

Aus dem Bereich der Medizinischen Biometrie, Epidemiologie und Medizinischen Informatik  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil  
Klinische Medizin  
Der Medizinischen Fakultät  
Der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

# Metaanalyse zur genetischen Prädisposition bei Migräne unter Verwendung von Polymorphismen

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes  
2017

Vorgelegt von Clara Taurian  
geboren am 24.10.1994 in Homburg/Saar

Tag der Promotion:

Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. S. Wagenpfeil

Zweiter Berichterstatter:

# Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung.....	1
2 Einführung in die Thematik .....	3
2.1 Das Krankheitsbild Migräne .....	3
2.1.1 Pathophysiologie .....	3
2.1.2 Epidemiologie .....	3
2.1.3 Symptomatik .....	3
2.1.4 Diagnostik .....	4
2.1.5 Therapie.....	5
2.2 Aktueller Kenntnisstand.....	5
2.2.1 ESR1.....	6
2.2.2 GRIA1 .....	6
2.2.3 5-HT1A.....	7
2.2.4 DBH.....	7
2.2.5 COMT.....	7
2.2.6 MTHFR.....	8
2.2.7 TNF alpha .....	8
2.2.8 Schematische Übersicht über die Genabschnitte .....	8
2.3 Arbeitshypothese und Fragestellung .....	9
3 Material und Methodik.....	10
3.1 Datensuche.....	10
3.2 Datenextraktion .....	11
3.3 Statistische Auswertung.....	12
4 Ergebnisse.....	14
4.1 ESR1, rs2228480 .....	14
4.1.1 Datensuche.....	14
4.1.2 Datenextraktion.....	15
4.1.3 Statistische Auswertung .....	17

4.1.4 Sensitivitätsanalyse .....	19
4.2 ESR1, rs1801132 .....	21
4.2.1 Datensuche .....	21
4.2.2 Datenextraktion .....	22
4.2.3 Statistische Auswertung .....	25
4.2.4 Sensitivitätsanalyse .....	27
4.3 ESR1, rs2234693 .....	31
4.3.1 Datensuche .....	31
4.3.2 Datenextraktion .....	32
4.3.3 Statistische Auswertung .....	34
4.3.4 Sensitivitätsanalyse .....	36
4.4 GRIA1, rs548294 .....	38
4.4.1 Datensuche .....	38
4.4.2 Datenextraktion .....	39
4.4.3 Statistische Auswertung .....	41
4.5 5-HT1A, rs6295 .....	44
4.5.1 Datensuche .....	44
4.5.2 Datenextraktion .....	45
4.5.3 Statistische Auswertung .....	47
4.5.4 Sensitivitätsanalyse .....	49
4.6 DBH, rs1611115 .....	52
4.6.1 Datensuche .....	52
4.6.2 Datenextraktion .....	53
4.6.3 Statistische Auswertung .....	55
4.7 COMT, rs4680 .....	58
4.7.1 Datensuche .....	58
4.7.2 Datenextraktion .....	59
4.7.3 Statistische Auswertung .....	61
4.7.4 Sensitivitätsanalyse .....	63
4.8 MTHFR, rs1801133 .....	65

4.8.1 Datensuche .....	65
4.8.2 Datenextraktion .....	66
4.8.3 Statistische Auswertung .....	70
4.8.4 Sensitivitätsanalyse .....	73
4.9 TNF alpha, rs1800629 .....	77
4.9.1 Datensuche .....	77
4.9.2 Datenextraktion .....	78
4.9.3 Statistische Auswertung .....	80
4.9.4 Sensitivitätsanalyse .....	82
5 Diskussion .....	84
5.1 ESR1, rs2228480 .....	84
5.2 ESR1, rs1801132 .....	85
5.3 ESR1, rs2234693 .....	85
5.4 GRIA1, rs548294 .....	86
5.5 5-HT1A, rs6295 .....	86
5.6 DBH, rs1611115 .....	86
5.7 COMT, rs4680 .....	87
5.8 MTHFR, rs1801133 .....	87
5.9 TNF alpha, rs1800629 .....	88
5.10 Schlusswort .....	90
6 Literaturverzeichnis .....	91
7 Abkürzungsverzeichnis .....	100
8 Anhang .....	101
9 Danksagung .....	105

# 1 Zusammenfassung

Die Migräne gehört zu den primären Kopfschmerzarten und gilt als eine der häufigsten Ursachen für Kopfschmerzen. Es scheinen mehrere Faktoren eine Rolle bei der Pathogenese zu spielen, darunter auch genetische, wofür das familiäre Auftreten spricht<sup>1</sup>.

