Schmerzstärke, Migränedauer und Anzahl der Tage mit Migräne im Monat erfasst werden, die im Weiteren als **klinische Parameter** bezeichnet werden.

Neben bekannten Auslösern eines Migräneanfalls wurde auch nach Vorhandensein einer Aura-Phase vor dem Anfall sowie Begleiterscheinungen, wie zum Beispiel Licht- und Lärmempfindlichkeit, gefragt. Auch wurde anamnestisch ermittelt, ob in der Familie Migräne bekannt ist.

Zur Erfassung der Akutmedikation und der eventuell schon bestehenden Migräne-Prophylaxe, sollte der Patient die Art sowie Häufigkeit der Einnahme angeben. Auch nach nicht-medikamentösen Anwendungen zur Vorbeugung der Kopfschmerzen wurde gefragt.

#### 4.6.3 Auswertung des Migräne-Fragebogen-2

Der Migräne-Fragebogen-2 wurde zum Zeitpunkt T2, sich an die zweite CNV-Messung anschließend, dem Probanden ausgeteilt und durch diesen vor Ort ausgefüllt.

Dieser Fragebogen erfragte die Migräne-Frequenz der letzten vier Wochen seit der Intervention. Wieder wurde nach Dauer, Intensität und Lokalisation des Schmerzes gefragt. (siehe Migräne-Fragebogen-1) Im Unterschied zum Migräne-Fragebogen 1, der die

prophylaktische Situation vor Besuch in der Kopfschmerzambulanz erfragte, sollten hier Angaben zur vom Arzt verschriebenen Prophylaxe in der Kopfschmerzambulanz (hier Intervention genannt) getroffen werden. Dabei wurden auch Art, Dosierung und Häufigkeit der Einnahme in Erfahrung gebracht.

Der Migräne-Fragebogen-2 war wesentlich kürzer als der Migräne-Fragebogen-1 und unterschied sich, neben der Erfassung der Migräneprophylaxe nach Intervention, durch die Frage nach dem subjektiven Gefühl der Veränderung der Migränesymptomatik in den letzten vier Wochen seit der ersten CNV-Messung/ Intervention.

## **4.7 CNV- Analyse**

### **4.7.1 Auswertung der EEG-Rohdaten**

Die CNV-Auswertung wurde durch das Programm Brain Vision Analyzer (Version 1.05) der Firma Brain Products (Brain Products, 2007) realisiert. Um später die einzelnen CNV-Komponenten berechnen zu können, mussten die Daten erst aufbereitet werden. Dabei stellte die Filterung der EEG-Rohdaten den ersten Schritt dar (Hochpassfilter mit 0,03281 Hz, Steileinheit: 12 dB/Octave, Tiefpassfilter mit 30 Hz, Steileinheit: 12 dB/Octave und Bandsperrfilter mit 50 Hz). Damit konnten biologische Artefakte wie beispielsweise durch Bewegungsartefakte, Muskelpotentiale oder Pulsationsschwankungen aber auch technische Störquellen (z.B. Netzfrequenz und Gerätefehler) reduziert werden.

Im Folgenden wurde eine Artefakt-Korrektur der Augenbewegungen nach (Gratton et al. 1983) durchgeführt. Durch einen Algorithmus des Programms konnten die Lidbewegungen markiert und korrigiert werden.

Physikalische Artefakte wurden ebenfalls im semiautomatischen Modus markiert und ausgeschlossen. Dabei galt außerdem, dass Bereiche von 500 ms vor und nach einem Artefakt exkludiert werden. Auch Kanäle mit besonders vielen Artefakten wurden nicht mehr in die weitere Analyse miteinbezogen.

Im Weiteren wurde die Segmentierung der Rohdaten vorgenommen, woraus später die einzelnen CNV-Komponenten berechnet werden konnten. Unrelevante EEG-Sequenzen

wurden vom Programm erkannt und nicht mehr weiter in die Segmentierung einbezogen. Die Markierung begann jeweils 1000 ms vor S1 und endete 1000 ms nach S2. Da sich das Interstimulusintervall (ISI) zwischen S1 und S2 auf 3000 ms belief, dauerte eine Sequenz 5000 ms.

Zusätzlich wurde eine Grundlinienkorrektur durchgeführt. Damit konnte die Grundlinie des EEGs für jeden Abschnitt gesondert angepasst werden. Man bestimmte dazu den mittleren Spannungswert innerhalb eines Segments und setzte ihn dem Nullpunkt der Werte der Segmente gleich.

Danach erfolgte eine abschließende manuelle qualitative Korrektur bei der alle 32 Segmente individuell auf bisher unerkannte Artefakte inspiziert und bei Bedarf von der weiteren Datenanalyse ausgenommen werden konnten. Vorher wurde festgelegt, dass nicht mehr als 16 Segmente eliminiert werden durften, sodass am Ende wenigstens 16 Segmente für die Datenanalyse zur Verfügung standen.

Im letzten Schritt der Datenaufbereitung konnte die Mittelung aller Segmente (Average) durchgeführt werden. Schließlich war die CNV mit ihren verschiedenen Komponenten erkennbar.

#### 4.7.2 Berechnung der CNV-Komponenten

Der Zeitabstand zwischen Stimulus 1 (S1) und Stimulus 2 (S2) ist das Interstimulus-Intervall und beträgt  $t = 3$  s. In diesem Intervall kann die Gesamt-CNV-Amplitude (overall CNV oder **oCNV**) errechnet werden. Diese Gesamt-CNV-Amplitude ist die gemittelte Amplitude des gesamten Interstimulus-Intervalls.

Dabei wird zum einen eine frühe Komponente (initial CNV oder **iCNV**) definiert. Sie ist das Amplitudenmaximum im Intervall zwischen 550 ms und 750 ms nach S1.

Zum anderen wird eine späte Komponente (terminal CNV oder **tCNV**) definiert. Die tCNV stellt sich als die mittlere Amplitude zwischen 2800 ms und 3000 ms nach S1 beziehungsweise 200 ms vor S2 dar.

Die Amplitude einer CNV-Komponente ergibt sich aus dem Durchschnitt der 32 GO-Durchgänge.

Des Weiteren wurde eine „Post-imperative negative Variation“ (**PINV**), als gemittelte Amplitude 3300 ms und 5000 ms nach S1 von dem Programm errechnet.

#### 4.8 Klinische Endpunkte

Als primäre Endpunkte wurden folgende Parameter erfasst:

- a) CNV-Amplituden oCNV, iCNV, tCNV und PINV
- b) Klinische Parameter: Schmerzstärke eine Migräneanfalls, Anzahl der Tage mit Migräne im Monat
- c) Punktzahl im Lebensqualitätsfragebogen HIT-6

Als sekundäre Endpunkte gelten folgende Parameter:

- d) Erkrankungsdauer
- e) Subjektive Verbesserung der Symptomatik nach Intervention „ja“ oder „nein“

#### 4.9 Statistische Auswertung

Vor der statistischen Auswertung wurden die Datensätze aller gemessenen Parameter mit Hilfe des Shapiro Wilk Tests auf Gaußsche Normalverteilung überprüft. Alle statistischen Tests wurden mit Hilfe von IBM SPSS Statistics 25 oder Microsoft Excel durchgeführt.

Um zu untersuchen, ob sich die Werte der vier teilnehmenden Männer von denen der Frauen unterscheiden, wurde für alle Parameter ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Dabei konnten keine Mittelwert-Unterschiede zwischen den Werten der weiblichen Teilnehmerinnen und der männlichen Teilnehmer gefunden werden. Deshalb wird die Stichprobe im Verlauf nicht getrennt nach Geschlecht der Teilnehmer, sondern im Gesamten, betrachtet.

Vor der Untersuchung der Prophylaxe-Gruppen und der Unterschiedshypothesen wurden die abhängigen Variablen mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung und mit dem Levene-Test auf Varianzhomogenität getestet. Dabei konnte bei den Variablen Migränedauer und Anzahl der Migränetage im Monat keine Normalverteilung nachgewiesen werden. Wissend, dass somit für diese Variablen für den Test der Unterschiedshypothesen zwischen den Gruppen im Querschnitt der Kruskal-Wallis-Test und zwischen T1 und T2 der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für abhängige Stichproben im Allgemeinen angewendet wird,

wurde hier zur besseren Vergleichbarkeit der Parameter davon Abstand genommen. Um eine einheitliche Darstellung zu gewährleisten, wurden für alle Variablen zur Überprüfung auf Unterschiede zwischen den Prophylaxe-Gruppen eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) für unabhängige Stichproben und der t-Test für unabhängige Stichproben bei den Unterschiedshypothesen durchgeführt.

Es gelten die folgenden Signifikanzgrenzen:

$p \leq .05$  signifikant \*

$p \leq .01$  hoch signifikant \*\*

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Beschreibung der Prophylaxe-Gruppen zum Zeitpunkt T1

Tabelle 4: Beschreibung der Prophylaxe-Gruppen

|          | Beschreibung  | Teilnehmeranzahl | Altersdurchschnitt<br>(in Jahren) | Durchschnittliche<br>Erkrankungsdauer<br>(in Monaten) |
|----------|---|------------------|-----------------------------------|---|
| Gruppe 1 | Der Proband ist bisher prophylaktisch unbehandelt.                | 10               | 52                                | 179   |
| Gruppe 2 | Der Proband verwendet eine medikamentöse Migräneprophylaxe        | 30               | 49                                | 171   |
| Gruppe 3 | Der Proband verwendet eine nicht-medikamentöse Migräneprophylaxe. | 12               | 45                                | 214   |

Nach Durchführung einer einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) konnte dargestellt werden, dass sich die Gruppen nicht signifikant im Altersdurchschnitt ( $p = 0,503$ ), sowie der durchschnittlichen Erkrankungsdauer ( $p = 0,714$ ) unterscheiden.

#### 5.1.1 Ergebnisse zur Unterschiedshypothese 1 der Prophylaxe-Gruppen

#### 5.1.2 Ergebnisse zur Unterschiedshypothese 1a (CNV-Amplituden) und Gruppenvergleich mit Hilfe Einfaktorieller Varianzanalyse



Nach Ausschluss der CNV-Datensätze der Probanden, die zwei Tage vor oder nach der CNV-Messung einen Migräneanfall erlitten hatten, konnten die CNV-Amplituden von 43 der insgesamt 52 Teilnehmer ausgewertet werden.

#### 5.1.2.1 *i*CNV-Amplituden im Prophylaxe-Gruppenvergleich

In Tabelle 5 sind die in den verschiedenen Prophylaxe-Gruppen erfassten Mittelwerte und Standardabweichungen der *i*CNV-Amplituden gelistet.

*Tabelle 5: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der iCNV-Amplituden im Gruppenvergleich*

| Variable    | Gruppe   | N  | M      | SD   |
|-------------|----------|----|--------|------|
| <b>iCNV</b> | Gruppe 1 | 9  | -10,73 | 3,86 |
|             | Gruppe 2 | 24 | -11,14 | 3,46 |
|             | Gruppe 3 | 10 | -12,64 | 2,29 |

N = Probandenanzahl; M = Mittelwert ( $\mu$ V); SD = Standardabweichung

Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der *i*CNV-Amplituden zwischen den Gruppen ( $p = 0,861$ ).

#### 5.1.2.2 *t*CNV-Amplituden im Prophylaxe-Gruppenvergleich

In Tabelle 6 sind die in den verschiedenen Prophylaxe-Gruppen erfassten Mittelwerte und Standardabweichungen der *t*CNV-Amplituden gelistet.

Tabelle 6: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der tCNV-Amplituden im Gruppenvergleich

| Variable    | Gruppe   | N  | M      | SD    |
|-------------|----------|----|--------|-------|
| <b>tCNV</b> | Gruppe 1 | 9  | -10,34 | 3,73  |
|             | Gruppe 2 | 24 | -8,02  | 7,00  |
|             | Gruppe 3 | 10 | -13,98 | 12,33 |

N = Probandenanzahl; M = Mittelwert ( $\mu$ V); SD = Standardabweichung

Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der tCNV-Amplituden zwischen den Gruppen ( $p = 0,405$ ).

### 5.1.2.3 oCNV-Amplituden im Gruppenvergleich

In Tabelle 7 sind die in den verschiedenen Prophylaxe-Gruppen erfassten Mittelwerte und Standardabweichungen der oCNV-Amplituden gelistet.

Tabelle 7: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der oCNV-Amplituden im Gruppenvergleich

| Variable    | Gruppe   | N  | M      | SD   |
|-------------|----------|----|--------|------|
| <b>oCNV</b> | Gruppe 1 | 9  | -9,55  | 3,14 |
|             | Gruppe 2 | 24 | -8,19  | 4,50 |
|             | Gruppe 3 | 10 | -10,60 | 8,54 |

N = Probandenanzahl; M = Mittelwert ( $\mu$ V); SD = Standardabweichung

Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der oCNV-Amplituden zwischen den Gruppen ( $p = 0,842$ ).

#### 5.1.2.4 PINV-Amplituden im Gruppenvergleich

In Tabelle 8 sind die in den verschiedenen Prophylaxe-Gruppen erfassten Mittelwerte und Standardabweichungen der PINV-Amplituden gelistet.

*Tabelle 8: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der PINV-Amplituden im Gruppenvergleich*

| Variable    | Gruppe   | N  | M      | SD    |
|-------------|----------|----|--------|-------|
| <b>PINV</b> | Gruppe 1 | 9  | -11,18 | 4,87  |
|             | Gruppe 2 | 24 | -7,75  | 8,67  |
|             | Gruppe 3 | 10 | -9,53  | 19,36 |

N = Probandenanzahl; M = Mittelwert ( $\mu\text{V}$ ); SD = Standardabweichung

Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der PINV-Amplituden zwischen den Gruppen ( $p = 0,868$ ).

#### 5.1.3 Ergebnisse zur Unterschiedshypothese 1b (klinische Parameter) und Gruppenvergleich mit Hilfe Einfaktorieller Varianzanalyse

Da es für die Werte der Variablen *Schmerzstärke*, *Migränedauer* und *Anzahl der Migränetage* unerheblich war, ob im Zeitraum um die CNV-Messung ein Migräneanfall stattfand, konnten alle 52 Datensätze für die weiteren statistischen Untersuchungen erfasst werden als bei der Untersuchung der CNV-Amplituden. Für den Mittelwertvergleich wurde zwischen den Gruppen eine ANOVA durchgeführt.

##### 5.1.3.1 Schmerzstärke im Gruppenvergleich

In Tabelle 9 sind die in den verschiedenen Prophylaxe-Gruppen erfassten Mittelwerte und Standardabweichungen der Schmerzstärke gelistet.

Tabelle 9: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Werte für die Schmerzstärke im Gruppenvergleich

| Variable   | Gruppe   | N  | M   | SD   |
|--|----------|----|-----|------|
| <b>Schmerzstärke eines Migräneanfalls</b><br>(Skala: 0-10) | Gruppe 1 | 10 | 7,1 | 1,20 |
|  | Gruppe 2 | 30 | 6,5 | 1,62 |
|  | Gruppe 3 | 12 | 6,0 | 1,91 |

N = Probandenanzahl; M = Mittelwert ( $\mu$ V); SD = Standardabweichung

Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Schmerzstärke zwischen den Gruppen ( $p = 0,319$ ).

#### 5.1.3.2 Migränedauer im Gruppenvergleich

In Tabelle 10 sind die in den verschiedenen Prophylaxe-Gruppen erfassten Mittelwerte und Standardabweichungen der Dauer eines Migräneanfalls gelistet.

Tabelle 10: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Werte für die Migränedauer (in Stunden) im Gruppenvergleich

| Variable  | Gruppe   | N  | M     | SD    |
|---|----------|----|-------|-------|
| <b>Dauer eines Migräneanfalls</b><br>(in Stunden) | Gruppe 1 | 10 | 13,40 | 14,60 |
|   | Gruppe 2 | 30 | 19,85 | 20,62 |
|   | Gruppe 3 | 12 | 22,00 | 14,86 |

N = Probandenanzahl; M = Mittelwert ( $\mu$ V); SD = Standardabweichung

Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Schmerzstärke zwischen den Gruppen ( $p = 0,349$ ).

#### 5.1.3.3 Anzahl der Tage mit Migräne im Monat im Gruppenvergleich

In Tabelle 11 sind die in den verschiedenen Prophylaxe-Gruppen erfassten Mittelwerte und Standardabweichungen der Anzahl der Tage mit Migräne im Monat gelistet.

Tabelle 11: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Werte für die Anzahl der Migränetage im Gruppenvergleich

| Variable                                    | Gruppe   | N  | M    | SD   |
|---|----------|----|------|------|
| <b>Anzahl der Tage mit Migräne im Monat</b> | Gruppe 1 | 10 | 7,90 | 3,51 |
|   | Gruppe 2 | 30 | 8,85 | 4,86 |
|   | Gruppe 3 | 12 | 9,58 | 5,49 |

N = Probandenanzahl; M = Mittelwert ( $\mu$ V); SD = Standardabweichung

Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Schmerzstärke zwischen den Gruppen ( $p = 0,545$ ).

#### 5.1.4 Ergebnisse zur Unterschiedshypothese 1c (HIT-6) und Gruppenvergleich mit Hilfe Einfaktorieller Varianzanalyse

Es konnten 42 HIT-6 Fragebögen in die Auswertung miteinbezogen werden.

##### 5.1.4.1 HIT-6-Score im Gruppenvergleich

In Tabelle 12 sind die in den verschiedenen Prophylaxe-Gruppen erfassten Mittelwerte und Standardabweichungen des HIT-6- Scores (min. 36 Punkte, max. 78 Punkte) dargestellt.

Tabelle 12: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Werte für den HIT-6-Score (min 36 Punkte, max. 78 Punkte) im Gruppenvergleich

| Variable           | Gruppe   | N  | M    | SD   |
|--------------------|----------|----|------|------|
| <b>HIT-6-Score</b> | Gruppe 1 | 8  | 64,9 | 3,31 |
|                    | Gruppe 2 | 23 | 63,7 | 5,91 |
|                    | Gruppe 3 | 11 | 62,1 | 7,54 |

N = Probandenanzahl; M = Mittelwert ( $\mu$ V); SD = Standardabweichung

Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Punktzahl im HIT-6 zwischen den Gruppen ( $p = 0,598$ ).

