

Prädiktion des differentiellen Therapieerfolgs auf
monoklonale Antikörper bei der Migränebehandlung anhand
allgemeiner und psychologischer Merkmale

MASTERARBEIT

zur Erlangung des akademischen Grades
Master of Science (M. Sc.)

eingereicht von

Scania Sofie Steger

Matrikel-Nr. 167070

vorgelegt an der

Friedrich-Schiller-Universität Jena

Institut für Psychologie

Lehrstuhl für Klinische Psychologie

Betreuer: Prof. Dr. Thomas Weiß, Benjamin Möller

Jena, im September 2021

KURZZUSAMMENFASSUNG

Patienten zeigen ein heterogenes Ansprechen auf CGRP-Antikörpertherapien im Hinblick auf eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage bei chronischer und episodischer Migräne. Ziel der Studie war es, allgemeine (demografische Kennwerte, Diagnose, Daten aus Kopfschmerzkalendern, ergänzend genutzte nicht-medikamentöse Verfahren) und psychologische Prädiktoren (Persönlichkeitsfaktoren, Stress-Coping-Strategien, psychologische und psychiatrische Behandlungen) zu finden, mit denen der Therapieerfolg prädiziert werden kann, und die Güte der Prädiktion zu bestimmen. Untersucht wird dies an einer Patientenstichprobe mit 59 Personen mit chronischer oder episodischer Migräne aus der Regelversorgung des Kopfschmerzzentrums des Universitätsklinikums Jena, die seit mindestens drei Monaten eine CGRP-Antikörpertherapie erhalten. Eine MANOVA nach der Munzel- & Brunner-Methode ergab keinen signifikanten multivariaten Zusammenhang der erhobenen Variablen mit dem Kriterium der mindestens 50%igen Reduktion der Kopfschmerztage. Die Diskriminanzanalyse mit Kreuzvalidierung ergab eine durchschnittliche Gesamtfehlerrate von 39,4%. Es ist von einer geringen bis keiner Diskriminationsfähigkeit der Variablen auszugehen. Einer geringen Diskriminationsfähigkeit zugrunde liegen könnten die Diagnose, die Persönlichkeitsfacetten Loyal-Abhängig und Sorgfältig-Zwanghaft des PSSI, die Coping-Strategie Positives Denken, ein Gespräch mit einem Psychologen des Kopfschmerzzentrums, Medication-Overuse-Headache und die Anzahl der Kopfschmerztage mit Medikamenteneinnahme vor der Therapie.

Schlüsselwörter: Migräneprophylaxe, CGRP-Antikörper, Persönlichkeitsfaktoren, PSSI, Stress-Coping-Strategien, MOH

ABSTRACT

Patients with chronic and episodic migraine show a heterogenous response when treated with CGRP-antibodies concerning an at least 50% reduction of monthly headache days. Aim of this study was to find general (demographics, diagnosis, data from headache diaries, simultaneously applied non-medical therapies) and psychological (personality traits, stress-coping strategies, psychological and psychiatric treatment) predictors that predict therapy response. The study also evaluates the quality of this prediction. This study examines a sample of 59 patients with chronic or episodic migraine that are being treated at the headache center in the University Hospital Jena and have for at least three months received a CGRP-antibody therapy. A MANOVA conducted with Munzel- & Brunner method showed no significant multivariat relationship with the treatment criteria at least 50% reduction of headache days. A discriminant analysis conducted with cross-validation yielded an average error rate of 39,4%. No or only low discriminant power should be assumed. Low discriminant power could be caused by the variables diagnosis, the personality traits loyal-dependent and conscientious-compulsive from the PSSI, the stress-coping strategy positive thinking, having had sessions with a psychologist at the headache center, medication-overuse-headache and the number of headache days with acute medication before therapy.

Keywords: migraine prophylaxis, CGRP-antibodies, personality traits, PSSI, stress-coping strategies, MOH

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung	1
2 Theorie	3
2.1 <i>Definition Migränekopfschmerz</i>	3
2.2 <i>Psychologische Faktoren der Migräne</i>	4
2.2.1 <i>Prädisponierende psychologische Faktoren</i>	4
2.2.2 <i>Psychologische Trigger</i>	6
2.3 <i>Therapie der Migräne</i>	8
2.4 <i>Therapie der Migräne mit monoklonalen CGRP-Antikörpern</i>	10
2.4.1 <i>Pharmakokinetik und Wirkmechanismus</i>	10
2.4.2 <i>Studienlage zur Wirksamkeit</i>	12
2.5 <i>Prädiktoren des Therapieerfolgs</i>	16
2.5.1 <i>Prädiktoren des Therapieerfolgs bei der Migräneprophylaxe</i>	16
2.5.2 <i>Allgemeine Effektprädiktoren</i>	20
3 Forschungsfrage	22
4 Methode	24
4.1 <i>Fragebogendesign</i>	24
4.2 <i>Auswertung der Kopfschmerzkalender und Patientenakten</i>	26
4.3 <i>Datenerhebung und Ausschlüsse</i>	27
4.4 <i>Outcome-Parameter</i>	28
4.5 <i>Demografie, deskriptive Kennwerte und fehlende Daten</i>	30
4.6 <i>Datenaufbereitung</i>	34
4.7 <i>Diskriminanzanalyse zur Prädiktion des Therapieerfolgs</i>	34
4.8 <i>AUC-/ROC-Analyse</i>	37
5 Ergebnisse	39
5.1 <i>Datenaufbereitung</i>	39
5.2 <i>Prüfung der Voraussetzungen zur Diskriminanzanalyse und Ergebnis der MANOVA</i>	40
5.3 <i>Ergebnisse der Diskriminanzanalyse</i>	46

5.4	<i>Ergebnisse der AUC-/ROC-Analyse</i>	48
6	Diskussion	49
6.1	<i>Diskussion zur Stichprobe</i>	49
6.2	<i>Diskussion zur Datenaufbereitung</i>	50
6.3	<i>Diskussion der MANOVA, der Diskriminanzanalyse und der AUC/ROC-Analyse</i>	51
6.4	<i>Diskussion potenziell prädiktiver Variablen</i>	52
6.4.1	Allgemeine Faktoren	53
6.4.2	Persönlichkeits-Stil- und Störungs-Inventar	56
6.4.3	Stress-Coping-Strategien	58
7	Fazit	60
	Literaturverzeichnis	VIII
	Anhang	XXV
	Eidesstattliche Erklärung	XXXVII

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AMWF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AUC	Area under the Curve
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde
IHS	International Headache Society
KI	Konfidenzintervall
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse
PSSI	Persönlichkeits-Stil- und Störungs-Inventar
ROC	Receiver Operating Characteristic Curve
VIF	Variance Inflation Factor

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Effektstärken ausgewählter Migräneprophylaxen im Vergleich	9
Tabelle 2: Vergleich der Wirksamkeit von Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab in Phase III Studien.....	13
Tabelle 3: Stichprobenbeschreibung – Allgemeine Variablen.....	31
Tabelle 4: Stichprobenbeschreibung – Psychologische Variablen und nicht-medikamentöse Verfahren.....	33
Tabelle 5: Ergebnisse der einfachen linearen Regression und <i>VIF</i>	41
Tabelle 6: Signifikante Korrelationen der Variablen mit der Variablen 50%-Reduktion Ja/Nein.....	43
Tabelle 7: Signifikante positive Korrelationen der Variablen.....	44
Tabelle 8: Signifikante negative Korrelationen der Variablen.....	45
Tabelle 9: Linearkombinationen der Diskriminanzanalyse.....	47
Tabelle 10: Vierfeldertafel zur AUC-/ROC-Analyse.....	48

1 EINLEITUNG

57,5% der Frauen und 44,4% der Männer in Deutschland berichteten in einer repräsentativen Telefonbefragung im Jahr 2019/20 in den letzten zwölf Monaten Kopfschmerzen gehabt zu haben, 14,8% der Frauen und 6,0% der Männer erfüllten die Kriterien einer Migräneerkrankung. 1,2% der Menschen berichteten, die Diagnose chronische Migräne erhalten zu haben, 9,6% berichteten, die Diagnose episodische Migräne erhalten zu haben. Komorbid zur Migräne wurden häufig Rücken- (30,0%) und Nackenschmerzen (31,4%), depressive Symptome (24,9%) oder Angststörungen (20,5%) berichtet (Porst et al., 2020).

Migräne kann hohe gesellschaftliche Kosten verursachen und die individuelle Lebensqualität stark einschränken. Kostentreiber sind verringerte Leistungsfähigkeit und Arbeitsunfähigkeit. Die individuelle Lebensqualität wird stark durch Migräneattacken, welche durch Aktivität verstärkt werden und von mittleren bis starken Schmerzen gekennzeichnet sind, sowie der daraus resultierenden emotionalen Belastung und Einschränkungen in der Alltagsfähigkeit beeinträchtigt. Die Beeinträchtigung ist individuell und von der Symptomatik und der Häufigkeit der Migräneattacken abhängig (Linde et al., 2012, Haag, 2014).

Bei der Behandlung wird zwischen der Akutbehandlung (Behandlung beim Auftreten der ersten Symptome der Migräneattacke) und der prophylaktischen Behandlung unterschieden (Diener et al., 2020). Migräne wird sowohl medizinisch als auch psychologisch prophylaktisch behandelt. Psychische Faktoren werden bei der Entstehung, der Aufrechterhaltung und der Behandlung der Migräne diskutiert. Bei der migräneprophylaktischen Behandlung von Patienten wird ein heterogenes Ansprechen auf die Therapie beobachtet. Auch bei der Behandlung mit den im Jahr 2018 neu zugelassenen Calcitonin Gene-Related Peptide-Antikörpern (CGRP-Antikörpern) profitieren die Patienten sehr unterschiedlich von der Therapie (Hamann et al., 2020).

In einigen Studien wurden bereits Prädiktoren diskutiert, die vorhersagen oder bedingen könnten, wann eine prophylaktische Therapie erfolgreich oder erfolglos verläuft. Gerade psychologische Faktoren sind in dieser Hinsicht wenig erforscht, wobei Komorbiditäten, Entstehungsmodelle der Migräne und auch effektive psychologische Therapieansätze einen potenziellen Zusammenhang mit dem Therapieausgang vermuten

lassen. Ein verbessertes Wissen über Prädiktoren des Therapieerfolgs kann Wirkmechanismen aufdecken und zu einem besseren Verständnis von heterogenem Ansprechen, und damit einer individuelleren Behandlung, beitragen. Vor diesem Hintergrund werden in der vorliegenden Studie sowohl allgemeine als auch insbesondere psychologische Faktoren untersucht, die mit dem Therapieansprechen auf eine CGRP-Antikörpertherapie zusammenhängen könnten. Ferner erfolgt eine Einordnung anhand der Prädiktionsfähigkeit für den Therapieerfolg, um eine Einschätzung der therapeutischen Relevanz zu erlauben.

2 THEORIE

2.1 DEFINITION MIGRÄNEKOPFSCHMERZ

In der International Classification of Diseases (ICD) 2010 wird Migräne unter G43 kategorisiert. Dabei wird zwischen Migräne ohne Aura (G43.0), Migräne mit Aura (G43.1), Status migraenosus (G43.2), Komplizierter Migräne (G43.3), sowie Sonstiger Migräne (G43.8) und Migräne, nicht näher bezeichnet (G 43.9), unterschieden.

Zur Diagnose einer Migräne ohne Aura müssen mindestens fünf Kopfschmerzattacken aufgetreten sein, die unbehandelt (oder ohne Wirksamkeit behandelt) 4 – 72 Stunden dauern. Außerdem müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein: Unilaterale Lokalisation, Pulsation, mittlere bis starke Schmerzintensität, Aggravation durch alltägliche Aktivitäten und/oder Vermeidung von alltäglichen Aktivitäten. Während des Kopfschmerzes müssen Übelkeit, Erbrechen, Photophobie oder Phonophobie auftreten und die Kopfschmerzen sollten nicht durch eine andere Diagnose besser erklärbar sein (International Headache Society (IHS), 2018).

Eine Migräne mit Aura kann nach mindestens zwei Kopfschmerzattacken mit einer oder mehreren Aura-Symptomen diagnostiziert werden. Außerdem müssen mindestens drei der folgenden Kriterien erfüllt sein: Mindestens ein Aura-Symptom breitet sich über einen Zeitraum von mehr als fünf Minuten aus; zwei oder mehr Aura-Symptome treten gleichzeitig auf; jedes dieser individuellen Aura-Symptome tritt fünf bis sechzig Minuten lang auf; mindestens eines der Aura-Symptome ist unilateral oder positiv; die Aura wird von Kopfschmerzen begleitet oder diese treten konsekutiv auf. Des Weiteren sollten die Kopfschmerzen nicht durch eine andere Diagnose besser erklärbar sein (ISH, 2018).

Tritt ein Kopfschmerz an mehr als 15 Tagen pro Monat über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten auf und erfüllt an mehr als acht Tagen pro Monat die Kriterien einer Migräne mit/ohne Aura oder spricht dieser Kopfschmerz auf Triptane und Ergote an, so wird eine chronische Migräne diagnostiziert (ISH, 2018).

Werden häufiger als zehn Mal im Monat Medikamente (unter anderem nicht-opioide Analgetika, Triptane) eingenommen, so ist zusätzlich zur Diagnose chronische Migräne die Diagnose Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (MOH) zu vergeben (ISH, 2018).

In der Literatur werden die Diagnosen Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura oft als episodische Migräne zusammengefasst, sofern die diagnostischen Kriterien für eine chronische Migräne nicht vorliegen. Unterschieden wird in der Migränerforschung dann zwischen episodischer und chronischer Migräne.

2.2 PSYCHOLOGISCHE FAKTOREN DER MIGRÄNE

Psychologische Faktoren können anhand des Zeitpunkts, der Dauer (Persistenz) ihres Auftretens und ihrer Wirkung in zwei Kategorien unterschieden werden: prädisponierende Faktoren und Trigger. Prädisponierende psychologische Faktoren treten zeitlich vor der Diagnose auf und begünstigen die Manifestation einer Migräne, meist sind sie zeitlich überdauernd. Solche prädisponierenden Faktoren sind reaktivitätssteigernd und erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass eine Migräne auftritt (migränespezifische Reaktionsbereitschaft). Psychologische Trigger sind Ereignisse, die pathophysiologische Prozesse, welche das typische klinische Krankheitsbild verursachen, starten und die Migräneattacke damit akut auslösen (Göbel, 2012).

2.2.1 Prädisponierende psychologische Faktoren

Die Diagnose einer Depression und/oder einer Angststörung erhöht die Wahrscheinlichkeit, an einer Migräne zu erkranken, ebenfalls erhöht jedoch die Diagnose Migräne die Wahrscheinlichkeit, an einer Depression oder Angststörung zu erkranken, es besteht ein bidirektionaler Zusammenhang. Der Zusammenhang könnte sich durch genetische Gemeinsamkeiten erklären (Dresler et al., 2019). Bei Depressionen und Angststörungen stellt das s-Allel des Serotonintransporters (kurze Allelform, 5-HTTLPR Polymorphismus) einen Risikofaktor dar. Bei der Migräne ist der Zusammenhang unklar, das s-Allel könnte ebenfalls ein allgemeiner Risikofaktor für Migräne sein oder im Zusammenhang mit der Frequenz der Migräneattacken stehen (Kotani et al., 2002, Marziniak et al., 2005, Marino et al., 2010). Auch der Genotyp NcoI C/C des Dopamin-D2-Rezeptors könnte mit Migräne, Depression und Angststörungen assoziiert sein (Peroutka et al., 1998). Weitere diskutierte Zusammenhänge könnten durch das GABAerge System oder durch Veränderung der bei der Schmerzverarbeitung involvierten Gehirnareale (Amygdala, Anteriorer cingulärer Cortex, Periaquäduktales Grau) erklärt werden (Dresler et al., 2019).

Weniger erforscht ist der Zusammenhang zwischen Migräne und Zwangsstörungen. Curone et al. (2014) untersuchten den Zusammenhang zwischen chronischer Migräne, MOH und Zwangsstörung (erhoben mit dem Obsessive-Compulsive-Disorder Spectrum Assessment Self Report). Sie geben an, dass 36% der Patienten den Cut-Off-Wert von 59 überschritten, eine Kontrollgruppe lag in der Studie nicht vor. In einer kleineren qualitativen Studie an 28 Patienten verglichen Curone, D'Amico und Bussone (2012) die Krankheitsverläufe von Patienten mit chronischer Migräne und MOH mit niedrigen vs. hohen Werten auf dem Obsessive-Compulsive-Disorder Spectrum Assessment Self Report. Sie gehen von einer höheren Wahrscheinlichkeit des Rückfalls zu MOH aus und von einem schlechteren Ansprechen auf medikamentöse Migränetherapien, wenn eine erhöhte Neigung zu Zwangsstörungen besteht.

Das Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus (welches hoch mit Depressionen und Angststörungen korreliert) kann ebenfalls Kovarianz zwischen Migräne, Depression und Angststörung aufklären: Neurotizismus und Migräne können teilweise durch geteilte genetische Faktoren und Umweltfaktoren erklärt werden (Korrelation $r = 0,25$ KI [0,19 – 0,27]) (Ligthart & Boomsma, 2012, Ligthart et al., 2010). Zu beachten ist, dass gefundene Unterschiede im Neurotizismus von Patientengruppen mit Migräne gegenüber Kontrollgruppen in vielen Studien nicht klinisch relevant waren oder keine Abgrenzung gegenüber anderen Kopfschmerzerkrankungen oder anderen chronischen Erkrankungen gefunden wurde (Huber, 2003). Breslau, Chilcoat und Andreski (1996) fanden einen prospektiven Zusammenhang von Neurotizismus und Migräne bei Frauen: Frauen, die Neurotizismus-Werte im obersten Quartil der Stichprobe bei der Eingangsbefragung erreichten, waren nach fünf Jahren vier Mal häufiger an Migräne erkrankt als Frauen, die Neurotizismus-Werte im untersten Quartil der Stichprobe bei der Eingangsbefragung hatten. In einer Studie in Großbritannien war Neurotizismus (gemessen im Alter von 33 Jahren) auch nach Kontrolle des sozioökonomischen Status, biomedizinischer Aspekte und der Intelligenz prädiktiv für das Vorliegen einer Migräne im Alter von 50 Jahren (Cheng et al., 2016).

In einer Metaanalyse von Garramone et al. (2020) wurden neben signifikanten Unterschieden im Neurotizismus noch signifikante Unterschiede beim Merkmal Schadensvermeidung (Harm Avoidance – Items zu Grübeln, Pessimismus, Angst, Scheu, Sorge und Erschöpfung) und Extraversion in mehreren Studien gefunden. Die

Unterschiede in der Extraversion waren gering, die Heterogenität war signifikant und in beiden Fällen hoch.

Materazzo, Cathcart und Pritchard (2000) fanden Hinweise darauf, dass Patienten mit Migräne sich von Kontrollprobanden in ihren Coping-Strategien unterscheiden, gemessen mit dem Coping-Strategies-Questionnaire. An Migräne Erkrankte erzielten signifikant höhere Werte bei den Coping-Strategien Katastrophisierung und Beten, und signifikant geringere Werte bei der Coping-Strategie Selbstwirksamkeit (Wahrgenommene Kontrolle über den Schmerz; Fähigkeit, den Schmerz zu verringern). Die Stichprobengröße war mit 28 Migräneerkrankten klein.

Stress-Coping-Strategien stehen in Zusammenhang mit Depressivität und Angst: Patienten mit höheren Werten auf Angst- und Depressionsskalen der Hospital Anxiety and Depression Scale, hatten höhere Werte bei den maladaptiven Coping-Strategien Katastrophisierung und Vermeidung (Radat et al., 2008).

Hedborg, Anderberg und Muhr (2011) fanden eine signifikante Abweichung zwischen an Migräne Erkrankten und der Kontrollgruppe bei der Stressvulnerabilität (ein Persönlichkeitsfaktor auf der Swedish Universities Scales of Personality, der leichte Erschöpfbarkeit, Unwohlsein/negativen Affekt, wenn unter Druck, beschreibt). Sogenannte Stressful Life Events standen in der Studie in Zusammenhang mit höherer Stressvulnerabilität. Stressvulnerabilität erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Stressreaktion auch bei objektiv geringer Stressbelastung.

Studien zu prädisponierenden Faktoren der Migräne haben meist methodische Einschränkungen durch ein fehlendes prospektives Studiendesign (keine Erhebung der prädisponierenden Faktoren vor Auftreten der Migräne) und durch eine fehlende Abgrenzung gegenüber Prädiktoren anderer Erkrankungen (fehlende Migränespezifität).

2.2.2 Psychologische Trigger

Peroutka (2014) nennt in seinem Review zehn häufigste Trigger-Faktoren (plötzlich und unerwartet auftretende Migräne-auslösende Faktoren): Stress, akustische Reize, Erschöpfung, Fasten, Hormone, Schlaf, Wetter, visuelle Reize, olfaktorische Reize und Alkoholkonsum. Die Mehrzahl an Migräne Erkrankter nennt auf Nachfrage mindestens einen Trigger, der für sie mit der Auslösung einer Migräneattacke assoziiert ist (Pellegrino et al., 2018).

Stress ist der bei Befragung von Patienten am häufigsten genannte Trigger. Während frühere Studien den Zusammenhang fanden, dass das hohe Stresserleben der Patienten, erhoben anhand von Tagebüchern, einen Tag bis einige Tage vor Migräneattacken gehäuft auftrat, fanden neuere Studien, dass nicht Stress oder Stresserleben auslösend sind, sondern eine starke Abnahme des Stresserlebens mit der Auslösung von Migräneattacken assoziiert ist (Peroutka, 2014, Köhler & Haimerl, 1990, Levor et al., 1986). In der Studie von Lipton et al. (2014) war eine Abnahme des Stresserlebens drei Tage, 24 Stunden, 18 Stunden, 12 Stunden und sechs Stunden vor einer Migräneattacke prädiktiv für deren Eintritt. Unter Beachtung der Stressabnahme vor einer Migräneattacke war das Stresserleben vor dem Eintritt der Migräneattacke nicht mehr prädiktiv.

Bezüglich der Art der Stressoren haben sich die sogenannten Daily Hassles, kleinere alltägliche Stressoren, gegenüber stressvollen Lebensereignissen, die in Vergangenheit oder Zukunft liegen (z. B. Trennung vom Partner oder eine anstehende Prüfung), als prädiktiv für Migräneattacken gezeigt (Hashizume et al., 2008, Benedittis & Lorenzetti, 1992). Biomarker für Stress (z. B. Cortisolwerte, Herzfrequenz und -frequenzvariabilität) waren, im Gegensatz zur Selbstauskunft zum Stresserleben, nicht prädiktiv (Schoonmann et al., 2007).

Häufig werden Veränderungen der Alltagsroutine, z. B. Veränderung des Schlafrhythmus, das Auslassen von Mahlzeiten oder fehlende Routinen als Migränetrigger genannt (Pellegrino et al., 2018, Peroutka, 2014, Kelman, 2007, Rosenberg, Butler & Seng, 2018). So stehen die alltägliche Schlafdauer und -qualität in Zusammenhang mit der Diagnose Migräne (prädisponierender Faktor), Schlafstörungen werden aber auch als Trigger für Migräneattacken berichtet (Kelman & Rains, 2005). Weiterhin diskutiert werden Erschöpfung (Fatigue) und Emotionen, z. B. wird in der Studie von Wang et al. (2013) „Negative Affect“ als Trigger genannt, wobei keine genaue Begriffsdefinition gegeben ist (Peroutka, 2014, Wang et al., 2013, Turner et al., 1995).