Polymorphismen auf Genabschnitten für Östrogenhormonrezeptoren, Neurotransmitterrezeptoren, für am Katecholaminstoffwechsel und am Folatstoffwechsel beteiligte Enzyme sowie für Zytokine wurden in verschiedenen Studien auf ihre Auswirkung hinsichtlich der Pathophysiologie der Migräne anhand von Fall-Kontroll-Gruppen untersucht und kamen zum Teil auf unterschiedliche Ergebnisse.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde daher eine Metaanalyse durchgeführt, die die Studien zu den Polymorphismen ESR1 rs2228480, ESR1 rs1801132, ESR1 rs2234693, GRIA1 rs548294, 5-HT1A rs6295, DBH rs1611115, COMT rs4680, MTHFR rs1801133 und TNF alpha 1800629 zusammenfasst. Es wurde die Literaturlatenbank PubMed für die Suche der einzelnen Studien verwendet. Anschließend wurde sowohl für das dominante als auch für das rezessive Modell die Odds Ratio und das 95%-Konfidenzintervall berechnet. Es wurden insgesamt 68 Fall-Kontroll-Gruppen mit 21558 Migränepatienten und 40849 Kontrollpersonen in die Metaanalyse eingeschlossen.

Die Ergebnisse der Analyse zum Polymorphismus ESR1 rs2228480 lassen vermuten, dass Personen mit dem Genotyp AA ein höheres Risiko haben, an Migräne zu erkranken. Auch das Ergebnis der Analyse zum Polymorphismus ESR1 rs1801132 weist darauf hin, dass Personen mit dem Genotyp GG ein erhöhtes Risiko tragen, eine Migräne zu entwickeln. Bei den anderen sieben Polymorphismen war kein statistisch signifikanter Zusammenhang hinsichtlich des Polymorphismus und des Erkrankungsrisikos für Migräne ersichtlich.

## English Summary

Migraine is one of the primary headaches and is one of the most common causes of headaches. Several factors appear to play a role in pathogenesis of migraine, including genetic, as the familial occurrence shows<sup>1</sup>.

Polymorphisms on gene sections for estrogen hormone receptors, neurotransmitter receptors, enzymes involved in catecholamine metabolism and folate metabolism as well as for cytokines were examined in various studies for their effect on the pathophysiology of migraine by case-control groups.

In this thesis, a meta-analysis was performed that summarizes the studies on the polymorphisms ESR1 rs2228480, ESR1 rs1801132, ESR1 rs2234693, GRIA1 rs548294, 5-HT1A rs6295, DBH rs1611115, COMT rs4680, MTHFR rs1801133 and TNF alpha 1800629. The literature database PubMed was used for the search of the individual studies. The odds ratio and the 95% confidence interval were then calculated for both, the dominant and the recessive model. A total of 68 case control groups with 21558 migraine patients and 40849 controls were included in the meta-analysis.

The results of the analysis on the polymorphism ESR1 rs2228480 suggest that persons with the genotype AA have a higher risk of developing migraine. Also, the result of the analysis on the polymorphism ESR1 rs1801132 indicates that individuals with the genotype GG carry an increased risk of developing migraine. In the other seven polymorphisms, no statistically significant association was observed with regard to the polymorphism and the risk of migraine.

## 2 Einführung in die Thematik

### 2.1 Das Krankheitsbild Migräne

#### 2.1.1 Pathophysiologie

Wie von Hacke (2016) beschrieben, geht man davon aus, dass die Kopfschmerzen durch eine sterile und perivaskuläre Entzündung der Gefäße der innersten Schicht der Meningen, der Pia mater, ausgelöst werden<sup>1</sup>. Initial kommt es – so Mattle und Mumenthaler (2013) - bei einer Migräneattacke zu einer noch nicht ganz geklärten Serotoninfreisetzung. Die zu Beginn erhöhte Serumkonzentration des Serotonins führt zu einer Änderung des Gefäßtonus und verursacht zunächst eine Vasokonstriktion der intrakraniellen Arterien. Neben Serotonin wird auch Histamin freigesetzt. Beide erhöhen die Kapillarpermeabilität, wodurch Serotonin aus dem Blut wieder austritt und somit die Weitstellung der Arterien bedingt. Vor allem die Dilatation der großen extrakraniellen Arterien ist ursächlich für die typischerweise einseitigen, pulsierenden Kopfschmerzen. Für die vegetativen Begleitsymptome, die EEG-Veränderungen und das anfallsartige Auftreten der Kopfschmerzen sowie deren Halbseitigkeit sind Impulse aus dem Zwischenhirn verantwortlich. Impulse vom Trigeminuskern beeinflussen ebenfalls die Halbseitigkeit der Symptomatik und die Schmerzempfindung. Auslösefaktoren für eine Migräneattacke gibt es einige, zum Beispiel Stress, Umwelteinflüsse wie Lärm oder Flackerlicht, und hormonelle Schwankungen im Rahmen der Menstruation<sup>2</sup>.