## 5.2 Ergebnisse zum Lebensqualitäts-Fragebogen-HIT-6

### 5.2.1 Ergebnisse zur Hypothese (H2a) der Korrelation des HIT-6 mit der kortikalen Informationsverarbeitung (CNV)

Da nicht alle teilnehmenden Probanden den HIT-6-Fragebogen ausgefüllt zurückgeschickt hatten, konnten (nach Ausschluss der Patienten mit einem Migräneanfall im Zeitraum der EEG-Messung) nur 35 Datensätze untersucht und Aussagen zu Korrelationen zwischen dem HIT-6-Fragebogen und den CNV-Amplituden getroffen werden.

In Tabelle 13 wird die jeweilige CNV-Amplitude als Korrelationsvariable sowie der Korrelationskoeffizient und die sich ergebende Signifikanz bei der Korrelation mit dem HIT-6-Scores präsentiert.

Tabelle 13: Korrelation HIT-6-Score und CNV-Amplituden

| HIT-6 | Korrelationsvariable | N  | Korrelationskoeffizient | Signifikanz   |
|-------|----------------------|----|-------------------------|---------------|
|       | oCNV                 | 35 | $r = 0,352$             | $p = 0,038^*$ |
|       | iCNV                 | 35 | $r = 0,346$             | $p = 0,042^*$ |
|       | tCNV                 | 35 | $r = 0,359$             | $p = 0,034^*$ |
|       | PINV                 | 35 | $r = 0,337$             | $p = 0,047^*$ |

N = Probandenanzahl;  $r$  = Korrelationskoeffizient;  $p$  = Signifikanz

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Die Punktzahlen des HIT-6 und die Werte der CNV-Amplituden, die die kortikale Informationsverarbeitung präsentieren, korrelieren miteinander. Dabei waren die Korrelationen bei allen Komponenten der CNV mit dem HIT-6 statistisch signifikant (siehe Tabelle). Daraus kann geschlussfolgert werden, dass in dieser Stichprobe ein positiver Zusammenhang zwischen der vergebenen Punktzahl im HIT-6 und der Höhe der CNV-Amplitude besteht. Dies bedeutet, dass in dieser Probandenkohorte, bei niedrigeren (also positiveren) CNV-Amplituden höhere (schlechtere) Werte im HIT-6 angegeben wurden. Nach

Aufteilung der Probanden in die jeweilige Prophylaxe-Gruppe konnte dieser statistische Zusammenhang nicht mehr nachgewiesen werden.

### 5.2.2 Ergebnisse zur Hypothese (H2b): Korrelation des HIT-6 mit den klinischen Parametern

In Tabelle 14 wird der jeweilige klinische Parameter als Korrelationsvariable sowie der Korrelationskoeffizient und die sich ergebende Signifikanz bei der Korrelation mit dem HIT-6-Scores präsentiert.

Tabelle 14: Korrelation HIT-6-Score und klinische Parameter

| HIT-6 | Korrelationsvariable                 | N  | Korrelationskoeffizient | Signifikanz      |
|-------|--------------------------------------|----|-------------------------|------------------|
|       | Schmerzstärke                        | 42 | $r = 0,42$              | $p = 0,006^{**}$ |
|       | Migränedauer                         | 42 | $r = 0,059$             | $p = 0,711$      |
|       | Anzahl der Tage mit Migräne im Monat | 42 | $r = 0,267$             | $p = 0,076$      |

N = Probandenanzahl;  $r$  = Korrelationskoeffizient;  $p$  = Signifikanz

**\*\*** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

#### Beobachtung zur Korrelation HIT-6 und Schmerzstärke:

Bei den klinischen Parametern konnte für die Schmerzstärke ein Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,42$  ermittelt werden, was einem mittlerer positiven Zusammenhang (Cohen 1988) zwischen der Höhe der Schmerzen und der vergebenen Punktzahl im HIT-6 entspricht.

In der Detailbetrachtung der Prophylaxe-Gruppen konnte nur bei Gruppe 2 der positive Zusammenhang zwischen der Höhe der Schmerzen und der Punktzahl im HIT-6 mit weiterhin nachgewiesen werden ( $r = 0,526$ ;  $p = 0,010$ ). Hier wurde mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,526$  sogar ein nach Cohen starker positiver Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern gefunden.

Beobachtung zur Korrelation HIT-6 und Migränedauer:

Für den Parameter „Migränedauer“ konnte für den Gesamtquerschnitt sowie in der Detailbetrachtung der Gruppen keine Korrelation nachgewiesen werden ( $p = 0,711$ ).

Beobachtung zur Korrelation HIT-6 und Anzahl der Tage mit Migräne im Monat:

Für den Parameter „Anzahl der Tage mit Migräne im Monat“ konnte für den Gesamtquerschnitt keine Korrelation nachgewiesen werden ( $p = 0,076$ ).

Nur bei Gruppe 3 konnte ein starker positiver Zusammenhang zwischen der Anzahl der Tage mit Migräne im Monat und der Höhe der HIT-6 Punktzahl mit dargestellt werden ( $r = 0,608$ ;  $p = 0,047$ ).

In der Tabelle 15 ist die Detailbetrachtung der Korrelation zwischen HIT-6 und den klinischen Parametern in den Prophylaxe-Gruppen dargestellt.

Tabelle 15: Korrelation HIT-6-Score und Schmerzstärke

| HIT-6 | Korrelationsvariable                 | Gruppe 1<br>N=8               | Gruppe 2<br>N=23                           | Gruppe 3<br>N=11                        |
|-------|--------------------------------------|-------------------------------|--|---|
|       | Schmerzstärke                        | $r = 0,058$ ;<br>$p = 0,811$  | $r = 0,526$ ;<br>$p = \mathbf{0,010^{**}}$ | $r = 0,264$ ;<br>$p = 0,433$            |
|       | Migränedauer                         | $r = 0,556$ ;<br>$p = 0,152$  | $r = 0,556$ ;<br>$p = 0,152$               | $r = 0,195$ ;<br>$p = 0,556$            |
|       | Anzahl der Tage mit Migräne im Monat | $r = -0,099$ ;<br>$p = 0,816$ | $r = -0,027$ ;<br>$p = 0,903$              | $r = 0,608$ ;<br>$p = \mathbf{0,047^*}$ |

N = Probandenanzahl (Teilnehmer, die den HIT-6-Fragebogen zurückgeschickt haben);  $r$  = Korrelationskoeffizient;  $p$  = Signifikanz

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.



### 5.2.3 Regressionsanalyse: Stärke des Zusammenhangs zwischen der Punktzahl im HIT-6 und der Schmerzstärke

Im Folgenden soll die Stärke des Zusammenhangs zwischen der Punktzahl im HIT-6 und der Schmerzstärke untersucht werden. Die Abbildung 6 stellt diesen grafisch dar.

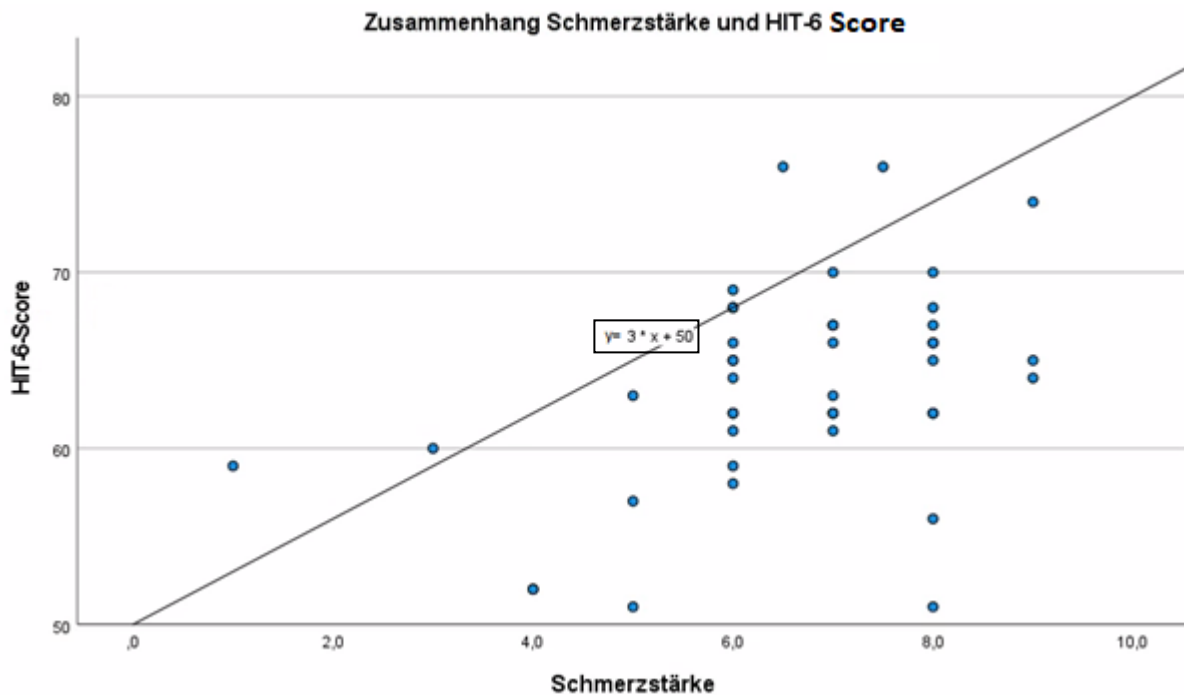


Abbildung 5: HIT-6-Score und Schmerzstärke

Die Geradengleichung lautet  $y=3x+ 50$  und kann folgendermaßen interpretiert werden: die Gerade schneidet die Y-Achse bei einem HIT-Score von 50. Die Steigung beträgt 3. Alle Vorhersage-Werte liegen auf dieser Geraden.

Eine Korrelation zwischen der vergebenen Punktzahl im HIT-6 und der Schmerzstärke konnte bereits dargestellt werden (siehe Tabelle 14). Im Weiteren wurde untersucht wie stark sich der Einfluss der Schmerzstärke auf die Lebensqualität des Betroffenen, repräsentiert durch die Punktzahl im HIT-6, ausprägt.

Die einfache lineare Regressionsanalyse mit der der Punktzahl im HIT-6 als abhängige Variable und der Schmerzstärke als erklärende Variable ist signifikant  $p = 0,006$ .

Dabei ist  $R^2 0,176$ . Dies bedeutet, dass 17,6 % der Varianz des HIT-6-Scores mit diesem Regressions-Modell erklärt werden.

Der Regressionskoeffizient beträgt 1,535 und ist signifikant  $p = 0,006$ , das heißt, bei einer Zunahme der Schmerzstärke um eine Einheit kann eine Erhöhung des HIT-6 Scores um 1,535 Punkte erwartet werden.

Je stärker der empfundene Schmerz, desto größer sind auch dessen negative Auswirkungen auf die Lebensqualität des Migräne-Betroffenen (repräsentiert durch einen hohen HIT-6-Score).

## 5.2.4 Weitere Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen HIT-6 und Schmerzstärke

### 5.2.4.1 Zusammenhang in Abhängigkeit von der Migräneart

Es soll untersucht werden, ob sich ein Einfluss der Migräneart auf den Zusammenhang zwischen Hit-6 und Schmerzstärke ergibt. Dies wurde in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Korrelation HIT-6-Score und Schmerzstärke in Abhängigkeit von der Migräneart

| HIT-6 | Korrelationsvariable:<br>Schmerzstärke | Migräneart | N  | Korrelationskoeffizient | Signifikanz   |
|-------|--|------------|----|-------------------------|---------------|
|       |  | episodisch | 29 | $r = 0,437$             | $p = 0,042^*$ |
|       |  | chronisch  | 23 | $r = 0,233$             | $p = 0,072$   |

N = Probandenanzahl,  $r$  = Korrelationskoeffizient;  $p$  = Signifikanz

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Nach Aufteilung der Stichprobe in Probanden mit episodischer und chronischer Migräne konnte nach Durchführung einer Korrelationsanalyse ein mittelstarker Zusammenhang zwischen Schmerzstärke und HIT-6-Score für die Probanden mit episodischer Migräne nachgewiesen werden ( $r = 0,437$ ;  $p = 0,042$ )

Bei den Probanden mit chronischer Migräne konnte keine statistisch signifikante Korrelation gefunden werden ( $r = 0,233$ ;  $p = 0,072$ ).

### 5.3 Ergebnisse zur Krankheitsdauer

#### 5.3.1 Ergebnisse zur Hypothese (H3a) der Korrelation der Erkrankungsdauer mit der kortikalen Informationsverarbeitung (CNV)

In Tabelle 17 ist die mittlere sowie minimale und maximale Erkrankungsdauer bezogen auf die Stichprobe aufgelistet.

*Tabelle 17: Beobachtungen zur Krankheitsdauer in der Stichprobe*

| Krankheitsdauer | M     | SD    | N  | Min. | Max. |
|-----------------|-------|-------|----|------|------|
|                 | 182,7 | 147,8 | 52 | 6    | 600  |

M = Mittelwert (Monate); SD = Standardabweichung; N = Probandenanzahl;

Min. = kürzeste Krankheitsdauer (in Monaten), Max. = längste Krankheitsdauer (in Monaten)

Die Krankheitsdauer erfasst die Anzahl der Monate mit Migräne seit der Diagnostik. In der Population lag die kürzeste Krankheitsdauer bei 6 Monaten und die längste bei 600 Monaten mit der Migräne-Diagnose.

Bei der statistischen Auswertung konnte ein negativer Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und der kortikalen Informationsverarbeitung, genauer für die oCNV, tCNV und PINV nachgewiesen werden. Für die iCNV konnte dieser Zusammenhang nicht gefunden werden. Dies ist in Tabelle 18 dargestellt:

Tabelle 18: Erkrankungsdauer und CNV-Amplituden

| Krankheitsdauer | Korrelationsvariable | N  | Korrelationskoeffizient | Signifikanz |
|-----------------|----------------------|----|-------------------------|-------------|
|                 | oCNV                 | 43 | $r = -0,380^*$          | $p = 0,012$ |
|                 | iCNV                 | 43 | $r = -0,060$            | $p = 0,701$ |
|                 | tCNV                 | 43 | $r = -0,307^*$          | $p = 0,045$ |
|                 | PINV                 | 43 | $r = -0,346^*$          | $p = 0,023$ |

N = Probandenanzahl,  $r$  = Korrelationskoeffizient;  $p$  = Signifikanz

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Dieser, laut Cohen, schwache, negative Zusammenhang kann folgendermaßen interpretiert werden: Je länger ein Migräne-Patient von der Erkrankung betroffen ist, desto stärker negativ präsentieren sich seine oCNV, tCNV, PINV. Oder: mit steigender Erkrankungsdauer erhöht sich die Negativität seiner CNV-Amplituden.

Nach einer durchgeführten Korrelationsanalyse zwischen der Dauer der Erkrankung und dem Alter des Probanden, konnte in dieser Stichprobe kein Zusammenhang nachgewiesen werden ( $p = 0,103$ ). Eine Korrelation zwischen dem Alter und der Höhe der CNV-Amplituden konnte in dieser Stichprobe ebenfalls nicht gefunden werden ( $p = 0,201$ ). In Abbildung 7 ist für das Beispiel der oCNV die Zunahme der Negativierung der CNV in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer gezeigt:

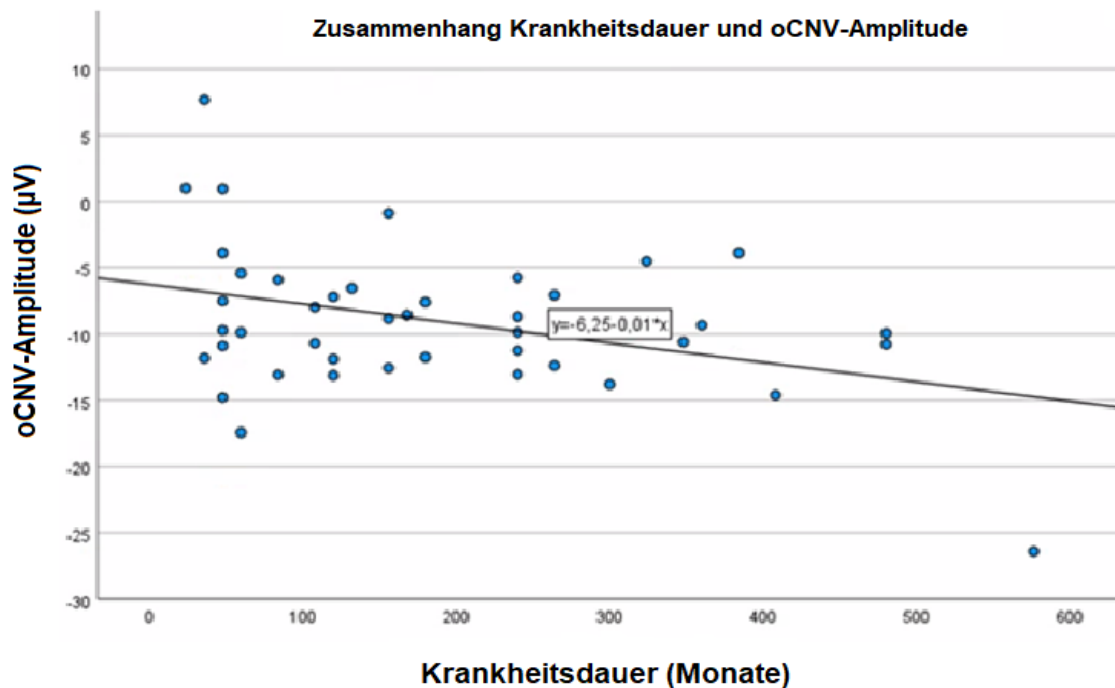


Abbildung 6: Krankheitsdauer und oCNV

Die Geradengleichung lautet:  $y = -0,01x - 6,25$  und kann folgendermaßen interpretiert werden: Genau bei  $-6,25 \mu\text{V}$  schneidet die Gerade die Y-Achse. Die Steigung ist mit  $-0,01$  negativ. Alle vorhersehbaren Werte liegen auf dieser Geraden.