Untersucht wurde auch anhand funktioneller Bildgebung, ob sich die Verarbeitung negativer emotionaler Stimuli (in dieser Studie handelte es sich um Farbfotografien) von an Migräne Erkrankten gegenüber gesunden Kontrollprobanden unterscheidet. Gefunden wurde eine verstärkte Aktivität im kortiko-limbischen System, dem posterioren cingulären Cortex und der Amygdala bei der Darbietung von negativen emotionalen Stimuli (Wilcox et al., 2016). Diese Hinweise stützen die These, dass

Emotionswahrnehmung und Verarbeitung bei Migräneerkrankten verändert sein könnten und Emotionen und negativer Affekt Migräneattacken begünstigen und auslösen können.

2.3 THERAPIE DER MIGRÄNE

Bei der Therapie der Migräne wird zwischen der Therapie der akuten Migräneattacke und der präventiven Therapie (Migräneprophylaxe) unterschieden. Primäres Ziel der Therapie der akuten Migräneattacke sind Schmerzfreiheit und Abklingen Migräne-typischer Symptome zwei Stunden nach Einnahme der Medikation (Diener et al., 2019). Die Medikation wird nur bei Bedarf eingenommen und nach Eintritt erster Symptome. Typische Wirkstoffe sind Paracetamol, nichtsteroidale Anti-Rheumatika und Triptane, weniger häufig werden Ergote oder Antiemetika zur Linderung von Migränesymptomen genutzt (Evers et al., 2009, Marmura, Silberstein & Schwedt, 2015, Diener et al., 2018, Ashina et al., 2021).

Bei der Migräneprophylaxe kann zwischen medikamentösen und nicht-medikamentösen Verfahren unterschieden werden. Nicht-medikamentöse Verfahren sind z. B. Ausdauersport, Akupunktur, Entspannungsverfahren, kognitive Verhaltenstherapie oder Biofeedback (Diener et al., 2018). Als prophylaktische Medikamente finden Antidepressiva (Venlafaxin, Amitriptylin), Antihypertensiva (Beta-Blocker), Antikonvulsiva (Topiramate, Valproate), OnabotulinumtoxinA bei chronischer Migräne und monoklonale CGRP-Antikörper Verwendung (Ashina et al., 2021).

In Tabelle 1 sind ausgewählte Migräneprophylaxen und deren Effektstärken (Cohen's *d* bzw. standardisierte gepoolte Mittelwertsunterschiede Placebo vs. Treatment) bezogen auf die Kopfschmerztagelast dargestellt. Die Studienlage ist unübersichtlich und die großen Konfidenzintervalle der Effektstärken sprechen für eine hohe Heterogenität der Studien. Es gibt keine Therapie, die gegenüber anderen Therapien mit größerer Wirksamkeit heraussticht. Insbesondere bei den nicht-medikamentösen Therapien (hier exemplarisch Bewegungstherapie, Biofeedback und kognitive Verhaltenstherapie) ist die Studienlage sehr heterogen und teilweise wenig aktuell. Es fehlen Studien mit aktiven Kontrollgruppen. Nicht-medikamentöse Therapien sind meist kombiniert mit medikamentösen oder weiteren nicht-medikamentösen Therapien, sodass eine Differenzierung kaum möglich ist. Die metaanalytisch gepoolten Therapieverfahren sind sehr inhomogen, so wird unter Bewegungstherapie eine große Bandbreite an

Bewegungsaktivitäten mit unterschiedlicher Anzahl an Trainingseinheiten zusammengefasst.

Tabelle 1: Effektstärken ausgewählter Migräneprophylaxen im Vergleich

Therapieverfahren	Episodische/Chronische Migräne	Effektstärke Reduktion Kopfschmerztage (95%-KI)	Messzeitpunkt (Woche)
Topiramate 100mg/Tag (Jackson et al., 2015)	Episodische	-2,2 – -0,43	8
Topiramate (Jackson et al., 2015)	Chronische	-16,3 – -1,9	8
Valproate (Jackson et al., 2015)	Episodische	-2,2 – -0,76	8
Valproate (Jackson et al., 2015)	Chronische	-18,5 – -3,4	4
Propranolol (β-Blocker) (Jackson et al., 2015)	Episodische	-2,1 – -0,39	8
Propranolol (β-Blocker) (Palferman et al., 1983)	Chronische	-1,3 – -0,09	8
Venlafaxin (Ozyalcin et al., 2005)	Episodische	-4,0 – -0,06	8
Amitryptiline (Jackson et al., 2015)	Episodische	-0,92 – -0,23	4
Erenumab 70mg (Alasad & Asha, 2020)	Beide	-2,47 – -1,13	5 – 8
Fremanezumab 225mg (Alasad & Asha, 2020)	Beide	-3,14 – -1,24	5 – 8
Galcanezumab 120mg (Alasad & Asha, 2020)	Beide	-2,26 – -1,47	5 – 8
OnabotulinumtoxinA (Herd et al., 2019)	Chronische	-4,73 – -1,41	12
Bewegungstherapie (La Touche et al., 2020)	Beide	-1,2 – -0,32	Heterogen, keine Placebo- Kontrollgruppe
Biofeedback (Nestoriuc & Martin, 2007)	Beide	-0,49 – 0,00	3 – 24 Sessions
Kognitive Verhaltenstherapie (Goslin et al., 1999)	Beide	-0,94 – -0,13	Heterogen, keine Placebo- Kontrollgruppe

KI Konfidenzintervall; Messzeitpunkt (Woche) beschreibt die Dauer der Therapie bis zur Ergebnismessung; Dosierungen sind angegeben, wenn in der Studie unterschiedliche Dosierungen berichtet wurden

Beispielhaft kann die Effektstärke in Migränetage umgerechnet werden (zu beachten ist der Unterschied zu Tabelle 1, in der Kopfschmerztage angegeben sind). So hatten in einer Studie zum monoklonalen CGRP-Antikörper Galcanezumab mit 1113 Patienten mit chronischer und episodischer Migräne die Teilnehmenden zu Studienbeginn im Durchschnitt 19,2 – 19,6 Migränetage pro Monat. Die Placebogruppe erfuhr eine Reduktion von 2,7 Migränetagen, in den Treatmentgruppen konnte eine Reduktion um 4,6 bzw. 4,8 Migränetage verzeichnet werden (Detke et al., 2018). In dieser Studie sind 58,7% bzw. 56,3% des Therapieerfolgs auf den Placeboeffekt zurückzuführen. Eine etwa 60%ige Placebowirkung an der Gesamtwirkung von Migräneprophylaxen ist häufig zu beobachten und wird in einigen Forschungsarbeiten bereits kritisch thematisiert (Loder & McGeeney, 2020, Forbes, McCarron & Cardwell, 2020).

Da keine höhere Wirksamkeit der monoklonalen CGRP-Antikörper gegenüber anderen prophylaktischen Medikationen gegen Migräne nachgewiesen werden konnte und auf Grund der hohen Arzneimittelkosten, sieht der Gemeinsame Bundesausschuss eine Übernahme der Therapiekosten durch die gesetzlichen Krankenkassen nur für erwachsene Patienten, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure oder OnabotulinumtoxinA (bei chronischer Migräne) ansprechen, für die diese Therapien auf Grund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, vor. Für die Erstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen ist folglich nach Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln (in Kraft getreten am 06.05.2021) in der vertragsärztlichen Versorgung eine vorhergehende dokumentierte Behandlung mit Wirkstoffen anderer Arzneimittelklassen vorgeschrieben.

2.4 THERAPIE DER MIGRÄNE MIT MONOKLONALEN CGRP-ANTIKÖRPERN

2.4.1 Pharmakokinetik und Wirkmechanismus

Die Ätiologie und Genese der Migräne ist nicht abschließend geklärt, es wird von multiplen Faktoren ausgegangen, die die Entstehung und Chronifizierung der Migräne begünstigen. Auch bei der Entstehung von Migräneattacken konnten multiple Faktoren biologischer und psychologischer Art nachgewiesen werden (Negro et al., 2011). Ein

Modell erklärt die Genese der Migräne anhand der Aktivierung nozizeptiver trigeminaler Afferenzen. Während das Gehirn nicht sensibel innerviert ist, sind die Meningen dicht innerviert von afferenten Fasern des Nervus trigeminus. Es wird davon ausgegangen, dass die typische Migräne- und auch Kopfschmerzsymptomatik durch Aktivierung dieser nozizeptiven trigeminalen Afferenzen entsteht. Es werden Neuropeptide und vasoaktive Substanzen aus den Axonendigungen von A δ - und C-Fasern ausgeschüttet: Calcitonin Gene-Related Peptide, Stickstoffmonoxid, Substanz P, vasoaktives intestinales Peptid. Diese führen zu einer perivaskulären Entzündung mit Vasodilatation und Plasmaextravasation der meningealen Blutgefäße, was zu einer weiteren Sensibilisierung der nozizeptiven Afferenzen führt (Ganser & Leis, 2020, D'Andrea & Leon, 2010). In diesem Prozess kommt CGRP eine Schlüsselrolle zu: Bei Migräneattacken kommt es zu einer erhöhten CGRP-Ausschüttung in der Vena jugularis externa; der Anstieg von CGRP ist mit dem Auftreten von Migräneattacken korreliert; bei chronischer Migräne ist CGRP im Blutserum erhöht im Vergleich zu Nicht-Erkrankten und es wird berichtet, dass durch das Zuführen von CGRP, Migränen bei Erkrankten ausgelöst werden können, wobei es sich bei diesen Studien um sehr kleine, stark vorselektierte Stichproben, teilweise ohne Placebo-Kontrollgruppe, handelt (Edvinsson, 2017, Goadsby, Edvinsson, & Ekman, 1988, Ho, Edvinsson & Goadsby, 2010, Cernuda-Morollón et al., 2013, Hansen et al., 2010, Christensen et al., 2018).

Aufbauend auf diesen Befunden zur Rolle von CGRP wurden zwei neue Wirkstoffklassen zur Migränetherapie entwickelt: Gepante (kleine molekulare Rezeptorantagonisten) und monoklonale Antikörper (Karsan & Goadsby, 2015). Gepante finden bei der Akuttherapie der Migräne Anwendung (eine prophylaktische Anwendung wird derzeit erforscht), haben in Deutschland derzeit allerdings keine Zulassung (Hong et al., 2020, Negro & Martelletti, 2019). In Deutschland sind drei monoklonale CGRP-Antikörper zur prophylaktischen Migränetherapie zugelassen: Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab. Sie werden subkutan in unterschiedlichen Dosen und Intervallen verabreicht, es wird von einer maximalen Wirkstoffkonzentration im Blutserum innerhalb einiger Tage bis zwei Wochen nach Applikation ausgegangen (Kielbasa & Helton, 2019). Auf Grund ihrer molekularen Größe ist es unwahrscheinlich, dass therapeutisch wirksame Mengen eines CGRP-Antikörpers die Blut-Hirn-Schranke passieren, weswegen eher davon ausgegangen werden kann, dass sie in den Meningen

und im Trigeminus Ganglion wirken, wo sie sich an CGRP-Rezeptormoleküle binden (Edvinsson, 2015. Edvinsson & Warfvinge, 2019).

2.4.2 Studienlage zur Wirksamkeit

Erenumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an CGRP-Rezeptormoleküle bindet und diese blockiert. Die Behandlung erfolgt monatlich durch eine subkutane Injektion von 70 mg (erhöhte Dosis 140 mg) (Dodick et al., 2018a). Pharmakokinetisch wird von einer Blockade von CGRP-Rezeptoren im Trigeminussystem (peripher) ausgegangen, dort wird die interzelluläre Verarbeitung verändert, sodass CGRP-induziertes cyclisches Adenosinmonophosphat reduziert wird. Cyclisches Adenosinmonophosphat wird, neben CGRP, als weiterer potenzieller Migräneauslöser gesehen (Chelse & Epstein, 2015, Andreou, Fuccaro & Lambu, 2020).

In Tabelle 2 ist die Wirksamkeit von Erenumab, gemessen an der Reduktion der monatlichen Anzahl an Migränetagen von Beginn der Therapie bis drei Monate nach Beginn der Therapie und gemessen am Erreichen des Ziels der mindestens 50%igen Reduktion der Migränetage in den drei Monaten nach der Therapie, von Phase III Studien zusammengefasst. Nicht in der Tabelle erwähnt ist die Liberty-Studie, die eine Subgruppe von Migränepatienten erfasst, die zwei bis vier vorhergehende, gescheiterte Therapieversuche (kein klinisch relevantes Ansprechen nach dreimonatiger Behandlung, gravierende Nebenwirkungen, die zum Absetzen führten oder Kontraindikationen gegen Medikamente) hatten, da die Daten nicht in hinreichender Genauigkeit zu entnehmen sind und andere statistische Auswertungen vorliegen. Es liegen monatsweise Angaben zur Reduktion der Migränetage um mindestens 50% vor, so erreichten dieses Ziel im letzten beobachteten Behandlungsmonat 30% der Treatment-Gruppe ($n = 119$) und 14% der Placebo-Gruppe ($n = 124$). Die Anzahl der Migränetage war um $2,7 - 0,5$ (95%-KI) gegenüber der Placebogruppe reduziert. Es wird davon ausgegangen, dass die Therapie bei dieser Patientengruppe wirksam ist, wenn auch die Anzahl derer, die eine mindestens 50%ige Reduktion erfahren, geringer sein könnte (Reuter et al., 2018). In einer Metaanalyse, die die in Tabelle 2 erwähnten Erenumab-Studien und zwei weitere Phase II Studien integrierte, konnte keine signifikante Heterogenität festgestellt werden. Dies bedeutet, dass Unterschiede zwischen den Studien plausibel auf Messfehler zurückgeführt werden können (Lattanzi et al., 2019).

Tabelle 2: Vergleich der Wirksamkeit von Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab in Phase III Studien

	Teilnehmerzahl Placebo/Treatment	Reduktion der Migränetage im Vergleich zu Placebo (95%-KI)	> 50%ige Reduktion der Migränetage Treatment vs. Placebo
Erenumab			
Dodick et al. (2018a), 70 mg, episodische Migräne	291/286	-1,6 – -0,5	39,7% vs. 29,5%
Goadsby et al. (2017), episodische Migräne - 70 mg - 140 mg	319/317 319/319	-1,9 – -0,9 -2,3 – -1,4	43,3% vs. 26,6% 50,0% vs. 26,6%
Takeshima et al. (2021), 70 mg, chronische und episodische Migräne	131/130	-2,5 – -0,7	31,5% vs. 16,8%
Fremanezumab			
Dodick et al. (2018b), 225mg, episodische Migräne	294/290	-2,0 – -0,9	47,7% vs. 27,9%
Silberstein et al. (2017), 225mg, chronische Migräne	375/379	-2,9 – -2,1	41,0% vs. 18,0%
Ferrari et al. (2019), 225mg, chronische und episodische Migräne, 2 – 4 Behandlungsversuche	279/283	-3,8 – -3,2	34,0% vs. 9,0%
Galcanezumab			
Stauffer et al. (2018), episodische Migräne - 120mg - 240mg	433/213 433/212	-2,5 – -1,4 -2,3 – -1,2	20,5% vs. 8,9% 19,2% vs. 8,9%
Skljarevski et al. (2018), episodische Migräne - 120mg - 240mg	461/231 461/223	-2,6 – -1,5 -2,4 – -1,4	59,0% vs. 36,0% 57,0% vs. 36,0%
Detke et al. (2018), chronische Migräne - 120mg - 240mg	558/278 558/277	-2,9 – -1,3 -2,7 – -1,1	27,6% vs. 15,4% 27,5% vs. 15,4%
Mulleners et al. (2020), episodische und chronische Migräne, 120 mg, 2 – 4 Behandlungsversuche	269/193	-3,9 – -2,3	37,7% vs. 13,3%

KI Konfidenzintervall

Fremanezumab, auch ein humaner monoklonaler Antikörper, bindet, im Gegensatz zu Erenumab, an CGRP-Liganden, nicht an den CGRP-Rezeptor. Es wird von einer Wirkung im trigeminalen Ganglion und in den Meningen ausgegangen, wo durch die Bindung von CGRP die Andockung an den CGRP-Rezeptor verhindert und eine Verminderung der Schmerzweiterleitung im trigeminovaskulären System erreicht wird (Urits et al., 2020). Fremanezumab kann in unterschiedlichen Dosierungen subkutan injiziert werden, üblich ist eine Dosierung von 225mg im monatlichen Intervall, entsprechend den Empfehlungen der European Headache Federation (Sacco et al., 2019).

Analog zu Erenumab ist die Wirksamkeit von Fremanezumab in Phase III Studien in Tabelle 2 abgebildet. In der Studie von Ferrari et al. (2019) wurden, analog zur Liberty-Studie von Reuter et al. (2018), Patienten ausgewählt, die zwei bis vier vorhergehende, gescheiterte Therapieversuche hatten. In einer Metaanalyse, in der die drei hier erwähnten Phase III Studien und zwei Phase II Studien zu Fremanezumab untersucht wurden, wurde eine hohe Heterogenität festgestellt (Gao et al., 2020). Dies könnte auf Studienunterschiede hinsichtlich Diagnosen und Therapievorerfahrungen zurückzuführen sein. Einer metaanalytische Interpretation entgegen stehen die hohe Effektstärke von Ferrari et al. (2019) und der geringe Standardfehler bei Silberstein et al. (2017) im Vergleich zu anderen Studien dieser Medikamentenklasse.

Wie Fremanezumab bindet Galcanezumab an CGRP-Liganden (Vermeersch et al., 2015). Galcanezumab wird monatlich subkutan injiziert mit einer Dosis von 120mg oder 240 mg. Zu Beginn der Therapie erhalten Patienten, die der 120mg-Therapie zugeordnet wurden, eine einmalige Dosis von 240mg – die sogenannte Loading-Dosis (Stauffer et al., 2018). Die Wirksamkeit in Phase III Studien ist in Tabelle 2 abgebildet. In einer Metaanalyse von Zhao, Xu und Li (2021) wird bei einer Dosierung von 120mg eine hohe Heterogenität festgestellt, die auch auf die Inklusion einer Phase IIb Studie zurückzuführen ist, bei der eine auffällig geringe Reduktion der monatlichen Migränetage beobachtet wurde. Die weiteren drei inkludierten Studien sind die in Tabelle 2 genannten, exklusive der Studie von Mulleners et al. (2020) (Zhao, Xu & Li, 2021). Auch in einer neueren Metaanalyse von Abu-Zaid et al. (2020) mit einer anderen Auswahl an Phase II und Phase III Studien (darunter Stauffer et al., 2018, Skljarevski et al., 2018 und Mulleners et al., 2020) wird eine moderate Heterogenität gefunden. In einer Metaanalyse, die nur die drei Phase III Studien von Stauffer et al. (2018), Skljarevski et al. (2018) und Detke

et al. (2018) berücksichtigt, wird keine signifikante Heterogenität gefunden (Gklinos & Mitsikostas, 2020).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen weisen CGRP-Antikörper ein ähnliches Profil auf wie Placebobehandlungen, lediglich lokale Reaktionen an der Einstichstelle und Schwindel sind signifikant häufiger als bei Placebo (Deng et al., 2020). Auch Obstipation ist mit CGRP-Antikörpern assoziiert (Haanes, Edvinsson & Sams, 2020). Dies deckt sich auch mit den Daten aus der in Tabelle 2 genannte Studien. Die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit, sowie bei Vorliegen relevanter Vorerkrankungen ist nicht erforscht und sollte nach Ergänzung der Leitlinie 030/057 „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ nicht, bzw. nur im begründeten Einzelfall erfolgen (Diener & May, 2019). Insgesamt weisen CGRP-Antikörper ein gutes Sicherheitsprofil auf.

Insgesamt zeigt sich, dass die CGRP-Antikörper Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab eine vergleichbare Wirkungsweise und einen vergleichbaren Effekt haben. Gegenüber Placebo reduzieren sie die Anzahl der Migränekopfschmerztage um 0,5 bis 3,9 Tage pro Monat. Dabei ist die relevante Placebowirkung von Medikationen bei der Migränebehandlung zu beachten, die mindestens 50% der Medikamentenwirkung erklären kann (siehe Kapitel 2.2 Therapie der Migräne). 20,5% bis 59,0% der Teilnehmenden in den Studien zeigen eine mindestens 50%ige Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage. Teilnehmende mit chronischer Migräne zeigen in Tendenz eine stärkere Reduktion der Migränekopfschmerztage und erreichen mit geringerer Wahrscheinlichkeit eine mindestens 50%ige Reduktion. Diese Befunde sind kohärent mit der höheren Basisrate der Migränekopfschmerztage zu Beginn der Therapie.

Die Daten zeigen ein differentielles Ansprechen auf die Medikation, wobei das Ansprechen meist mit einer mindestens 50%igen Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage operationalisiert war. Die Angabe dieser Werte zeigt, dass sich Teilnehmende der Studien stark im Ansprechen auf die Medikation unterscheiden.

2.5 PRÄDIKTOREN DES THERAPIEERFOLGS

Der Therapieerfolg nach Einnahme eines Medikaments kann auf zwei Ursachen zurückgeführt werden: Einerseits auf einen Wirkstoff-unabhängigen Effekt, den Placeboeffekt (wobei auch andere Faktoren, etwa die Regression zur Mitte, je nach Studiendesign, einfließen können) und andererseits einen Wirkstoff-induzierten Effekt. Das Beispiel aus Kapitel 2.2 aufgreifend, werden bei Migräneprophylaxen häufig 60% des Therapieerfolgs der Placebo-Wirkung zugeordnet, 40% der spezifischen Medikamentenwirkung (Loder & McGeeney, 2020, Forbes, McCarron & Cardwell, 2020). Eine solche Differenzierung ist nur aggregiert und nur bei Studien mit Placebokontrollgruppe möglich, im Einzelfall lässt sich selten eine Aussage treffen, ob ein Behandlungserfolg auf Placeboeffekte oder eine spezifische Medikamentenwirkung zurückzuführen ist. Prädiktoren können sowohl den Placeboeffekt als auch die Wirkung des Medikaments vorhersagen, ein Prädiktor kann mit Placebo- und Wirkungseffekt gleichzeitig assoziiert sein.

2.5.1 Prädiktoren des Therapieerfolgs bei der Migräneprophylaxe

In der Literatur finden sich unterschiedliche Studien und Studienergebnisse zur Prädiktion von differentiellem Therapieerfolg bei der prophylaktischen Behandlung von Migräne. Häufig sind Subgruppenanalysen zu finden, die keinen statistischen Vergleich zur Gesamtgruppe enthalten, diese werden hier nicht berücksichtigt. Zwar sind sie dahingehend informativ, ob eine Therapie in der Subgruppe wirkt, enthalten aber keine statistischen Informationen zu differentiellem Ansprechen.

Bei der Behandlung mit Flunarizin waren das Vorkommen weiterer Migräne-erkrankter Familienmitglieder und starke Schmerzen während der Migräneattacken prädiktiv für ein gutes Ansprechen auf die Medikation, hingegen waren Medikamentenübergebrauch und eine hohe Migräneattackenfrequenz vor der Behandlung mit einem schlechteren Ansprechen assoziiert (Lucetti et al., 1998). Zu beachten ist, dass die vier genannten Subgruppen mit 9 – 52 Probanden sehr klein waren und insgesamt 17 Variablen getestet wurden, ohne eine Korrektur einer potentiellen Alphafehler-Kumulierung vorzunehmen.