#### 2.1.2 Epidemiologie

Etwa 15% der Frauen und 8% der Männer leiden an Migräne, bei Kindern findet sich eine Prävalenz von circa 3-5%. Die Migräne manifestiert sich meist im Jugendalter und frühen Erwachsenenalter. Eine familiäre Häufung ist feststellbar<sup>1</sup>.

#### 2.1.3 Symptomatik

Der Migräne kann eine Prodromalphase vorausgehen, die sich unter anderem in Gereiztheit und Konzentrationsstörungen äußern kann. Der eigentliche Migränekopfschmerz ist während eines Anfalls meist hemikraniell und beginnt in der Regel frontotemporal, breitet sich dann aber meist auf die gesamte Schädelhälfte aus. Die Schmerzcharakteristik ist pochend und pulsierend und von einer mäßigen bis starken Schmerzintensität, wobei körperliche Anstrengung die Schmerzen verschlimmert. Oft beklagen die Patienten eine Licht- und



Lärmüberempfindlichkeit, was zu einer Verstärkung der Symptomatik beiträgt. Bei 60 % der Patienten tritt Übelkeit und Erbrechen während der Migräneattacke auf. Auch vegetative Symptome wie Tachykardie, Durchfälle oder Schwitzen werden beschrieben. Die Kopfschmerzen dauern unbehandelt in der Regel zwischen vier und 72 Stunden. Treten Migräneattacken an mehr als 15 Tagen eines Monats während mehr als drei Monaten auf, so spricht man von einer chronischen Migräne. Bei einer Dauer eines Anfalls über 72 Stunden bezeichnet man einen Migräneanfall als Status migraenous. Neben der klassischen Migräne ohne Aura leiden circa 15 % der Patienten an einer Migräne mit Aura, die durch zentralnervöse Symptome gekennzeichnet ist. Oft beschreiben die Patienten visuelle Phänomene wie Flimmerskotome, aber auch andere neurologische Symptome wie Hemiparesen oder Parästhesien, manchmal sogar ohne den typischen Migränekopfschmerz, können im Rahmen solch komplizierter Migräneformen auftreten<sup>2</sup>.

#### 2.1.4 Diagnostik

Bei der klassischen Migräne ist die neurologische Untersuchung meist unauffällig, von besonderer Bedeutung ist daher die Anamnese. Auch das EEG zeigt bei Migränepatienten oftmals Veränderungen, die jedoch unspezifisch sind<sup>2</sup>.

Für die Migräne ohne Aura, die nur durch Kopfschmerzen charakterisiert ist, gelten folgende, von der IHS bestimmte Kriterien:

„A: Mindestens 5 Anfälle, die die nachfolgenden Kriterien B-D erfüllen.

B: Die Kopfschmerzattacken dauern 4-72 Stunden (unbehandelt oder erfolglos behandelt).

C: Der Kopfschmerz hat mindestens 2 der folgenden Kennzeichen:

- halbseitige Lokalisation,
- pulsierender Charakter,
- mäßige oder starke Schmerzintensität,
- Verschlimmerung durch Treppensteigen oder ähnliche gewohnte körperliche Tätigkeiten, die gemieden werden.

D: Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eine der folgenden Beschwerden:

- Nausea und/oder Erbrechen
- Überempfindlichkeit auf Licht und Lärm“ (S.595)<sup>2</sup>

### 2.1.5 Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Schwere des Migräneanfalls. Bei einem akuten Migräneanfall können zur Linderung der Kopfschmerzsymptomatik unter anderem Azetylsalizylsäure, Paracetamol oder nichtsteroidale Entzündungshemmer wie zum Beispiel Naproxen eingesetzt werden, ebenso wie Triptane. Bei Übelkeit können zusätzlich Antiemetika eingenommen werden. Bei Patienten, die mindestens einmal die Woche einen Migräneanfall erleiden, oder deren Anfälle ausgesprochen lange oder intensiv sind, sollte eine Migräneprophylaxe erfolgen. Diese kann, unter Berücksichtigung eventuell bestehender Kontraindikationen, zum Beispiel mit Betablockern, Kalziumantagonisten oder Antikonvulsiva wie Topiramaten oder Valproinsäure erfolgen, ebenso wie mit Serotoninantagonisten und bestimmten Antidepressiva. Eine chronische Analgetikaeinnahme sollte verhindert werden, da sie letztlich zu einem medikamenteninduzierten Kopfschmerz führen kann<sup>2</sup>.