### 5.3.2 Lineare Regressionsanalysen zur Erkrankungsdauer

#### 5.3.2.1 Höhe der oCNV-Amplitude in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

Die einfache lineare Regressionsanalyse mit der oCNV als abhängige Variable und der Krankheitsdauer als erklärende Variable ist signifikant  $p = 0,005$ .

Dabei ist  $R^2$   $0,149$ . Damit können  $14,9\%$  der Varianz der oCNV mit diesem Regressionsmodell erklärt werden.

Der Regressionskoeffizient beträgt  $-0,014$  und ist signifikant  $p = 0,005$ , das heißt, bei einer Zunahme der Erkrankungsdauer um einen Monat, kann eine verstärkte Negativierung der oCNV um  $0,014 \mu\text{V}$  prognostiziert werden. Die Krankheitsdauer ist somit ein signifikanter Prädiktor für die Höhe der oCNV-Amplitude.

### 5.3.2.2 Höhe der tCNV-Amplitude in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

Auch die einfache lineare Regressionsanalyse mit der tCNV als abhängige Variable und der Krankheitsdauer als erklärende Variable ist signifikant  $p = 0,02$

Dabei ist  $R^2 = 0,104$ . Damit können 10,4 % der Varianz der tCNV mit diesem Regressions-Modell erklärt werden.

Der Regressionskoeffizient beträgt  $-0,018$  und ist signifikant  $p = 0,02$ , das heißt, bei einer Zunahme der Erkrankungsdauer, kann eine verstärkte Negativierung der tCNV um  $0,018 \mu\text{V}$  pro weiteren Monat mit der Erkrankung prognostiziert werden. Die Krankheitsdauer auch hier ein signifikanter Prädiktor für die Höhe der CNV-Amplitude, hier tCNV.

### 5.3.2.3 Höhe der PINV-Amplitude in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

Die einfache lineare Regressionsanalyse mit der PINV als abhängige Variable und der Krankheitsdauer als erklärende Variable ergab ebenfalls signifikante Werte  $p = 0,012$ .

$R^2$  beträgt  $0,119$  und erklärt somit 11,9 % der Varianz der PINV mit diesem Regressions-Modell werden.

Der Regressionskoeffizient beträgt  $-0,025$  ( $p = 0,012$ ), was bedeutet, dass bei einer Zunahme der Erkrankungsdauer um einen Monat, eine verstärkte Negativierung der PINV um  $0,025 \mu\text{V}$  prognostiziert werden. Die Krankheitsdauer auch bei der PINV ein signifikanter Prädiktor für die Zunahme der Negativierung der Amplitude.

## 5.3.3 Ergebnisse zur Hypothese (H3b) der Korrelation der Erkrankungsdauer mit den klinischen Parametern

Eine Korrelationsanalyse für die Erkrankungsdauer mit den klinischen Parametern ergab keine signifikanten Ergebnisse (Schmerzstärke:  $p = 0,219$ , Migränedauer:  $p = 0,143$ , Anzahl der Migränetage:  $p = 0,892$ ).

### **5.3.4 Ergebnisse zur Hypothese (H3c) der Korrelation der Erkrankungsdauer mit dem HIT-6-Score**

Die Korrelationsanalyse für die Erkrankungsdauer mit der Punktzahl im HIT-6 ergab ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse ( $p = 0,841$ ).

## **5.4 Beobachtung der Stichprobe im Längsschnitt**

Wie bereits in der Methode beschrieben, wurden die Probanden gebeten, sich nach einem vierwöchigem Zeitabstand zur ersten CNV-Messung zu einer zweiten Messung vorstellig zu werden. Die Zahl der Probanden, die ein zweites Mal an der Untersuchung teilnahmen betrug 37. Der Ablauf dieser Messung unterschied sich nicht von der ersten. So konnten wieder die Daten zur kortikalen Informationsverarbeitung (CNV-Amplituden), klinische Parameter (Schmerzstärke, Migränedauer, Tage mit Migräne im Monat \* ) und subjektive Parameter (HIT-6) erhoben werden.

*\* Bei der zweiten Messung sollten die Tage mit Migräne der letzten vier Wochen seit der ersten CNV-Messung angegeben werden, was ungefähr dem Zeitraum eines Monats entspricht.*

Auch bei diesen Datensätzen wurden für die CNV-Betrachtungen die Datensätze entfernt, bei denen der betroffene Proband einen Migräneanfall im Zeitraum von zwei Tagen vor oder nach der CNV-Messung angegeben hatte.

### **5.4.1 Die Intervention**

Zur Unterscheidung der Intervention, die die Probanden nach der 1. CNV-Messung erhalten hatte, wurde diese in drei Interventionsgruppen (siehe Tabelle 19) aufgeteilt und diese auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen der ersten und der zweiten CNV-Messung untersucht.

Dazu wurde ein Messwiederholungstest (2 Stufen) durchgeführt und als Innersubjektfaktor die zu untersuchenden Variable und als Zwischensubjektfaktor die Interventionsgruppe definiert.

Die zu untersuchenden Variablen waren hierbei: die CNV-Amplituden, die klinischen Parameter und die Punktzahl im HIT-6. Dabei konnte dargestellt werden, dass sich die Interventionsgruppen bezüglich der CNV-Amplituden, der klinischen Parameter (Schmerzstärke, Migränedauer, Anzahl der Tage mit Migräne im Monat) und der vergebenen HIT-6 Punktzahl nicht signifikant unterscheiden:

CNV-Amplituden: iCNV  $p = 0,846$ ; tCNV  $p = 0,826$ ; oCNV  $p = 0,842$ ; PINV  $p = 0,973$

Klinik: Schmerzstärke  $p = 0,288$ ; Migränedauer  $p = 0,295$ ; Anfälle im Monat  $p = 0,427$

HIT-6:  $p = 0,076$

So ist davon auszugehen, dass die Art der vorausgegangenen Intervention keinen Einfluss auf die bei der zweiten Messung erhobenen Parameter hat. Aus diesem Grund werden die erhobenen Parameter im Verlauf nur getrennt nach Prophylaxe-Gruppen betrachtet und die Art der Intervention außer Acht gelassen.

*Tabelle 19: Beschreibung der Intervention*

| Intervention | Beschreibung  | N  |
|--------------|---|----|
| 1            | Die bestehende Migräneprophylaxe wurde nicht verändert.             | 12 |
| 2            | Es wurde eine neue medikamentöse Prophylaxe verschrieben.           | 9  |
| 3            | Es wurde zum ersten Mal eine medikamentöse Prophylaxe verschrieben. | 16 |

N = Probandenzahl (Teilnehmer an zweiter CNV-Messung)

#### **5.4.2 Ergebnisse zur Unterschiedshypothese (4a): Vergleich der Höhe der CNV-Amplituden zwischen erster und zweiter Messung**

Bei der Betrachtung der Prophylaxe-Gruppen im Verlauf konnte, nach Anwendung des t-Tests für abhängige Stichproben, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Höhe der CNV-Amplituden der ersten Messung im Vergleich zur zweiten Messung (N=26) gefunden werden (Tabelle 20):



Tabelle 20: Darstellung der Signifikanz der Prä- und Post-Interventionellen-Gruppenvergleiche der CNV-Amplituden

| CNV-Amplitude | M (in $\mu\text{V}$ ) präinterventionell | M (in $\mu\text{V}$ ) postinterventionell | t-Wert der Unterschiedshypothese | Signifikanz |
|---------------|--|---|----------------------------------|-------------|
| iCNV          | -11,4<br>SD=3,332                        | -10,72<br>SD=4,589                        | -0,83                            | $p = 0,520$ |
| tCNV          | -10,06<br>SD=9,234                       | -9,87<br>SD=6,0591                        | -0,10                            | $p = 0,848$ |
| oCNV          | -9,33<br>SD=5,873                        | -9,31<br>SD=4,34                          | -0,02                            | $p = 0,757$ |
| PINV          | -9,41<br>SD=4,833                        | -8,65<br>SD=7,314                         | -0,33                            | $p = 0,905$ |

M = Mittelwert; SD = Standardabweichung, t = T-Wert,  $p$  = Signifikanz

#### 5.4.2.1 Vergleich der Höhe der CNV-Amplituden zwischen erster und zweiter Messung: für Probanden mit Beta-Blockern

In Tabelle 21 ist die Signifikanz des Unterschiedes der CNV-Amplituden zwischen T1 und T2 für die Probanden mit Betablockern (N=7) gezeigt.

Tabelle 21: Darstellung der Ergebnisse der Prä- und Post-Interventionellen-Gruppenvergleiche (der CNV) der T-Mittelwerte für Beta-Blocker

| CNV-Amplitude | M (in $\mu\text{V}$ ) präinterventionell | M (in $\mu\text{V}$ ) postinterventionell | t-Wert der Unterschiedshypothese | Signifikanz |
|---------------|--|---|----------------------------------|-------------|
| iCNV          | -5,89<br>SD=3,057                        | -7,22<br>SD=5,918                         | 0,56                             | $p = 0,569$ |
| tCNV          | -6,95<br>SD=3,936                        | 7,22<br>SD=3,451                          | 0,12                             | $p = 0,493$ |
| oCNV          | -6,23<br>SD=3,485                        | -5,78<br>SD=3,07                          | -0,225                           | $p = 0,829$ |
| PINV          | -6,59<br>SD=5,109                        | -7,34<br>SD=5,615                         | 0,24                             | $p = 0,813$ |

M = Mittelwert; SD = Standardabweichung, t = T-Wert, p = Signifikanz

Bei der getrennten Betrachtung ausschließlich der Probanden, deren Intervention ein Beta-Blocker darstellte, konnte ebenfalls kein statistischer Unterschied zwischen T1 und T2 festgestellt werden.

#### 5.4.3 Ergebnisse zur Unterschiedshypothese (4b): Vergleich der klinischen Parameter zwischen erster und zweiter Messung

In den Tabellen 22 und 23 sind die T-Werte der klinischen Parameter gezeigt, sofern sich ein signifikanter Unterschied zwischen T1 und T2 ergab.

##### 5.4.3.1 Schmerzstärke

Tabelle 22: Darstellung der Unterschiedshypothese für die Mittelwerte prä- und postinterventionell für die Schmerzstärke

|               | M<br>präinterventionell | M<br>postinterventionell | t-Wert der<br>Unterschiedshypothese | Signifikanz |
|---------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------|
| Schmerzstärke | 6,65<br>(SD=1,707)      | 6,06<br>(SD=1,766)       | t = 2,315                           | p < 0,026   |

M = Mittelwert; SD = Standardabweichung, t = T-Wert, p = Signifikanz

Die Mittelwerte der 1.Messung (M = 6,65; SD = 1,707; N = 37 und der 2.Messung (M = 6,08; SD = 1,766; N = 37) unterscheiden sich (t (36) = 2,315, p < 0,026).

Die Effektstärke wurde mit Hilfe der folgenden Formel für den Korrelationskoeffizienten  $r$  berechnet:

$$r = \sqrt{\frac{t^2}{t^2 + df}}$$

Die Effektstärke  $r = 0,364$  entspricht nach (Cohen 1988) einem mittleren Effekt. Aus diesen Werten kann dargestellt werden, dass die Probanden bei der zweiten CNV-Messung eine reduzierte Schmerzstärke der Migräneanfälle des letzten Monats berichteten.

Bei Unterteilung der Daten in die Prophylaxe-Gruppen, unterschieden sich die Mittelwerte der Schmerzstärke von T2 gegenüber T1 nicht mehr signifikant (Gruppe 1:  $p = 0,689$ ; Gruppe 2:  $p = 0,707$ ; Gruppe 3:  $p = 0,103$ ).

#### 5.4.3.2 Migränedauer:

Eine Reduktion der Migränedauer (in Stunden) konnte zwischen den Mittelwerten der ersten Messung ( $M = 20,59$ ;  $SD = 19,75$ ;  $N = 37$ ) und der zweiten Messung ( $M = 16,91$ ;  $SD = 18,87$ ;  $N = 37$ ) nicht als statistisch signifikant dargestellt werden ( $p = 0,251$ ).

#### 5.4.3.3 Anzahl der Tage mit Migräne im Monat:

Tabelle 23: Darstellung der Unterschiedshypothese für die Mittelwerte prä- und postinterventionell für die Anzahl der Tage mit Migräne im Monat

|                                      | M präinterventionell | M postinterventionell | t-Wert der Unterschiedshypothese | Signifikanz |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------------|-------------|
| Anzahl der Tage mit Migräne im Monat | 9,16<br>(SD=5,255)   | 5,81<br>(SD=3,900)    | $t = 4,367$                      | $p < 0,001$ |

M = Mittelwert; SD = Standardabweichung, t = T-Wert, p = Signifikanz

Die Mittelwerte der 1. Messung ( $M = 9,16$ ;  $SD = 5,255$ ;  $N = 37$ ) und der zweiten Messung ( $M = 5,81$ ;  $SD = 3,900$ ;  $N = 37$ ) unterscheiden sich ( $t(29) = 4,367$ ,  $p < 0,001$ ).

Die Probanden gaben bei der zweiten Messung eine signifikante Reduktion der Tage mit Migräne im Monat an.

Der Korrelationskoeffizient nach Cohen ( $r$ ) wurde nach oben aufgeführter Formel berechnet und beträgt  $r = 0,630$ . Dies entspricht einem starken Effekt. Aus diesen Werten kann dargestellt werden, dass die Probanden bei der zweiten CNV-Messung eine reduzierte Anzahl der Migräneanfälle des letzten Monats berichteten.

Eine statistisch signifikante Reduktion der Anzahl mit Migräne im Monat konnte bei lediglich bei Prophylaxe-Gruppe 3 nachvollzogen werden ( $t(8) = 3,051, p = 0,016$ ). Bei Gruppe 1 ( $p = 0,109$ ) und Gruppe 2 ( $p = 0,476$ ) reduzierten sich die Tage mit Migräne nicht signifikant.

#### 5.4.4 Ergebnisse zur Unterschiedshypothese (4c): Vergleich des HIT-6-Scores zwischen erster und zweiter Messung

Im Folgenden ist der T-Wert des HIT-Scores dargestellt, wobei sich ein signifikanter Unterschied zwischen T1 und T2 ergab.

*Tabelle 24: Darstellung der Unterschiedshypothese für die Mittelwerte prä- und postinterventionell für die Anzahl der den HIT-6 Score*

|             | M<br>präinterventionell | M<br>postinterventionell | t-Wert der<br>Unterschiedshypothese | Signifikanz |
|-------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------|
| HIT-6 Score | 63,97<br>(SD=5,928)     | 62,51<br>(SD=6,744)      | $t = 2,398$                         | $p < 0,022$ |

M = Mittelwert; SD = Standardabweichung, t = T-Wert, p = Signifikanz

Nach Durchführung des t-Tests für verbundene Stichproben konnten folgende Aussagen getroffen werden: Es gibt eine signifikante Differenz ( $t(36) = 2,398, p < 0,022$ ) der durchschnittlichen Punktzahl im HIT-6 zum Zeitpunkt der ersten Messung T1 (M = 63,97; SD = 5,928; N=37) und der zweiten Messung T2 (M = 62,51; SD = 6,744; N=37).

Die errechnete Effektstärke  $r = 0,37$  entspricht nach (Cohen 1988) einem mittleren Effekt. Der Mittelwert der Punktzahlen im HIT-6 lag zum Zeitpunkt der zweiten Messung 1,46 Punkte unter dem Mittelwert der Punktzahlen der ersten Messung. Der HIT-6-Score war also bei T2 leicht reduziert.

Diese Beobachtung konnte im Gruppenvergleich bei der Prophylaxe-Gruppe 1 weiter nachvollzogen werden. Auch hier konnte eine signifikante Differenz ( $t(6) = 2,898$ ,  $p < 0,027$ ) der durchschnittlichen Punktzahl im HIT-6 zum Zeitpunkt der ersten Messung ( $M = 65,14$ ;  $SD = 3,485$ ;  $N = 7$ ) und der zweiten Messung ( $M = 63,14$ ;  $SD = 3,436$ ;  $N = 7$ ) dargestellt werden. Die Effektstärke lag bei dieser Gruppe bei 0,76 und entspricht nach Cohen (1922) einem starken Effekt.

Bei den Prophylaxe-Gruppen 2 und 3 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten im HIT-6 der ersten und der zweiten Messung festgestellt werden. Dennoch ist bei der Gegenüberstellung der Mittelwerte beider Messungen eine Reduktion der Punktzahl zu beobachten, auch wenn diese nicht als statistisch signifikant eingestuft werden kann.

#### **5.4.5 Ergebnisse zur subjektiven Verbesserung zum Zeitpunkt T2**

Zur Beurteilung der Unterschiede zwischen T1 und T2 wurde für die Parameter der t-Test für verbundene Stichproben genutzt.

##### Angabe einer subjektiven Verbesserung der Migräne-Symptome nach der Intervention:

In der Gruppe der Probanden, die eine subjektive Verbesserung der Migräne-Symptomatik angaben, konnte folgendes beobachtet werden:

##### *5.4.5.1 Auswirkungen der Angabe der subjektiven Verbesserung auf die klinischen Parameter (H5a)*

In den Tabellen 26 bis 28 sind die T-Werte der klinischen Parameter gezeigt, sofern sich ein signifikanter Unterschied zwischen T1 und T2 ergab. In den Boxplots 8 bis 10 sind die Veränderungen der Mittelwerte bei „Verbesserung = ja“ grafisch dargestellt.

Schmerzstärke:

Tabelle 25: Angabe der subjektiven Verbesserung und Migränedauer zu T1 und T2

| Verbesserung<br>ja/ nein | N  | M (T1)               | M (T2)               | t- Wert          | Sign.            |
|--------------------------|----|----------------------|----------------------|------------------|------------------|
| ja                       | 23 | <b>6,8 (SD=1,84)</b> | <b>6,0 (SD=1,94)</b> | <b>t = 2,401</b> | <b>p = 0,025</b> |
| nein                     | 14 | 6,4 (SD=1,79)        | 6,6 (SD=1,6)         | t = -0,563       | p = 0,583        |

N = Probandenanzahl; M = Mittelwert ( $\mu$ V); SD = Standardabweichung, t= t-Wert, Sign.= Signifikanz

Signifikante Werte sind hervorgehoben

Für die Probanden, die „Verbesserung = ja“ angaben, unterschieden sich die Mittelwerte von T1 und T2 mit  $t(22) = 2,401$ ;  $p = 0,025$ . Diejenigen, die keine Verbesserung angaben („Verbesserung = nein“) unterschieden sich die Mittelwerte nicht ( $t = -0,563$ ,  $p = 0,583$ ).