Bei einer Studie zur Migräneprophylaxe mit Amitriptylin war die Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage vor der Behandlung der einzige Prädiktor (negativ) für den Therapieerfolg (LampI et al., 2009).

Bei der Therapie von chronischer und episodischer Migräne mit OnabotulinumtoxinA war ein jüngeres Lebensalter assoziiert mit besserem Response, ein längerer Erkrankungszeitraum war mit schlechterem Response assoziiert, wobei sich die Faktoren gegenseitig bedingen (Eross et al., 2005). Nach Stauffer et al. (2020) ist das Alter der Behandelten nicht prädiktiv für den Therapieerfolg bei Behandlung mit Galcanezumab.

In einer südkoreanischen Studie mit an chronischer Migräne Erkrankten konnte auch eine Assoziation zwischen längerem Erkrankungszeitraum und geringerem Therapieerfolg gefunden werden. Außerdem wurde der Quotient der Flussgeschwindigkeit der Arteria cerebri media (MCA) und der extrakraniellen Arteria carotis interna (ICA) gebildet - der MCA/ICA Index. Ein erhöhter Wert war mit besserem Therapieerfolg assoziiert (Lee et al., 2016).

Eine weitere retrospektive Studie zur OnabotulinumtoxinA-Behandlung von Patienten mit chronischer Migräne fand Zusammenhänge mit einer trigeminalen Schmerzlokalisierung und mit einem verstärkten trigemino-autonomen Reflex (Parrales Bravo et al., 2019).

Eine Studie zu OnabotulinumtoxinA bei chronischer Migräne mit 112 Teilnehmenden fand eine Assoziation zwischen Non-Response und dependenter Persönlichkeit, gemessen mit zwei Items des Salamanca Screening Test for Personality Disorders: „I need to feel cared and protected by others“ und „I have trouble making decisions by myself“. Non-Responder zeigten in 50,0% der Fälle Werte über dem Cut-Off-Wert, Responder in 19,8% der Fälle. Im multivariaten Modell nicht signifikant, aber signifikant häufiger bei Therapie-Non-Respondern (62,5% vs. 27,1%) war in der Studie der Emotionally Instability – Subtype Limit (EISL), gemessen mit den Items „I wonder frequently about my role in life.“ und „I often feel bored and empty“. Am häufigsten in beiden Gruppen wurden die beiden Persönlichkeitsmerkmale Ängstlich (58,9%) und Anankastisch (54,5%) gemessen, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern gefunden werden konnte (Gonzalez-Martinez et al., 2020).

Ob die Diagnose einer Migräne mit oder ohne Aura prädiktiv für den Therapieerfolg bei der Behandlung mit OnabotulinumtoxinA ist, ist unklar (Grogan, Alvarez & Jones, 2013, Jakubowski et al., 2006). Bei der Behandlung mit Topiramate konnte kein Unterschied im Behandlungserfolg zwischen Teilnehmenden mit Migräne mit Aura und mit Migräne ohne Aura gefunden werden (Reuter et al., 2010).

Takeshima et al. (2021) fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen Teilnehmenden mit chronischer und episodischer Migräne in der Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag nach Behandlung mit Erenumab. Die Reduktion bei episodischer Migräne war signifikant verschieden vom Placeboresponse (-1,67 Tage). Die Anzahl der Teilnehmenden mit chronischer Migräne war geringer und die Reduktion der monatlichen Migränetage war nicht signifikant verschieden zur Placebogruppe (-1,57 Tage). Aus den Daten der Tabelle 2 in 2.3.2 ließe sich vermuten, dass an chronischer Migräne Erkrankte eine stärkere Reduktion der Migränetage erfahren, jedoch seltener eine mindestens 50%ige Reduktion der Migränetage.

Silberstein et al. (2019) analysierten zwei Subgruppen mit vier bis sieben und acht bis vierzehn monatlichen Kopfschmerztagen vor der Therapie in zwei Phase III Studien für Galcanezumab. Die Gruppen unterschieden sich weder in der Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag gegenüber Placebo noch im Anteil derer, die eine mindestens 50%ige Reduktion der Migränekopfschmerztag nach Behandlung erreichten.

Goadsby et al. (2019) fanden in einer Subgruppenanalyse zur Wirksamkeit von Erenumab bei episodischer Migräne, dass Studienteilnehmende ohne vorherige fehlgeschlagene Therapieversuche ein höheres Ansprechen auf Placebo zeigten als Teilnehmende mit fehlgeschlagenen Therapieversuchen. Pazdera et al. (2021) konnten diese Interaktion bei Fremanezumab in ihrer Studie nicht finden. Ruf et al. (2020) fanden bei Galcanezumab ein höheres Ansprechen auf Placebo bei Teilnehmenden ohne vorherige fehlgeschlagene Therapieversuche.

In einer Subgruppenanalyse evaluierten Lipton et al. (2021) den Therapieerfolg bei Behandlung mit Fremanezumab bei chronischer Migräne und komorbid vorliegender mittelgradiger bis schwerer Depression (erhoben mit dem Patient Health Questionnaire, unter Ausschluss von Patienten mit vorhergehenden klinisch relevanten psychiatrischen Behandlungen, Suizidversuch oder Suizidgedanken). Fremanezumab zeigte in dieser sehr

eingeschränkten Subgruppe keinen signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber der Gesamtgruppe. Der Autor vermutet, dass die Behandlung sogar wirkungsvoller sein könnte als in der Gesamtgruppe.

Smitherman et al. (2020) fanden in ihrer Subgruppenanalyse keine signifikanten Unterschiede der Subgruppe mit komorbider Angststörung oder Depression (erhoben durch einschlägige Vorbehandlungen, nach Patientenangaben oder aus der Akte entnommen) gegenüber der Gesamtgruppe bei der Behandlung mit Galcanezumab in drei Phase III Studien.

Altamura et al. (2020) untersuchten an einer Stichprobe von 60 Patienten, ob der Therapieerfolg bei einer Behandlung mit dem CGRP-Antikörper Erenumab (operationalisiert anhand mindestens 50%iger, 75%iger Reduktion der monatlichen Migränetage oder einer kompletten Remission der Symptomatik) anhand psychologischer Merkmale (unter anderem Depressivität, Impulsivität, Emotionsausdruck und -regulation, Ängstlichkeit und Neurotizismus, erhoben mit Fragebögen) differenzierbar ist. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und psychologischen Merkmalen gefunden werden.

Zusammengefasst wurden folgende Faktoren (ausgenommen der medizinischen Messungen) in Bezug auf differentielle Prädiktion des Therapieerfolgs untersucht: Schmerzstärke, Anzahl der Migränekopfschmerztag/Kopfschmerztag, Medikamentenübergebrauch, Alter, Persönlichkeitsfaktoren, Anzahl vorhergehender Therapieversuche und Diagnose (chronische Migräne, episodische Migräne mit/ohne Aura) und psychische Komorbiditäten.

Zu den meisten Prädiktoren liegen widersprüchliche Ergebnisse vor, häufig wurden kleine Stichproben untersucht. Der Zusammenhang des Therapieerfolgs mit der Persönlichkeit wurde in nur zwei Studien untersucht. Insgesamt bilden die hier zusammengefassten Studien eine hohe Bandbreite an Interventionen, Studiendesigns, Teilnehmenden und Analysen ab, sodass von einer großen Heterogenität und geringer Vergleichbarkeit ausgegangen werden kann.

2.5.2 Allgemeine Effektprädiktoren

Allgemeine Effektprädiktoren (Placeboeffekt-Prädiktoren) für eine Medikamentenwirkung sind unabhängig vom Wirkstoff, das heißt, sie treten auch bei der Gabe eines nicht wirksamen Stoffes auf.

Prädiktoren für Placeboeffekte können in drei Kategorien aufgeteilt werden: Situative Prädiktoren und intrapersonelle Prädiktoren, sowie die Interaktion aus beiden. Situative Prädiktoren können etwa die Medikamentendarbietung (z. B. Tablette vs. Spritze) oder der institutionelle Rahmen (Verabreichung im Krankenhaus vs. Selbstbehandlung) sein. Intrapersonelle Prädiktoren können etwa Persönlichkeitseigenschaften (z. B. die Empfänglichkeit für Placeboeffekte) oder individuelle Lernerfahrungen (z. B. positive Erfahrungen mit ärztlicher Behandlung) sein. Eine Interaktion beider Faktoren ist z. B. die Arzt-Patienten-Interaktion (Horing et al., 2014).

In diesem Teil soll vorwiegend auf intrapersonelle Prädiktoren eingegangen werden, da diese zur Prädiktion differentiellen Therapieerfolgs von Relevanz sind. Die meisten Studien wurden im Bereich der Placeboanalgesie durchgeführt.

Nach einer Metaanalyse von Vambheim & Flaten (2017) zeigen Männer im Durchschnitt im experimentellen Setting einen stärkeren Placebo-Response als Frauen. Enck und Klosterhalfen (2019) konnten das in ihrem Review nicht bestätigen. Außerdem konnte nach Metaanalyse von Studien mit randomisierter Kontrollgruppe, bei denen Geschlecht als Prädiktorvariable für den Placeboeffekt herangezogen wurde, kein Einfluss des Geschlechts auf die Placebowirkung festgestellt werden. Die Wirkung des Geschlechts auf den Placebo-Response ist unklar, wenn auch einige Interaktionen mit bestimmten experimentellen Settings vermutet werden (Enck & Klosterhalfen, 2019, Bingel, Colloca & Vase, 2011).

Für das Lebensalter gibt es bei Studien an Erwachsenen keinen Hinweis auf eine moderierende Wirkung auf den Placeboeffekt, eine Ausnahme bilden typische altersassoziierte Erkrankungen wie z. B. Alzheimer-Demenz (Weimer, Colloca & Enck, 2015, Bingel, Colloca & Vase, 2011).

Ein Prädiktor für analgetische Placebowirkung sind die vorherigen Lernerfahrungen des Patienten: Vorhergehende positive Erfahrungen mit einer Medikation führen zu einer größeren Placebowirkung als Lernerfahrungen mit ausbleibender Wirkung (Kessner et

al., 2013, Reicherts et al., 2016). Eine hohe Erfolgserwartung und eine hohe Adhärenz gehen mit einem höheren Placeboeffekt einher (Linde et al., 2007, Turner et al., 1994, Kern et al., 2020). Auch die Art und Lokalisation des Schmerzes kann auf den Placeboeffekt wirken (Cepeda et al., 2012). Ein Zusammenhang der Big Five Persönlichkeitsfaktoren mit dem Placeboeffekt ist nicht nachgewiesen (Kern et al., 2020).

Persönlichkeit und demografische Merkmale konnten bisher nicht als Prädiktoren für den Placeboeffekt bestätigt werden. Am stärksten prädiktiv sind die vorhergehenden Lernerfahrungen mit einer Medikation und die Erfolgserwartung (Optimismus).

3 FORSCHUNGSFRAGE

Bei der Behandlung episodischer und chronischer Migräne mit CGRP-Antikörpern wird ein heterogenes Ansprechen beobachtet: Je nach Studiendesign und Einschlusskriterium sprechen etwa ein Fünftel bis die Hälfte der Teilnehmenden mit einer signifikanten Reduktion der Migränekopfschmerztag (> 50%) auf die Medikation an.

Einige Prädiktoren für diesen differentiellen Response bei der Migränetherapie wurden bereits untersucht, die Ergebnisse sind heterogen und teilweise widersprüchlich. Für die Behandlung mit CGRP-Antikörpern liegen nur wenige Studien vor. Insbesondere psychologische Faktoren, z. B. Persönlichkeitsfaktoren, wurden bei der prophylaktischen Therapie der Migräne kaum untersucht. Zur Therapie mit CGRP-Antikörpern liegt nur eine Studie mit 60 Teilnehmenden vor, die Zusammenhänge psychologischer Faktoren mit dem Therapieerfolg untersucht.

Die Erforschung individueller Prädiktoren für Therapieerfolg verbessert das Verständnis für die Wirkung und Nicht-Wirkung von Therapien. Sie deckt Zusammenhänge auf zwischen Prädiktoren und dem Therapieerfolg (das Kriterium), die Hinweise auf Wirkmechanismen und Vorbedingungen für den Therapieerfolg geben. Es ist wenig erforscht, wie psychologische Faktoren auf medikamentöse Therapien wirken. Insbesondere bei der Behandlung von Migräne ist dies von Interesse, da hier psychische Symptomauslöser und -verstärker diskutiert werden, sowie psychologische Therapieverfahren zu einer Symptomverbesserung führen. Dass eine Migräneerkrankung Zusammenhänge mit psychischen Erkrankungen, Persönlichkeitsmerkmalen und Stress-Coping-Strategien zeigt und insbesondere Stress ein prädisponierender Faktor und Migräneauslöser ist, ist bereits wissenschaftlich dargelegt. Auch einige psychotherapeutische Therapieansätze sind etabliert und ihre Wirksamkeit wurde bestätigt. Weniger untersucht ist, inwiefern psychologische Faktoren mit dem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie zusammenhängen.

Basierend auf einem verbesserten Wissen über Prädiktoren könnten Therapien individueller angewendet und Modelle von Therapieerfolg und -versagen erarbeitet werden. Ziel dieser explorativen Studie ist es, Prädiktoren für differentiellen Therapieerfolg bei der Behandlung mit CGRP-Antikörpern multivariat zu untersuchen. Neben allgemeinen Prädiktoren wie der Diagnose, demografischen Daten, Daten aus

Kopfschmerzkalendern oder Angaben über ergänzend genutzte nicht-medikamentöse Verfahren, wird insbesondere auf psychologische Faktoren, unter anderem Persönlichkeitseigenschaften und Stress-Coping-Strategien, eingegangen. Geprüft werden soll, welche Faktoren statistisch relevant für die Prognose des Therapieerfolgs bei der Therapie chronischer Migräne mit CGRP-Antikörpern sind. Außerdem wird exploriert, inwieweit die erhobenen Variablen den Therapieerfolg präzisieren können und ob diese Prädiktion unter Beachtung weiterer Prädiktoren von Relevanz ist. Es soll ein Modell vorgeschlagen werden, anhand dessen vorhergesagt werden kann, ob eine Therapie zu einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerztage führt. Dieses Modell wird auf seine Vorhersagegüte hin geprüft und anhand von Kennwerten in einen Gesamtzusammenhang eingeordnet. Untersucht werden diese Forschungsfragen an einer Stichprobe aus der klinischen Regelversorgung. Auf Grund des explorativen Charakters der Studie wird eine breite Anzahl an Faktoren betrachtet.

4 METHODE

4.1 FRAGEBOGENDESIGN

Der Fragebogen wurde online in SosciSurvey dargeboten und ist im Anhang zu finden. Auf der ersten Seite wurden die Teilnehmenden über Inhalt und Zweck der Studie, die Verarbeitung ihrer Daten und die Studienverantwortlichen informiert. Der Studienbeginn erfolgte erst, wenn die Teilnehmenden bestätigten, dass sie an dieser Studie teilnehmen möchten. Auf der zweiten Seite wurde aus Name und Geburtsdatum ein Code erstellt, mithilfe dessen der Online-Fragebogen mit der Patientenakte der Teilnehmenden verknüpft werden konnte.

Auf Seite 3 des Fragebogens wurde die Kontrollfrage gestellt, ob Teilnehmende in den letzten drei Jahren eine Antikörpertherapie gegen Migräne erhalten haben. Des Weiteren wurde gefragt, ob sie in den letzten drei Jahren in psychologischer oder psychiatrischer Behandlung waren (dieses Item wird fortan als „Psychologische Behandlung in den letzten 3 Jahren“ bezeichnet) und ob sie im Rahmen ihrer Behandlung am Kopfschmerzzentrum ein Gespräch mit einem Psychologen hatten (dieses Item wird fortan als „Gespräch mit einem Psychologen im Kopfschmerzzentrum“ bezeichnet).

Auf Seite 4 des Fragebogens wurde abgefragt, ob und wenn ja welche nicht-medikamentösen Verfahren gegen Migräne während der ersten Antikörpertherapie angewendet wurden. Zur Auswahl standen die Ankreuzoptionen Entspannungsverfahren, Ausdauersport, Biofeedback, Andere (mit der Option, eine individuelle Eintragung vorzunehmen) und Keine. Wurde bei dieser Frage eine Angabe (mit Ausnahme der Antwort „Keine“) gemacht, wurde auf Seite 5 abgefragt, wie oft während der ersten Antikörpertherapie diese nicht-medikamentösen Verfahren (andere Verfahren) angewendet wurden.

Auf den Seiten 6 bis 11 des Fragebogens wurden mit 70 von 140 Items sieben von vierzehn Facetten des PSSI (Persönlichkeits-Stil- und Störungs-Inventar) abgefragt: Ehrgeizig-Narzisstisch, Selbstkritisch-Selbstunsicher, Loyal-Abhängig, Sorgfältig-Zwanghaft, Kritisch-Negativistisch, Still-Depressiv und Hilfsbereit-Selbstlos. Die Auswahl von 70 von 140 Items erfolgte, um die Länge des Fragebogens zu minimieren. Ausgewählt wurden die Facetten, die theoretisch am relevantesten erschienen und größte

Ähnlichkeiten zu den in Kapitel 2.2 und Kapitel 2.5 als relevant aufgezeigten Persönlichkeitsmerkmalen aufwiesen (insbesondere zu Neurotizismus, Depression, Angst und Extraversion). Der PSSI ist ein Selbstbeurteilungs-Fragebogen zur Persönlichkeitsdiagnostik, der im Altersbereich von 14 bis 82 Jahren normiert ist. Er unterscheidet vierzehn Skalen, denen jeweils 10 Items zugeordnet sind, die auf einer vierstufigen Skala von „Trifft gar nicht zu“ bis „Trifft ausgesprochen zu“ zu beantworten sind. Die Persönlichkeitsfacetten sind als nicht-pathologische Entsprechungen der, unter anderem im ICD-10 beschriebenen, Persönlichkeitsstörungen definiert. Hinsichtlich der Objektivität ist eine Beeinflussung durch die Testleitung durch das Online-Format ausgeschlossen, allerdings konnte nicht sichergestellt werden, dass die Teilnehmenden den Fragebogen allein bearbeiteten und ob externe Störungen vorhanden waren. Die Reliabilität des PSSI ist im Manual durch Berechnung interner Konsistenzen und der Retest-Reliabilität (mit sechswöchigem Intervall) angegeben mit den Werten Cronbachs Alpha $\alpha = 0,80$ bzw. $r = 0,76$. Es wird davon ausgegangen, dass das Konstrukt Persönlichkeit, wie es hier gemessen wird, über eine hohe zeitliche Stabilität verfügt. Eine Normierung erfolgte an einer Stichprobe aus 1943 Personen ohne psychiatrische Diagnosen im Alter von 14 bis 82 Jahren und an einer Stichprobe aus 673 Patienten mit psychiatrischen Diagnosen (Kuhl & Kazén, 2009).

Auf Seite 12 des Online-Fragebogens war ein Ausschnitt des Stress-Coping-Inventars auszufüllen. Das Stress-Coping-Inventar misst mit 54 Items auf einer vierstufigen Likert-Skala Stressbelastung, Stresssymptome und Coping-Strategien. In dieser Studie wurden lediglich 16 Items zu den Coping-Strategien abgefragt, ausschließlich der vier Items zu Coping durch Alkohol- und Zigarettenkonsum. Abgefragt wurden die Strategien Positives Denken, Aktive Stressbewältigung, Soziale Unterstützung und Halt im Glauben. Die Beschränkung auf diese Coping-Strategien begründet sich damit, dass diese, gegenüber der Stressbelastung und den Stresssymptomen, ein zeitlich überdauerndes Konstrukt sind. Die Items zum Alkohol- und Zigarettenkonsum wurden nicht dargeboten, da die Patienten des Kopfschmerzzentrums angehalten sind, keinen Alkohol zu konsumieren und nicht zu rauchen (die Aufklärung erfolgte in einem ärztlichen oder psychologischen Gespräch) und aus der berufspraktischen Erfahrung von einer hohen Adhärenz ausgegangen wird. Das Stress-Coping-Inventar wurde an 5220 Datensätzen einer Online-Erhebung normiert. Die Reliabilität wird mit Cronbachs Alpha

angegeben und liegt je nach Skala zwischen $\alpha = 0,74$ und $\alpha = 0,88$. Validität wird angenommen, da die Coping-Strategien die Wirkung der Stressbelastung auf Stresssymptome moderieren. Soziale Unterstützung ist dabei die hilfreichste Strategie. Für diskriminante Validität sprechen die geringen Korrelationen mit Geschlecht und Alter (Satow, 2012).

Die letzte Seite des Online-Fragebogens schloss mit einem Dank für die Teilnahme an der Studie und fordert die Teilnehmenden auf, das Browser-Fenster zu schließen.

4.2 AUSWERTUNG DER KOPFSCHMERZKALENDER UND PATIENTENAKTEN

Alter, Geschlecht, Art des CGRP-Antikörpers und Diagnose (episodische Migräne mit/ohne Aura, chronische Migräne) wurden aus der Patientenakte entnommen.

Mithilfe des auf Seite 2 des Fragebogens erstellten Codes wurden Name und Geburtsdatum der Teilnehmenden erschlossen und auf die Patientenakte in Papierform und digital zugegriffen. Betrachtet wurden stets die drei monatlich geführten Kopfschmerzkalender vor Beginn der ersten CGRP-Antikörpertherapie (V1, V2 und V3) und die drei monatlich geführten Kopfschmerzkalender nach der Therapie (N1, N2 und N3). Der Monat, in dem die Therapie begonnen wurde, fand keine Berücksichtigung. Weitere nachfolgende CGRP-Antikörpertherapien mit dem gleichen oder anderen Antikörpern wurden nicht berücksichtigt. Die Form der Kopfschmerzkalender war sehr heterogen, es lagen unterschiedlichste Papierformen und App-Ausdrucke vor, je nach Vorliebe der jeweiligen Teilnehmenden. Mindestanforderung war, dass die Anzahl der Kopfschmerz tage pro Monat und die Anzahl der Kopfschmerz tage mit Medikamenteneinnahme pro Monat angegeben wurden. Da die Anzahl der Migränetage nicht bei allen Kopfschmerzkalendern angegeben wurde, kann sich diese Analyse nur auf die Anzahl der Kopfschmerz tage beziehen. Es wurden insgesamt zwölf Kennwerte aus den Kopfschmerzkalendern extrahiert, für jeden Monat die Anzahl der Kopfschmerz tage und die Anzahl der Kopfschmerz tage mit Medikamenteneinnahme.

4.3 DATENERHEBUNG UND AUSSCHLÜSSE

Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena an der Medizinischen Fakultät angezeigt. Der Eingang der Anzeige und die Kenntnisnahme wurden bestätigt.

Potenzielle Teilnehmende der Studie waren alle Patienten des Kopfschmerzzentrums, die zwischen 2018 (ab Einführung der Behandlung mit CGRP-Antikörper am Kopfschmerzzentrum) und April 2021 mindestens drei Monate eine Therapie mit CGRP-Antikörpern gegen Migräne und die Diagnose episodische oder chronische Migräne erhalten hatten. Da vor der Erstattung einer CGRP-Antikörpertherapie durch die gesetzlichen Krankenkassen eine vorhergehende Behandlung mit Wirkstoffen anderer Arzneimittelklassen (siehe Kapitel 2.3) vorgeschrieben ist, ist davon auszugehen, dass in den Monaten vor der CGRP-Antikörpertherapie auch andere Migräneprophylaktika eingenommen wurden.