### 2.2 Aktueller Kenntnisstand

Verschiedene Studien untersuchten die Zusammenhänge zwischen genetischen Faktoren und dem Auftreten von Migräne als multifaktorielle Krankheit. Es ist von besonderem Interesse, welche Veränderungen in Genen eine Prädisposition für die Erkrankung darstellen könnten. Wie von Buselmaier (2015) beschrieben, entstehen durch Mutationen Unterschiede in der Abfolge der Nucleotide der Desoxyribonucleinsäure und somit verschiedene Allele, also unterschiedliche Ausprägungsformen des Gens. Grundlage der hier eingeschlossenen Studien ist die Untersuchung von Migränepatienten und Kontrollgruppen auf das Vorhandensein bestimmter Polymorphismen. Dies sind genetische Varianten, die innerhalb einer Population nicht selten vorkommen, sie liegen folglich „im Bereich des Normalen“ (S.276)<sup>3</sup>. Bei Individuen, die die veränderte Nucleotidsequenz nicht aufweisen, sondern die ursprüngliche Abfolge der Nucleotide, spricht man von Wildtyp-Allel-Trägern. Diejenigen, die die Mutation haben, sind folglich Träger des mutierten Allels. Es stellt sich die Frage, ob Menschen, die bestimmte Polymorphismen aufweisen und somit Träger des mutierten Allels sind, ein höheres Risiko tragen, an Migräne zu erkranken als diejenigen, die diesen Polymorphismus nicht haben.

### 2.2.1 ESR1

In den letzten Jahren wurden in Studien immer wieder die Auswirkungen der Sexualhormone auf das Auftreten von Migräne untersucht. Wie von An et al. (2017) beschrieben, weisen die Ergebnisse dieser Studien darauf hin, dass diesen Hormonen eine bedeutende Rolle zukommt. So hat man festgestellt, dass Frauen 2,1-mal häufiger an Migräne erkranken als Männer. Außerdem haben Frauen in der Perimenopause mehr Kopfschmerzattacken als in der Prämenopause<sup>4</sup>. Insofern scheint es durchaus sinnvoll zu sein, sich genauer mit den Genen, die für die Sexualhormonrezeptoren codieren, auseinanderzusetzen. Der Östrogenrezeptor ESR1 zählt zu den Steroidrezeptoren und fungiert – wie in Colson et al. (2004) beschrieben - als Transkriptionsfaktor und reguliert somit die Genexpression. ESR1 ist in vielen verschiedenen Hirnregionen lokalisiert. Das Gen für ESR1 befindet sich auf dem Chromosom 6 (6q25.1) und hat acht Exons. Bei dem Polymorphismus rs2228480 kommt es zu einem Austausch von Guanin durch Adenin auf dem achten Exon<sup>5</sup>. Der Polymorphismus rs1801132, lokalisiert auf dem vierten Exon, ist gekennzeichnet durch einen Austausch von Cytosin durch Guanin. Ein weiterer Polymorphismus, der im Zusammenhang mit Migräne diskutiert wird, ist rs2234693, der auf dem ersten Intron lokalisiert ist und durch einen Austausch von Cytosin durch Thymin gekennzeichnet ist<sup>6</sup>.

### 2.2.2 GRIA1

Neben Genen, die für Hormonrezeptoren codieren, wurden auch solche näher betrachtet, die für Neurotransmitterrezeptoren codieren. Einer dieser Neurotransmitter ist Glutamat, der in hohen Konzentrationen im gesamten ZNS vorkommt und für die Gedächtnisbildung eine große Rolle spielt<sup>7</sup>. Daneben ist Glutamat an trigeminovaskulären Vorgängen und an der Streudedepolarisierung beteiligt, was die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen Glutamat und dem Auftreten des Krankheitsbilds Migräne bekräftigt<sup>8</sup>. Glutamat entfaltet seine Wirkung über verschiedene Rezeptoren, einer davon ist der AMPA-Rezeptor ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor), der aus vier Untereinheiten besteht<sup>9</sup>. GRIA1 codiert für eine dieser Untereinheiten<sup>8</sup>. Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 5 (5q33.2)<sup>10</sup>. Der Polymorphismus rs548294 besteht aus einem Austausch von Guanin durch Adenin<sup>8</sup>.