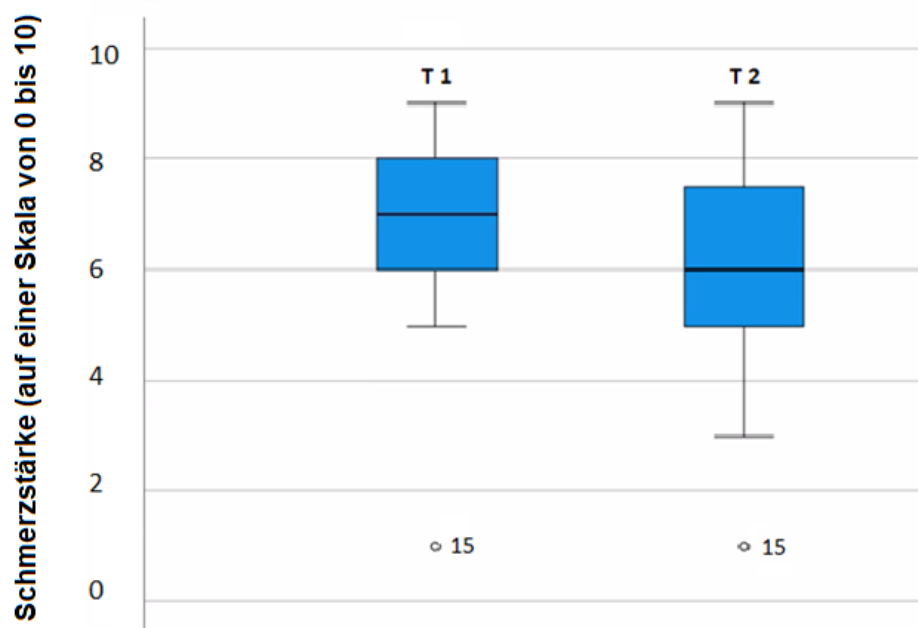


Abbildung 7: Boxplot: Schmerzstärke T1 und T2 (bei Verbesserung = ja)

Migränedauer:

Tabelle 26: Angabe der subjektiven Verbesserung und Migränedauer zu T1 und T2

| Verbesserung<br>ja/ nein | N  | M (T1)                 | M (T2)                 | t- Wert          | Sign.     |
|--------------------------|----|------------------------|------------------------|------------------|-----------|
| ja                       | 23 | <b>25,2</b> (SD=21,94) | <b>17,5</b> (SD=19,24) | t = <b>2,433</b> | p = 0,024 |
| nein                     | 14 | 13,0 (SD=12,86)        | 16,1 (SD=18,79)        | t = -0,641       | p = 0,533 |

N = Probandenanzahl; M = Mittelwert ( $\mu$ V); SD = Standardabweichung, t= t-Wert, Sign.= Signifikanz

Signifikante Werte sind hervorgehoben

Für die Probanden, die „Verbesserung= ja“ angaben, reduzierten sich der Mittelwert der Migränedauer von T1 im Vergleich zu T2 signifikant ( $t(22) = 2,433; p = 0,024$ ).

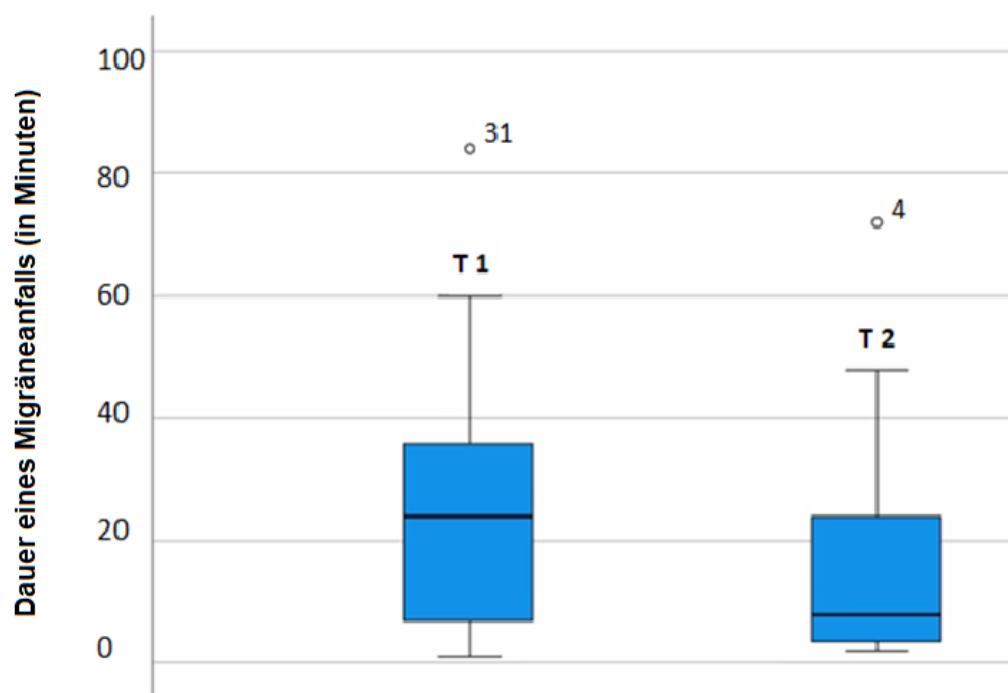


Abbildung 8: Boxplot: Migränedauer T1 und T2 (Verbesserung = ja)

Bei den Probanden, die keine Verbesserung angaben („Verbesserung = nein“) unterschieden sich die Mittelwerte der Werte nicht signifikant ( $t = -0,641, p = 0,533$ ).

Migränetage im Monat:

Tabelle 27: Angabe der subjektiven Verbesserung und Migränetage zu T1 und T2

| Verbesserung<br>ja/ nein | N  | M (T1)               | M (T2)                | t- Wert          | Sign.     |
|--------------------------|----|----------------------|-----------------------|------------------|-----------|
| ja                       | 23 | <b>9,5</b> (SD=5,95) | <b>5,26</b> (SD=3,36) | t = <b>4,068</b> | p = 0,001 |
| nein                     | 14 | 8,8 (SD=3,95)        | 6,7 (SD=4,65)         | t = 1,479        | p = 0,163 |

N = Probandenanzahl; M = Mittelwert ( $\mu$ V); SD = Standardabweichung, t= t-Wert, Sign.= Signifikanz

Signifikante Werte sind hervorgehoben

Für die Probanden, die „Verbesserung = ja“ angaben, reduzierten sich der Mittelwert der Migränetage von T1 im Vergleich zu T2 hoch signifikant ( $t(22) = 4,068$ ,  $p < 0,001$ ). Bei den Probanden, die keine Verbesserung angaben („Verbesserung = nein“) unterschieden sich die Mittelwerte der Migränetage nicht signifikant ( $t = 1,479$ ,  $p = 0,163$ ).

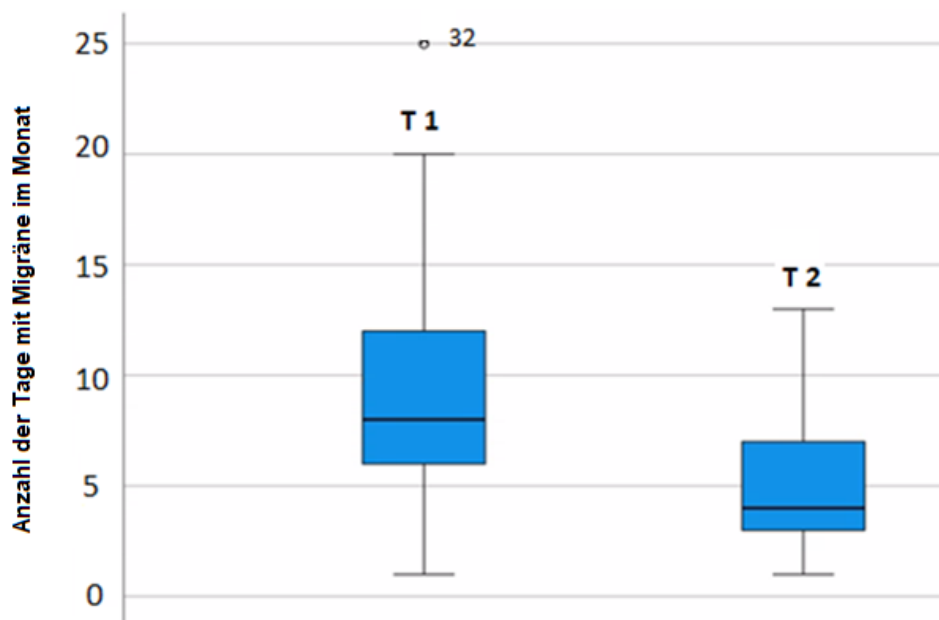


Abbildung 9: Boxplot: Migränetage im Monat T1 und T2 (Verbesserung=ja)



## 5.4.5.2 Auswirkungen der Angabe der subjektiven Verbesserung auf den HIT-6-Score (H5b)

Tabelle 28: Angabe der subjektiven Verbesserung und HIT-6-Score zu T1 und T2

| Verbesserung<br>ja/ nein | N  | M (T1)         | M (T2)         | t- Wert   | Sign.     |
|--------------------------|----|----------------|----------------|-----------|-----------|
| ja                       | 23 | 64,4 (SD=5,65) | 63,0 (SD=6,0)  | t = 1,883 | p = 0,073 |
| nein                     | 14 | 63,2 (SD=6,51) | 61,8 (SD=9,01) | t = 1,431 | p = 0,176 |

N = Probandenanzahl; M = Mittelwert ( $\mu$ V); SD = Standardabweichung, t= t-Wert, Sign.= Signifikanz

Ein Unterschied zwischen den Mittelwerten von T1 und T2 war bei „Verbesserung = ja“ knapp nicht signifikant (t =1,883; p=0,073).

Bei den Probanden, die keine Verbesserung angaben („Verbesserung = nein“) unterschieden sich die Mittelwerte ebenfalls nicht (t =1,431; p=0,176).

## 6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob sich Migränepatienten mit einer medikamentösen, einer nicht-medikamentösen und ohne eine Migräneprophylaxe hinsichtlich der kortikalen Informationsverarbeitung, klinischen Parameter und Lebensqualität voneinander unterscheiden. Dazu wurden die zu untersuchenden Parameter zu zwei Zeitpunkten erhoben, zum ersten Zeitpunkt (T1) bevor und zum zweiten Zeitpunkt (T2) nachdem die Probanden eine Intervention in der Kopfschmerzambulanz durchliefen. Zielstellung der Arbeit war, die Effektivität einer (unterschiedlich gearteten) medikamentösen Intervention in den Gruppen hinsichtlich der zu untersuchenden Parameter zu beurteilen und zu prüfen, ob nach stattgefundener Intervention und einem Zeitraum von vier Wochen Veränderungen dieser Parameter erkennbar sind. Im Folgenden soll sich mit den Ergebnissen der Arbeit auseinandergesetzt werden. Ebenfalls werden sie in den Kontext aktueller Forschungsergebnisse eingeordnet.

### 6.1 Ausgangspunkt und Entwicklung der CNV-Amplituden und der klinischen Parameter

#### 6.1.1 CNV-Amplituden

In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Migräneprophylaxe, sowohl medikamentöser, als auch nicht-medikamentöser Art, sowohl einen Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit als auch die klinischen Parameter bei Migränepatienten hat (Schoenen et al. 1986; Meyer et al. 2016).

Wie bereits bei 2.4.3 Beeinflussung der CNV durch medikamentöse Migräneprophylaktika dargestellt, konnten für Prophylaktika wie Betablocker: beispielsweise Metoprolol und Propranolol (Schoenen et al. 1986; Siniatchkin et al. 2007) und Antiepileptika wie Topiramate und Levetiracetam (Tommaso et al. 2008) eine Reduktion der CNV-Amplitude im Vergleich zur Placebogruppe dargestellt werden. Außerdem wurde eine signifikante Verringerung der Migränehäufigkeit, -dauer und -intensität beobachtet.

Effekte auf die CNV wurden auch bei nicht-medikamentösen Migräne-Prophylaktika beobachtet und sind unter 2.4.4 Beeinflussung der CNV durch nicht-medikamentöse Migräneprophylaktika beschrieben.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde in den Hypothesen *H1a* und *H1b* angenommen, dass die Prophylaxe-Gruppen niedrigere CNV-Amplituden und klinische Parameter im Vergleich zu der Nicht-Prophylaxe-Gruppe aufweisen werden:

*H1a: Die Prophylaxe-Gruppen (medikamentös, nicht-medikamentös und ohne Prophylaxe) unterscheiden sich hinsichtlich der Höhe der CNV-Amplituden oCNV, iCNV, tCNV und PINV.*

*H1b: Die Prophylaxe-Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der klinischen Parameter Schmerzstärke der Migräneattacken, Dauer eine Migräneanfalls und Anzahl der Tage mit Migräne im Monat.*

Des Weiteren wurde eine Reduktion der CNV-Amplituden und der klinischen Parameter nach der Intervention (Hypothesen *H4a* und *H4b*) vermutet:

*H4a: Die Höhe der CNV-Amplituden wird vor der Intervention höher sein als danach.*

*H4b: Die Werte der klinischen Parameter Schmerzstärke, Migränedauer und Anzahl der Tage mit Migräne im Monat werden vor der Intervention höher sein als danach.*

In dieser Arbeit konnte diese Annahme der Unterschiede in den Prophylaxe-Gruppen (*H1a*) für keine der Komponenten der CNV nachgewiesen werden. Probanden mit einer (medikamentösen bzw. nicht-medikamentösen) Migräneprophylaxe zeigten zum Zeitpunkt T1 keine signifikanten Mittelwert-Unterschiede in Bezug auf die CNV-Amplituden im Vergleich zu der Gruppe der Probanden, die keine Prophylaxe einnahmen. Auch die Werte von Probanden, die eine medikamentöse Prophylaxe einnahmen unterschieden sich zu T1 nicht von denen, bei denen eine nicht-medikamentöse Prophylaxe bestand.

In der Längsschnittbeobachtung konnte, anders als in *H4a* angenommen, kein Effekt der Intervention auf die Höhe der CNV-Amplituden von T2 im Vergleich zu T1 dargestellt werden.

Ursächlich für den ausbleibenden Effekt könnte eine zu geringe Probandenanzahl bei den Messungen sein. Eine weitere Ursache können äußere Einflussfaktoren auf die CNV-Amplituden sein, die nicht in ausreichendem Maß vermieden werden konnten.

Durch das Abfragen eines stattgefundenen Migräneanfalls im Zeitraum von zwei Tagen vor und nach dem Messzeitpunkt T1 bzw. T2 wurde versucht, ein verändertes Messergebnis durch eine starke Negativität der CNV-Amplitude aufgrund einer bald bevorstehenden oder bereits abgelaufenen Attacke zu verhindern.

Auch bei der Planung des Messzeitpunktes T2 auf die gleiche Uhrzeit wie T1, wurde darauf geachtet, eine Beeinflussung der CNV- Amplituden durch eventuelle tagesrhythmische Schwankungen weitestgehend zu dezimieren.

Dennoch weiß man, dass beispielsweise Stress und Aufmerksamkeitsprozesse einen Einfluss auf die Höhe Amplitude der CNV haben (McCallum und Grey Walter 1968; Siniatchkin et al. 2006b). Auch wurden Effekte des weiblichen Zyklus auf die CNV nachgewiesen (Siniatchkin et al. 2006a). Deshalb ist davon auszugehen, dass auch bei dem vornehmlich weiblichen Probandenkollektiv eine nicht unbedeutende Beeinflussung der Amplituden durch die genannten Faktoren stattfand.

Der Zeitraum, der für CNV-Aufzeichnungen bei Migränepatienten zwischen T1 und T2 angegeben wird, liegt bei vielen Studien zwischen zwei und drei Monaten (Schoenen et al. 1986; Tommaso et al. 2008; Meyer et al. 2016). Jedoch wird bei Schoenen et al. eine Reduktion der CNV-Amplitude (unter Beta-Blocker-Therapie) bereits nach sieben Tagen nach der Intervention angegeben. Der in der vorliegenden Arbeit gewählte Zeitraum von vier Wochen/ einem Monat zwischen T1 und T2 liegt ungefähr zwischen den bereits beschriebenen Zeiträumen. Man könnte nur mutmaßen, dass sich signifikante Veränderungen eventuell zu einem späteren Messzeitpunkt ergeben hätten.

### **6.1.2 Klinische Parameter**

Die in der Studie von Siniatchkin et al. (2007) dargestellte Reduktion der Migränehäufigkeit, -dauer und -intensität nach einer Intervention mit Metoprolol konnte auch für die Prophylaktika Botulinumtoxin Typ A (Herd et al. 2018) und Levetiracetam (Azeem et al. 2021) dargestellt werden. In einem Review von Giovanardi et al. (2020) wurden randomisierte, kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Akupunktur bei Migräne miteinander verglichen. Das Ergebnis zeigt, dass Akupunktur als nicht-medikamentöse Migräneprophylaxe eine signifikante Verringerung von Migränehäufigkeit, -dauer und -intensität zur Folge hat.

In der vorliegenden Arbeit wurde für die Parameter Migränehäufigkeit (Anzahl der Tage mit Migräne im Monat) und Migräneintensität (Schmerzstärke) eine Reduktion beobachtet. Die teilnehmenden Probanden gaben nach vier Wochen (T2) eine erniedrigte Anzahl an Migränetagen und eine geringerer Schmerzstärke an.

Ein Unterschied dieser Parameter in den Prophylaxe-Gruppen zum Zeitpunkt T1 konnte jedoch nicht beobachtet werden. Patienten die zu T1 eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse Prophylaxe angaben, hatten in der Gruppenbetrachtung keine reduzierten Werte der klinischen Parameter im Vergleich zu den Probanden ohne Prophylaxe.