Die potenziellen Teilnehmenden wurden telefonisch für die Studie rekrutiert und bei Einwilligung zur Teilnahme um ihre E-Mailadresse gebeten. Außerdem wurden Patienten durch behandelnde Ärzte und Psychotherapeuten auf die Studienteilnahme angesprochen. Dreizehn Patienten haben am Telefon die Studienteilnahme abgelehnt, acht Patienten hatten keinen ausreichenden Online-Zugang, um an der Studie teilzunehmen. Die Datenerhebung erfolgte online mit SosciSurvey im Zeitraum vom 18.04.2021 bis zum 06.06.2021. 107 Datensätze wurden online abgegeben, 26 wurden wegen doppelter Eintragungen (sechs Datensätze, es wurde jeweils der vollständigere Datensatz gewählt), fehlender Zuordenbarkeit zur Patientenakte (19 Datensätze) oder auf eigenen Wunsch (ein Datensatz) ausgeschlossen. Nach Sichtung der Patientenakten wurden weitere 22 Datensätze ausgeschlossen, da die jeweiligen Kopfschmerzkalender (mindestens zwei Kalender der drei Monate vor der Therapie und mindestens zwei Kalender der Monate nach der Therapie) nicht gefunden werden konnten. Es wurden 59 Datensätze eingeschlossen. Der Datenausschluss kann in Abbildung 1 nachvollzogen werden.

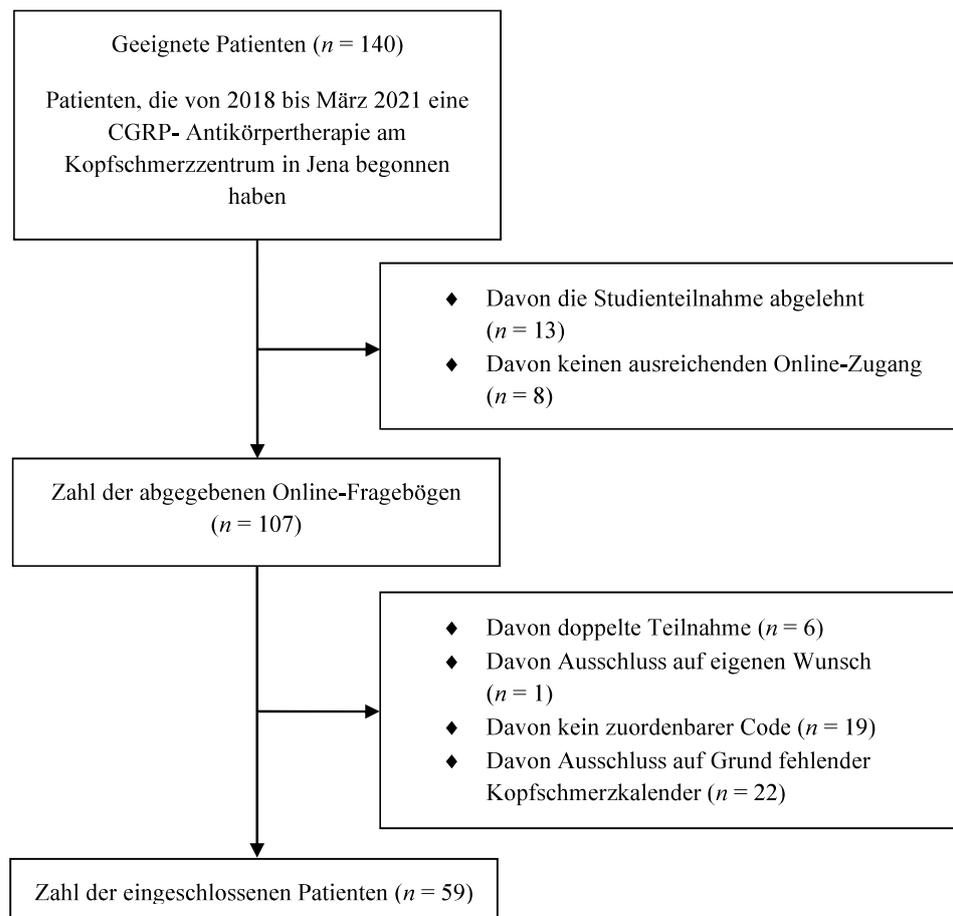


Abbildung 1: Ausschluss von Datensätzen

4.4 OUTCOME-PARAMETER

Die Leitlinien der International Headache Society für kontrollierte Studien zur Migräneprophylaxe bei episodischer Migräne empfehlen als primäre Outcome-Variable für Studien die Reduktion der Migränetage pro festgelegte Zeiteinheit im Vergleich zur Basisrate. Alternativ kann die Reduktion mittlerer/schwerer Kopfschmerztage oder eine mindestens 50%ige Reduktion der Migränetage gemessen werden. Die Dokumentation erfolgt mittels eines Kopfschmerzkalenders (Diener et al., 2020). Das Gleiche empfehlen die Leitlinien der Internationalen Headache Society für kontrollierte Studien zur Migräneprophylaxe bei chronischer Migräne (Tassorelli et al., 2018). Auch die European Medicines Agency (EMA) empfiehlt eine kontinuierliche Erhebung der Baseline-Kopfschmerzmuster, sowie eine Erhebung über die Behandlungsphase, etwa mit einem

Kopfschmerzkalender. Der Therapieerfolg wird als Reduktion der Migränekopfschmerztag operationalisiert (EMA, 2007).

In einer Metaanalyse zu Studien zur Migräneprophylaxe erhoben 68,7% der Studien migränespezifische und 39,6% kopfschmerzspezifische Outcomes. Bei den migränespezifischen Outcomes wurden am häufigsten die Anzahl der Migräneattacken, die Anzahl der Migränetage oder die Schmerzintensität der Migräne als primäre Outcome-Variablen genutzt. Etwa 55% der eingeschlossenen Studien nutzten Schwellenwerte, am häufigsten wurde der Therapieerfolg als mindestens 50%ige Reduktion der Migränetage oder der Migräneattacken operationalisiert. Auch bei den kopfschmerzspezifischen Outcomes, Anzahl der Kopfschmerzattacken und Anzahl der Kopfschmerztag war dies die häufigste Art der Operationalisierung. Im Hinblick auf Outcomes ist eine hohe Heterogenität zu sehen, trotz des Bestehens verschiedener internationaler Leitlinien (McGinley et al., 2021).

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AMWF) definiert im Allgemeinen eine wirksame Prophylaxe als eine Reduktion der Kopfschmerzen um mindestens 50% (Diener et al., 2018). Die American Headache Society (2018) benennt verschiedene Outcome-Parameter für die klinische Praxis: eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerz- oder Migränetage, signifikante Abnahme der Schmerzintensität, bessere Wirksamkeit der Akut-Medikation und weitere – hier wird eine weite Bandbreite an klinischen Verbesserungen als Outcome-Parameter therapeutisch anerkannt.

In der vorliegende Studie wird als Outcome-Parameter die Reduktion der Anzahl der Kopfschmerztag um mindestens 50% angewendet, wie sie die AMWF definiert hat. Da eine Angabe der Anzahl der Migränetage in diesen Studiendaten nicht vorliegt, Kopfschmerztag und Migränetage aber hoch korreliert sind, wird auf die Anzahl der Kopfschmerztag als Outcome-Parameter zurückgegriffen. Der Outcome-Parameter wird im Weiteren als „50%ige Reduktion“, als Kriterium oder in Tabellen und Text als „50%-Reduktion Ja/Nein“ bezeichnet.

4.5 DEMOGRAFIE, DESKRIPTIVE KENNWERTE UND FEHLENDE DATEN

Die gesamte Auswertung wurde mit RStudio Version 1.2.5033 und der Programmiersprache R durchgeführt (R Core Team, 2016). Es wird stets ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen.

Zwei Teilnehmende hatten die Frage „Haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Antikörpertherapie gegen Migräne erhalten?“ verneint. Die Teilnehmenden waren jedoch eindeutig ihrer Patientenakte zuordenbar und hatten der Dokumentation nach in den letzten drei Jahren eine CGRP-Antikörpertherapie erhalten. Sie wurden in die Studie eingeschlossen.

Zwei Teilnehmende hatten bei der Frage „Denken Sie an die Zeit zurück, als Sie Ihre 1. Antikörpertherapie erhalten haben. Welche nicht-medikamentösen Verfahren gegen Migräne haben Sie während der Zeit Ihrer 1. Antikörpertherapie genutzt?“ die Option „Keine“ angegeben, obwohl sie bereits nicht-medikamentöse Verfahren angegeben hatten. Die Angabe „Keine“ wurde korrigiert, da die Teilnehmenden auch bei der Frage nach der Häufigkeit angaben, nicht-medikamentöse Verfahren angewendet zu haben.

Der Datensatz enthält, bis auf einige fehlende Kopfschmerzkalender, keine fehlenden Werte. Zum Zeitpunkt V1, drei Monate vor der Therapie, fehlen vier Kopfschmerzkalender (6,8%), zum Zeitpunkt V3, einen Monat vor der Therapie, fehlen zwei Kopfschmerzkalender (3,4%) und zum Zeitpunkt N3, drei Monate nach der Therapie, fehlen sieben Kopfschmerzkalender (11,9%).

Es wird angenommen, dass die fehlenden Werte abhängig sind von weiteren Parametern (insbesondere, da die Voraussetzung zum Studieneinschluss das Vorliegen von Kopfschmerzkalendern für mindestens zwei Monate vor und nach der Therapie war), und aus den weiteren Parametern (insbesondere den vorliegenden Daten aus den weiteren Kopfschmerzkalendern) berechnet werden können (Missing at Random). Zum Umgang mit den fehlenden Daten wurde eine Imputation durchgeführt, da hierbei alle Datensätze in die Analyse miteinbezogen werden können und Möglichkeiten der Verzerrung reduziert werden. Die fehlenden Werte werden für jeden Teilnehmenden aus beobachteten Werten berechnet, wobei für Prognosefehler und niedrige Determination durch eine angepasste Varianz und damit Standardfehler korrigiert wird (Azur et al.,

2011). Die Imputation erfolgte mit dem R-Package „mice“ (Multivariate Imputation by Chained Equations). Die Daten erfüllten zwar nicht durchgehend das Kriterium der Normalverteilung, das bei einer größeren Menge an fehlenden Daten von Bedeutung wäre, es ist jedoch davon auszugehen, dass das verwendete „mice“-Verfahren robust gegenüber einer Abweichung von der Normalverteilung ist (Rässler & Riphahn, 2006). Die Imputation wurde mit in der Auswertung eingeschlossenen Parametern durchgeführt und es wurden zehn imputierte Datensets mit dem Algorithmus „predictive mean matching“ kreiert.

Tabelle 3: Stichprobenbeschreibung – Allgemeine Variablen

	50% Reduktion Ja (<i>n</i> = 15)		50% Reduktion Nein (<i>n</i> = 44)	
	<i>M</i> / <i>n</i>	<i>SD</i> / <i>hn</i>	<i>M</i> / <i>n</i>	<i>SD</i> / <i>hn</i>
Alter	<i>M</i> = 53,60	<i>SD</i> = 5,77	<i>M</i> = 48,97	<i>SD</i> = 9,93
Geschlecht				
-Weiblich	<i>n</i> = 13	<i>hn</i> = 86,7%	<i>n</i> = 36	<i>hn</i> = 81,8%
-Männlich	<i>n</i> = 2	<i>hn</i> = 13,3%	<i>n</i> = 8	<i>hn</i> = 18,2%
CGRP-Antikörper				
-Erenumab	<i>n</i> = 11	<i>hn</i> = 73,3%	<i>n</i> = 29	<i>hn</i> = 65,9%
-Fremanezumab	<i>n</i> = 0	<i>hn</i> = 0,0%	<i>n</i> = 3	<i>hn</i> = 6,8%
-Galcanzumab	<i>n</i> = 4	<i>hn</i> = 26,7%	<i>n</i> = 12	<i>hn</i> = 27,3%
Diagnose				
-Chronische Migräne	<i>n</i> = 4	<i>hn</i> = 26,7%	<i>n</i> = 27	<i>hn</i> = 61,4%
-Episodische Migräne	<i>n</i> = 11	<i>hn</i> = 73,3%	<i>n</i> = 17	<i>hn</i> = 38,6%
Davon mit Aura	<i>n</i> = 5	<i>hn</i> = 45,5%	<i>n</i> = 7	<i>hn</i> = 41,2%
Davon ohne Aura	<i>n</i> = 6	<i>hn</i> = 54,4 %	<i>n</i> = 10	<i>hn</i> = 58,8%
MOH	<i>n</i> = 5	<i>hn</i> = 33,3%	<i>n</i> = 7	<i>hn</i> = 15,9%
Anzahl der Kopfschmerztage vorher	<i>M</i> = 14,53	<i>SD</i> = 6,86	<i>M</i> = 16,89	<i>SD</i> = 7,80
Anzahl der Kopfschmerztage mit Medikamenteneinnahme vorher	<i>M</i> = 11,75	<i>SD</i> = 7,06	<i>M</i> = 9,55	<i>SD</i> = 4,19
Anzahl der Kopfschmerztage nachher	<i>M</i> = 4,67	<i>SD</i> = 2,33	<i>M</i> = 14,15	<i>SD</i> = 7,42

50% Reduktion = Reduktion der Kopfschmerztage um mindestens 50% nach der Therapie; *M* Mittelwert; *n* absolute Häufigkeit; *hn* relative Häufigkeit; *SD* Standardabweichung; MOH Medication Overuse Headache; vorher = vor der Therapie; nachher = nach der Therapie; / = oder

Aus Tabelle 3 ist die Stichprobenbeschreibung anhand allgemeiner Variablen zu entnehmen. Die letzten vier Werte der Tabelle wurden mit den imputierten Werten des ersten erzeugten Datensatzes berechnet. Aus Tabelle 4 kann die Stichprobenbeschreibung zu den psychologischen Variablen und nicht-medikamentösen Verfahren entnommen werden. 25,4% der Teilnehmenden erreichten laut dem ersten imputierten Datensatz eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage. Im Durchschnitt hatten die Teilnehmenden 16,29 Kopfschmerztage vor der Therapie und 11,74 Kopfschmerztage nach der Therapie, was einer durchschnittlichen Reduktion von 4,55 Kopfschmerztagen entspricht.

Tabelle 4: Stichprobenbeschreibung – Psychologische Variablen und nicht-medikamentöse Verfahren

	50% Reduktion Ja (<i>n</i> = 15)		50% Reduktion Nein (<i>n</i> = 44)	
	<i>M</i> / <i>n</i>	<i>SD</i> / <i>hn</i>	<i>M</i> / <i>n</i>	<i>SD</i> / <i>hn</i>
Ehrgeizig-Narzisstisch	<i>M</i> = 10,60	<i>SD</i> = 4,58	<i>M</i> = 9,11	<i>SD</i> = 2,81
Selbstkritisch-Selbstunsicher	<i>M</i> = 15,20	<i>SD</i> = 4,52	<i>M</i> = 15,52	<i>SD</i> = 3,67
Loyal-Abhängig	<i>M</i> = 8,87	<i>SD</i> = 5,01	<i>M</i> = 11,91	<i>SD</i> = 4,11
Hilfsbereit-Selbstlos	<i>M</i> = 13,60	<i>SD</i> = 4,94	<i>M</i> = 16,09	<i>SD</i> = 5,57
Sorgfältig-Zwanghaft	<i>M</i> = 16,53	<i>SD</i> = 6,71	<i>M</i> = 20,02	<i>SD</i> = 5,05
Kritisch-Negativistisch	<i>M</i> = 7,13	<i>SD</i> = 4,61	<i>M</i> = 8,34	<i>SD</i> = 3,77
Still-Depressiv	<i>M</i> = 15,73	<i>SD</i> = 2,22	<i>M</i> = 15,75	<i>SD</i> = 3,09
Positives Denken	<i>M</i> = 10,33	<i>SD</i> = 3,11	<i>M</i> = 9,45	<i>SD</i> = 2,57
Aktive Stressbewältigung	<i>M</i> = 11,47	<i>SD</i> = 2,13	<i>M</i> = 11,32	<i>SD</i> = 2,09
Soziale Unterstützung	<i>M</i> = 10,47	<i>SD</i> = 2,50	<i>M</i> = 11,23	<i>SD</i> = 2,66
Glaube				
- Höhere Werte im Leben	<i>M</i> = 2,27	<i>SD</i> = 0,88	<i>M</i> = 2,32	<i>SD</i> = 0,83
- Weitere 3 Items	<i>M</i> = 3,53	<i>SD</i> = 0,92	<i>M</i> = 3,95	<i>SD</i> = 1,93
Psychologische Behandlung in den letzten 3 Jahren	<i>n</i> = 6	<i>hn</i> = 40,0%	<i>n</i> = 26	<i>hn</i> = 59,1%
Gespräch mit einem Psychologen im Kopfschmerzszentrum	<i>n</i> = 8	<i>hn</i> = 53,3%	<i>n</i> = 41	<i>hn</i> = 93,2%
Nutzung mindestens eines nicht-medikamentösen Verfahrens	<i>n</i> = 13	<i>hn</i> = 86,7%	<i>n</i> = 37	<i>hn</i> = 84,1%
Häufigkeit der Nutzung				
-Täglich	<i>n</i> = 2	<i>hn</i> = 13,3%	<i>n</i> = 11	<i>hn</i> = 11,4%
-Mehrere pro Woche	<i>n</i> = 7	<i>hn</i> = 46,7%	<i>n</i> = 21	<i>hn</i> = 47,7%
-Einmal pro Woche	<i>n</i> = 2	<i>hn</i> = 13,3%	<i>n</i> = 5	<i>hn</i> = 11,4%
-Seltener als einmal pro Woche	<i>n</i> = 2	<i>hn</i> = 13,3%	<i>n</i> = 0	<i>hn</i> = 0,0%
Entspannungsverfahren	<i>n</i> = 8	<i>hn</i> = 53,3%	<i>n</i> = 27	<i>hn</i> = 61,4%
Ausdauersport	<i>n</i> = 8	<i>hn</i> = 53,3%	<i>n</i> = 22	<i>hn</i> = 50,0%
Biofeedback	<i>n</i> = 0	<i>hn</i> = 0,0%	<i>n</i> = 2	<i>hn</i> = 4,6%
Andere Verfahren	<i>n</i> = 4	<i>hn</i> = 26,7%	<i>n</i> = 12	<i>hn</i> = 27,27%

50% Reduktion = Reduktion der Kopfschmerzstage um mindestens 50% nach der Therapie; *M* Mittelwert; *n* absolute Häufigkeit; *hn* relative Häufigkeit; *SD* Standardabweichung; / = oder

4.6 DATENAUFBEREITUNG

Die Anzahl der Kopfschmerztage vor und nach der Therapie (als vorher und nachher bezeichnet) wurde durch Addition der drei Monate vor V1, V2, V3 bzw. nach der Therapie N1, N2, N3 dividiert durch drei berechnet. Eine Reduktion der Kopfschmerztage um mindestens 50% wurde verneint, wenn die Anzahl der durchschnittlichen Kopfschmerztage nach der Therapie größer als 0,5-mal der Anzahl der durchschnittlichen Kopfschmerztage vor der Therapie war. Sonst wurde bejaht.

Die sieben Variablen des PSSI wurden dem Manual entsprechend umkodiert, Cronbachs Alpha wurde berechnet, um eine hinreichende interne Konsistenz ($\alpha > 0,70$) sicherzustellen. Da die Skala in der Umfrage von eins bis vier verlief, der PSSI aber von 0 bis 3 berechnet wird, wurden die Skalen entsprechend durch Subtraktion angepasst, um eine Vergleichbarkeit der PSSI-Werte mit den Normwerten zu gewährleisten.

Auch bei der Berechnung der Faktoren der Stress-Coping-Strategien wurden nach der Berechnung der internen Konsistenz mit Cronbachs Alpha die sechzehn Items, bei Vorliegen einer hinreichenden internen Konsistenz ($\alpha > 0,70$), zu vier Variablen mit je vier Items zusammengefasst.

Die durchschnittliche Anzahl der Kopfschmerztage mit Einnahme von Akutmedikation vor der Therapie (im Weiteren bezeichnet als „Anzahl der Kopfschmerztage mit Medikamenteneinnahme vorher“) wurde durch Addition der Werte der drei Monate vor der Therapie dividiert durch drei berechnet.

Die Variablen Psychologische Behandlung in den letzten 3 Jahren und Gespräch mit einem Psychologen im Kopfschmerzzentrum wurden umkodiert, sodass das Stattfinden einer Behandlung/eines Gesprächs mit 1 kodiert wurde, das nicht Stattfinden mit 0.

4.7 DISKRIMINANZANALYSE ZUR PRÄDIKTION DES THERAPIEERFOLGS

Prädiziert werden soll, ob die Teilnehmenden eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage nach der Therapie erreichen. Alle erhobenen Variablen können aus Tabelle 3 und 4 entnommen werden. Kategoriale Variablen, in die in einer Subgruppe weniger als drei Teilnehmende fallen, wurden ausgeschlossen. Dies betrifft das Geschlecht, den CGRP-Antikörper, Biofeedback und die Häufigkeit der Nutzung nicht-

medikamentöser Verfahren. Der Ausschluss dient der Vermeidung statistischer Verzerrungen bei kleiner Stichprobengröße. Die Angabe „Biofeedback“ wird nicht ausgeschlossen, sondern mit dem Item „Andere Verfahren“ zusammengefasst.

Um Alias-Daten zu vermeiden können zusammengefasste Items, z. B. ein Item „Nutzung mindestens eines nicht-medikamentösen Verfahrens“ nicht inkludiert werden, da die darin enthaltene Information durch andere Items, in diesem Fall Entspannungsverfahren, Ausdauersport und Andere Verfahren, bereits ausgedrückt wird. Aus gleichem Grund kann die Information Aura/keine Aura bei episodischer Migräne nicht verwendet werden, da das Item Diagnose chronische Migräne/episodische Migräne beim Wert chronische Migräne impliziert, dass zu Aura/keine Aura kein Wert vorliegt – ein Fall von Alias-Daten, der in einer Diskriminanzanalyse statistisch nicht abbildbar ist.

Die Diskriminanzanalyse stellt die gleichen Voraussetzungen an die Variablen wie eine Multivariate Analyse der Varianz (MANOVA). Die Beobachtungen sollten statistisch unabhängig sein – hiervon wird auf Grund des Studiendesigns theoretisch ausgegangen. Das Kriterium, in diesem Fall das Erreichen der 50%igen Reduktion der Kopfschmerztage mit den Ausprägungen „Ja“ oder „Nein“ muss kategorial sein. Dies ist auf Grund der Konstruktion der Variablen gegeben. Für die unabhängigen (prädiktiven) Variablen gilt:

- Eine Intervallskalierung sollte vorliegen.
- Um bei kleinen Stichproben einen Overfit an die Daten zu vermeiden, sollte auf Multikollinearität geprüft werden.
- Die Variablen (kollektiv) sollten multivariat-normalverteilt innerhalb der Gruppen sein.
- Die Kovarianzmatrizen sollten homogen sein.

Die meisten Daten (z. B. Anzahl der Kopfschmerztage vorher, PSSI-Werte) lagen intervallskaliert vor. Andere Daten wurden binarisiert und den Zahlen 0 („Nein“) und 1 („Ja“) zugeordnet. Kategoriale Variablen konnten in kategorialer Form nicht berücksichtigt werden.