### 2.2.3 5-HT1A

Serotonin ist ebenfalls ein Neurotransmitter, der bei Migräne und deren Behandlung eine Rolle spielt<sup>11</sup>. Wie in Horn et al (2012) beschrieben, kommt er im ganzen ZNS vor, vor allem in den serotonergen Neuronen der Raphe-Kerne. Seine Aufgaben im Körper sind vielfältig, er ist zum Beispiel an der Regulation der Körpertemperatur beteiligt, sowie an Antrieb und Stimmungslage. Es existieren mehrere Rezeptoren, darunter auch der 5-HT1-Rezeptor, welcher für eine Vasokonstriktion kranialer Gefäße sorgt<sup>7</sup>. Darüber hinaus ist der 5-HT1A-Rezeptor in psychiatrische Erkrankungen involviert. Dies legt einen Zusammenhang dieses Rezeptors mit Migräne nahe, da des Öfteren Komorbiditäten von Migräne und Depressionen oder Angststörungen bestehen<sup>11</sup>. Das Gen für den 5-HT1A-Rezeptor liegt auf dem Chromosom 5 (5q11.2-q13) und besteht aus einem Exon. Bei dem Polymorphismus rs6295 kommt es zu einem Austausch von Cytosin durch Guanin<sup>12</sup>.

### 2.2.4 DBH

Gosh et al. (2013) verweisen in ihrer Studie darauf hin, dass bereits festgestellt werden konnte, dass bei manchen Migränepatienten der Serumspiegel von Noradrenalin niedriger ist als bei Kontrollpersonen<sup>13</sup>. Noradrenalin ist ein Neurotransmitter, seine Vorstufe ist Dopamin<sup>7</sup>. Die Umwandlung von Dopamin in Noradrenalin erfolgt durch das Enzym Dopamin-beta-Hydroxylase (DBH). Es konnte außerdem herausgefunden werden, dass während einer Migräneattacke der Gehalt dieses Enzyms im Serum der Patienten erhöht ist<sup>14</sup>. Insofern scheint es durchaus von Interesse zu sein, welcher Zusammenhang zwischen der Erkrankung und dem Gen, das für die Dopamin-beta-Hydroxylase codiert, besteht. Das Gen befindet sich auf Chromosom 9 (9q34) und besteht aus 12 Exons. Der Polymorphismus rs1611115 ist gekennzeichnet durch einen Austausch von Cytosin durch Thymin<sup>14</sup>.

### 2.2.5 COMT

Auch das Enzym Catechol-O-Methyl-Transferase ist am Katecholaminstoffwechsel beteiligt, indem es den Umbau von Adrenalin in Metanephrin katalysiert. Es ist im Zytoplasma vieler Zellen zu finden<sup>7</sup>. Das Gen für die Catechol-O-Methyl-Transferase befindet sich auf dem Chromosom 22 (22q11). Bei dem Polymorphismus rs4680 kommt es zu einem Austausch von Guanin durch Adenin im COMT-Gen<sup>15</sup>.

## 2.2.6 MTHFR

Ein weiteres Enzym, dessen Rolle im Zusammenhang mit Migräne aktuell in mehreren Studien untersucht wird, ist die Methylentetrahydrofolatreduktase, die am Folatstoffwechsel beteiligt ist und die Umwandlung von 5,10-Methylentetrahydrofolat in 5-Methylentetrahydrofolat katalysiert. Das Gen für die Methylentetrahydrofolatreduktase ist auf dem Chromosom 1 (1p36) lokalisiert und besteht aus elf Exons. Bei dem Polymorphismus rs1801133 kommt es zu einem Austausch von Cytosin durch Thymin und somit zu einem Austausch von Alanin durch Valin, was einen erhöhten Serumgehalt von Homocystein zur Folge hat. Dieser Polymorphismus konnte bereits mit einigen anderen Erkrankungen wie zum Beispiel diversen Krebserkrankungen in Zusammenhang gebracht werden<sup>16</sup>. Es stellt sich nun auch die Frage, inwiefern dieser Polymorphismus in die Pathophysiologie der Migräne involviert ist.

## 2.2.7 TNF alpha

Der Tumornekrosefaktor alpha ist als Zytokin an der Immunantwort beteiligt<sup>17</sup>. Er wird überwiegend von mononukleären Phagozyten gebildet. Durch ihr Wirken werden Leukozyten an den Ort der Entzündung gelockt und können dort ihre Aufgaben verrichten. In höheren Konzentrationen kann der Tumornekrosefaktor alpha auch über das Blut an anderen Stellen des Körpers wirken und so zum Beispiel Fieber induzieren und die Produktion von Akute-Phase-Proteinen anregen<sup>7</sup>. Verschiedene Studien vermuten einen Zusammenhang zwischen TNF alpha und Migräne<sup>18</sup>. So ist TNF alpha als Zytokin an der Modulation der Schmerzschwelle beteiligt, außerdem spielen inflammatorische Prozesse in der Pathogenese der Erkrankung eine Rolle<sup>19</sup>. TNF alpha ist auf dem Chromosom 6 (6p21.3) lokalisiert<sup>20</sup>. Bei dem Polymorphismus rs1800629 kommt es zum Austausch von Guanin durch Adenin<sup>19</sup>.