### **6.1.3 Fragebogenbezogene Lebensqualität: HIT-6**

Der HIT-6 steht sowohl mit der Kopfschmerzschwere, als auch mit der Lebensqualität in Zusammenhang und gilt als zuverlässig bei der Unterscheidung der Belastung bei episodischer und chronischer Migräne (Yang et al. 2011).

Auch wird das Ergebnis nicht durch psychosoziale Faktoren wie Depression und Stress, die mit Kopfschmerzen in enger Beziehung stehen, verzerrt (Bublak 2019).

Der Literatur ist zu entnehmen, dass ab einer Abnahme des Gesamt-Scores um 6 Punkte von einer relevanten Verbesserung der Schmerzsymptomatik bei (chronischer) Migräne ausgegangen werden darf (Houts et al. 2020).

In Studien konnte eine Reduktion der Werte des Fragebogens nach dreimonatiger Migräneprophylaxe (mit dem Antikörper Erenumab) um 5,6 Punkte dargestellt werden, was einer Verbesserung entspricht (Lipton et al. 2019). Doch auch schon nach einmonatiger Behandlung konnte eine Reduktion des Scores im HIT-6 mit -4,6 Punkten beobachtet werden (ebenda). Auch für konventionelle Migräneprophylaktika wie Botulinumtoxin-A ist mit -5,5 Punkten eine signifikante Verringerung der Punktzahl nach der Behandlung belegt (Atraszkiewicz et al. 2022).

Dies führte zu der Annahme in den Hypothesen H1c und H4, dass sowohl ein Unterschied in den HIT-6-Scores in den Prophylaxe-Gruppen zum Zeitpunkt T1 zu finden sei, als auch eine Reduktion dieser Punktzahl zum Zeitpunkt T2 zu erwarten sein würde.

Es konnte eine Reduktion der Punktzahl zum Zeitpunkt T2 dargestellt werden, was bei einer durchschnittlichen Reduktion um 1,46 Punkten jedoch noch nicht für eine relevante Verbesserung der Migränesymptomatik spricht. Um einen bedeutenden Effekt beobachten zu können, wäre eine erneute Bewertung des HIT-6 nach drei Monaten durch den Probanden sinnvoll gewesen.

Auffällig ist, dass nach Betrachtung der Prophylaxe-Gruppen getrennt voneinander, eine Reduktion des HIT-6-Scores nur bei Gruppe 1, also den zu T1 unbehandelten Migräne-Erkrankten zu verzeichnen ist. Es könnte somit angenommen werden, dass die medikamentöse Prophylaxe besonders bei dieser Gruppe Wirkung zeigte. Ein Grund dafür könnte auf eine stärkere Sensibilisierung dieser Gruppe hinweisen, da die Prophylaktika noch völlig neu für das System sind und noch keine (eventuell frustranen) Therapieversuche erfolgten. Eine andere Begründung für diese Beobachtung wäre eine stärkere Überzeugung der Symptomverbesserung des Probanden durch das neu verschriebene Medikament, weshalb Migräneanfälle der letzten vier Wochen nach Intervention als weniger schlimm und im Alltag einschränkend bewertet wurden. Auf den Umstand dieser „verzerrten Wahrnehmung“ soll noch zu einem späteren Zeitpunkt eingegangen werden.

#### **6.1.4 Der HIT-6 Score und die Höhe der CNV-Amplituden**

Es ist beschrieben, dass ein chronischer Schmerzzustand, wie er auch bei der Migräne-Erkrankung auftritt, zu Veränderungen in der Substantia grisea des Gehirns führen kann. Dieser Vorgang ist reversibel und lässt sich bei adäquater Behandlung wieder in den „Ausgangszustand“ zurück versetzen (Stankewitz und May 2009). In der in der vorliegenden Arbeit aufgestellten Hypothese 2a, wird davon ausgegangen, dass das vom HIT-6 erfasste Erleben der Migränesymptomatik auf der einen und die CNV-Amplituden als Korrelat der kortikalen Informationsverarbeitung auf der anderen Seite in Zusammenhang stehen. Genauer gesagt, wurde vermutet, dass eine erhebliche, im HIT-6 berichtete Einschränkung der Lebensqualität, durch eine ausgeprägte Negativierung der CNV-Amplitude gekennzeichnet sein würde.

Diese Vermutung hat sich in diesem Probandenkollektiv nicht bestätigt. Im Gegenteil: je höher die vergebene Punktzahl im HIT-6 war, desto stärker positiv präsentierte sich die jeweilige CNV-Amplitude. Der HIT-6-Fragebogen erfasst unter anderem die Parameter Schmerzstärke und Migränefrequenz und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität. Wie im Folgenden (6.1.5 HIT-6-Score und klinische Parameter) gezeigt wird, konnte in diesem Probanden-Kollektiv lediglich für den Parameter Schmerzstärke ein Zusammenhang mit der HIT-6-Punktzahl nachgewiesen werden. Zwar beeinflusst sowohl das chronische als auch akute Schmerzerleben die CNV-Amplitude (Stankewitz und May 2009; Piedimonte et al. 2017), der Effekt des Parameters alleine, könnte jedoch insuffizient sein, um einen Zusammenhang zwischen der HIT-6 Punktzahl und der Amplitude herstellen zu können.

Es ist schlüssig, dass Schmerzen einen starken Einfluss auf die Lebensqualität haben. Dennoch müssen sich Betroffene diesen nicht hilflos aussetzen. Durch verschiedene Copingstrategien können Schmerzen reduziert und in den Alltag integriert werden. Darauf soll im Weiteren noch genauer eingegangen werden. Festzuhalten ist hier, dass Patienten, bei denen aufgrund ihres chronischen Schmerzerlebens eine verstärkte Negativität der CNV-Amplituden vermutet wurde, ihre Lebensqualität aufgrund verschiedener Bewältigungsstrategien als nicht so beeinträchtigt wahrnehmen können und dadurch nicht so viele Punkte im HIT-6 präsentieren. Dennoch müsste vermutet werden, dass die positive Korrelation der jeweiligen CNV-Amplitude mit der HIT-6-Punktzahl eher als Zufallsbefund aufgrund zu geringer Stichprobengröße zu bewerten ist.

### 6.1.5 HIT-6 Score und klinische Parameter

Eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik und häufige, langanhaltende Migräneattacken können die Lebensqualität eines Migräne-Betroffenen erheblich einschränken. Wie bereits bei 2.1.6 Psychosoziale Konsequenzen für Betroffene beschrieben, ist die Erkrankung mit tiefgreifenden Beeinträchtigungen vieler individueller Funktionen im beruflichen und sozialen Umfeld verbunden. So wurde in der Hypothese H2b angenommen, dass ein hoher HIT-6-Score mit hohen Werten in Bezug auf Schmerzintensität, Migränedauer und Anzahl der Tage mit Migräne im Monat steht. Diese Vermutung ließ sich für den Parameter Schmerzstärke bestätigen. Es konnte gezeigt werden, dass eine mittelgradige Korrelation ( $r = 0,42$ ) zwischen der Höhe der Punktzahl im HIT-6 und der Schmerzintensität vorliegt. Für die anderen zwei klinischen Parameter konnte ein Zusammenhang mit dem HIT-6-Score nicht dargestellt werden.

Dies würde mit der Ansicht übereinstimmen, dass Lebensqualität und Migränefrequenz nicht nur getrennt voneinander betrachtet werden sollten, sondern dass bei der Beurteilung der Krankheitslast die persönliche Einschränkung stärker ins Gewicht fällt, als das einfache Zählen von Kopfscherztagen (Luedtke et al. 2020).

Es ist nachvollziehbar, dass die Schmerzstärke ein wichtiger Parameter ist, der das Wohlbefinden stark beeinflusst. Eventuell lassen sich Migräneanfälle, deren Intensität nicht so stark ausfällt, leichter in den Alltag integrieren. Man könnte vermuten, dass die Betroffenen sich an die wiederkehrenden Attacken gewöhnt haben und diese, wenn sie eher leichtgradig ausfallen, nicht zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Das würde zu der

Annahme führen, dass nicht die Erkrankung an sich, sondern eher der damit einhergehende Schmerz das Wohlbefinden am meisten beeinträchtigt. Dies stimmt mit den Ergebnissen aus einer Studie, die sich mit den Gründen des Abbrechens der Migränetherapie auseinandergesetzt hat, überein. Demnach war am häufigsten eine unvollständige Schmerzlinderung oder eine zu lange Dauer zwischen der Einnahme des Medikaments bis zur Schmerzlinderung die Ursache dafür, dass die Erkrankten unzufrieden mit ihrer Behandlung waren (Lipton und Stewart 1999).

## 6.2 Die Rolle der Erkrankungsdauer in der Migräne

### 6.2.1 Erkrankungsdauer und CNV-Amplitude

Wie bereits in 2.4.2 Die Contingent Negative Variation bei Migräne-Betroffenen erwähnt, scheint die Erkrankungsdauer eine Rolle bei der Ausprägung der CNV-Amplituden zu spielen. Man konnte zeigen, dass mit Zunahme der Erkrankungsdauer eine gesteigerte Negativität der Amplitude der CNV zu verzeichnen ist (Kropp et al. 2005).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine negative mittelgradige Korrelation für die Erkrankungsdauer und die oCNV ( $r = -0,375$ ), sowie die Erkrankungsdauer und die PINV ( $r = -0,342$ ) gefunden, weshalb sich die Hypothese H3a für diese Komponenten der CNV bestätigt hat. Man kann also sagen, dass eine lange Erkrankungsdauer mit einer stärkeren Negativierung dieser Amplituden in Zusammenhang steht.

Dabei erachtet man einen Einfluss des Alters des Betroffenen auf die CNV-Amplituden als eher unwahrscheinlich. Vielmehr ist das Schmerzerleben über einen langen Zeitraum hinweg als Ursache der Veränderung bestimmter Hirnareale und als ein entscheidender Faktor bei der Zunahme der Negativierung der CNV-Amplituden hervorzuheben, der von Kropp et al. (2014) als „maladaptive Plastizität“ bezeichnet wird.

Dies deckt sich auch mit Beobachtungen aus früheren Studien zu cerebralen Veränderungen bei Migränepatienten. So konnte gezeigt werden, dass die Krankheitsdauer einen Einfluss sowohl auf die Gehirnstruktur als auch Hirnintegrität von Migränikern hat (Schmitz et al. 2008). Es kommt zu Veränderungen in der Schmerzmatrix des Gehirns, im Sinne eines neuen Ausmaßes der neuronalen Antwort auf Schmerzerleben (Hofbauer et al. 2001; Iannetti und Mouraux 2010). May (2008) beschreibt zudem eine positive Korrelation zwischen der Dauer



der Erkrankung und zunehmenden Veränderungen im somatosensorischen Kortex. Des Weiteren vertritt May die These, dass cerebrale Umwandlungen mit fortschreitender Erkrankungsdauer möglicherweise nicht die Folge eines langen Schmerzerlebens, sondern sogar dessen Ursache, im Sinne eines neurovaskulären Mechanismus in der Pathologie, sein könnte.

### **6.2.2 Auswirkung der Erkrankungsdauer auf die Lebensqualität Migränebetroffener**

Eine lange Krankheitsdauer ist mitunter mit dem Risiko verbunden, dass es zu einem Fortschreiten der klinischen Symptome kommt. Migräneattacken können zunehmend häufiger auftreten (Bigal und Lipton 2008). Von einer chronischen Form der Migräneerkrankung spricht man ab mehr als 15 Tage im Monat mit Kopfschmerzen, die an mindestens 8 Tagen Symptomatik eines Migränekopfschmerz aufweisen (International Headache Society ICHD-3 2021). Wie bereits bei 2.1.3.2 Chronische Migräne dargestellt, kann die chronische Migräne mit einer reduzierten Lebensqualität mit Berufsunfähigkeit, chronischen Schmerzen und psychischen Erkrankungen einhergehen.

Es ist anzunehmen, dass die hochfrequentierten Attacken dazu führen, dass Regenerationszeiten immer mehr ausbleiben und Anfälle dann sowohl als schmerzhafter als auch länger anhaltend wahrgenommen werden.

Folglich könnte man davon ausgehen, dass Patienten mit einer langen Krankheitsdauer sowohl mehr Kopfschmerztage im Monat als auch eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität aufweisen. Dementsprechend hoch würde sich die Punktzahl im HIT-6 darstellen.

Diese Annahmen konnten in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Weder die klinischen Parameter noch die Punktzahl im HIT-6 präsentierten sich signifikant höher mit zunehmender Erkrankungsdauer.

Eine mögliche Erklärung dieser Beobachtungen ist eine ausgeprägte Schmerzakzeptanz bei einigen Probanden, wobei die Krankheitsdauer keine Rolle spielt. Eine höhere Schmerzakzeptanz kann, unabhängig von der Häufigkeit der Migräneanfälle, zu einer geringeren wahrgenommenen Schmerzintensität und migränebedingter Einschränkung der Lebensqualität führen (Lillis et al. 2019).

Eine in diesem Zusammenhang durchgeführte Studie konnte zeigen, dass eine durch verschiedene Interventionen verbesserte Schmerzakzeptanz, zu einer Verringerung der Migränehäufigkeit sowie des Schweregrads der Anfälle führten (Bond et al. 2018). Auch diese Beobachtung würde die in 6.1.5 HIT-6 Score und klinische Parameter aufgestellte Vermutung unterstützen, dass das Schmerzerleben an sich den größten Einfluss auf den wahrgenommenen Schweregrad der Erkrankung hat.

Dementsprechend sinnvoll ist die bereits in den Leitlinien aufgenommene Schulung des Umgangs mit den Migräneschmerzen als wichtiger Stellenwert in der Migränetherapie (Pistoia et al. 2013; Diener et al. 2018). Es ist anzunehmen, dass sich auch in der betrachteten Stichprobe einige Probanden im Laufe der Zeit eigene Bewältigungsstrategien angeeignet haben, um sich mit ihrer Erkrankung besser zu „arrangieren“.

### **6.3 Subjektive und objektive Beurteilung der Migränesymptomatik**

Noch nicht betrachtet wurde, dass, neben der möglichen stärkeren Schmerzakzeptanz einiger Studienteilnehmer, eine mögliche „Response Bias“ zum Zeitpunkt T2 vorlag.

Antwortverzerrungen (Response Bias) sind ein Phänomen in der Verhaltensforschung, die auftreten, wenn Probanden Selbsteinschätzungen abgeben sollen. Die Gründe, dass Studienteilnehmer nicht ganz wahrheitsgemäß antworten, sind vielfältig. Sie können sich von einem Missverständnis des Sinns der Messungen bis hin zu einer Verzerrung aufgrund Erwünschtheit- entweder des Probanden selbst oder dessen Mutmaßung, was der Studienleiter erwartet, darlegen (Rosenman et al. 2011).

Wie bereits erwähnt, ist ein vierwöchiger Zeitraum nach medikamentöser Intervention ausreichend, um eine nebenwirkungsbedingte Verschlechterung der Beschwerden abzuwarten und, je nach Studienlage, bereits Veränderungen in der Migränesymptomatik sowie der kortikalen Informationsverarbeitung erkennen zu können. Jedoch kann, unabhängig von diesen objektiven Feststellungen, die subjektive Wahrnehmung des Probanden ein Faktor bei den erhobenen Parametern zum Zeitpunkt T2 darstellen.

Eine Verringerung eines Migräneparameters durch die Intervention, wie der Anfallshäufigkeit, -dauer oder Begleiterscheinungen (z.B. Lärmempfindlichkeit) könnte dazu führen, dass sich die Regenerationszeiten und damit die Schmerzakzeptanz erhöhte und Beeinträchtigungen

als weniger gravierend eingeschätzt wurden. Dies könnte die Reduktion der Schmerzintensität, sowie des HIT-6-Scores zum Zeitpunkt T2 erklären. Überdies ist es schwer abzuschätzen, wie groß der Einfluss der erst vor wenigen Wochen erfolgten Intervention auf die Motivation der Studienteilnehmer war. Da zwischen der Intervention und T2 nur wenige Wochen vergangen waren, war diese bei den Teilnehmern noch sehr präsent und sie daher wahrscheinlich hoch motiviert, bessere Ergebnisse als zu T1 zu erzielen, um auch einen „persönlichen“ Beweis für die Wirkung der Therapie zu erlangen.

Es ist auffällig, dass bei Betrachtung der Prophylaxe-Gruppen im Verlauf, lediglich, bei der im Vorfeld der Intervention gänzlich unbehandelten Gruppe 1, eine Reduktion des HIT-6 Scores zu verzeichnen war. Vielleicht war bei dieser Gruppe die Motivation, verbesserte Ergebnisse zu erzielen besonders hoch, da sie zum ersten Mal eine Prophylaxe bekamen und dementsprechend sehr aufmerksam bei der Veränderung ihrer Symptomatik waren. Dass die jeweilige Prophylaxe bei diesen Teilnehmern besonders gut wirkte, ist natürlich auch möglich. Ob dieser unbehandelte Zustand ein besseres Ansprechen auf die erste Prophylaktika-Gabe bewirkt, müsste in folgenden Studien weiter untersucht und mit Hilfe objektiver Parameter und mit bereits prophylaktisch behandelten Probanden vergleichend, betrachtet werden. Auch war es durch die geringe Probandenzahl (N=10) der Gruppe 1 nicht möglich zu verfolgen, ob eine bestimmte Prophylaxe für diesen Effekt verantwortlich sein könnte.

In summa gaben 67 Prozent der Teilnehmer an, nach den vier Wochen nach der Intervention eine Verbesserung ihrer Migränesymptomatik empfunden zu haben. Die Probanden, die eine empfundene Verbesserung der Symptomatik („Verbesserung = ja“) berichteten, zeigten im Durchschnitt eine signifikante Reduktion der Werte sowohl in Bezug auf die klinischen Parameter Schmerzstärke, Migränedauer sowie Migränehäufigkeit im Vergleich zu T1. Eine Verringerung des HIT-6-Scores war hingegen knapp nicht signifikant. Bei den Probanden, die keine Verbesserung der Symptomatik („Verbesserung = nein“) angaben, konnte keine Verringerung dieser Werte beobachtet werden.