Zur Prüfung der Multikollinearität wurde zuerst eine einfache lineare Regression gerechnet, gefolgt von der Berechnung des Variance Inflation Factors (*VIF*) mit dem Car-Package. Die einfache lineare Regression erfolgte mit den zehn imputierten Datensätzen,

welche dann gepoolt wurden. Für alle weiteren Berechnungen wurden die *VIF* für jeden der zehn Datensätze einzeln berechnet, da die Berechnungsverfahren für imputierte Datensatzblöcke technisch nicht geeignet sind bzw. eine solche Anwendung nicht implementiert ist. Bei einem $VIF > 10$ in einem der zehn Datensätze sollte geprüft werden, ob Variablen gelöscht oder zusammengefasst werden sollten.

Die folgenden Berechnungen wurden mit dem ersten imputierten Datensatz durchgeführt, da diese Berechnungen für mehrere imputierte Datensätze in R noch nicht implementiert sind. Die multivariate Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test für Multivariate Verteilung aus dem *Mvnormtest*-Package für jede Gruppe (50%-Reduktion Ja vs. 50%-Reduktion Nein) getestet. Die Annahme der Normalverteilung wird bei $p < 0,05$ verworfen.

Die Homogenität der Varianz-Kovarianz-Matrizen der beiden Gruppen wurde mit der Homogenitätsfunktion *Homogeneity* des R-Packages *DFA.CANCOR* getestet. Dabei werden unterschiedliche Homogenitätstest durchgeführt: Ein Box-M-Test, ein Bartlett-Test und ein Figner-Killeen-Test. Dabei wird der Bartlett-Test herangezogen bei normalverteilten Daten, der Figner-Killeen-Test für nicht-normalverteilte Daten. Der Box-M-Test ist bei der vorliegenden Stichprobengröße von 59 wenig geeignet, da er bei kleinen Stichproben fehleranfällig ist.

Zur weiteren Analyse der problematischen Variablen können die Varianz-Kovarianz-Matrizen aus der Homogenitätsfunktion *Homogeneity* betrachtet werden. Außerdem wurden mit dem R-Package *Hmisc* die Pearson-Korrelationen zwischen allen Prädiktoren und der Outcome-Variablen mit den Prädiktoren berechnet. Mitberechnet wurde, ob sich die Korrelationen signifikant von Null unterscheiden. Diese Berechnung wurde wieder mit allen 10 Datensätzen durchgeführt und einzeln berichtet, da sich die signifikanten Korrelationen je nach Datensatz unterscheiden.

Vor der Berechnung der Diskriminanzanalyse soll eine MANOVA (Multivariate Varianzanalyse) gerechnet werden, die testet, ob sich die beiden Gruppen signifikant multivariat unterscheiden. Sind die Voraussetzungen für eine MANOVA nicht gegeben, so wird eine robuste MANOVA berechnet mit der Munzel- und Brunner-Methode und der Funktion *mulrank()* von Wilcox (2012).

Die Diskriminanzanalyse erfolgte mit dem Package DiscriMiner und der robusten Diskriminanzanalyse LinDA. Hierbei findet der Minimum Covariance Determinant Estimator Anwendung, der robuster gegenüber Ausreißern, nicht-homogenen Kovarianz-Varianz-Matrizen, fehlender Normalverteilung und ungleicher Gruppengröße ist (Huber & Van Driessen, 2004). Da hier bereits mit der Inklusion binärer Variablen eine Verletzung der Grundannahmen einer klassischen (Fischer) Diskriminanzanalyse vorliegt, soll durch Anwendung eines robusten Verfahrens eine potenzielle Überschätzung der Diskriminierungsfähigkeit des Verfahrens vermieden werden.

Die Diskriminanzanalyse wurde mit einer Kreuzvalidierung durchgeführt. Es wurde die Methode der 10-fold Cross-Validation angewendet. Dabei werden die Daten in zehn Zufallsgruppen geteilt, mit neun der Zufallsgruppen wird die Diskriminanzanalyse berechnet, die übrige Gruppe dient zur Überprüfung der Prädiktionsleistung. Das Verfahren wird wiederholt, sodass jede der zehn Gruppen einmal auch zur Überprüfung gedient hat. Daraus wird eine durchschnittliche Fehlerrate bei der Eingruppierung berechnet. Diese durchschnittliche Fehlerrate schwankt auf Grund der Zufallsziehungen der zehn unterschiedlichen Gruppen. Um zu bestimmen, in welchem Intervall sich die Fehlerrate bewegt, wurde diese Kreuzvalidierung 1000-fach durchgeführt und Mittelwert, Spannweite und Konfidenzintervall aus den Ergebnissen gebildet.

4.8 AUC-/ROC-ANALYSE

Die durch die Diskriminanzanalyse berechnete Vorhersage, ob Teilnehmende die 50%ige Reduktion erreichen oder nicht und die gemessenen Werte der Erreichung der 50%igen Reduktion wurden in einer Vierfeldertafel unter Angabe der Sensitivität und Spezifität dargestellt. Mittels 2000 Bootstrap-Ziehungen wurden für Sensitivität und Spezifität das 95%-Konfidenzintervall bestimmt.

Aus den gleichen Werten wurde eine Receiver-Operating-Characteristic-Curve (ROC-Kurve) mit dem R-Package pROC erstellt und das 95%-Konfidenzintervall der Kurve berechnet. Die Area under the Curve (AUC) und das entsprechende 95%-Konfidenzintervall wurden ebenfalls unter Anwendung der Bootstrap-Methode mit 2000 Ziehungen berechnet.

Die Analyse dient der Deskription der Prädiktionsleistung der vorhergehenden Diskriminanzanalyse. Die Angabe als Vierfeldertafel und AUC erlaubt den Vergleich mit anderen Klassifikationssystemen und die Einordnung der Prädiktionsleistung in einen Gesamtkontext.

5 ERGEBNISSE

5.1 DATENAUFBEREITUNG

Alle gemessenen Persönlichkeitsfacetten des PSSI, bis auf eine Ausnahme, zeigten interne Konsistenzen gemessen mit Cronbachs Alpha $\alpha > 0,70$. Bei der Facette Selbstkritisch-Selbstunsicher wurde $\alpha = 0,83$ [KI 0,77 – 0,89] gemessen, bei der Facette Loyal-Abhängig $\alpha = 0,78$ [KI 0,69 – 0,86], bei der Facette Sorgfältig-Zwanghaft $\alpha = 0,86$ [KI 0,80 – 0,91], bei der Facette Kritisch-Negativistisch $\alpha = 0,72$ [KI 0,61 – 0,82], bei der Facette Still-Depressiv $\alpha = 0,84$ [KI 0,78 – 0,90] und bei der Facette Hilfsbereit-Selbstlos wurde $\alpha = 0,85$ [KI 0,80 – 0,91] gemessen. Diese internen Konsistenzen unterschieden sich nicht signifikant von den internen Konsistenzen, wie sie im Manual des PSSI angegeben wurden.

Die Ausnahme bildete die Variable Ehrgeizig-Narzisstisch bei der ein Wert von $\alpha = 0,66$ [KI 0,54 – 0,79] gemessen wurde. Auffällig war das Item „Ich habe viele Träume und Ideale.“, welches negativ mit der Gesamtskala korreliert ist. Bei Ausschluss des Items ergab sich $\alpha = 0,69$ [KI 0,57 – 0,81], dieser Wert unterschied sich nicht signifikant vom vorhergehenden Wert bei Inklusion des Items. Da nicht ausgeschlossen wurde, dass Cronbachs Alpha hinreichend groß ist, wurden gemäß dem Manual des PSSI die Items der Facette Ehrgeizig-Narzisstisch aggregiert und in aggregierter Form weiterverwendet.

Bis auf den Faktor Halt im Glauben zeigten die Faktoren des Stress-Coping-Inventars eine interne Konsistenz gemessen mit Cronbachs Alpha größer 0,70. Beim Faktor Positives Denken wurde $\alpha = 0,79$ [KI 0,70 – 0,88] gemessen, bei Aktive Stressbewältigung $\alpha = 0,73$ [KI 0,61 – 0,84] und bei Soziale Unterstützung wurde $\alpha = 0,78$ [KI 0,69 – 0,87] gemessen. Diese Werte der internen Konsistenz sind mit den Angaben im Manual des Stress-Coping-Inventars vergleichbar.

Bei Halt im Glauben wurde $\alpha = 0,68$ [KI 0,53 – 0,83] gemessen. Dies ist auf das Item „Bei Stress und Druck erinnere ich mich daran, dass es höhere Werte im Leben gibt.“ zurückzuführen. Wird dieses Item ausgeschlossen, wird ein $\alpha = 0,91$ [KI 0,87 – 0,95] erreicht. Die interne Konsistenz für den Faktor Halt im Glauben wird im Manual mit $\alpha = 0,78$ angegeben, die Messwerte in dieser Studie unterschieden sich nicht signifikant von diesem Messwert. Da sich die interne Konsistenz ohne das Item „Bei Stress und Druck

erinnere ich mich daran, dass es höhere Werte im Leben gibt.“ (wird fortan als Variable „Höhere Werte im Leben“ bezeichnet) signifikant von der internen Konsistenz mit diesem Item unterscheidet, und da von einer inhaltlich-logischen Unterschiedlichkeit ausgegangen werden kann (die anderen drei Items enthalten Schlüsselwörter: Gebet, höhere Mächte und Glaube, die stark mit Religion assoziiert sind, welche das abweichende Item nicht enthält), wird eine getrennte Auswertung vorgenommen.

Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Häufigkeiten der erhobenen Variablen wurden bereits in Tabelle 3 und 4 beschrieben und sind dort zu entnehmen.

5.2 PRÜFUNG DER VORAUSSETZUNGEN ZUR DISKRIMINANZANALYSE UND ERGEBNIS DER MANOVA

Aus Tabelle 5 können die Ergebnisse der einfachen linearen Regression (gepoolt aus den zehn Datensätzen) und der Berechnung des *VIF* (Angabe der *VIF*-Werte des ersten imputierten Datensatzes) entnommen werden. Zu beachten ist, dass die lineare Regression zum Zweck der Berechnung des *VIF* durchgeführt wurde, weswegen eine Prüfung der Variablen auf Normalverteilung und Homoskedastizität nicht vorgenommen wurde. Die Ergebnisse der linearen Regression könnten folglich durch Verletzung der Grundannahmen einer linearen Regression verzerrt sein. Der *VIF* ist kein statistischer Hypothesentest, sondern eine Kenngröße, mit Hilfe derer das Ausmaß an Kollinearität beschrieben werden kann. Die Entscheidung, welches Maß an *VIF* tolerierbar ist, erfolgte dann logik- und theoriegeleitet und ist nicht an die Grundannahmen für die lineare Regression gebunden. Kein Koeffizient der linearen Regression war signifikant von Null verschieden. Den niedrigsten *p*-Wert mit $p = 0,073$ erreichte die Variable Diagnose. Keiner der in allen zehn imputierten Datensätzen gemessenen *VIF* ist > 10 . Die hier genannten *VIF*-Angaben beziehen sich, auch wenn alle Datensätze betrachtet wurden, auf den ersten imputierten Datensatz. Der höchste Wert für Multikollinearität in den Datensätzen wurde bei der Variablen Selbstkritisch-Selbstunsicher ($VIF = 4,13$) gemessen.

Tabelle 5: Ergebnisse der einfachen linearen Regression und VIF

	<i>B</i>	<i>SD</i>	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>VIF</i>
Intercept	0,49	0,98	0,51	23,21	0,618	-
Ehrgeizig-Narzisstisch	0,02	0,03	0,72	7,45	0,496	1,71
Selbstkritisch-Selbstunsicher	0,00	0,03	-0,01	22,82	0,996	4,13
Loyal-Abhängig	-0,03	0,02	-1,44	31,35	0,159	2,57
Hilfsbereit-Selbstlos	0,00	0,02	0,11	29,75	0,916	3,46
Sorgfältig-Zwanghaft	0,00	0,02	-0,08	28,98	0,933	3,01
Kritisch-Negativistisch	0,00	0,02	-0,07	29,34	0,944	3,11
Still-Depressiv	0,01	0,03	0,30	27,63	0,770	1,96
Positives Denken	0,01	0,03	0,31	30,02	0,759	3,09
Aktive Stressbewältigung	0,01	0,04	0,27	28,83	0,789	1,86
Soziale Unterstützung	-0,03	0,03	-0,92	27,44	0,365	2,42
Halt im Glauben (3 Items)	0,02	0,05	0,44	13,64	0,668	1,36
Höhere Werte im Leben	0,01	0,09	0,11	26,10	0,916	1,77
Psychologische Behandlung in den letzten 3 Jahren	-0,08	0,16	-0,49	29,61	0,625	2,42
Gespräch mit einem Psychologen im Kopfschmerzzentrum	-0,26	0,18	-1,42	31,71	0,164	1,77
Nutzung nicht-medikamentöses Verfahren - Andere	-0,03	0,14	-0,25	30,60	0,802	1,41
Nutzung Entspannungsverfahren	-0,07	0,17	-0,44	22,34	0,663	1,99
Nutzung Ausdauersport	0,01	0,13	0,07	31,20	0,942	1,56
Alter	0,00	0,01	0,21	17,11	0,839	1,81
Diagnose	-0,33	0,17	-1,88	23,98	0,073	2,55
MOH	0,14	0,24	0,57	22,64	0,577	3,22
Kopfschmerztage vorher	0,00	0,01	0,28	20,21	0,782	3,15
Kopfschmerztage mit Medikamenteneinnahme vorher	0,01	0,02	0,41	27,07	0,681	3,33

B Slope/Koeffizient; *SD* Standardabweichung des Koeffizienten; *F* Wert der Teststatistik; *df* Anzahl der Freiheitsgrade; *p* p-Wert; *VIF* Variance Inflation Factor

Der Shapiro-Wilk-Test (durchgeführt mit dem ersten Datensatz der imputierten Daten) zur Testung der Daten auf multivariate Normalverteilung innerhalb der beiden Gruppen 50%-Reduktion Ja/Nein ist für die Gruppe 50%-Reduktion Nein signifikant mit $W = 0,61$ und $p < 0,000$. Dies bedeutet, dass keine multivariate Normalverteilung vorlag. Für die Gruppe 50%-Reduktion Ja war die Berechnung nicht möglich, da lineare Abhängigkeiten der Variablen innerhalb dieser Gruppe zu groß sind (System ist singular). In beiden Gruppen ist folglich von einer Verletzung der Annahme der multivariaten Normalverteilung der Variablen auszugehen.

Da die Daten nicht multivariat normalverteilt sind, wurde aus der R-Funktion `homogeneity` der Fligner-Killeen-Test zur Überprüfung der Homogenität der Kovarianzmatrizen in den beiden Gruppen herangezogen. Dieser war beim ersten imputierten Datensatz signifikant mit einem Fligner-Killeen X^2 -Wert von $X^2 = 600,22$ und $df = 21$ Freiheitsgraden sowie einem p -Wert $p < 0,000$. Die Homogenität der Kovarianzmatrizen in beiden Gruppen konnte folglich nicht angenommen werden.

Aus Tabelle 6 können alle signifikanten Korrelationen der Variablen mit dem Kriterium 50%-Reduktion Ja/Nein entnommen werden. In der ersten Spalte ist die Nummer des imputierten Datensatzes (von 1 bis 10) vermerkt, je nach Datensatz waren unterschiedliche Korrelationen signifikant verschieden von Null. Es lagen keine hohen Korrelationen $r > 0,50$ vor. Die Korrelationen der Diagnose, der Facette Loyal-Abhängig des PSSI und der Variablen Gespräch mit einem Psychologen im Kopfschmerzzentrum mit 50%-Reduktion Ja/Nein waren in allen Datensätzen signifikant. In nicht allen Datensätzen waren die Korrelationen der Variablen MOH, Positives Denken und Kopfschmerztag mit Medikamenteneinnahme vorher mit dem Kriterium 50%-Reduktion Ja/Nein signifikant. Aus den Tabellen 7 und 8 können die Korrelationen der Variablen untereinander für den Datensatz 1 entnommen werden. Die Farbintensität gibt die Höhe der Korrelation wieder (hohe Korrelation $r > 0,5$; mittlere Korrelation $r > 0,3$; geringe Korrelation $r > 0,1$).

Tabelle 6: Signifikante Korrelationen der Variablen mit der Variablen 50%-Reduktion Ja/Nein

Daten-satz	Variable	Korrelation r	p-Wert p
5	Diagnose	-0,49	<0,000
2		-0,46	<0,000
6, 7		-0,43	0,001
9		-0,41	0,001
4		-0,40	0,002
8, 10		-0,38	0,003
1, 3		-0,30	0,020
4		Loyal-Abhängig	-0,36
2, 6, 7	-0,34		0,009
5	-0,30		0,021
1, 3, 8	-0,30		0,023
10	-0,28		0,033
9	-0,27		0,036
2	MOH	0,28	0,029
5		0,29	0,027
10		0,31	0,015
4	Positives Denken	0,29	0,025
6, 7		0,30	0,019
4	Sorgfältig-Zwanghaft	-0,33	0,012
6, 7		-0,30	0,022
1, 3		-0,27	0,038
9		-0,27	0,042
10		-0,26	0,044
1, 3, 8	Gespräch mit einem Psychologen im Kopfschmerzzentrum	-0,46	0,000
4		-0,41	0,000
6, 7		-0,39	0,003
2, 10		-0,36	0,005
5, 9		-0,46	0,001
3		Kopfschmerztage mit Medikamenteneinnahme vorher	0,29
10	0,30		0,022

Tabelle 7: Signifikante positive Korrelationen der Variablen

Variable 1	Variable 2	Korrelation r	p-Wert p
Anzahl der Kopfschmerztage mit Medikamenteneinnahme vorher	MOH	0,74	0,000
Anzahl der Kopfschmerztage vorher	Diagnose	0,61	0,000
Kritisch-Negativistisch	Selbstkritisch-Selbstunsicher	0,61	0,000
Sorgfältig-Zwanghaft	Loyal-Abhängig	0,60	0,000
Sorgfältig-Zwanghaft	Hilfsbereit-Selbstlos	0,55	0,000
Still-Depressiv	Kritisch-Negativistisch	0,54	0,000
Kritisch-Negativistisch	Loyal-Abhängig	0,53	0,000
Loyal-Abhängig	Selbstkritisch-Selbstunsicher	0,53	0,000
Hilfsbereit-Selbstlos	Loyal-Abhängig	0,49	0,000
Still-Depressiv	Selbstkritisch-Selbstunsicher	0,48	0,000
Psychologische Behandlung in den letzten 3 Jahren	Selbstkritisch-Selbstunsicher	0,47	0,000
Hilfsbereit-Selbstlos	Selbstkritisch-Selbstunsicher	0,45	0,000
Soziale Unterstützung	Positives Denken	0,45	0,000
Kritisch-Negativistisch	Sorgfältig-Zwanghaft	0,44	0,001
Still-Depressiv	Hilfsbereit-Selbstlos	0,44	0,001
Sorgfältig-Zwanghaft	Selbstkritisch-Selbstunsicher	0,44	0,001
Anzahl der Kopfschmerztage vorher	Psychologische Behandlung in den letzten 3 Jahren	0,43	0,001
Kritisch-Negativistisch	Ehrgeizig-Narzisstisch	0,43	0,001
Psychologische Behandlung in den letzten 3 Jahren	Kritisch-Negativistisch	0,43	0,001
Höhere Werte im Leben	Positives Denken	0,41	0,001
Anzahl der Kopfschmerztage mit Medikamenteneinnahme vorher	Anzahl der Kopfschmerztage vorher	0,40	0,002
Höhere Werte im Leben	Aktive Stressbewältigung	0,39	0,002
Still-Depressiv	Loyal-Abhängig	0,37	0,004
Loyal-Abhängig	Ehrgeizig-Narzisstisch	0,36	0,005
Höhere Werte im Leben	Soziale Unterstützung	0,35	0,007
Psychologische Behandlung in den letzten 3 Jahren	Sorgfältig-Zwanghaft	0,34	0,009
Still-Depressiv	Sorgfältig-Zwanghaft	0,33	0,010
Psychologische Behandlung in den letzten 3 Jahren	Still-Depressiv	0,32	0,012
Halt im Glauben	Hilfsbereit-Selbstlos	0,32	0,013
Psychologische Behandlung in den letzten 3 Jahren	Loyal-Abhängig	0,32	0,014
Kritisch-Negativistisch	Hilfsbereit-Selbstlos	0,32	0,015
Psychologische Behandlung in den letzten 3 Jahren	Ehrgeizig-Narzisstisch	0,31	0,017
Soziale Unterstützung	Aktive Stressbewältigung	0,30	0,019
Alter	Nutzung Entspannungsverfahren	0,30	0,019

Fortsetzung Tabelle 7: Signifikante positive Korrelationen der Variablen

Variable 1	Variable 2	Korrelation <i>r</i>	p-Wert <i>p</i>
Gespräch mit einem Psychologen im Kopfschmerzzentrum	Sorgfältig-Zwanghaft	0,30	0,021
Psychologische Behandlung in den letzten 3 Jahren	Hilfsbereit-Selbstlos	0,28	0,030
Diagnose	Kritisch-Negativistisch	0,28	0,030
Nutzung Ausdauersport	Positives Denken	0,26	0,046
Anzahl der Kopfschmerztage vorher	MOH	0,26	0,047
Still-Depressiv	Ehrgeizig-Narzisstisch	0,26	0,049

Tabelle 8: Signifikante negative Korrelationen der Variablen

Variable 1	Variable 2	Korrelation <i>r</i>	p-Wert <i>p</i>
Sorgfältig-Zwanghaft	50%-Reduktion Ja/Nein	-0,27	0,038
Loyal-Abhängig	50%-Reduktion Ja/Nein	-0,30	0,023
Soziale Unterstützung	Hilfsbereit-Selbstlos	-0,30	0,022
Diagnose	50%-Reduktion Ja/Nein	-0,30	0,020
Alter	Gespräch mit einem Psychologen im Kopfschmerzzentrum	-0,30	0,019
Psychologische Behandlung in den letzten 3 Jahren	Soziale Unterstützung	-0,32	0,015
Soziale Unterstützung	Still-Depressiv	-0,32	0,014
Positives Denken	Loyal-Abhängig	-0,35	0,007
Aktive Stressbewältigung	Hilfsbereit-Selbstlos	-0,36	0,006
Positives Denken	Sorgfältig-Zwanghaft	-0,37	0,004
Positives Denken	Kritisch-Negativistisch	-0,42	0,001
Soziale Unterstützung	Selbstkritisch-Selbstunsicher	-0,43	0,001
Psychologische Behandlung in den letzten 3 Jahren	Positives Denken	-0,44	0,001
Soziale Unterstützung	Kritisch-Negativistisch	-0,46	0,000
Gespräch mit einem Psychologen im Kopfschmerzzentrum	50%-Reduktion Ja/Nein	-0,46	0,000
Positives Denken	Selbstkritisch-Selbstunsicher	-0,57	0,000

Auf Grund der binären Daten, der fehlenden Normalverteilung und der heterogenen Varianz-Kovarianz-Matrix wurde eine robuste MANOVA nach der Munzel- und Brunner-Methode mit dem ersten Datensatz berechnet. Diese ist nicht signifikant mit einem Wert der Teststatistik $W = 0,39$ und einem p-Wert $p = 0,942$.

Auf Grund der geringen Stichprobengröße und der Anwendung eines robusten Verfahrens der Diskriminanzanalyse mit Kreuzvalidierung (um eine Überanpassung an die Daten zu vermeiden) wird trotz nicht signifikanten Ergebnisses mit der Diskriminanzanalyse weiterverfahren.