## 2.2.8 Schematische Übersicht über die Genabschnitte

ESR1 6q25.1

GRIA1 5q33.2

5-HT1A 5q11.2-q13

DBH 9q34

COMT 22q11

MTHFR 1p36

TNF alpha 6p21.3

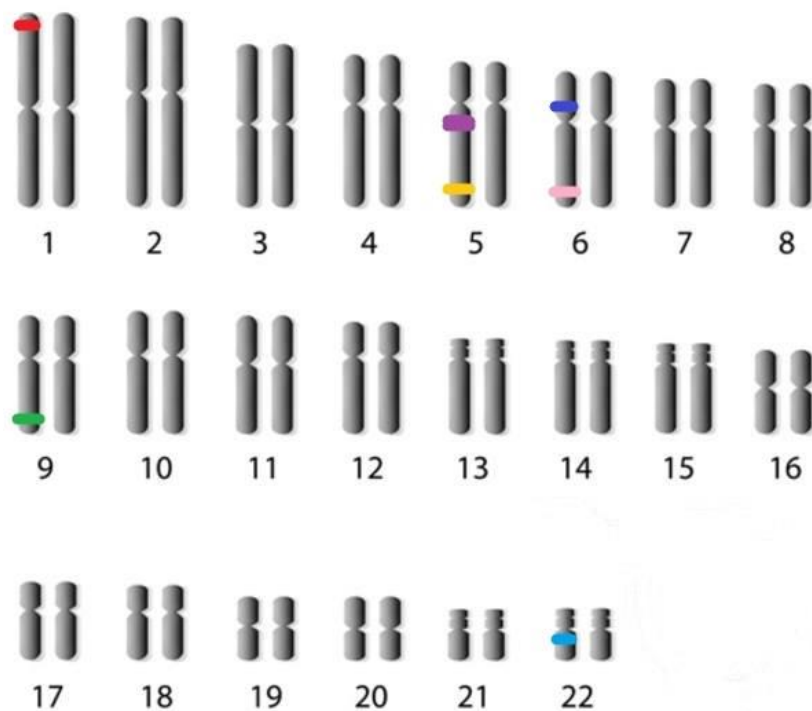


Abbildung 1: Übersicht über die Genabschnitte

### 2.3 Arbeitshypothese und Fragestellung

In der hier vorliegenden Arbeit wurden mehrere Studien, die den Zusammenhang zwischen den oben genannten Polymorphismen und dem Auftreten von Migräne anhand einer Fall-Kontroll-Studie untersuchten, zusammengeführt. Mithilfe gentechnischer Verfahren wurde in diesen Studien der Genotyp von Migränepatienten und der Kontrollgruppe bestimmt, um herauszufinden, ob es eine Korrelation zwischen dem Polymorphismus und der Krankheit gibt. Die einzelnen Studien kommen zum Teil auf verschiedene Ergebnisse, was unterschiedliche Gründe haben kann. So wurden in manchen Studien die Migränepatienten in Untergruppen eingeteilt, andere haben diese Unterteilung nicht vorgenommen. Außerdem ist es möglich, dass die geographische oder ethnische Herkunft sowie die Größe der Studienpopulation die Ergebnisse beeinflussen. Es sollte auch bedacht werden, dass in den Studien Fehler auftreten können, wie zum Messfehler oder Übertragungsfehler.

Im Rahmen meiner Dissertation möchte ich anhand von Metaanalysen ein Gesamtergebnis erhalten und somit eine Aussage darüber treffen können, ob das Vorhandensein eines Polymorphismus die Wahrscheinlichkeit, an Migräne zu erkranken, tatsächlich beeinflusst. Durch durchgeführte Sensitivitätsanalysen können zusätzlich mögliche Gründe für das Auseinanderweichen der Ergebnisse in den einzelnen Studien erfasst werden.