In der vorliegenden Arbeit ließ sich keine Aussage zur Reproduzierbarkeit dieses Phänomens treffen, da nur zu einem einmaligen Zeitpunkt nach der Intervention nach dem Gefühl der Verbesserung gefragt wurde. In folgenden Studien könnte dies zu mehreren Zeitpunkten nach der Intervention erhoben und mit den klinischen Parametern verglichen werden. Zusätzlich sollten jedes Mal CNV-Aufzeichnungen durchgeführt werden, die darstellen könnten, wie sich die Grundhaltung des Patienten auf seine kortikale Aktivität auswirkt. Es wurde schon gezeigt, dass ein entspannterer Grundzustand des Erkrankten zur kortikalen Entlastung und einem im positiven Sinne reduzierten Ansprechen auf äußere Reize auswirkt, was die Reizschwelle

anheben kann (Meyer et al. 2016). So kann die Anfallshäufigkeit reduziert werden, was wiederum zu einer verringerten Einschränkung im Alltag des Erkrankten und zu einer als verbessert wahrgenommenen Lebensqualität führt.

Des Weiteren kann die subjektive Wahrnehmung des Migränepatienten das Therapieansprechen und den Verlauf entscheidend mit beeinflussen. So ist für eine erfolgreiche Migränebehandlung ein Zusammenspiel von Erfassung des vom Patienten berichteten Status (wie es in der Praxis bereits durch Migränetagebücher angewendet wird) und dessen Überprüfung durch objektivere Methoden wie CNV-Aufzeichnungen vonnöten. Wie sensibel diese im EEG ableitbaren CNV-Amplituden für das Therapieansprechen sind und wie praktikabel sie sich in der Praxis umsetzen lassen könnten, müsste weiter untersucht werden.

Bekanntermaßen ist auch diese Methode Einflüssen unterlegen, die die Einschätzung der Verbesserung der Migränesymptomatik verzerren könnten. Schon zu Beginn der Forschung an den CNV-Amplituden wurde erkannt, dass bei deren Ausprägung Aufmerksamkeits-Prozesse eine wichtige Rolle spielen. Ablenkung kann die Höhe der Amplitude verringern, wohingegen Konzentration zu einem (wenn auch geringen) Anstieg der Amplitude führt (McCallum und Grey Walter 1968). Ob die CNV-Amplituden durch bewusste Sublimation der Aufmerksamkeit aufgrund der „Verbesserungs-Motivation“ des Probanden signifikant beeinflusst werden konnten, wäre eine Fragestellung, die in künftigen Studien genauer untersucht werden könnte. Auch die bereits erwähnten tageszeitabhängigen Schwankungen der CNV-Amplituden können, auch wenn versucht wurde, deren Auswirkungen so gering wie möglich zu halten, einen Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben.

Dennoch kann ein ganzheitliches Gesamtbild der individuellen Migränesymptomatik bestmöglich festgestellt werden, wenn sowohl subjektive als auch objektive Parameter gemeinsam betrachtet werden. Dadurch könnten Behandlungsmöglichkeiten noch besser abgestimmt werden um einen optimalen Therapieerfolg zu erzielen (Houts et al. 2020).

## 6.4 Einschränkungen und Perspektiven der Arbeit

Abschließend soll noch auf die Einschränkungen und Perspektiven der vorliegenden Arbeit eingegangen werden.

Zu den Stärken gehört die Verwendung migränespezifischer Parameter wie die objektiven CNV-Amplituden, den semi-objektiven klinischen Parametern sowie des HIT-6-Fragebogens und die Erhebung des subjektiven Gefühls des Teilnehmers nach der Intervention. Damit konnten objektive, semi-objektive und subjektive Parameter gegenübergestellt und auf Übereinstimmung überprüft werden.

Als Einschränkungen der vorliegenden Arbeit ist eine mehrheitlich weibliche, sich meist schon in jahrelanger Behandlung befindende Stichprobe zu benennen. Auch waren die Probanden zum Zeitpunkt T1 durch die Migränesymptomatik in ihrem Alltag derart eingeschränkt, dass die Intervention in jedem Fall nach einer unmittelbar wirkenden medikamentösen Migräneprophylaxe verlangte. Nicht-medikamentöse Maßnahmen sind zwar nicht weniger wirksam, benötigen aber meist einen längeren Zeitraum bis zur vollständigen Wirkungsfähigkeit, da Entspannungstechniken erst erlernt werden müssen, beziehungsweise die Möglichkeit bestehen muss, dass sie der Patient ausreichend in seinen Alltag integrieren kann, was meist eine längere Umstellungsphase benötigt. Aus diesem Grund konnten medikamentöse und nicht-medikamentöse Interventionen nicht im Vergleich beobachtet werden.

Des Weiteren ist das Probandenkollektiv sehr polymorph, da sowohl Patienten mit episodischer/chronischer Migräne als auch mit/ohne Aura bei variierender Erkrankungsdauer betrachtet wurden. Nicht zuletzt muss darauf hingewiesen werden, dass bei dem Vergleich des HIT-6-Scores vor und nach der Messung verschiedene Zeiträume miteinander verglichen wurden. Zum Zeitpunkt T1 wurde dabei vom Teilnehmer eher eine Einschätzung der Lebensqualität mehrerer zurückliegender Wochen abgegeben, wohingegen sich zum Zeitpunkt T2 explizit nur zum Zeitraum nach der Intervention geäußert werden sollte.

Die Durchführung von CNV-Aufzeichnungen stellen eine objektive Möglichkeit dar, den Status sowie den Verlauf der Migräneerkrankung eines Patienten aber im nachfolgenden Vergleich mit anderen Migränepatienten. Generell kann das Erheben migränespezifischer Parameter vor einer prophylaktischen Intervention und danach, in Zukunft noch mehr Informationen über unmittelbare Wirkmechanismen von Migräneprophylaktika ermöglichen sowie dabei helfen, die Pathologie der Migräne-Erkrankung noch besser zu verstehen.

Auch könnte in Folgestudien die medikamentöse Intervention in die dabei in Frage kommenden Arzneimittel aufgeschlüsselt und diese getrennt beobachtet werden, was hier aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht möglich war. Ebenso wäre es möglich, medikamentöse und nicht-medikamentöse prophylaktische Interventionen vergleichend anzuwenden und so Aufschluss über die Potenz und den Wirkungseintritt beider Therapieoptionen im direkten Vergleich zu erlangen. Allerdings müsste dabei, wie bereits erwähnt, darauf geachtet werden, dass nicht-medikamentöse Prophylaxe-Arten wie Entspannungstechniken erst erlernt oder in den Alltag integriert werden müssen, was eine längere Umstellungsphase benötigt, wohingegen dies bei medikamentösen Prophylaxen kurzfristiger möglich ist.

Zur Überprüfung der Nachhaltigkeit des vier Wochen nach erfolgter Intervention erhobenen Gefühls der Verbesserung auf die Migränesymptomatik könnten Follow-Up-Untersuchungen durchgeführt werden. Nicht zuletzt kann die subjektive Wahrnehmung des Behandlungserfolges durch den Migränepatienten sowohl für das Fortführen der Therapie als auch deren langfristigen Erfolg von entscheidender Rolle sein. Hierbei wäre es von Interesse, ob das Gefühl der Verbesserung eine Reaktion auf die tatsächlich reduzierten Migräneparameter darstellt, oder ob das Wirkungsversprechen bzw. die Überzeugung eine wirkungsvolle Therapie zu erhalten, dieses Verbesserungsgefühl auslöst und damit Placebo-ähnliche Auswirkungen auf die Wahrnehmung der Migränesymptomatik hat.

## 7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Migräne-Erkrankte in Bezug auf die von ihrer Erkrankung beeinflussten Bereiche: kortikale Aktivität, Klinik und Lebensqualität, verglichen. Mit einem EEG wurden CNV-Amplituden abgeleitet um die kortikale Aktivität abzubilden. Die Klinik repräsentierte sich hier durch die Parameter Schmerzstärke, Anfallsdauer und Migränehäufigkeit. Eine Einschätzung der Lebensqualität des Migränebetroffenen sollte unter Zuhilfenahme des HIT-6-Fragebogens getroffen werden. Dazu wurden die Teilnehmer zu Beginn in drei Gruppen aufgeteilt: Probanden mit einer medikamentösen Prophylaxe, Probanden mit einer nicht-medikamentösen Migräneprophylaxe und Unbehandelte.

Nach der erstmaligen Messung der bereits vorgestellten Parameter erfolgte eine medikamentöse Intervention in Form eines prophylaktisch wirksamen Migräne-Medikaments. Vier Wochen später wurden die Variablen erneut gemessen und mit den Ergebnissen der ersten Messung verglichen.

Von besonderem Interesse war dabei, ob und in welchem Ausmaß eine Auswirkung der prophylaktischen Intervention auf die Parameter beobachtet werden kann. Neben diesen objektiven (kortikale Informationsverarbeitung) und semi-objektiven (Klinik und HIT-6-Fragebogen) Variablen wurde ebenfalls die subjektive Angabe, ob nach der Intervention ein Gefühl der Verbesserung der Migräne-Symptomatik auftrat, erfragt. Diese Angabe sollte eine Verbindung zwischen objektiv-messbaren Therapieansprechen und persönliche wahrgenommenen Wirkungsbeginn darstellen.

Bezüglich der CNV-Amplituden konnte kein Unterschied zwischen den beiden Prophylaxe-Gruppen und den Unbehandelten zu Beginn als auch im Verlauf nach erfolgter Intervention ermittelt werden. Dies könnte durch eine zu niedrig gewählte Zeitspanne zwischen der ersten und der zweiten Messung erklärt werden. Dieser Abstand liegt in anderen Studien deutlich höher, meist bei circa drei Monaten (Schoenen et al. 1986; Tommaso et al. 2008; Meyer et al. 2016). Im Weiteren geht man zusätzlich von einem nicht unbedeutenden Einfluss von Aufmerksamkeitsprozessen, Stress und Auswirkungen des weiblichen Zyklus auf die CNV-Amplituden aus (McCallum und Grey Walter 1968; Siniatchkin et al. 2006a; Siniatchkin et al. 2006b).

Bei den klinischen Parametern sowie dem HIT-6 ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Prophylaxe-Gruppen und den Unbehandelten zu Beginn. Nach der

Intervention konnte jedoch eine Reduktion der Werte im Vergleich zur ersten Messung beobachtet werden.

Diese Ergebnisse weisen zum einen daraufhin, dass sich mit einem für den Patienten passenden Prophylaktikum eine schnelle Verbesserung der Schmerzen und Anfallscharakteristika erzielen lässt. Zum anderen verringern sich durch eine reduzierte Schmerzintensität sowie Anfallshäufigkeit, die durch die Migränesymptomatik hervorgerufene Einschränkungen im Alltag, was für Betroffenen schon ausreichen kann, um eine Verbesserung der Lebensqualität zu erfahren.

Im Weiteren konnte dargelegt werden, dass besonders die Probanden, die nach erfolgter Intervention ein Gefühl der Verbesserung äußerten, signifikant reduzierte Werte in Schmerzstärke, Anfallshäufigkeit und -dauer gegenüber der Gruppe ohne diese Angabe, aufwiesen. Man kann daraus schlussfolgern, dass Schulungen in Selbstwirksamkeit und Schmerzakzeptanz einen großen Gewinn für das Erleben und den Umgang mit der Krankheit ausmachen können. Diese Ansätze, wie sie schon in der Verhaltenstherapie aufgenommen wurden, sollten dabei noch stärker in den Therapie-Fokus rücken (Pistoia et al. 2013).

Zur Überprüfung der Nachhaltigkeit des anfänglichen Gefühls der Verbesserung auf die Migränesymptomatik könnten Follow-Up-Untersuchungen durchgeführt werden. In diesem Zusammenhang sollte untersucht werden, wie sich der Eindruck der Verbesserung auf lange Sicht auf die CNV-Amplituden ausprägt. So konnte bereits gezeigt werden, dass eine entspanntere Grundhaltung kognitive Kapazitäten entlastet und dadurch Reizüberflutungen sowie eine daraus folgende Überschreitung der Reizschwelle für einen Migräneanfall langfristig reduziert werden (Schoenen et al. 1986; Meyer et al. 2016).

Nicht zuletzt kann die subjektive Wahrnehmung des Migränepatienten sowohl für die Therapie-Compliance als auch deren langfristigen Erfolg von entscheidender Rolle sein. Dies verdeutlicht ein weiteres Mal, welche vielfältigen Anforderungen sich an die Migränetherapie ergeben können.



## 8. Thesen

1. Zu Beginn der Studie unterscheiden sich die Gruppen der Probanden mit unterschiedlichen Prophylaxe-Arten weder in den CNV-Amplituden, klinischen Parametern noch im HIT-6-Score.

2. Zwischen dem HIT-6-Score und den CNV-Amplituden der iCNV, tCNV, oCNV und PINV gibt es einen positiven Zusammenhang. Dieser existiert ebenfalls zwischen dem HIT-6-Score und der Schmerzstärke.

3. Die Erkrankungsdauer spielt bei der Ausprägung der Amplituden der tCNV, oCNV und PINV eine wichtige Rolle.

4. Eine medikamentöse Intervention reduziert die Schmerzstärke und die Anzahl der Tage mit Migräne im Monat.

5. Ein subjektives Gefühl der Symptom-Verbesserung nach einer medikamentösen Intervention hat eine positive Auswirkung auf die vom Probanden wahrgenommene Schmerzstärke, Migränedauer und Anzahl der Migränetage im Monat.

## 9. Literaturverzeichnis

- Antonaci, Fabio/Ghiotto, Natascia/Wu, Shizheng/Pucci, Ennio/Costa, Alfredo (2016). Recent advances in migraine therapy. SpringerOpen. Online verfügbar unter <https://link.springer.com/article/10.1186/s40064-016-2211-8> (abgerufen am 07.05.2021).
- Ashina, Messoud/Katsarava, Zaza/Do, Thien Phu/Buse, Dawn C./Pozo-Rosich, Patricia/Özge, Aynur/Krymchantowski, Abouch V./Lebedeva, Elena R./Ravishankar, Krishnamurthy/Yu, Shengyuan/Sacco, Simona/Ashina, Sait/Younis, Samaira/Steiner, Timothy J./Lipton, Richard B. (2021). Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet* 397 (10283), 1485–1495. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7).
- Atraszkiewicz, Dominic/Ito, Rieko/Bahra, Anish (2022). The efficacy of botulinum toxin type-A for intractable chronic migraine patients with no pain-free time. *British journal of pain* 16 (1), 41–49. <https://doi.org/10.1177/20494637211014544>.
- Azeem, Gauhar M./Faheem, Filzah/Farooq, Nimrah/Sohail, Danish/Rehman, Abdul/Javed, Muhammad Usama (2021). Levetiracetam for the Prophylaxis of Migraine in Adults. *Cureus* 13 (7), e16779. <https://doi.org/10.7759/cureus.16779>.
- Barbanti, P./Aurilia, C./Egeo, G./Fofi, L. (2011). Migraine prophylaxis: what is new and what we need? *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 32 Suppl 1, S111-5. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0526-3>.
- Bigal, Marcelo E./Lipton, Richard B. (2008). Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 48 (1), 7–15. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00969.x>.
- Birbaumer, Niels./Schmidt, Robert Franz. (2006). *Biologische Psychologie. Mit 41 Tabellen ; [Bonusmaterial im Web. 6. Aufl. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg*.
- Bond, Dale S./Thomas, J. Graham/Lipton, Richard B./Roth, Julie/Pavlovic, Jelena M./Rathier, Lucille/O'Leary, Kevin C./Evans, E. Whitney/Wing, Rena R. (2018). Behavioral Weight Loss Intervention for Migraine: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 26 (1), 81–87. <https://doi.org/10.1002/oby.22069>.
- Bublak, Robert (2019). HIT-6-Fragebogen interferiert nicht mit psychosozialen Faktoren. *Schmerzmedizin* 35 (4), 14. <https://doi.org/10.1007/s00940-019-1109-2>.
- Buse, Dawn C./Fanning, Kristina M./Reed, Michael L./Murray, Sharron/Dumas, Paula K./Adams, Aubrey Manack/Lipton, Richard B. (2019). Life With Migraine: Effects on Relationships, Career, and Finances From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 59 (8), 1286–1299. <https://doi.org/10.1111/head.13613>.
- Cohen, Jacob (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences. Second Edition*.
- Costa, Cinzia/Tozzi, Alessandro/Rainero, Innocenzo/Cupini, Letizia Maria/Calabresi, Paolo/Ayata, Cenk/Sarchielli, Paola (2013). Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents. *The journal of headache and pain* 14, 62. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-62>.