5.3 ERGEBNISSE DER DISKRIMINANZANALYSE

Die Diskriminanzanalyse mit dem robusten Verfahren linDA in R ergab zwei Linearkombinationen, aus denen für jeden Teilnehmenden zwei Scores errechnet werden konnten, der höhere Score teilt den Teilnehmenden in die Prädiktion 50%-Reduktion Ja/Nein ein und bildet den persönlichen Score des Teilnehmenden. Die Linearkombinationen können aus Tabelle 9 entnommen werden.

Der Studienteilnehmende in Zeile eins unserer Daten erhält auf der ersten Achse einen Score von 126,79 und auf der zweiten Achse einen Score von 130,76. Da das Ergebnis auf der zweiten Achse größer ist als das Ergebnis auf der ersten Achse, wird er in die Gruppe 50%-Reduktion Ja eingeordnet, das bedeutet, dass für ihn eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage vorausgesagt wird. Diese Aussage stimmt mit dem gemessenen Ergebnis überein: Der Teilnehmende hatte eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage erreicht.

Im vorliegenden Datensatz wurden 8,5% (5 Personen) der Teilnehmenden falsch zugeordnet, 91,5% (54 Personen) wurden richtig zugeordnet. Von den Teilnehmenden, die eine 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage erreichten, wurden 80,0% korrekt zugeordnet, von den Teilnehmenden, die keine 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage erreichten, wurden 95,5% der Teilnehmenden korrekt zugeordnet.

Zu beachten ist, dass diese Angaben durch eine Überanpassung an die vorliegenden Daten verzerrt sein könnten, weswegen die Fehlerrate aus der robusteren Kreuzvalidierung, welche 1000 mal durchgeführt wurde, berechnet wurde: Hier ergibt sich eine durchschnittliche Gesamtfehlerrate von 39,4% [KI 39,1% – 39,7%] bei einer

Spannweite von 23,7% – 55,9%. Eine Gesamtfehlerrate, die sich nicht signifikant von 50% unterscheidet, würde bedeuten, dass das Diskriminierungsverfahren nicht besser diskriminiert als der Zufall, eine Gesamtfehlerrate signifikant geringer 50% bedeutet, dass besser diskriminiert wird als durch Zufall, je kleiner die Gesamtfehlerrate, desto besser die Diskrimination.

Tabelle 9: Linearkombinationen der Diskriminanzanalyse

	50%-Reduktion Nein	50%-Reduktion Ja
Intercept	-141,75	-147,32
Ehrgeizig-Narzisstisch	1,33	1,97
Selbstkritisch-Selbstunsicher	4,51	4,71
Loyal-Abhängig	-1,48	-1,80
Hilfsbereit-Selbstlos	0,37	0,42
Sorgfältig-Zwanghaft	0,10	0,03
Kritisch-Negativistisch	0,12	0,07
Still-Depressiv	1,48	1,44
Positives Denken	4,58	4,75
Aktive Stressbewältigung	2,99	3,03
Soziale Unterstützung	2,90	2,66
Halt im Glauben (3 Items)	-1,97	-2,20
Höhere Werte im Leben	-6,71	-7,03
Psychologische Behandlung in den letzten 3 Jahren	-0,27	-1,61
Gespräch mit einem Psychologen im Kopfschmerzzentrum	23,52	20,80
Nutzung nicht-medikamentöses Verfahren - Andere	5,52	4,96
Nutzung Entspannungsverfahren	16,44	16,83
Nutzung Ausdauersport	1,27	0,91
Alter	0,78	0,86
Diagnose	-3,08	-6,80
MOH	-20,09	-18,73
Kopfschmerztag vorher	-0,12	-0,03
Kopfschmerztag mit Medikamenteneinnahme vorher	1,77	1,86

5.4 ERGEBNISSE DER AUC-/ROC-ANALYSE

Tabelle 10: Vierfeldertafel zur AUC-/ROC-Analyse

Gemessene Werte	Vorhergesagte Werte		
	50%-Reduktion Nein	50%-Reduktion Ja	
50%-Reduktion Nein	$n = 42$	$n = 2$	$n = 44$
50%-Reduktion Ja	$n = 3$	$n = 12$	$n = 15$
	$n = 45$	$n = 14$	
Gemessene Werte	50%-Reduktion Nein	50%-Reduktion Ja	
50%-Reduktion Nein	$SPE = 95,5\%$	4,5%	100,0%
50%-Reduktion Ja	20,0%	$SEN = 80,0\%$	100,0%

n absolute Häufigkeit; SPE Spezifität; SEN Sensitivität

Für die AUC-/ROC-Analyse wird die Verteilung aus der Diskriminanzanalyse, die in Tabelle 10 dargestellt ist, zur weiteren Berechnung übernommen. Aus der Spezifität $SPE = 95,5\%$ [KI 88,6% - 100,0%] und der Sensitivität $SEN = 80,0\%$ [KI 60,0% - 100,0%] wurde die AUC berechnet, sie liegt bei $AUC = 0,88$ [KI 0,77 – 0,99]. Eine AUC nahe 0,5 gibt an, dass das Diskriminierungsverfahren kaum besser diskriminiert als der Zufall, eine AUC nahe eins gibt an, dass das Diskriminierungsverfahren eine nahezu perfekte Vorhersage trifft. Aus Spezifität und Sensitivität lässt sich basisratenabhängig eine Gesamtfehlerrate errechnen. Allerdings lassen sich aus der robust berechneten Gesamtfehlerrate, wie sie in 5.3 in der Diskriminanzanalyse berechnet wurde, keine robuste Sensitivität und Spezifität errechnen.

Um diese Werte für Sensitivität und Spezifität in Bezug zur Gesamtfehlerrate, wie sie die Kreuzvalidierung angibt, zu setzen, werden, wie in der vorliegenden Stichprobe, eine Basisrate von 25,4% und eine Teilnehmendenzahl von 59 angenommen, sowie eine Spezifität von 88,6% (unterste Grenze des 95%-Konfidenzintervalls) und eine Sensitivität von 60,0% (ebenfalls unterste Grenze des 95%-Konfidenzintervalls). Daraus ergibt sich eine obere 95%-Grenze der Gesamtfehlerrate von 18,6%.

6 DISKUSSION

Diese Studie untersuchte allgemeine und psychologische Merkmale (insbesondere Persönlichkeitsmerkmale und Stress-Coping-Strategien) im Hinblick auf ihre prädiktive Güte für die Vorhersage des Therapieerfolgs bei einer Behandlung mit CGRP-Antikörpern gegen Migräne. Geprüft wurde, ob die untersuchten Merkmale multivariat statistisch signifikant den Therapieerfolg prognostizieren und von klinischer Relevanz sind. Dabei wurde ein Modell zur Prognose entwickelt, auf seine Güte hin geprüft und in den Gesamtzusammenhang eingeordnet.

Auf Basis der nicht-signifikanten MANOVA und der Diskriminanzanalyse mit geringer prognostischer Leistung ist davon auszugehen, dass diese Variablen keine Varianz im Therapieerfolg aufklären. Dies ist in Übereinstimmung mit der Studie von Altamura et al. (2020) zum Einfluss von Persönlichkeitsmerkmalen bei der Behandlung mit Erenumab, bei der ebenfalls keine Zusammenhänge gefunden wurden. In der hier vorliegenden Studie, bei der im Gegensatz zur Studie von Altamura et al. (2020) auch multivariat getestet wurde, zeigte sich, dass auch bei multivariater Testung kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte. Bei genauerer Betrachtung einiger Korrelationen fielen sieben Variablen auf, die im Zusammenhang mit der 50%igen Reduktion der Kopfschmerztage stehen könnten, wobei auch hier statistisch der linearen Regression nach von keinem Zusammenhang auszugehen ist.

6.1 DISKUSSION ZUR STICHPROBE

25,4% der Teilnehmenden erreichten eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage. Dieser Wert bewegt sich im unteren Rahmen der in Tabelle 2 gesammelten Prozentsätze, wie sie in Phase III Studien zu CGRP-Antikörpern gemessen wurden. Vergleichbar mit den eingangs erwähnten Studien sind die Zahl der Kopfschmerztage vor der Therapie (16,29 Tage) und die Zahl der Kopfschmerztage nach der Therapie (11,74), sowie die Differenz dieser beiden Werte (4,55 Tage).

In Frage gestellt werden kann die Repräsentativität der hier untersuchten Stichprobe. In Kapitel 4.3 ist der Ablauf der Ausschlüsse nachzuvollziehen, z. B. wurden Patienten, bei denen keine ausreichende Dokumentation durch Kopfschmerzkalender vorlag, ausgeschlossen. Außerdem konnten Patienten ohne Online-Zugang nicht an der Studie

teilnehmen. Schlussendlich nahmen 42,1% der für die Studie kontaktierten Patienten teil. Auf Grund der Stichprobengröße konnten Variablen wie z. B. Geschlecht oder Häufigkeit der Nutzung nicht-medikamentöser Verfahren nicht eingeschlossen werden. Eine umfangreichere Stichprobengröße hätte erlaubt, mehr Variablen einzuschließen und zur Prädiktion heranzuziehen. Ein bedeutender Unterschied zu Stichproben in anderen Studienpopulationen ist, dass die Teilnehmenden dieser Studie in den Monaten vor der CGRP-Antikörpertherapie andere präventive Migränetherapien erhalten hatten, dies ist typisch für eine Population aus der Regelversorgung.

6.2 DISKUSSION ZUR DATENAUFBEREITUNG

Bei der Datenaufbereitung und -zusammenfassung verursachte das Item „Ich habe viele Träume und Ideale“ bei der Facette Ehrgeizig-Narzisstisch Heterogenität innerhalb der Facette. Da sich die internen Konsistenzen, gemessen mit Cronbachs Alpha, nicht signifikant unterschieden, wurden die zehn Variablen zusammengefasst betrachtet. Abweichend von den anderen neun Items stellt dieses Item keinen Bezug zu Leistung und sozialer Anerkennung her, wodurch die abweichende Heterogenität begründet sein könnte. In der Eichstichprobe korrelierte das Item zu $r = 0,40$ mit der Gesamtskala Ehrgeizig-Narzisstisch, die Abweichung scheint spezifisch für diese Stichprobe zu sein (Kuhl & Kazén, 2009).

Beim Stress-Coping-Inventar verursachte das Item „Bei Stress und Druck erinnere ich mich daran, dass es höhere Werte im Leben gibt.“ signifikante Heterogenität. Auf Grund der signifikant höheren internen Konsistenz ohne das betreffende Item und mit inhaltlich-theoretischer Fundierung wurde das Item gesondert ausgewertet. Dies weicht ab von der internen Konsistenz, die Satow (2012) berichtet. Die Abweichung (im Vergleich zu der Normierungsstichprobe) könnte verursacht sein durch eine geringe Religiosität der Teilnehmenden, die sich nur wenig mit den drei religionsgebundenen Items identifizieren, jedoch dem Item, das auf neutralere Weise einen Bezug zu Spiritualität herstellt, zustimmen. Bei geringerer Religiosität der Studienteilnehmenden könnte die Erhebung von Spiritualität als Stress-Coping-Strategie mit neutral formulierten Items zu Spiritualität und Glauben sinnvoll sein.

6.3 DISKUSSION DER MANOVA, DER DISKRIMINANZANALYSE UND DER AUC/ROC-ANALYSE

Hinsichtlich der Grundannahmen der MANOVA bzw. der Diskriminanzanalyse kann von einer hinreichend geringen Multikollinearität ausgegangen werden, da nur geringe *VIF* gemessen wurden. Die Variablen sind nach Shapiro-Wilk-Test nicht multivariat normalverteilt und auch die Varianz-Kovarianzmatrizen sind nach Fligner-Killeen-Test inhomogen. Da die Voraussetzungen zur Durchführung einer MANOVA bzw. einer Diskriminanzanalyse nicht erfüllt waren, wurde eine robuste MANOVA nach der Munzel- und Brunner-Methode verwendet. Ein signifikanter multivariater Zusammenhang mit dem Kriterium 50%-Reduktion Ja/Nein konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Diskriminanzanalyse ergab zwei Linearkombinationen anhand derer prädiziert werden kann, ob ein Patient eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage erreicht. Im zur Berechnung herangezogenen Datensatz wurden eine Sensitivität von 80,0% und eine Spezifität von 91,5% bei einer Fehlerrate von 8,5% erreicht. Da die Berechnung dieser Kennwerte anhand des zur Berechnung der Linearkombination herangezogenen Datensatzes zu einer Überanpassung an die Daten führen kann, wurde auch die durchschnittliche Fehlerrate bei einer Kreuzvalidierung berechnet: 39,4% der Teilnehmenden werden demnach mit diesem Algorithmus falsch eingeordnet.

Nach AUC/ROC-Analyse liegt die Spezifität bei $SPE = 95,5\%$ [KI 88,6% - 100,0%] und die Sensitivität bei $SEN = 80,0\%$ [KI 60,0% - 100,0%], sowie die AUC bei $AUC = 0,88$ [KI 0,77 – 0,99]. Die obere Grenze der Gesamtfehlerrate liegt nach Sensitivität und Spezifität rechnerisch bei 18,6%. Dieser Wert ist nur etwa halb so groß wie die in der Kreuzvalidierung angegebene Gesamtfehlerrate. Hier ergibt sich eine Diskrepanz der Werte in der Aussage über die Diskriminierungsfähigkeit des postulierten Algorithmus. Da die Gesamtfehlerrate, bestimmt mit einer Kreuzvalidierung, eine Überanpassung an den jeweiligen Datensatz vermeidet und gleichzeitig die Stichprobengröße berücksichtigt, während bei der AUC lediglich ein Konfidenzintervall, basierend auf der Stichprobengröße der Daten, berechnet wird, ist der Gesamtfehlerrate als reliableres Maß größeres Gewicht zu geben. Aus der Gesamtfehlerrate kann allerdings keine Spezifität und Sensitivität abgeleitet werden, da sie abhängig von der Basisrate ist.

Ausgehend von einer Gesamtfehlerrate von ca. 40% und einer Trefferquote von 60% kann angenommen werden, dass der Algorithmus der Diskriminanzanalyse besser als der Zufall (Gesamtfehlerrate bei einer Zufallsauswahl wäre 50%) vorhersagen könnte, ob ein Patient eine 50%ige Reduktion der Kopfschmerztag erreicht. Gegen eine prädiktive Validität spricht die nicht-signifikante MANOVA. Die Korrelationsmatrix gibt Hinweise darauf, welche Variablen zu der gemessenen, geringen bis nicht vorhandenen Diskrimination beitragen konnten: Dazu gehören die Diagnose (chronische Migräne wirkt sich negativ auf den Therapieerfolg aus), das Einnahmeverhalten von Akutmedikation (MOH und die Anzahl der Kopfschmerztag mit Medikamenteneinnahme vor der Therapie wirken sich positiv aus), die Stress-Coping-Strategie Positives Denken (hohe Werte wirken sich positiv aus) sowie die Persönlichkeitsfacetten Loyal-Abhängig und Sorgfältig-Zwanghaft (hohe Werte wirken sich negativ aus). Ein Gespräch mit einem Psychologen im Kopfschmerzzentrum steht in negativem Zusammenhang zur 50%igen Reduktion der Kopfschmerztag.

6.4 DISKUSSION POTENZIELL PRÄDIKTIVER VARIABLEN

Aus der Korrelationsmatrix können Hypothesen abgeleitet werden, welche Variablen prädiktiv für den Therapieerfolg sein könnten und die Vorhersagekraft der Diskriminanzanalyse begründen. Je nach imputiertem Datensatz wurden unterschiedliche Korrelationen signifikant. Zu beachten ist hier, dass in der linearen Regression mit den gepoolten Daten keine Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen signifikant waren. Dass einige Korrelationen in den einzelnen Datensätzen signifikant werden, ist bedingt durch unterschiedliche Rechenverfahren (Korrelation statt Mittelwertsunterschiede in der linearen Regression) und steht auch in Zusammenhang mit der fehlenden Zusammenfassung der Daten unter Beachtung der Varianz (mit der pool() Funktion in R). Aus statistischer Perspektive ist auf Grund der nicht signifikanten linearen Regression nicht von Mittelwertsunterschieden auszugehen. Die Korrelationen können lediglich zur Exploration, nicht zur Prüfung herangezogen werden.

Diese Studie ist eine retrospektive Studie. Die Teilnehmenden haben zum Zeitpunkt der Studie eine CGRP-Antikörpertherapie bereits seit mindestens drei Monaten erhalten, die weiteren Daten der Online-Erhebung wurden retrospektiv (teilweise mehrere Jahre bis Monate nach Beginn der Therapie) erhoben. Für eine tatsächliche Aussage über die

Prädiktionsleistung einer Diskriminanzanalyse mit den hier verwendeten Variablen wäre ein prospektives Studiendesign notwendig.

Welche Auswirkung die Wahl des Studiendesigns auf das Ergebnis hat, hängt von den verwendeten Variablen ab. Einige Variablen (Anzahl der Kopfschmerztag vor der Therapie, Anzahl der Kopfschmerztag mit Medikamenteneinnahme vor der Therapie und MOH) sind vor der Therapie mit CGRP-Antikörpern erhoben worden, dies bedeutet, dass ein umgekehrter Wirkzusammenhang (der Non-Response beeinflusst die erhobenen Variablen) ausgeschlossen ist.

Die im Online-Fragebogen erhobenen Variablen müssen differenzierter betrachtet werden. Bei Variablen, bei denen eine hohe Stabilität über die Zeit angenommen werden kann, kann inhaltlich-theoretisch davon ausgegangen werden, dass diese Variablen auch in einem prospektiven Studiendesign prädiktiv wären.

6.4.1 Allgemeine Faktoren

Die Items auf Seite 3 des Online-Fragebogens „Waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre in psychologischer oder psychiatrischer Behandlung?“ sowie „Hatten Sie im Rahmen Ihrer Behandlung im Mitteldeutschen Kopfschmerzzentrum ein Gespräch mit einer/einem Psychologen/in?“ stellen in ihrer Formulierung keinen zeitlichen Bezug zur ersten CGRP-Antikörpertherapie her. Die psychologische/psychiatrische Behandlung und das Gespräch mit einem Psychologen hätten nach den ersten drei Monaten der Therapie (und nach der Evaluation, ob die Therapie erfolgreich war oder nicht) stattfinden können. Aus Tabelle 6 sind mittelhohe Korrelationen des Items Gespräch mit einem Psychologen im Kopfschmerzzentrum mit der zu prädizierenden Variablen 50%-Reduktion Ja/Nein zu entnehmen. Dieser Zusammenhang könnte auch daraus entstanden sein, dass für Patienten, die keine therapeutisch signifikante Reduktion der Kopfschmerztag durch die Therapie erreichten, weitere, alternative Behandlungsmöglichkeiten, z. B. ein Gespräch mit einem Psychologen, gesucht wurden. Es ist sehr fraglich, ob diese Variable prädiktiv ist, oder lediglich einen Zusammenhang darstellt, der erst nach der Evaluation des Therapieerfolgs entsteht. Man beachte, dass der Zusammenhang mit nur sehr geringer Wahrscheinlichkeit stark sein kann, da bei einer Stichprobengröße von 59 (Gruppengrößen 15 und 44) diese Variable keinen signifikanten Zusammenhang bei der linearen Regression zeigte.

Aus der Patientenakte wurden die Eigenschaften Alter und Geschlecht, die Diagnose und der CGRP-Antikörper entnommen, diese Daten wurden zeitlich vor der Therapie erhoben. In die Analyse flossen aus diesen Daten das Alter und die Diagnose ein. In dieser Studie gibt es keinerlei Hinweis darauf, dass das Alter einen prädiktiven Wert für die 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage hat (der Koeffizient der linearen Regression war nicht signifikant, es lagen keine signifikanten Korrelationen vor). Dies ist in Übereinstimmung mit der Studie von Stauffer et al. (2020) und steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Eross et al. (2005).

Bei der Variablen Diagnose wurden in allen imputierten Datensätzen signifikante mittelhohe Korrelationen festgestellt, der Koeffizient der linearen Regression war nicht signifikant mit $p = 0,073$. Die Diagnose chronische Migräne (im Gegensatz zur episodischen Migräne) könnte zur Diskriminationsfähigkeit des in der Diskriminanzanalyse genutzten Algorithmus beigetragen haben.

Silberstein et al. (2019), Takeshima et al. (2021) und Lucetti et al. (1998) fanden bei der Behandlung der Migräne mit unterschiedlichen medikamentösen präventiven Therapien keinen Unterschied im Therapieerfolg gemessen an der Reduktion der Migränetage oder der 50%igen Reduktion der Migränetage zwischen Studienteilnehmenden mit episodischer oder chronischer Migräne (Variable Diagnose). In der hier vorliegenden Studie ging die Diagnose chronische Migräne im Gegensatz zur Diagnose episodische Migräne mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer 50%igen Reduktion der Kopfschmerztage einher (signifikante mittelhohe Korrelation). Dies stünde im Gegensatz zu den beschriebenen Forschungsergebnissen, wenn auch die Diskriminierungsfähigkeit der Variablen Diagnose, wenn überhaupt vorhanden, gering ist (Der Koeffizient der linearen Regression war nicht signifikant unterschiedlich von Null). Ursache könnte eine unterschiedliche Definition der Diagnose sein: In der vorliegenden Studie war die Diagnose die ärztlich festgestellte Diagnose über einen längeren Zeitraum. In den Studien von Silberstein et al. (2019), Takeshima et al. (2021) und Lucetti et al. (1998) wurden chronische und episodische Migräne anhand der Anzahl der Kopfschmerztage in den drei Monaten vor der Therapie operationalisiert. Es könnte sein, dass das Erheben der Diagnose über einen Zeitraum länger als drei Monate einen prädiktiven Mehrwert gegenüber der nur dreimonatigen Betrachtung hat. Hier würden

längerfristige Studien, insbesondere mit Patienten der Regelversorgung, zur Klärung beitragen.

Die Anzahl der Kopfschmerztage vor der Therapie zeigt, kongruent zu den Forschungsergebnissen von Silberstein et al. (2019), Takeshima et al. (2021) und Lucetti et al. (1998), aber gegensätzlich zu der Forschung von Lampl et al. (2009), in der vorliegenden Studie keinen Zusammenhang mit dem Therapieerfolg.

Die Variablen Anzahl der Kopfschmerztage mit Medikamenteneinnahme vorher und MOH stehen in engem Zusammenhang: Im ersten Datensatz beträgt die Korrelation $r = 0,74$. In einigen imputierten Datensätzen waren diese beiden Variablen signifikant gering bis mittelhoch korreliert mit dem Kriterium 50%-Reduktion Ja/Nein. Die Anzahl der Kopfschmerztage mit Medikamenteneinnahme bzw. sogar der pathologische Übergebrauch von Akut-Medikation (MOH) könnten zur Diskriminationsfähigkeit des in der Diskriminanzanalyse genutzten Algorithmus beitragen und in Zusammenhang mit einer häufigeren mindestens 50%igen Reduktion der Kopfschmerztage stehen. Zu beachten ist auch hier, dass die Koeffizienten der linearen Regression nicht signifikant verschieden von Null waren. Diskutiert werden sollte die Abgrenzbarkeit von MOH und Anzahl der Kopfschmerztage mit Medikamenteneinnahme vor der Therapie: MOH und die Anzahl der Kopfschmerztage vorher korrelierten im ersten imputierten Datensatz zu $r = 0,26$. Die Anzahl der Kopfschmerztage mit Medikamenteneinnahme vorher und die Anzahl der Kopfschmerztage vorher korrelierten zu $r = 0,40$. Dies weist zwar auf einen Zusammenhang hin, die geringe bis mittelhohe Korrelation ließe jedoch einen von der Anzahl der Kopfschmerztage unabhängigen Informationswert vermuten.