## 3 Material und Methodik

### 3.1 Datensuche

Die Literaturrecherche erfolgte über das Virtual Private Network der Universität des Saarlandes über die Literaturdatenbank PubMed. Bei der Suche nach geeigneten Polymorphismen wurde der Suchbegriff „polymorphism migraine“ eingegeben (467 Suchergebnisse, Stand 14.12.2016). Die Auflistung der Ergebnisse war chronologisch geordnet, beginnend mit den kürzlichst veröffentlichten Artikeln. Auf diese Weise wurden zuallererst neuere Studien herangezogen, um solche Polymorphismen ausfindig zu machen, deren Zusammenhang mit Migräne aktuell untersucht wird. Nach Auswahl einzelner Polymorphismen folgte die Suche nach weiteren Studien, die diesen Polymorphismus behandeln. Dazu wurden jeweils bestimmte Kombinationen verwendet, die anhand des COMT-Gens beispielhaft aufgezeigt werden sollen: „rs4680 polymorphism migraine“, „rs4680 polymorphisms migraine“, „Val158Met polymorphism migraine“, „Val158Met polymorphisms migraine“, „COMT polymorphism migraine“ und „COMT polymorphisms migraine“. Es wurde also der Polymorphismus, das Gen selbst und, falls in einer Studie beschrieben, die stattgefundenen Basenveränderung oder der daraus resultierende Aminosäureaustausch zusammen mit den Begriffen „polymorphism migraine“ verwendet. Da der Plural des Wortes „polymorphism“ zum Teil mehr Suchergebnisse ergab, wurde die Suche um diesen erweitert. Um bereits vorhandene Metaanalysen zu dem jeweiligen Polymorphismus ausfindig zu machen und später mit den Ergebnissen aus den hier durchgeführten Metaanalysen vergleichen zu können, wurde zusätzlich noch die Kombination „polymorphism migraine meta-analysis“ zusammen mit den oben erwähnten Begriffen eingegeben. Bei der Recherche nach passenden Studien wurde das Datum sowie die Anzahl der Ergebnisse, die die Eingabe des jeweiligen Suchbegriffs ergab, manuell dokumentiert. Anschließend wurden die über diese Suchtermini erfassten Studien auf ihre Tauglichkeit geprüft.

Studien, deren Volltext auf PubMed gar nicht erst enthalten war oder die nicht auf Englisch verfasst waren, wurden ausgeschlossen. Kostenpflichtige Studien, deren Volltext auf PubMed zwar enthalten, jedoch über die VPN-Verbindung nicht zugänglich war, wurden anhand des Titels und des Abstracts auf ihre Tauglichkeit geprüft. Artikel, die anhand ihres Abstracts bereits ausgeschlossen werden konnten, wurden verworfen. Bei Artikeln, die dieses Kriterium jedoch erfüllten, wurde über andere Zugänge versucht, an die Primärstudie zu gelangen. Auch bei den frei zugänglichen Studien wurden zuerst Titel und Abstract begutachtet und ausgeschlossen, falls sie thematisch nicht geeignet waren. Beim Lesen der Volltexte wurden dann nochmals solche aussortiert, bei denen der jeweilige Polymorphismus nicht thematisiert

wurde und die keine absoluten Angaben zu den Genotypen machten. Auch Studien, bei denen das Krankheitsbild Migräne ausgeweitet wurde, zum Beispiel ein Zusammenhang zwischen Polymorphismen und der Migräne bei Menstruation vermutet wird, wurden nicht in die Metaanalyse eingeschlossen. In die Metaanalyse wurden letztlich auf Englisch verfasste Studien aufgenommen, die ein Fall-Kontroll-Design aufweisen und den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus und dem Auftreten der Migräne untersuchten. Es wurde keine Mindestanzahl an Teilnehmern festgelegt, sodass die Größe der Studie kein Ausschlusskriterium darstellt. Daneben wurde auch kein Mindestdatum bezüglich des Erscheinungsjahrs der Studien bestimmt. Auch bereits vorhandene Metaanalysen wurden herangezogen und die Daten um neuere Studien ergänzt. Flowcharts im Ergebnisteil zeigen den Ablauf der Auswahl geeigneter Studien. Im Anhang befindet sich eine Tabelle mit einer Auflistung der Studien, die mit den angegebenen Suchbegriffen auffindig gemacht werden konnten, gemäß den Kriterien des Flowcharts jedoch ausgeschlossen wurden. Dabei ist zu erwähnen, dass sich auch solche Studien in den Tabellen befinden, die später dann doch in die Metaanalyse aufgenommen wurden. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Primärstudie selbst aufgrund eines in den Flowcharts angegebenen Kriteriums ausgeschlossen wurde, zum Beispiel war sie nicht zugänglich, hat dann aber über eine andere Metaanalyse doch Einzug in die hier durchgeführte Metaanalyse genommen. Die Tabellen im Anhang sind sozusagen mit den Flowcharts abgestimmt. Am Ende des Flowcharts bleiben die Studien übrig, die mit den angegebenen Suchbegriffen gefunden werden konnten und gemäß den Kriterien geeignet waren. Manchmal stimmt diese Zahl allerdings nicht mit der Zahl der Studien, aus der die hier durchgeführte Metaanalyse besteht, überein, da zum Teil zusätzlich Metaanalysen einfließen, die Studien enthalten, die nicht durch die Suche auf PubMed gefunden werden konnten oder da sie Studien enthalten, die, wie oben erwähnt, vorerst ausgeschlossen wurden. Auch wurde nochmal unterschieden in die Anzahl der Studien, aus denen Daten übernommen wurden. Wurde zum Beispiel eine Metaanalyse in die hier durchgeführte Metaanalyse einbezogen, so wurden aus ihr die Daten von anderen Studien übernommen, sie selbst fließt aber als eigene Studie nicht in die hier durchgeführte Metaanalyse mit ein, da sie keine eigene zusätzliche Fall-Kontroll-Gruppe enthält, sondern nur Daten aus anderen Studien gesammelt hat.