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2021). Leitlinie Tag: Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor. Online verfügbar unter [https://dgn.org/leitlinien\\_tags/prophylaxe-der-migraene-mit-monoklonalen-antikoerpern-gegen-cgrp-oder-den-cgrp-rezeptor/](https://dgn.org/leitlinien_tags/prophylaxe-der-migraene-mit-monoklonalen-antikoerpern-gegen-cgrp-oder-den-cgrp-rezeptor/) (abgerufen am 03.06.2021).
- Diener, H.-C./Förderreuther S./Kropp, P. (2022). Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. S1-Leitlinie, DGN und DMKG. Nervenheilkunde 2022. Online verfügbar unter [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 23.01.23).
- Diener, H.-C./Gaul, C./Kropp, P. (2018). Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. Nervenheilkunde 37 (10), 689–715 27-. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673598>.
- Diener, Hans-Christoph (2002). Migräne. Stuttgart/New York, Thieme.
- Diener, Hans-Christoph (2016). What triggers migraine aura? Cephalalgia : an international journal of headache 36 (6), 501–502. <https://doi.org/10.1177/0333102415607177>.
- Diener, Hans-Christoph/Solbach, Kasja/Holle, Dagny/Gaul, Charly (2015). Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. Clinical medicine (London, England) 15 (4), 344–350. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-4-344>.
- Dobos, Dóra/Szabó, Edina/Baksa, Dániel/Gecse, Kinga/Kocsel, Natália/Pap, Dorottya/Zsombók, Terézia/Kozák, Lajos R./Kököneyi, Gyöngyi/Juhász, Gabriella (2021). Regular Practice of Autogenic Training Reduces Migraine Frequency and Is Associated With Brain Activity Changes in Response to Fearful Visual Stimuli. Frontiers in behavioral neuroscience 15, 780081. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.780081>.
- Dodick, David W./Turkel, Catherine C./DeGryse, Ronald E./Aurora, Sheena K./Silberstein, Stephen D./Lipton, Richard B./Diener, Hans-Christoph/Brin, Mitchell F. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache 50 (6), 921–936. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x>.
- Evers, Stefan (2006). Fakten. Migräne. Stuttgart, Thieme.
- Feigin, Valery L./Abajobir, Amanuel Alemu/Abate, Kalkidan Hassen/Abd-Allah, Foad/Abdulle, Abdishakur M./Abera, Semaw Ferede/Abyu, Gebre Yitayih/Ahmed, Muktar Beshir/Aichour, Amani Nidhal/Aichour, Ibtihel/Aichour, Miloud Taki Eddine/Akinyemi, Rufus Olusola/Alabed, Samer/Al-Raddadi, Rajaa/Alvis-Guzman, Nelson/Amare, Azmeraw T./Ansari, Hossein/Anwari, Palwasha/Ärnlöv, Johan/Asayesh, Hamid/Asgedom, Solomon Weldegebreal/Atey, Tesfay Mehari/Avila-Burgos, Leticia/Frinel, Euripide/Avokpaho, G. Arthur/Azarpazhooh, Mahmood Reza/Barac, Aleksandra/Barboza, Miguel/Barker-Collo, Suzanne L./Bärnighausen, Till/Bedi, Neeraj/Beghi, Ettore/Bennett, Derrick A./Bensenor, Isabela M./Berhane, Adugnaw/Betsu, Balem Demtsu/Bhaumik, Soumyadeep/Birlik, Sait Menten/Biryukov, Stan/Boneya, Dube Jara/Bulto, Lemma Negesa Bulto/Carabin, Hélène/Casey, Daniel/Castañeda-Orjuela, Carlos A./Catalá-López, Ferrán/Chen, Honglei/Chittheer, Abdulaal A./Chowdhury, Rajiv/Christensen, Hanne/Dandona, Lalit/Dandona, Rakhi/Veber, Gabrielle A. de/Dharmaratne, Samath D./Do, Huyen Phuc/Dokova, Klara/Dorsey, E. Ray/Ellenbogen, Richard G./Eskandarieh, Sharareh/Farvid, Maryam S./Fereshtehnejad, Seyed-Mohammad/Fischer, Florian/Foreman, Kyle J./Geleijnse, Johanna M./Gillum, Richard F./Giussani, Giorgia/Goldberg, Ellen M./Gona, Philimon N./Goulart, Alessandra Carvalho/Gugnani, Harish Chander/Gupta, Rahul/Hachinski, Vladimir/Gupta, Rajeev/Hamadeh, Randah Ribhi/Hambisa, Mitiku/Hankey, Graeme

- J./Hareri, Habtamu Abera/Havmoeller, Rasmus/Hay, Simon I./Heydarpour, Pouria/Hotez, Peter J./Jakovljevic, Mihajlo B./Javanbakht, Mehdi/Jeemon, Panniyammakal/Jonas, Jost B./Kalkonde, Yogeshwar/Kandel, Amit/Karch, André/Kasaeian, Amir/Kastor, Anshul/Keiyoro, Peter Njenga/Khader, Yousef Saleh/Khalil, Ibrahim A./Khan, Ejaz Ahmad/Khang, Young-Ho/Tawfih, Abdullah/Khoja, Abdullah/Khubchandani, Jagdish/Kulkarni, Chanda/Kim, Daniel/Kim, Yun Jin/Kivimaki, Mika/Kokubo, Yoshihiro/Kosen, Soewarta/Kravchenko, Michael/Krishnamurthi, Rita Vanmala/Defo, Barthelemy Kuate/Kumar, G. Anil/Kumar, Rashmi/Kyu, Hmwe H./Larsson, Anders/Lavados, Pablo M./Li, Yongmei/Liang, Xiaofeng/Liben, Misgan Legesse/Lo, Warren D./Logroscino, Giancarlo/Lotufo, Paulo A./Loy, Clement T./Mackay, Mark T./El Razek, Hassan Magdy Abd/El Razek, Mohammed Magdy Abd/Majeed, Azeem/Malekzadeh, Reza/Manhertz, Treh/Mantovani, Lorenzo G./Massano, João/Mazidi, Mohsen/McAlinden, Colm/Mehata, Suresh/Mehndiratta, Man Mohan/Memish, Ziad A./Mendoza, Walter/Mengistie, Mubarek Abera/Mensah, George A./Meretoja, Atte/Mezgebe, Haftay Berhane/Miller, Ted R./Mishra, Shiva Raj/Ibrahim, Norlinah Mohamed/Mohammadi, Alireza/Mohammed, Kedir Endris/Mohammed, Shafiu/Mokdad, Ali H./Moradi-Lakeh, Maziar/Velasquez, Ilais Moreno/Musa, Kamarul Imran/Naghavi, Mohsen/Ngunjiri, Josephine Wanjiku/Nguyen, Cuong Tat/Nguyen, Grant/Le Nguyen, Quyen/Nguyen, Trang Huyen/Nichols, Emma/Ningrum, Dina Nur Anggraini/Nong, Vuong Minh/Norrving, Bo/Noubiap, Jean Jacques N./Ogbo, Felix Akpojene/Owolabi, Mayowa O./Pandian, Jeyaraj D./Parmar, Priyakumari Ganesh/Pereira, David M./Petzold, Max/Phillips, Michael Robert/Piradov, Michael A./Poulton, Richie G./Pourmalek, Farshad/Qorbani, Mostafa/Rafay, Anwar/Rahman, Mahfuzar/Rahman, Mohammad HifzUr/Rai, Rajesh Kumar/Rajsic, Sasa/Ranta, Annemarei/Rawaf, Salman/Renzaho, Andre M.N./Rezai, Mohammad Sadegh/Roth, Gregory A./Roshandel, Gholamreza/Rubagotti, Enrico/Sachdev, Perminder/Safiri, Saeid/Sahathevan, Ramesh/Sahraian, Mohammad Ali/Samy, Abdallah M./Santalucia, Paula/Santos, Itamar S./Sartorius, Benn/Satpathy, Maheswar/Sawhney, Monika/Saylan, Mete I./Sepanlou, Sadaf G./Shaikh, Masood Ali/Shakir, Raad/Shamsizadeh, Morteza/Sheth, Kevin N./Shigematsu, Mika/Shoman, Haitham/Silva, Diego Augusto Santos/Smith, Mari/Sobngwi, Eugene/Sposato, Luciano A./Stanaway, Jeffrey D./Stein, Dan J./Steiner, Timothy J./Stovner, Lars Jacob/Abdulkader, Rizwan Suliankatchi/El Szoeki, Cassandra/Tabarés-Seisdedos, Rafael/Tanne, David/Theadom, Alice M./Thrift, Amanda G./Tirschwell, David L./Topor-Madry, Roman/Tran, Bach Xuan/Truelsen, Thomas/Tuem, Kald Beshir/Ukwaja, Kingsley Nnanna/Uthman, Olalekan A./Varakin, Yuri Y./Vasankari, Tommi/Venketasubramanian, Narayanaswamy/Vlassov, Vasilij Victorovich/Wadilo, Fiseha/Wakayo, Tolassa/Wallin, Mitchell T./Weiderpass, Elisabete/Westerman, Ronny/Wijeratne, Tissa/Wiysonge, Charles Shey/Woldu, Minyahil Alebachew/Wolfe, Charles D. A./Xavier, Denis/Xu, Gelin/Yano, Yuichiro/Yimam, Hassen Hamid/Yonemoto, Naohiro/Yu, Chuanhua/Zaidi, Zoubida/El Sayed Zaki, Maysaa/Zunt, Joseph R./Murray, Christopher J. L./Vos, Theo (2017). Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology* 16 (11), 877–897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5).
- Freitag, Frederick G. (2007). The cycle of migraine: patients' quality of life during and between migraine attacks. *Clinical therapeutics* 29 (5), 939–949. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.05.008>.
- Fritsche, G./Gaul, C. (2017). Migräne. In: Birgit Kröner-Herwig/Jule Frettlöh/Regine Klinger et al. (Hg.). *SCHMERZPSYCHOTHERAPIE. Grundlagen - diagnostikkrankheitsbilder*. [Place of publication not identified], Springer, 475–502.

- Gallagher, R. Michael/Cutrer, F. Michael (2002). Migraine: diagnosis, management, and new treatment options. *The American journal of managed care* 8 (3 Suppl), S58-73. (abgerufen am 08.04.2021).
- Gerber, W. D./Kropp, P. (1993). Migräne als Reizverarbeitungsstörung? : Empirische Untersuchungen zur Contingenten Negativen Variation bei Migränepatienten. *Schmerz* (Berlin, Germany) 7 (4), 280–286. <https://doi.org/10.1007/BF02529864>.
- Gerber, W. D./Kropp, R./Schoenen, J./Siniatchkin, M. S. (1996). «Born to be wild oder doch gelernt?» Neue verhaltensmedizinische Erkenntnisse zur Ätiopathogenese der Migräne. *Verhaltenstherapie* 6 (4), 210–220. <https://doi.org/10.1159/000258991>.
- Gilmore, Benjamin/Michael, Magdalena (2011). Treatment of acute migraine headache. *American family physician* 83 (3), 271–280.
- Giovanardi, Carlo Maria/Cinquini, Michela/Aguggia, Marco/Allais, Gianni/Campesato, Manuela/Cevoli, Sabina/Gentili, Fabio/Matrà, Annunzio/Minozzi, Silvia (2020). Acupuncture vs. Pharmacological Prophylaxis of Migraine: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in neurology* 11, 576272. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.576272>.
- Göbel, H./Krapat, S./Ensink, F. B./Soyka, D. (1993). Comparison of contingent negative variation between migraine interval and migraine attack before and after treatment with sumatriptan. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 33 (10), 570–572. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1993.hed3310570.x>.
- Gracia-Naya, Manuel/Santos-Lasaosa, Sonia/Ríos-Gómez, Consuelo/Sánchez-Valiente, Sara/García-Gomara, M. José/Latorre-Jiménez, Ana M./Artal-Roy, Jorge/Mauri-Llerda, José A. (2011). Factores predisponentes al abandono del tratamiento preventivo en una serie de pacientes con migraña. *Revista de neurologia* 53 (4), 201–208. (abgerufen am 01.09.21).
- Gratton, Gabriele/Coles, Michael G.H./Donchin, Emanuel (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 55 (4), 468–484. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90135-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90135-9).
- Ha, Hien/Gonzalez, Annika (2019). Migraine Headache Prophylaxis. *American family physician* 99 (1), 17–24.
- Herd, Clare P./Tomlinson, Claire L./Rick, Caroline/Scotton, W. J./Edwards, Julie/Ives, Natalie/Clarke, Carl E./Sinclair, Alexandra (2018). Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 6, CD011616. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011616.pub2>.
- Hofbauer, R. K./Rainville, P./Duncan, G. H./Bushnell, M. C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *Journal of neurophysiology* 86 (1), 402–411. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.1.402>.
- Houts, Carrie R./Wirth, R. J./McGinley, James S./Cady, Roger/Lipton, Richard B. (2020). Determining Thresholds for Meaningful Change for the Headache Impact Test (HIT-6) Total and Item-Specific Scores in Chronic Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 60 (9), 2003–2013. <https://doi.org/10.1111/head.13946>.
- Iannetti, G. D./Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Experimental brain research* 205 (1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2340-1>.
- International Headache Society ICHD-3 (2021). Kopfschmerzerkrankungen. Online verfügbar unter <https://ichd-3.org/de/1-migrane/migraene-ohne-aura/> (abgerufen am 03.06.2021).

- Jackson, Jeffrey L./Cogbill, Elizabeth/Santana-Davila, Rafael/Eldredge, Christina/Collier, William/Gradall, Andrew/Sehgal, Neha/Kuester, Jessica (2015). A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS one* 10 (7), e0130733. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130733>.
- Krishnaswamy, Ratna/Malik, Bilal Haider/Khan, Safeera/Gupta, Deepti/Islam, Muhammad/Mandal, Shrawan Kumar/Rutkofsky, Ian H. (2019). Anti-CGRP monoclonal antibodies: breakthrough in migraine therapeutics. *Progress in Neurology and Psychiatry* 23 (3), 26–33. <https://doi.org/10.1002/pnp.544>.
- Kröner-Herwig, Birgit/Frettlöh, Jule/Klinger, Regine/Nilges, Paul (2017). *SCHMERZPSYCHOTHERAPIE. Grundlagen - Diagnostikkrankheitsbilder*. 8. Aufl. [Place of publication not identified], Springer.
- Kropp, P./Gerber, W. D. (1995). Contingent negative variation during migraine attack and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. *Cephalalgia : an international journal of headache* 15 (2), 123-8; discussion 78-9. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.015002123.x>.
- Kropp, P./Göbel, H./Dworschak, M./Heinze, A. (1996). Elektrophysiologische Untersuchungen bei Kopfschmerzen: Die "contingent negative variation" (CNV). *Der Schmerz* 10 (3), 130–134. <https://doi.org/10.1007/s004820050032>.
- Kropp, P./Linstedt, U./Gerber, W-D (2005). Migräne. Die Dauer der Erkrankung beeinflusst Amplitude und Habituation ereigniskorrelierter Potenziale. *Schmerz (Berlin, Germany)* 19 (6), 489-92, 494-6. <https://doi.org/10.1007/s00482-005-0386-y>.
- Kropp, P./Niederberger, U. (2010). Biofeedback bei Kopfschmerzen. *Schmerz (Berlin, Germany)* 24 (3), 279-88; quiz 89. <https://doi.org/10.1007/s00482-010-0892-4>.
- Kropp, Peter/Gerber, Wolf-Dieter (1998). Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neuroscience Letters* 257 (2), 73–76. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00811-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00811-8).
- Kropp, Peter/Wallasch, Thomas-Martin/Müller, Britta/Meyer, Bianca/Darabaneanu, Stephanie/Bosse, Christoph/Keller, Armin/Meyer, Wolfgang/Gerber, Wolf-Dieter (2014). Disease duration of episodic migraine correlates with modified amplitudes and habituation of contingent negative variation. *Journal of Neural Transmission* 122 (6), 877–885. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1345-5>.
- Lillis, Jason/Thomas, J. Graham/Lipton, Richard B./Rathier, Lucille/Roth, Julie/Pavlovic, Jelena/O'Leary, Kevin C./Bond, Dale S. (2019). The Association of Changes in Pain Acceptance and Headache-Related Disability. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* 53 (7), 686–690. <https://doi.org/10.1093/abm/kay076>.
- Linde, Klaus/Allais, Gianni/Brinkhaus, Benno/Fei, Yutong/Mehring, Michael/Vertosick, Emily A./Vickers, Andrew/White, Adrian R. (2016). Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *The Cochrane database of systematic reviews* (6), CD001218. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001218.pub3>.
- Lipton, R. B./Bigal, M. E./Diamond, M./Freitag, F./Reed, M. L./Stewart, W. F. (2007). Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68 (5), 343–349. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21>.

- Lipton, Richard B. (2011). Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. *Headache* 51 Suppl 2, 77–83. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01954.x>.
- Lipton, Richard B./Silberstein, Stephen D. (2015). Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 55 Suppl 2, 103-22; quiz 123-6. [https://doi.org/10.1111/head.12505\\_2](https://doi.org/10.1111/head.12505_2).
- Lipton, Richard B./Stewart, Walter F. (1999). Acute Migraine Therapy: Do Doctors Understand What Patients With Migraine Want From Therapy? *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 39 (s2), S20-S26. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1999.00006.x>.
- Lipton, Richard B./Tepper, Stewart J./Reuter, Uwe/Silberstein, Stephen/Stewart, Walter F./Nilsen, Jon/Leonardi, Dean K./Desai, Pooja/Cheng, Sunfa/Mikol, Daniel D./Lenz, Robert (2019). Erenumab in chronic migraine: Patient-reported outcomes in a randomized double-blind study. *Neurology* 92 (19), e2250-e2260. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007452>.
- Luedtke, Kerstin/Basener, Annika/Bedei, Stephanie/Castien, Rene/Chaibi, Aleksander/Falla, Deborah/Fernández-de-Las-Peñas, Cesar/Gustafsson, Mirja/Hall, Toby/Jull, Gwen/Kropp, Peter/Madsen, Bjarne K./Schaefer, Benjamin/Seng, Elizabeth/Steen, Claudia/Tuchin, Peter/Piekartz, Harry von/Wollesen, Bettina (2020). Outcome measures for assessing the effectiveness of non-pharmacological interventions in frequent episodic or chronic migraine: a Delphi study. *BMJ open* 10 (2), e029855. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029855>.
- Martins, Kátia M./Bordini, Carlos A./Bigal, Marcelo E./Speciali, José G. (2006). Migraine in the elderly: a comparison with migraine in young adults. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 46 (2), 312–316. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00343.x>.
- May, Arne (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 137 (1), 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.034>.
- May, Arne/Schulte, Laura H. (2016). Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature reviews. Neurology* 12 (8), 455–464. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.93>.
- McCallum, W.C./Grey Walter, W. (1968). The effects of attention and distraction on the contingent negative variation in normal and neurotic subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 25 (4), 319–329. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(68\)90172-7](https://doi.org/10.1016/0013-4694(68)90172-7).
- Merikangas, Kathleen R./Merikangas, James R./Angst, Jules (1993). Headache syndromes and psychiatric disorders: Association and familial transmission. *Journal of Psychiatric Research* 27 (2), 197–210. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(93\)90008-P](https://doi.org/10.1016/0022-3956(93)90008-P).
- Meyer, Bianca/Keller, Armin/Wöhlbier, Hans-Georg/Overath, Claudia Helene/Müller, Britta/Kropp, Peter (2016). Progressive muscle relaxation reduces migraine frequency and normalizes amplitudes of contingent negative variation (CNV). *The journal of headache and pain* 17, 37. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0630-0>.
- Munakata, Julie/Hazard, Elisabeth/Serrano, Daniel/Klingman, David/Rupnow, Marcia F. T./Tierce, Jonothan/Reed, Michael/Lipton, Richard B. (2009). Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 49 (4), 498–508. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01369.x>.