In der Studie von Lucetti et al. (1998) war Medikamentenübergebrauch assoziiert mit einem geringeren Therapieerfolg bei der Behandlung mit Flunarizin. Weitere Studien hierzu lagen nicht vor. In der vorliegenden Studie korrelierten die Variablen MOH und Kopfschmerztage mit Medikamenteneinnahme vor der Therapie mit einer 50%igen Reduktion der Kopfschmerztage gering bis mittelhoch positiv, bei einem nicht-signifikant von Null verschiedenen Koeffizienten in der linearen Regression. Zu klären wäre, ob Medikamentenübergebrauch positiv prädiktiv für den Therapieerfolg sein könnte. Denkbar wäre ein geringer Effekt, z. B. verursacht durch den Placeboeffekt durch Lernerfahrungen, wie ihn Kessner et al. (2013) und Reicherts et al. (2016) in ihren

Studien beschreiben: Die Einnahme von Akutmedikation beruht auf der Lernerfahrung, dass diese Medikation wirkt. Patienten, die diese Erfolgserfahrung nicht hatten, etwa weil die Akutmedikation bei ihnen weniger wirksam war, sind weniger incentiviert, eine Akutmedikation einzunehmen. Patienten, die Akutmedikationen häufig einnehmen und dabei positive Erfahrungen haben, übertragen ihre Lernerfahrungen eventuell auf die präventive Medikation, was eine bessere Wirksamkeit der CGRP-Antikörpertherapie in dieser Subgruppe erklären könnte.

Auch die Erfolgserwartung, nach Linde et al. (2007), Turner et al. (1994) und Kern et al. (2020), könnte hier wirken: Wer häufig und positiv konnotiert Akutmedikation einnimmt, der erwartet auch von der präventiven Medikation einen positiven Effekt.

6.4.2 Persönlichkeits-Stil- und Störungs-Inventar

In der Persönlichkeitsforschung wird davon ausgegangen, dass Menschen überdauernde individuelle Besonderheiten aufweisen. Es wird bei der Konstruktion der Persönlichkeitseigenschaften zur Erhebung einer Diagnose von einer Stabilität über einen längeren Zeitraum ausgegangen. Der PSSI wurde nach Manual lediglich in einem Zeitraum über sechs Wochen auf Stabilität (Test-Retest-Reliabilität) geprüft und es wurde eine Reliabilität $r = 0,76$ gemessen. Konvergente Validität in Bezug auf die Big-Five-Faktoren der Persönlichkeit konnte nachgewiesen werden. Die Big-Five-Faktoren zeigen eine hohe Stabilität über die Lebensspanne (Kuhl & Kazén, 2009).

Theoretisch wird für den PSSI von einer hinreichend hohen Stabilität ausgegangen, Forschungsergebnisse, die dies über längere Zeitspannen nachweisen, fehlen jedoch. Die zwei Facetten Loyal-Abhängig und Sorgfältig-Zwanghaft zeigten in einigen imputierten Datensätzen signifikante, mittelhohe Korrelationen (in der linearen Regression war der Koeffizient jedoch nicht signifikant). Diese Persönlichkeitsfacetten könnten für eine weitere Betrachtung der Prädiktion des Therapieerfolgs genutzt werden. Der theoretischen Fundierung nach würde man eine Stabilität der Variablen vermuten, sodass sie einen prädiktiven Wert aufweisen sollten. Dies müsste für eine fundierte Aussage in einer prospektiven Studie noch bestätigt werden.

Gonzalez-Martinez et al., (2020) fanden in ihrer Studie an 112 Patienten mit chronischer Migräne, die mit OnabotulinumtoxinA behandelt wurden, einen signifikanten Zusammenhang zwischen Non-Response und dependenter Persönlichkeit.

Auf diesem Befund aufbauend wurden in der vorliegenden Studie Persönlichkeitsfacetten mit dem PSSI erhoben. Auffällig wurden zwei Facetten durch signifikante geringe bis mittelhohe Korrelationen mit dem Kriterium 50%-Reduktion Ja/Nein in einigen imputierten Datensätzen, deren Koeffizienten in der linearen Regression jedoch nicht signifikant waren: Loyal-Abhängig und Sorgfältig-Zwanghaft. In der Studie von Gonzales-Martinez et al. (2020) wurde der Faktor dependente Persönlichkeit mit den beiden Items „I need to feel cared and protected by others.“ und „I have trouble making decisions by myself.“ erhoben. Inhaltlich finden sich diese Items am ehesten in der PSSI Facette Loyal-Abhängig wieder, z. B. bei den Items „Es tut mir gut, einen Menschen um mich zu haben, der mir sagt, wo es langgeht.“, „Ich lehne mich gern an eine starke Person an.“ oder „Ich brauche sehr viel Liebe und Angenommensein.“. Diese zwei Variablen könnten für weitere Studien als Prädiktoren herangezogen werden, um die Frage tiefergehend zu erörtern. Nach der vorliegenden Studie ist jedoch von keiner großen Diskriminationsfähigkeit durch Persönlichkeitsvariablen auszugehen.

Das Manual des PSSI enthält auch Normierungen für Patientenstichproben. Als nicht klinische Normwerte sind für die Facette Loyal-Abhängig bei Frauen 14,7 ($sd = 5,5$) und bei Männern 13,8 ($sd = 5,5$) angegeben. In der vorliegenden Studie erreichten Patienten, die eine 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage hatten, einen Wert von 8,87 ($sd = 5,01$) und Patienten, die keine 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage hatten, einen Wert von 11,91 ($sd = 4,11$). Höhere Werte auf dieser Facette sind mit Depression, Angst und Zwang assoziiert, wobei die Normwerte für die Stichproben dieser Patientengruppen für Männer über 15,5 und für Frauen über 18,2 liegen. Die Facette Loyal-Abhängig korreliert zu $r = 0,44$ mit der Persönlichkeitseigenschaft Neurotizismus des NEO-FFI (NEO-Fünf-Faktoren-Inventar nach Costa und McCrae). Dies könnte darauf hindeuten, dass Neurotizismus, nicht nur wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben, prädisponierenden Charakter hat, sondern auch Auswirkungen auf den Therapieerfolg haben könnte. Einschränkend ist zu beachten, dass die Facetten Selbstkritisch-Selbstunsicher und Still-Depressiv, die zu $r = 0,67$ und $r = 0,73$ mit der Persönlichkeitseigenschaft Neurotizismus korrelieren, keine signifikanten Korrelationen mit dem Therapieerfolg zeigten (Kuhl & Kazén, 2009).

In der Normstichprobe erreichen bei der Facette Sorgfältig-Zwanghaft Frauen im Durchschnitt Werte von 15,1 mit $sd = 5,5$ (Männer 15,7 mit $sd = 5,8$). In der hier vorliegenden Stichprobe erreichten Patienten mit einer 50%igen Reduktion der

Kopfschmerztag einen Wert von 16,53 ($sd = 6,71$) und Patienten ohne eine 50%ige Reduktion der Kopfschmerztag einen Wert von 20,02 ($sd = 5,05$). Die Facette Sorgfältig-Zwanghaft ist in Patientenstichproben mit psychischen Diagnosen signifikant assoziiert mit Depression, Somatisierung und Zwangsstörungen. Gemessen wurden in diesen Patientenstichproben Durchschnittswerte zwischen 17,3 und 20,0 (Kuhl & Kazén, 2009). Curone et al. (2014) gingen in ihrer Studie davon aus, dass Patienten mit chronischer Migräne und MOH mit höherer Wahrscheinlichkeit eine komorbide Zwangsstörung aufweisen. Aufbauend auf den Studienergebnissen der vorliegenden Studie könnte geklärt werden, ob Patienten mit Migräne (auch mit episodischer Migräne und ohne MOH) häufiger sorgfältig-zwanghafte Persönlichkeitsausprägungen haben als Patienten mit anderen Krankheiten oder gesunden Kontrollen, und ob diese Persönlichkeitsausprägung Auswirkung auf den Therapieerfolg hat.

6.4.3 Stress-Coping-Strategien

Das Stress-Coping-Inventar misst unterschiedliche Strategien im Umgang mit Stress. Im Gegensatz zu den vorhandenen Stressoren und der akuten Belastung geht das Konstrukt von einer überdauernden Eigenschaft aus, die die Auswirkungen von Stressoren und Belastungen moderiert, den Stress-Coping-Strategien. Die Stabilität dieses Fragebogens wurde nicht mit einem Test-Retest-Verfahren überprüft, lediglich Kennwerte zur internen Konsistenz sind angegeben. Eine gewisse Stabilität wird theoretisch angenommen, der wissenschaftliche Nachweis hierzu fehlt. Die Strategie Positives Denken korrelierte in der vorliegenden Studie in einigen imputierten Datensätzen mittelhoch mit der 50%igen Reduktion der Migränekopfschmerztag (der Koeffizient der linearen Regression war jedoch nicht signifikant verschieden von Null). Positives Denken bezieht sich auf die Items „Ich sage mir, dass Stress und Druck auch ihre guten Seiten haben.“, „Ich sehe Stress und Druck als positive Herausforderung an.“, „Bei Stress und Druck konzentriere ich mich einfach auf das Positive.“ und „Auch wenn ich sehr unter Druck stehe, verliere ich meinen Humor nicht.“ (Satow, 2012).

Wie bereits für viele vorhergehende Variablen erwähnt, ist eine wissenschaftlich fundierte Antwort über die prädiktive Validität dieser Variablen nur in einer prospektiven Studie zu beantworten.

Im Kontext der medikamentösen Migränetherapie unerforscht sind Stress-Coping-Strategien. In der hier vorliegenden Studie zeigte sich in einigen imputierten Datensätzen eine geringe bis mittelhohe Korrelation der Strategie Positives Denken mit dem Therapieerfolg, bei nicht-signifikantem Koeffizient in der linearen Regression. Stress-Coping-Strategien moderieren den Effekt von Stress auf das Wohlbefinden – so korreliert die Strategie Positives Denken negativ mit Stresssymptomen trotz des Vorhandenseins von Stressoren (Satow, 2012). Hier bleibt zu untersuchen, ob ein Effekt besteht und welche Stärke dieser Effekt hat, sowie zu erörtern, welcher Mechanismus einer Wirkung von Stress-Coping-Strategien auf den Therapieerfolg zugrunde liegen könnte. Denkbar wäre eine moderierende Wirkung, bei der Stress-Coping das Auslösen von Migräne durch Stress verhindert, wie von Lipton et al. (2014) beschrieben.

7 FAZIT

Studien, die Zusammenhänge von allgemeinen Faktoren und insbesondere psychologischen Faktoren mit dem Therapieerfolg bei migräneprophylaktischer Medikation untersuchen, sind rar. Zur Therapie mit CGRP-Antikörpern lag nur eine Studie vor, die Zusammenhänge psychologischer Faktoren mit dem Therapieerfolg untersucht. Dieses Ziel verfolgte auch die vorliegende Studie: Explorativ wurden allgemeine und insbesondere psychologische Faktoren untersucht, die in Zusammenhang mit dem Therapieerfolg bei der Migräneprophylaxe stehen könnten.

Auf Grund der geringen Stichprobengröße wurden multivariate Verfahren angewendet: Die MANOVA und die Diskriminanzanalyse. So konnte geprüft werden, ob die Variablen in ihrer Gesamtheit prädiktiv für den Therapieerfolg sein könnten. Ferner erlaubte die Diskriminanzanalyse das Aufstellen eines Modells/eines Algorithmus, der vorhersagt, ob eine Therapie zu einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerztage um mindestens 50% gegenüber der Anzahl der Kopfschmerztage vor der Therapie führt.

Die Stichprobengröße erlaubte nicht die Inklusion aller erhobenen Variablen. Mit allen inkludierten Variablen wurden eine lineare Regression und darauf aufbauend der *VIF* berechnet. Keine der Koeffizienten der Variablen der Regression waren signifikant von Null verschieden, dies bedeutet, dass sich die Mittelwerte zwischen den Gruppen regressions-analytisch betrachtet, nicht signifikant unterscheiden. Zu beachten ist, dass die Regression lediglich zur Berechnung des *VIF* herangezogen wurde und keine Prüfungen auf Normalverteilung und Varianzhomogenität vorgenommen wurden.

Eine robuste MANOVA nach der Munzel- und Brunner-Methode war nicht signifikant. Das bedeutet, dass kein multivariater Zusammenhang der Variablen mit der zu prädizierenden Variablen mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage angenommen werden kann. Die darauffolgende Diskriminanzanalyse ergab zwei Linearkombinationen, anhand derer mit einer Gesamtfehlerrate von 39,4% (berechnet durch Kreuzvalidierung) vorhergesagt werden kann, ob ein Teilnehmender eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage erfährt oder nicht. Dies ist eine geringe Diskriminationsleistung.

Unter Hinzunahme der Korrelationen der Variablen mit der zu prädizierenden Variable wurde erforscht, welche Variablen von Relevanz für diese Prognose sein

könnten. Geringe bis mittelhohe Korrelationen der Variablen Diagnose, Loyal-Abhängig, Sorgfältig-Zwanghaft (zwei Variablen des PSSI), MOH, Positives Denken (eine Stress-Coping-Strategie), der Anzahl der Kopfschmerztage mit Medikamenteneinnahme vor der Therapie und der Variablen Gespräch mit einem Psychologen im Kopfschmerzzentrum mit dem Kriterium mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage wurden gemessen.

Die retrospektive Erfassung vieler Variablen in dieser Studie schränkt Aussagen über die Prädiktionsleistung der Variablen stark ein. Insbesondere die Variable Gespräch mit einem Psychologen im Kopfschmerzzentrum ist in diesem Zusammenhang kritisch zu sehen. Die Korrelationen der Variablen Diagnose, MOH und Anzahl der Kopfschmerztage mit Medikamenteneinnahme vor der Therapie mit dem Kriterium (in der vorliegenden Studie waren die Variablen positiv mit dem Kriterium assoziiert) stehen im Widerspruch zu einigen vorherigen Forschungsergebnissen klinischer Studien.

Wenig erforscht ist die Auswirkung von Persönlichkeitsfaktoren auf den Therapieerfolg, bei nachfolgenden Studien könnten die zwei Variablen Loyal-Abhängig und Sorgfältig-Zwanghaft zur genaueren Betrachtung herangezogen werden. Kongruent zur Studie von Gonzalez-Martinez et al. (2020), die einen Zusammenhang mit der dependenten Persönlichkeit fand, könnte nach der hier vorliegenden Studie, neben der Facette Sorgfältig-Zwanghaft, die Facette Loyal-Abhängig, welche dem Konstrukt der dependenten Persönlichkeit ähnlich ist, eine geringe Diskriminationsfähigkeit besitzen.

Eine Gruppe neuer, in diesem Zusammenhang noch nicht erforschter Variablen, waren Stress-Coping-Strategien. Die Stress-Coping-Strategie Positives Denken korrelierte gering bis mittelhoch mit dem Kriterium. Weitere Forschung bezüglich eines eventuellen Effekts und der dazugehörigen Effektstärke wäre wünschenswert.

Die gefundenen sieben Variablen könnten gering prädiktiv für den Therapieerfolg sein. Insgesamt ist nach der hier vorliegenden Studie nicht von einer starken Diskriminationsfähigkeit der untersuchten Variablen als Gesamtes und folglich auch nicht der einzelnen Variablen auszugehen, da die Diskriminanzanalyse eine erwartete Gesamtfehlerrate von 39,4% zeigte und die MANOVA nicht signifikant war.

LITERATURVERZEICHNIS

Abu-Zaid, A., AlBatati, S. K., AlHossan, A. M., AlMatrody, R. A., AlGzi, A., Al-Sharief, R. A., Alsobyani, F. M., Almubarak, A. F. & Alatiyah, N. S. (2020). Galcanezumab for the Management of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Cureus*, 12(11), e11621. <https://doi.org/10.7759/cureus.11621>

Alasad, Y. W. & Asha, M. Z. (2020). Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: A meta-analysis. *Clinical neurology and neurosurgery*, 195, 105900. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105900>

Altamura, C., Costa, C., Fofi, L., Viticchi, G., Fallacara, A., Brunelli, N., Egeo, G., Aurilia, C., Migliore, S., Barbanti, P., Silvestrini, M. & Vernieri, F. (2020). Migraineurs' psychological traits do not influence response to erenumab. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 41(Suppl 2), 467–468. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04661-6>

American Headache Society (2018). The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*, 59(1), 1–18. <https://doi.org/10.1111/head.13456>

Andreou, A. P., Fuccaro, M. & Lambru, G. (2020). The role of erenumab in the treatment of migraine. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 13, 1756286420927119. <https://doi.org/10.1177/1756286420927119>

Ashina, M., Buse, D. C., Ashina, H., Pozo-Rosich, P., Peres, M. F. P., Lee, M. J., Terwindt, G. M., Halker Singh, R., Tassorelli, C., Do, T. P., Mitsikostas, D. D. & Dodick, D. W. (2021). Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet* (London, England), 397(10283), 1505–1518. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32342-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32342-4)

Azur, M. J., Stuart, E. A., Frangakis, C. & Leaf, P. J. (2011). Multiple imputation by chained equations: what is it and how does it work? *International journal of methods in psychiatric research*, 20(1), 40–49. <https://doi.org/10.1002/mpr.329>

Benedittis, G. de & Lorenzetti, A. (1992). The role of stressful life events in the persistence of primary headache: major events vs. daily hassles. *Pain*, 51(1), 35–42. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(92\)90006-W](https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90006-W)

Bingel, U., Colloca, L. & Vase, L. (2011). Mechanisms and clinical implications of the placebo effect: is there a potential for the elderly? A mini-review. *Gerontology*, 57(4), 354–363. <https://doi.org/10.1159/000322090>

Breslau, N., Chilcoat, H. D. & Andreski, P. (1996). Further evidence on the link between migraine and neuroticism. *Neurology*, 47(3), 663–667. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.3.663>

Cepeda, M. S., Berlin, J. A., Gao, C. Y., Wiegand, F. & Wada, D. R. (2012). Placebo response changes depending on the neuropathic pain syndrome: results of a systematic review and meta-analysis. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 13(4), 575–595. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01340.x>

Cernuda-Morollón, E., Larrosa, D., Ramón, C., Vega, J., Martínez-Cambor, P. & Pascual, J. (2013). Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*, 81(14), 1191–1196. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cb72>

Chelse, A. B. & Epstein, L. G. (2015). Cyclic AMP Accumulation in Migraine Induction. *Pediatric neurology briefs*, 29(1), 7. <https://doi.org/10.15844/pedneurbriefs-29-1-6>

Cheng, H., Treglown, L., Green, A., Chapman, B. P., Kornilaki, E. N. & Furnham, A. (2016). Childhood onset of migraine, gender, parental social class, and trait neuroticism as predictors of the prevalence of migraine in adulthood. *Journal of psychosomatic research*, 88, 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.07.012>

Christensen, C. E., Younis, S., Deen, M., Khan, S., Ghanizada, H. & Ashina, M. (2018). Migraine induction with calcitonin gene-related peptide in patients from erenumab trials. *The journal of headache and pain*, 19(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0927-2>

Curone, M., D'Amico, D. & Bussone, G. (2012). Obsessive-compulsive aspects as predictors of poor response to treatments in patients with chronic migraine and medication overuse. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 33 Suppl 1, S211-3. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1070-5>

Curone, M., Tullo, V., Lovati, C., Proietti-Cecchini, A. & D'Amico, D. (2014). Prevalence and profile of obsessive-compulsive trait in patients with chronic migraine and medication overuse. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 35 Suppl 1, 185–187. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1767-8>

D'Andrea, G. & Leon, A. (2010). Pathogenesis of migraine: from neurotransmitters to neuromodulators and beyond. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 31 Suppl 1, S1-7. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0267-8>

Deng, H., Li, G. G., Nie, H., Feng, Y. Y., Guo, G. Y., Guo, W. L. & Tang, Z. P. (2020). Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*, 20(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01633-3>

Detke, H. C., Goadsby, P. J., Wang, S., Friedman, D. I., Selzler, K. J. & Aurora, S. K. (2018). Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*, 91(24), e2211-e2221. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006640>

Diener, H.-C., Förderreuther, S., Gaul, C., Giese, F., Hamann, T., Holle-Lee, D., Jürgens, T. P., Kamm, K., Kraya, T., Lampl, C., May, A., Reuter, U., Scheffler, A., Tfelt-Hansen, P. (2019). Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 23.08.2021)

Diener, H.-C., Gaul C., Kropp P. et al. (2018). Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 12.06.2021)

Diener, H. C, Tassorelli, C, Dodick, D. W., Silberstein, S. D, Lipton, R. B., Ashina, M., Becker, W. J., Ferrari, M. D, Goadsby, P. J, Pozo-Rosich, P., Wang, S.J., Houle, T. T., van den Hoek, T. C., Martinelli, D. & Terwindt, G. M. (2020). Guidelines of the

International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 40(10), 1026–1044. <https://doi.org/10.1177/0333102420941839>

Dodick, D. W., Ashina, M., Brandes, J. L., Kudrow, D., Lanteri-Minet, M., Osipova, V., Palmer, K., Picard, H., Mikol, D. D. & Lenz, R. A. (2018a). ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 38(6), 1026–1037. https://doi.org/10.1177/0333102418759786#SG-CEPJ180012_1026_0_456157

Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y. & Aycardi, E. (2018b). Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 319(19), 1999–2008. https://doi.org/10.1001/jama.2018.4853&utm_campaign=articlePDF%26utm_medium=articlePDFlink%26utm_source=articlePDF%26utm_content=jama.2018.4853

Dresler, T., Caratozzolo, S., Guldolf, K., Huhn, J. I., Loiacono, C., Niiberg-Pikksööt, T., Puma, M., Sforza, G., Tobia, A., Ornello, R. & Serafini, G. (2019). Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *The journal of headache and pain*, 20(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0988-x>

Edvinsson, L. (2015). CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *British journal of clinical pharmacology*, 80(2), 193–199. <https://doi.org/10.1111/bcp.12618>

Edvinsson, L. (2017). The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*, 57 Suppl 2, 47–55. <https://doi.org/10.1111/head.13081>

Edvinsson, L., Ekman, R. & Goadsby, P. J. (2010). Measurement of vasoactive neuropeptides in biological materials: problems and pitfalls from 30 years of experience and novel future approaches. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 30(6), 761–766. <https://doi.org/10.1177/0333102409351807>

Edvinsson, L. & Warfvinge, K. (2019). Recognizing the role of CGRP and CGRP receptors in migraine and its treatment. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 39(3), 366–373. <https://doi.org/10.1177/0333102417736900>

Enck, P. & Klosterhalfen, S. (2019). Does Sex/Gender Play a Role in Placebo and Nocebo Effects? Conflicting Evidence From Clinical Trials and Experimental Studies. *Frontiers in neuroscience*, 13, 160. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00160>

Eross, E. J., Gladstone, J. P., Lewis, S., Rogers, R. & Dodick, D. W. (2005). Duration of migraine is a predictor for response to botulinum toxin type A. *Headache*, 45(4), 308–314. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05067.x>

European Medicines Agency (EMA) (2007). Guideline on clinical investigation of medical product for the treatment of migraine, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf. (zugegriffen am 12. Juni 2021).