- Nagai, Y./Critchley, H. D./Featherstone, E./Fenwick, P. B. C./Trimble, M. R./Dolan, R. J. (2004). Brain activity relating to the contingent negative variation: an fMRI investigation. *NeuroImage* 21 (4), 1232–1241. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.036>.
- Piedimonte, A./Guerra, G./Vighetti, S./Carlino, E. (2017). Measuring expectation of pain: Contingent negative variation in placebo and nocebo effects. *European journal of pain* (London, England) 21 (5), 874–885. <https://doi.org/10.1002/ejp.990>.
- Pietrobon, Daniela/Moskowitz, Michael A. (2013). Pathophysiology of migraine. *Annual review of physiology* 75, 365–391. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183717>.
- Pietrobon, Daniela/Striessnig, Jörg (2003). Neurobiology of migraine. *Nature Reviews Neuroscience* 4 (5), 386–398. <https://doi.org/10.1038/nrn1102>.
- Pistoia, Francesca/Sacco, Simona/Carolei, Antonio (2013). Behavioral therapy for chronic migraine. *Current pain and headache reports* 17 (1), 304. <https://doi.org/10.1007/s11916-012-0304-9>.
- Rohrbaugh, J. W./Syndulko, K./Lindsley, D. B. (1976). Brain wave components of the contingent negative variation in humans. *Science* (New York, N.Y.) 191 (4231), 1055–1057. <https://doi.org/10.1126/science.1251217>.
- Rosenman, Robert/Tennekoon, Vidhura/Hill, Laura G. (2011). Measuring bias in self-reported data. *International journal of behavioural & healthcare research* 2 (4), 320–332. <https://doi.org/10.1504/IJBHR.2011.043414>.
- Schmitz, Nicole/Admiraal-Behloul, Faiza/Arkink, Enrico B./Kruit, Mark C./Schoonman, Guus G./Ferrari, Michel D./van Buchem, Mark A. (2008). Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 48 (7), 1044–1055. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01133.x>.
- Schoenen, J./Maertens de Noordhout, A./Timsit-Berthier, M./Timsit, M. (1986). Contingent negative variation and efficacy of beta-blocking agents in migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 6 (4), 229–233. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1986.0604229.x>.
- Silberstein, Stephen D. (2015). Preventive Migraine Treatment. *Continuum* (Minneapolis, Minn.) 21 (4 Headache), 973–989. <https://doi.org/10.1212/CON.000000000000199>.
- Silberstein, Stephen/Lipton, Richard/Dodick, David/Freitag, Fred/Mathew, Ninan/Brandes, Jan/Bigal, Marcelo/Ascher, Steven/Morein, Jacqueline/Wright, Pamela/Greenberg, Steven/Hulihan, Joseph (2009). Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache* 49 (8), 1153–1162. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01508.x>.
- Siniatchkin, M./Andrasik, F./Kropp, P./Niederberger, U./Streng, H./Averkina, N./Lindner, V./Stephani, U./Gerber, W-D (2007). Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 27 (9), 1024–1032. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01377.x>.
- Siniatchkin, M./Averkina, N./Gerber, W. D. (2006a). Relationship between precipitating agents and neurophysiological abnormalities in migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 26 (4), 457–465. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01061.x>.
- Siniatchkin, Michael/Averkina, Nadejda/Andrasik, Frank/Stephani, Ulrich/Gerber, Wolf-Dieter (2006b). Neurophysiological reactivity before a migraine attack. *Neuroscience Letters* 400 (1-2), 121–124. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.02.019>.



- Solomon, G. D./Santanello, N. (2000). Impact of migraine and migraine therapy on productivity and quality of life. *Neurology* 55 (9 Suppl 2), S29-35. (abgerufen am 29.08.2021).
- Stankewitz, Anne/May, Arne (2009). The phenomenon of changes in cortical excitability in migraine is not migraine-specific--a unifying thesis. *Pain* 145 (1-2), 14–17. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.03.010>.
- Sutherland, Heidi G./Griffiths, Lyn R. (2017). Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 57 (4), 537–569. <https://doi.org/10.1111/head.13053>.
- Terwindt, G. M./Ferrari, M. D./Tijhuis, M./Groenen, S. M./Picavet, H. S./Launer, L. J. (2000). The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology* 55 (5), 624–629. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.5.624>.
- Tfelt-Hansen, P./Saxena, P. R./Dahlöf, C./Pascual, J./Láinez, M./Henry, P./Diener, H./Schoenen, J./Ferrari, M. D./Goadsby, P. J. (2000). Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain : a journal of neurology* 123 (Pt 1), 9–18. <https://doi.org/10.1093/brain/123.1.9>.
- Tommaso, Marina de/Guido, Marco/Sardaro, Michele/Serpino, Claudia/Vecchio, Eleonora/Stefano, Gabriella de/Di Claudio, Teresa/Specchio, Luigi Maria/Livrea, Paolo (2008). Effects of topiramate and levetiracetam vs placebo on habituation of contingent negative variation in migraine patients. *Neuroscience Letters* 442 (2), 81–85. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.06.076>.
- Tso, Amy R./Goadsby, Peter J. (2017). Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? *Current Treatment Options in Neurology* 19 (8), 27. <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0463-4>.
- Walter, W. G./Cooper/R./Aldridge, V. J./McCallum, W. C./Winter, A. L. (1964). Negative Variation: An electric sign of sensorimotor, Association and Expectancy in the human brain. *Nature* 203, 380–384. <https://doi.org/10.1038/203380a0>.
- World Medical Association (2013). WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Online verfügbar unter <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (abgerufen am 04.05.2022).
- Yang, Min/Rendas-Baum, Regina/Varon, Sepideh F./Kosinski, Mark (2011). Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache* 31 (3), 357–367. <https://doi.org/10.1177/0333102410379890>.
- Zsombok, Terezia/Juhász, Gabriella/Budavari, Agota/Vitrai, József/Bagdy, György (2003). Effect of autogenic training on drug consumption in patients with primary headache: an 8-month follow-up study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 43 (3), 251–257. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03049.x>.



## A Einverständniserklärung zur Studie

Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie,  
Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock

Zentrum für Nervenheilkunde  
Gehlsheimer Straße 20,  
18147 Rostock

**Institut für Medizinische  
Psychologie und Medizinische  
Soziologie**

Direktor: Prof. Dr. Peter Kropp

**Sekretariat:**

kerstin.jung@med.uni-rostock.de

Telefon: +49 381 494-9530

Telefax: +49 381 494-9532

**Sprechstunde:**

Mittwoch 13.00 – 15.00 Uhr

Termine unter: +49 381 494-9530

**Homepage:**

[www.imp.med.uni-rostock.de](http://www.imp.med.uni-rostock.de)

Betreff: Studie zur Untersuchung der Wirkung medikamentöser und nicht-medikamentöser  
Migräneprophylaktika auf die Migräne-Symptomatik

### Einverständniserklärung



- Ich bin ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele, Methoden und den Nutzen der Untersuchung informiert worden.
- Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.
- Ich weiß, dass meine Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann und mir daraus keine Nachteile entstehen.
- Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der Untersuchung meine Daten einschließlich der Daten über Geschlecht und Alter aufgezeichnet und anonymisiert (d.h. ohne Namensnennung) zur Auswertung der Ergebnisse verwendet werden. Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt.
- Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Untersuchung:

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Teilnehmerin / des Teilnehmers

\_\_\_\_\_  
Datum

## B Kopfschmerz-Fragebogen-1

|  |  |                          |
|--|--|--------------------------|
|  <b>Universität<br/>ROSTOCK</b> |  <b>Universitätsmedizin<br/>Rostock</b> | <b>Fragebogen-Nr.: 1</b> |
|--|--|--------------------------|

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>Kopfschmerz-Fragebogen-1</b> | <i>Patienten-ID:<br/>(wird vom Untersucher vergeben)</i> |
|---------------------------------|--|

Bitte füllen Sie diesen Fragebogen noch am selben Tag nach der ersten CNV-Messung aus.

**ABSCHNITT 1 – ALLGEMEINE ANGABEN ZUR PERSON**

---

1) **Geschlecht**  
 weiblich     männlich

2) **Geburtsdatum:**

**ABSCHNITT 2 – FRAGEN ZUR MIGRÄNE-SYMPТОМАТИК**

---

3) **Wann wurde die Migräne-Erkrankung bei Ihnen diagnostiziert?**

4) **An wie vielen Tagen im Monat leiden Sie unter Migräne-Kopfschmerzen?**

5) **Wie lange dauert ein Migräne-Anfall bei Ihnen (in Stunden)?**

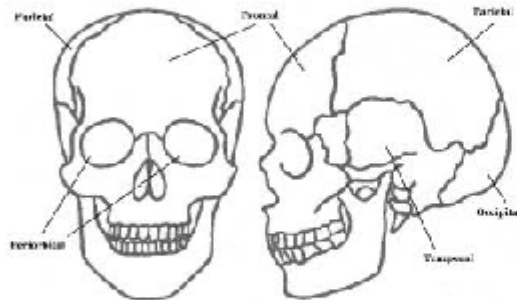
6) **Bitte geben Sie an, wie stark Ihre Kopfschmerzen auf einer Skala von 0 (= keine Schmerzen) bis 10 (= stärkste vorstellbare Schmerzen) sind:**

7) **Kreuzen Sie bitte den Charakter Ihrer Kopfschmerzen an:**  
 dumpf     stechend     pochend     anders, wenn ja wie?

Seite 1 von 3



8) Wo ist der Kopfschmerz bei Ihnen lokalisiert? (Umkreisen Sie die Stelle in der Grafik)



9) Wodurch erfahren Sie eine Besserung der Schmerzen?

10) Welche Auslöser oder Verstärker Ihrer Migräne kennen Sie? (z.B. Stress, körperliche Anstrengung, Menstruation)

11) Leiden Sie zusätzlich an folgenden Symptomen? Bitte kreuzen Sie Zutreffendes an.

- Aura
- Photophobie
- Phonophobie
- Verstopfte Nase
- Geruchsempfindlichkeit
- Übelkeit

### **ABSCHNITT 3 – FRAGEN ZUR MIGRÄNE-MEDIKATION**

---

12) Welche Medikamente nehmen akut Sie bei einem Migräneanfall ein? (z.B. Ibuprofen)

13) Nutzen Sie bereits medikamentöse Migräneprophylaktika? Wenn ja, welche?

14) Wenden Sie auch nicht-medikamentöse Maßnahmen an? Wenn ja, welche? (z.B. Meditation, Akupunktur, Entspannungstechniken)

### **ABSCHNITT 4 – FRAGEN VOR DER CNV-MESSUNG**

---

15) Haben Sie heute (am Tag der CNV-Messung) Kopfschmerzen? Wenn ja, beschreiben Sie den Kopfschmerz kurz:

16) Haben Sie heute bereits prophylaktisch wirkende Medikamente eingenommen? Wenn ja, welche?

17) Vor wie vielen Tagen/ oder Stunden vor der CNV-Messung hatten Sie Ihren letzten Migräne-Anfall?

*Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen.*

Bitte bringen Sie diesen Fragebogen zur zweiten CNV-Messung wieder mit und geben ihn beim Untersucher ab.

## C HIT-6 Fragebogen

### HIT-6<sup>TM</sup> Fragebogen zu Auswirkungen von Kopfschmerzen

Dieser Fragebogen soll Ihnen dabei helfen, zu beschreiben und mitzuteilen wie Sie sich fühlen und was Sie wegen Kopfschmerzen nicht tun können.

Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage die Antwort an, die am besten auf Sie zutrifft:



|  | Nie                      | Selten                   | Manchmal                 | Sehr oft                 | Immer                    |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft sind die Schmerzen stark?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wie oft beeinträchtigen Sie Kopfschmerzen im Alltag bzgl. Haushalt / Arbeit / Schule oder bei Kontakten / Aktivitäten mit anderen Menschen?        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wenn Sie Kopfschmerzen haben, wie oft wünschen Sie sich, dass Sie sich hinlegen könnten?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wie oft fühlten Sie sich in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen zu müde zum Arbeiten oder für tägliche Aktivitäten?                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund von Kopfschmerzen gereizt oder hatten alles satt?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wie oft haben Sie Kopfschmerzen in den letzten 4 Wochen Ihre Fähigkeit eingeschränkt, sich auf die Arbeit / tägliche Aktivitäten zu konzentrieren? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Auswertung

Punktzahl: ..... ..

Gesamtpunktzahl: .....

## D Kopfschmerz-Fragebogen-2

|  |  |                   |   |
|--|--|-------------------|---|
|  <p>Universität<br/>ROSTOCK</p>   |  <p>Universitätsmedizin<br/>Rostock</p> | Fragebogen-Nr.: 2 |   |
| <table border="1"><tr><td>Patienten-ID:<br/><i>(wird vom Untersucher ausgefüllt)</i></td></tr></table>   |  |                   | Patienten-ID:<br><i>(wird vom Untersucher ausgefüllt)</i> |
| Patienten-ID:<br><i>(wird vom Untersucher ausgefüllt)</i>  |  |                   |   |
| <h3>Kopfschmerz-Fragebogen 2</h3>  |  |                   |   |
| Bitte beziehen Sie sich bei den nachfolgenden Angaben auf den Zeitraum seit der 1. CNV-Messung.  |  |                   |   |
| <b>ABSCHNITT 1 – FRAGEBOGEN ZUR MIGRÄNE-SYMPТОМАТИК</b>  |  |                   |   |
| 1) An wie vielen Tagen im Zeitraum der letzten 4 Wochen litten Sie unter Migräne-Kopfschmerzen?  |  |                   |   |
| 2) Wie lange dauerte im Zeitraum der letzten 4 Wochen ein Migräne-Anfall bei Ihnen (in Stunden)?   |  |                   |   |
| 3) Bitte geben Sie an, wie stark Ihre Kopfschmerzen auf einer Skala von 0 (= keine Schmerzen) bis 10 (= stärkste vorstellbare Schmerzen) im Zeitraum der letzten 4 Wochen waren: |  |                   |   |
| 4) Kreuzen Sie bitte den Charakter Ihrer Kopfschmerzen an:   |  |                   |   |
| O dumpf    O stechend    O pochend    O anders, wenn ja wie?   |  |                   |   |
| 5) Wodurch erfuhren Sie eine Besserung der Schmerzen?  |  |                   |   |
| Seite 1 von 2  |  |                   |   |





## **ABSCHNITT 2 – FRAGEBOGEN ZUR MIGRÄNE-MEDIKATION**

---

**6) Welche Art von Migräneprophylaxe haben Sie bei Ihrem letzten Termin in der Kopfschmerz-Ambulanz verschrieben bekommen?**

eine medikamentöse Migräneprophylaxe (beispielsweise Beta-Blocker, Amitriptylin, ...)

Wenn ja, welche?

eine nicht-medikamentöse Migräneprophylaxe (beispielsweise Akkupunktur, Entspannungsübungen, ...)

Wenn ja, welche:

Ich habe nichts verschrieben bekommen.

**7) Wie oft führen sie die Prophylaxe durch?**

**8) Haben Sie heute bereits die Migräneprophylaxe eingenommen/durchgeführt?**

**9) Würden Sie sagen, dass sich durch die in der Kopfschmerzambulanz verschriebene Migräne-Prophylaxe Ihre Migräne-Symptomatik verbessert hat?**

ja, meine Migräne-Symptome haben sich verbessert

nein, meine Migräne-Symptome haben sich nicht verändert

## **ABSCHNITT 3 – FRAGEN VOR DER CNV-MESSUNG**

---

**10) Vor wie vielen Tagen oder Stunden vor der CNV-Messung hatten Sie Ihren letzten Migräne-Anfall?**

**11) Haben Sie heute (am Tag der CNV-Messung) Kopfschmerzen? Beschreiben Sie den Kopfschmerz kurz.**

*Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen.*

## Danksagung

Herrn Professor Dr. Peter Kropp danke ich für die Vergabe des Themas und für die Betreuung während der Promotion. Ich danke ihm für seine wertvollen Hinweise, Anregungen und aufbauenden Worte.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. Armin Keller danken, der oftmals als engagierter Betreuer meinen Blick auf neue Aspekte der Arbeit gelenkt hat.

Mein Dank geht an alle Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen, die durch ihr Mitwirken diese Studie erst ermöglicht haben.

Ich danke der Kopfschmerzambulanz in Gehlsdorf und besonders Frau Julia Prahel für die Hilfe bei der Auswahl der für die Studie in Frage kommenden Probanden und Probandinnen.

Meiner Mitstreiterin Sophia Schulze möchte ich für ihre Unterstützung mitunter bei der Datenauswertung, sowie ihren Beistand als Freundin danken.

Meiner Familie danke ich für ihre Liebe, Unterstützung und Ermutigung während der gesamten Arbeit.

# Lebenslauf

Ann-Kristin Leonhardt

Geboren am 17.12.1996 in Plauen

## Schulische Ausbildung

2007-2015                  Lessing-Gymnasium in Plauen

## Akademische Ausbildung

2022-2023                  Praktisches Jahr in Rostock, Wien, Dresden

Herbst 2022                  2. Staatsexamen

Frühjahr 2019                  1. Staatsexamen

2016-2023                  Studium der Humanmedizin in Rostock

## Promotion

Januar 2020                  Beginn der Promotionsarbeit im Bereich Migräneforschung  
betreut durch Prof. Dr. Kropp

## Weitere Tätigkeiten

2022-2023                  Studentische Hilfskraft Curriculum Mapping Uni Rostock

2021-2022                  Studentische Hilfskraft Diabeteszentrum „Diabendo“ Rostock

2021-2022                  Studentische Hilfskraft Medizinische Psychologie Uni Rostock

2015-2016                  Praktikantin bei SEAT-Aftersales in Barcelona

Rostock, den 14. Februar 2023



## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich diese Dissertation selbstständig ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst habe. Alle den benutzten Quellen wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen wurden als solche einzeln kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis eingehalten.

Rostock, den 14. Februar 2023



Ort, Datum, Unterschrift