Evers, S., Afra, J., Frese, A., Goadsby, P. J., Linde, M., May, A. & Sándor, P. S. (2009). EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *European journal of neurology*, 16(9), 968–981. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x>

Ferrari, M. D, Diener, H. C., Ning, X., Galic, M., Cohen, J. M., Yang, R., Mueller, M., Ahn, A. H., Schwartz, Y. C., Grozinski-Wolff, M., Janka, L. & Ashina, M. (2019). Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet (London, England)*, 394(10203), 1030–1040. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4)

Forbes, R. B., McCarron, M. & Cardwell, C. R. (2020). Efficacy and Contextual (Placebo) Effects of CGRP Antibodies for Migraine: Systematic Review and Meta-analysis. *Headache*, 60(8), 1542–1557. <https://doi.org/10.1111/head.13907>

Ganser, B. & Leis, S. (2020). Ätiologie und Pathogenese der Migräne. *psychopraxis. neuropraxis*, 23(2), 76–81. <https://doi.org/10.1007/s00739-020-00623-x>

Gao, B., Sun, N., Yang, Y., Sun, Y., Chen, M., Chen, Z. & Wang, Z. (2020). Safety and Efficacy of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Meta-Analysis From Randomized Controlled Trials. *Frontiers in neurology*, 11, 435. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00435>

Garramone, F., Baiano, C., Russo, A., D'Iorio, A., Tedeschi, G., Trojano, L. & Santangelo, G. (2020). Personality profile and depression in migraine: a meta-analysis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 41(3), 543–554. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04174-x>

Gklinos, P. & Mitsikostas, D. D. (2020). Galcanezumab in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 13, 1756286420918088. <https://doi.org/10.1177/1756286420918088>

Goadsby, P. J., Edvinsson, L. & Ekman, R. (1988). Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Annals of neurology*, 23(2), 193–196. <https://doi.org/10.1002/ana.410230214>.

Goadsby, P. J., Paemeleire, K., Broessner, G., Brandes, J., Klatt, J., Zhang, F., Picard, H., Lenz, R. & Mikol, D. D. (2019). Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in episodic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 39(7), 817–826. <https://doi.org/10.1177/0333102419835459>

Goadsby, P. J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J. H., Zhang, F., Sapa, S., Picard, H., Mikol, D. D. & Lenz, R. A. (2017). A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *The New England journal of medicine*, 377(22), 2123–2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>

Göbel, H. (2012). *Migräne: Diagnostik, Therapie, Prävention* (1. Aufl.). Springer Medizin.

Gonzalez-Martinez, A., Rodríguez Vázquez, E., La Red Gallego, H. de, García-Azorín, D., La Gallego de Sacristana, M., Guerrero Peral, Á. L. & Gago-Veiga, A. B. (2020). Association Between Personality Traits and Onabotulinumtoxin A Response in Patients With Chronic Migraine. *Headache*, 60(1), 153–161. <https://doi.org/10.1111/head.13693>

Goslin, R. E., Gray, R. N., McCrory, D. C., Penzien, D., Rains, J. & Hasselblad, V. (1999). *Behavioral and Physical Treatments for Migraine Headache*.

Grogan, P. M., Alvarez, M. V. & Jones, L. (2013). Headache direction and aura predict migraine responsiveness to rimabotulinumtoxin B. *Headache*, 53(1), 126–136. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02288.x>

Haag, G. (2014). Individualmedizinische Relevanz von Kopfschmerzen. Komorbiditäten und Lebensqualität [Individual medical relevance of headaches. Comorbidities and quality of life]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 57(8), 940–945. <https://doi.org/10.1007/s00103-014-1996-2>

Haanes, K. A., Edvinsson, L. & Sams, A. (2020). Understanding side-effects of anti-CGRP and anti-CGRP receptor antibodies. *The journal of headache and pain*, 21(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01097-3>

Hamann, T., Kamm, K., Kropp, P., Rimmel, F. & Jürgens, T. P. (2020). Migräneprophylaxe – alles nur noch Antikörper?: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Migräneprophylaxe in Zeiten der CGRP-Antikörper [Migraine prophylaxis-all just antibodies? : Medical and nonmedical migraine preventive treatment in times of CGRP antibodies]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 34(6), 476–485. <https://doi.org/10.1007/s00482-020-00500-x>

Hansen, J. M., Hauge, A. W., Olesen, J. & Ashina, M. (2010). Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 30(10), 1179–1186. <https://doi.org/10.1177/0333102410368444>

Hashizume, M., Yamada, U., Sato, A., Hayashi, K., Amano, Y., Makino, M., Yoshiuchi, K. & Tsuboi, K. (2008). Stress and psychological factors before a migraine attack: a time-based analysis. *BioPsychoSocial medicine*, 2, 14. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-2-14>

Hedborg, K., Anderberg, U. M. & Muhr, C. (2011). Stress in migraine: personality-dependent vulnerability, life events, and gender are of significance. *Upsala journal of medical sciences*, 116(3), 187–199. <https://doi.org/10.3109/03009734.2011.573883>

Herd, C. P., Tomlinson, C. L., Rick, C., Scotton, W. J., Edwards, J., Ives, N. J., Clarke, C. E. & Sinclair, A. J. (2019). Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. *BMJ open*, 9(7), e027953. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027953>

Ho, T. W., Edvinsson, L. & Goadsby, P. J [Peter J.] (2010). CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nature reviews. Neurology*, 6(10), 573–582. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.127>

Hong, P., Tan, T., Liu, Y. & Xiao, J. (2020). Gepants for abortive treatment of migraine: A network meta-analysis. *Brain and behavior*, 10(8), e01701. <https://doi.org/10.1002/brb3.1701>

Horing, B., Weimer, K., Muth, E. R. & Enck, P. (2014). Prediction of placebo responses: a systematic review of the literature. *Frontiers in psychology*, 5, 1079. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01079>

Huber, D. (2003). Migräne-Persönlichkeit und Stressbewältigung: Eine kritische Übersicht [Migraine-personality and coping mechanisms: a critical review]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 53(11), 432–439. <https://doi.org/10.1055/s-2003-43387>

Hubert, M. & van Driessen, K. (2004). Fast and robust discriminant analysis. *Computational Statistics & Data Analysis*, 45(2), 301–320. [https://doi.org/10.1016/S0167-9473\(02\)00299-2](https://doi.org/10.1016/S0167-9473(02)00299-2)

International Headache Society (IHS) (2018). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>

Jackson, J. L., Cogbill, E., Santana-Davila, R., Eldredge, C., Collier, W., Gradall, A., Sehgal, N. & Kuester, J. (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>

Jakubowski, M., McAllister, P. J., Bajwa, Z. H., Ward, T. N., Smith, P. & Burstein, R. (2006). Exploding vs. imploding headache in migraine prophylaxis with Botulinum Toxin A. *Pain*, 125(3), 286–295. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.012>

Karsan, N. & Goadsby, P. J. (2015). CGRP mechanism antagonists and migraine management. *Current neurology and neuroscience reports*, 15(5), 25. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0547-z>

Kelman, L. (2007). The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 27(5), 394–402. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x>

Kelman, L. & Rains, J. C. (2005). Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache*, 45(7), 904–910. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05159.x>

Kern, A., Kramm, C., Witt, C. M. & Barth, J. (2020). The influence of personality traits on the placebo/nocebo response: A systematic review. *Journal of psychosomatic research*, 128, 109866. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.109866>

Kessner, S., Wiech, K., Forkmann, K., Ploner, M. & Bingel, U. (2013). The effect of treatment history on therapeutic outcome: an experimental approach. *JAMA internal medicine*, 173(15), 1468–1469. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6705>

Kielbasa, W. & Helton, D. L. (2019). A new era for migraine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic insights into monoclonal antibodies with a focus on galcanezumab, an anti-CGRP antibody. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 39(10), 1284–1297. <https://doi.org/10.1177/0333102419840780>

Köhler, T. & Haimerl, C. (1990). Daily stress as a trigger of migraine attacks: results of thirteen single-subject studies. *Journal of consulting and clinical psychology*, 58(6), 870–872. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.58.6.870>

Kotani, K., Shimomura, T., Shimomura, F., Ikawa, S. & Nanba, E. (2002). A polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region and frequency of migraine attacks. *Headache*, 42(9), 893–895. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2002.02209.x>

Kuhl, J. & Kazén, M. (2009). *Persönlichkeits-Stil- und -Störungs-Inventar (PSSI) Manual (2. Aufl.)*. Göttingen: Hogrefe

La Touche, R., Fernández Pérez, J. J., Proy Acosta, A., González Campodónico, L., Martínez García, S., Adraos Juárez, D., Serrano García, B., Angulo-Díaz-Parreño, S., Cuenca-Martínez, F., Suso-Martí, L. & Paris-Aleman, A. (2020). Is aerobic exercise helpful in patients with migraine? A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian*

journal of medicine & science in sports, 30(6), 965–982.
<https://doi.org/10.1111/sms.13625>

Lampl, C., Huber, G., Adl, J., Luthringshausen, G., Franz, G., Marecek, S., Weber, J., Baumhackl, U. & Mueller, T. (2009). Two different doses of amitriptyline ER in the prophylaxis of migraine: long-term results and predictive factors. *European journal of neurology*, 16(8), 943–948. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02631.x>

Lattanzi, S., Brigo, F., Trinka, E., Vernieri, F., Corradetti, T., Dobran, M. & Silvestrini, M. (2019). Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Drugs*, 79(4), 417–431. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01069-1>

Lee, M. J., Lee, C., Choi, H. & Chung, C. S. (2016). Factors associated with favorable outcome in botulinum toxin A treatment for chronic migraine: A clinic-based prospective study. *Journal of the neurological sciences*, 363, 51–54. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.01.054>

Levor, R. M., Cohen, M. J., Naliboff, B. D., McArthur, D. & Heuser, G. (1986). Psychosocial precursors and correlates of migraine headache. *Journal of consulting and clinical psychology*, 54(3), 347–353. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.54.3.347>

Ligthart, L. & Boomsma, D. I. (2012). Causes of comorbidity: pleiotropy or causality? Shared genetic and environmental influences on migraine and neuroticism. *Twin research and human genetics: the official journal of the International Society for Twin Studies*, 15(2), 158–165. <https://doi.org/10.1375/twin.15.2.158>

Ligthart, L., Nyholt, D. R., Penninx, B. W. J. H. & Boomsma, D. I. (2010). The shared genetics of migraine and anxious depression. *Headache*, 50(10), 1549–1560. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01705.x>

Linde, K., Witt, C. M., Streng, A., Weidenhammer, W., Wagenpfeil, S., Brinkhaus, B., Willich, S. N. & Melchart, D. (2007). The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain*, 128(3), 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.12.006>

Linde, M., Gustavsson, A., Stovner, L. J., Steiner, T. J., Barré, J., Katsarava, Z., Lainez, J. M., Lampl, C., Lantéri-Minet, M., Rastenyte, D., La Ruiz de Torre, E.,

Tassorelli, C. & Andrée, C. (2012). The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *European journal of neurology*, 19(5), 703–711. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x>

Lipton, R. B., Buse, D. C., Hall, C. B., Tennen, H., Defreitas, T. A., Borkowski, T. M., Grosberg, B. M. & Haut, S. R. (2014). Reduction in perceived stress as a migraine trigger: testing the "let-down headache" hypothesis. *Neurology*, 82(16), 1395–1401. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000332>

Lipton, R. B., Cohen, J. M., Galic, M., Seminerio, M. J., Yeung, P. P., Aycardi, E., Bigal, M. E., Bibeau, K. & Buse, D. C. (2021). Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: Subgroup analysis of the randomized HALO CM study. *Headache*, 61(4), 662–672. <https://doi.org/10.1111/head.14097>

Loder, E. W. & McGeeney, B. (2020). Disentangling placebo effects in the treatment of migraine. *Nature reviews. Neurology*, 16(12), 657–658. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0406-7>

Lucetti, C., Nuti, A., Pavese, N., Gambaccini, G., Rossi, G. & Bonuccelli, U. (1998). Flunarizine in migraine prophylaxis: predictive factors for a positive response. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 18(6), 349–352. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1806349.x>

Marino, E., Fanny, B., Lorenzi, C., Pirovano, A., Franchini, L., Colombo, C., Bramanti, P. & Smeraldi, E. (2010). Genetic bases of comorbidity between mood disorders and migraine: possible role of serotonin transporter gene. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 31(3), 387–391. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0183-y>

Marmura, M. J., Silberstein, S. D. & Schwedt, T. J. (2015). The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*, 55(1), 3–20. <https://doi.org/10.1111/head.12499>

Marziniak, M., Mössner, R., Schmitt, A., Lesch, K. P. & Sommer, C. (2005). A functional serotonin transporter gene polymorphism is associated with migraine with aura. *Neurology*, 64(1), 157–159. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000148597.52312.9E>

Materazzo, F., Cathcart, S. & Pritchard, D. (2000). Anger, depression, and coping interactions in headache activity and adjustment: a controlled study. *Journal of psychosomatic research*, 49(1), 69–75. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(00\)00144-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(00)00144-6)

McGinley, J. S., Houts, C. R., Nishida, T. K., Buse, D. C., Lipton, R. B., Goadsby, P. J [Peter J.], Dodick, D. W. & Wirth, R. J. (2021). Systematic review of outcomes and endpoints in preventive migraine clinical trials. *Headache*, 61(2), 253–262. <https://doi.org/10.1111/head.14069>

Mulleners, W. M., Kim, B. K., Láinez, M. J. A., Lanteri-Minet, M., Pozo-Rosich, P., Wang, S., Tockhorn-Heidenreich, A., Aurora, S. K., Nichols, R. M., Yunes-Medina, L. & Detke, H. C. (2020). Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet. Neurology*, 19(10), 814–825. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30279-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30279-9)

Negro, A., Rocchietti-March, M., Fiorillo, M. & Martelletti, P. (2011). Chronic migraine: current concepts and ongoing treatments. *European review for medical and pharmacological sciences*, 15(12), 1401–1420.

Negro, A. & Martelletti, P. (2019). Gepants for the treatment of migraine. *Expert opinion on investigational drugs*, 28(6), 555–567. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1618830>

Nestoriuc, Y. & Martin, A. (2007). Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. *Pain*, 128(1-2), 111–127. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.007>

Ozyalcin, S. N., Talu, G. K., Kiziltan, E., Yucel, B., Ertas, M. & Disci, R. (2005). The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*, 45(2), 144–152. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05029.x>

Palferman, T. G., Gibberd, F. B. & Simmonds, J. P. (1983). Prophylactic propranolol in the treatment of headache. *The British journal of clinical practice*, 37(1), 28–29.

Parrales Bravo, F., Del Barrio García, A. A., Gallego, M. M., Gago Veiga, A. B., Ruiz, M., Guerrero Peral, A. & Ayala, J. L. (2019). Prediction of patient's response to

OnabotulinumtoxinA treatment for migraine. *Heliyon*, 5(2), e01043. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01043>

Pazdera, L., Cohen, J. M., Ning, X., Campos, V. R., Yang, R. & Pozo-Rosich, P. (2021). Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Response. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 3331024211008401. <https://doi.org/10.1177/03331024211008401>

Pellegrino, A. B. W., Davis-Martin, R. E., Houle, T. T., Turner, D. P. & Smitherman, T. A. (2018). Perceived triggers of primary headache disorders: A meta-analysis. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 38(6), 1188–1198. <https://doi.org/10.1177/0333102417727535>

Peroutka, S. J., Price, S. C., Wilhoit, T. L. & Jones, K. W. (1998). Comorbid migraine with aura, anxiety, and depression is associated with dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 4(1), 14–21.

Peroutka, S. J. (2014). What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Current pain and headache reports*, 18(10), 454. <https://doi.org/10.1007/s11916-014-0454-z>

Porst, M., Wengler, A., Leddin, J., Neuhauser, H., Katsarava, Z., Lippe, E. von der, Anton, A., Ziese, T. & Rommel, A. (2020). Migräne und Spannungskopfschmerz in Deutschland. Prävalenz und Erkrankungsschwere im Rahmen der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020. <https://doi.org/10.25646/6988>

Radat, F., Mekies, C., Géraud, G., Valade, D., Vivès, E., Lucas, C., Joubert, J.M. & Lantéri-Minet, M. (2008). Anxiety, stress and coping behaviours in primary care migraine patients: results of the SMILE study. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 28(11), 1115–1125. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01644.x>

Rässler, S., Riphahn R. T. (2006). Survey Item Nonresponse and its Treatment. In Hübler, O., & Frohn, J. (Ed.). *Modern econometric analysis: Surveys on recent developments* (S. 215-230). Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

R Core Team (2016). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

Reichert, P., Gerdes, A. B. M., Pauli, P. & Wieser, M. J. (2016). Psychological Placebo and Nocebo Effects on Pain Rely on Expectation and Previous Experience. *The journal of pain*, 17(2), 203–214. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.10.010>

Reuter, U., Sanchez Del Rio, M., Diener, H. C., Allais, G., Davies, B., Gendolla, A., Pfeil, J., Schwalen, S., Schäuble, B. & van Oene, J. (2010). Migraines with and without aura and their response to preventive therapy with topiramate. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 30(5), 543–551. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01999.x>

Reuter, U., Goadsby, P. J., Lanteri-Minet, M., Wen, S., Hours-Zesiger, P., Ferrari, M. D. & Klatt, J. (2018). Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet (London, England)*, 392(10161), 2280–2287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0)

Rosenberg, L., Butler, N. & Seng, E. K. (2018). Health Behaviors in Episodic Migraine: Why Behavior Change Matters. *Current pain and headache reports*, 22(10), 65. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0721-5>

Ruff, D. D., Ford, J. H., Tockhorn-Heidenreich, A., Stauffer, V. L., Govindan, S., Aurora, S. K., Terwindt, G. M. & Goadsby, P. J. (2020). Efficacy of galcanezumab in patients with episodic migraine and a history of preventive treatment failure: results from two global randomized clinical trials. *European journal of neurology*, 27(4), 609–618. <https://doi.org/10.1111/ene.14114>

Sacco, S., Bendtsen, L., Ashina, M., Reuter, U., Terwindt, G., Mitsikostas, D. D. & Martelletti, P. (2019). European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *The journal of headache and pain*, 20(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y>

Satow, L. (2012). Stress- und Coping-Inventar (SCI): Test- und Skalendokumentation. Online im Internet: URL: <http://www.drsatow.de>.

Schoonman, G. G., Evers, D. J., Ballieux, B. E., Geus, E. J. de, Kloet, E. R. de, Terwindt, G. M., van Dijk, J. G. & Ferrari, M. D. (2007). Is stress a trigger factor for

migraine? *Psychoneuroendocrinology*, 32(5), 532–538.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.03.006>

Silberstein, S. D., Dodick, D. W., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y. & Aycardi, E. (2017). Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *The New England journal of medicine*, 377(22), 2113–2122. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709038>

Silberstein, S. D., Stauffer, V. L., Day, K. A., Lipsius, S. & Wilson, M.C. (2019). Galcanezumab in episodic migraine: subgroup analyses of efficacy by high versus low frequency of migraine headaches in phase 3 studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2). *The journal of headache and pain*, 20(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1024-x>

Skljarevski, V., Matharu, M., Millen, B. A., Ossipov, M. H., Kim, B. K. & Yang, J. Y. (2018). Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 38(8), 1442–1454. <https://doi.org/10.1177/0333102418779543>

Smitherman, T. A., Tietjen, G. E., Schuh, K., Skljarevski, V., Lipsius, S., D'Souza, D. N. & Pearlman, E. M. (2020). Efficacy of Galcanezumab for Migraine Prevention in Patients With a Medical History of Anxiety and/or Depression: A Post Hoc Analysis of the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled REGAIN, and Pooled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. *Headache*, 60(10), 2202–2219. <https://doi.org/10.1111/head.13970>

Stauffer, V. L., Dodick, D. W., Zhang, Q., Carter, J. N., Ailani, J. & Conley, R. R. (2018). Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*, 75(9), 1080–1088. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212&utm_campaign=articlePDF%26utm_medium=articlePDFlink%26utm_source=articlePDF%26utm_content=jamaneurol.2018.1212

Stauffer, V. L., Turner, I., Kemmer, P., Kielbasa, W., Day, K., Port, M., Quinlan, T. & Camporeale, A. (2020). Effect of age on pharmacokinetics, efficacy, and safety of galcanezumab treatment in adult patients with migraine: results from six phase 2 and

phase 3 randomized clinical trials. *The journal of headache and pain*, 21(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01148-9>

Takeshima, T., Sakai, F., Hirata, K., Imai, N., Matsumori, Y., Yoshida, R., Peng, C., Cheng, S. & Mikol, D. D. (2021). Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients: Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*, 61(6), 927–935. <https://doi.org/10.1111/head.14138>

Tassorelli, C., Diener, H. C., Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Ashina, M., Becker, W. J., Ferrari, M. D., Goadsby, P. J., Pozo-Rosich, P. & Wang, S.J. (2018). Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 38(5), 815–832. <https://doi.org/10.1177/0333102418758283>

Turner, J. A., Deyo, R. A., Loeser, J. D., Korff, M. von & Fordyce, W. E. (1994). The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA*, 271(20), 1609–1614.

Turner, L. C., Molgaard, C. A., Gardner, C. H., Rothrock, J. F. & Stang, P. E. (1995). Migraine trigger factors in non-clinical Mexican-American population in San Diego county: implications for etiology. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 15(6), 523–530. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.1506523.x>

Urits, I., Clark, G., An, D., Wesp, B., Zhou, R., Amgalan, A., Berger, A. A., Kassem, H., Ngo, A. L., Kaye, A. D., Kaye, R. J., Cornett, E. M. & Viswanath, O. (2020). An Evidence-Based Review of Fremanezumab for the Treatment of Migraine. *Pain and therapy*, 9(1), 195–215. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00159-3>

Vambheim, S. M. & Flaten, M. A. (2017). A systematic review of sex differences in the placebo and the nocebo effect. *Journal of pain research*, 10, 1831–1839. <https://doi.org/10.2147/JPR.S134745>

Vermeersch, S., Benschop, R. J., van Hecken, A., Monteith, D., Wroblewski, V. J., Grayzel, D., Hoon, J. de & Collins, E. C. (2015). Translational Pharmacodynamics of Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody LY2951742 in a Capsaicin-Induced Dermal Blood Flow Model. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 354(3), 350–357. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.224212>

Wang, J., Huang, Q., Li, N., Tan, G., Chen, L. & Zhou, J. (2013). Triggers of migraine and tension-type headache in China: a clinic-based survey. *European journal of neurology*, 20(4), 689–696. <https://doi.org/10.1111/ene.12039>

Weimer, K., Colloca, L. & Enck, P. (2015). Age and sex as moderators of the placebo response – an evaluation of systematic reviews and meta-analyses across medicine. *Gerontology*, 61(2), 97–108. <https://doi.org/10.1159/000365248>

Wilcox, R. R. (2012). *Introduction to robust estimation and hypothesis testing* (3. Aufl.). *Statistical Modeling and Decision Science*. Elsevier/Academic Press. <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10521171>

Wilcox, S. L., Veggeberg, R., Lemme, J., Hodkinson, D. J., Scrivani, S., Burstein, R., Becerra, L. & Borsook, D. (2016). Increased Functional Activation of Limbic Brain Regions during Negative Emotional Processing in Migraine. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 366. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00366>

Zhao, X., Xu, X. & Li, Q. (2021). Efficacy and safety of galcanezumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*, 268(7), 2364–2376. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09707-5>