### 3.2 Datenextraktion

Die Daten entstammen den Primärstudien selbst oder einer bereits vorhandenen Metaanalyse. Waren in letztgenanntem Fall aber auch die Primärstudien auffindbar, so wurde vor allem bei den Angaben zur Genotypenverteilung auf die Primärstudie zurückgegriffen. Folgende Informationen aus den Studien waren von Interesse und wurden, sofern in den Studien erwähnt, manuell in tabellarischer Form in einer Übersicht festgehalten: Autoren, Jahr,



Herkunft / Ethnizität der Teilnehmer, Geschlecht, mittleres Alter, die Fall- und Kontrollzahlen mit Unterteilung der Migränepatienten in Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura, und die Frage, ob das Hardy-Weinberg-Equilibrium in der Kontrollgruppe erfüllt ist oder nicht. Zwar war dies meist in den Studien angegeben, jedoch wurde mithilfe eines Berechnungsprogramms von Excel zusätzlich nochmal das Hardy-Weinberg-Equilibrium ausgerechnet. War der errechnete Wert größer 0,05, so galt das Hardy-Weinberg-Equilibrium als erfüllt. Beides wurde in der Übersichtstabelle festgehalten, in der Spalte mit der Bezeichnung HWE 1 die Angaben aus den Studien direkt und in HWE 2 der errechnete Wert. In der Regel stimmte das ausgerechnete Ergebnis auch mit den Angaben in den Studien überein. War dies nicht der Fall, wurde im Anschluss eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Bezüglich der Fall- und Kontrollzahlen wurden die Genotypenangaben aus den Studien addiert und die daraus ermittelte Zahl als Gesamtzahl genommen, da diese Zahl zum Teil von der Zahl, die im Text oder Abstract als Gesamtteilnehmerzahl geschrieben stand, abwich. Im Vorfeld wurde außerdem das Wildtyp-Allel über folgenden Internetlink auffindig gemacht: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI\\_retiring\\_HapMap/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI_retiring_HapMap/). In der Regel sollte es mehr homozygote Personen mit dem Wildtyp-Allel als mit dem mutierten Allel geben. Studien, bei denen die Anzahl von homozygoten Personen mit dem Mutanten-Allel diejenige mit dem Wildtyp-Allel deutlich übersteigt, wurden vermerkt und in der Übersichtstabelle mit einem „Nein“ in der Spalte Z versehen. Es wurde festgelegt, dass ein deutlicher Unterschied dann vorliegt, wenn der besagte Unterschied größer zehn Prozent ist. Im Anschluss wurde dann eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Studien durchgeführt. Die absoluten Zahlen der Genotypen werden zwar nicht in den einzelnen Übersichtstabellen dargestellt, wurden aber ebenfalls den Studien entnommen, um die eigentliche Metaanalyse durchzuführen. Inhaltliche Auffälligkeiten oder Fehler in den Studien werden in den jeweiligen Kapiteln zu den Polymorphismen beschrieben. Eine Kontaktierung der Autoren wurde im Rahmen der Dissertation zu keinem Zeitpunkt vorgenommen, die Daten stammen allesamt direkt aus den Studien. Waren einige der oben genannten Informationen nicht durch das Lesen der Texte auffindbar oder eindeutig, wurde das jeweilige Kästchen in der Übersichtstabelle ausgelassen.

### 3.3 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm StatsDirect Version 3.0.171. Bei Studien, die neben der Migräne auch andere Krankheitsbilder in Bezug auf den jeweiligen Polymorphismus untersuchten, wurden nur die Daten der Migränepatienten und derer Kontrollgruppe erfasst. Hat in den Studien eine Unterteilung der Migränepatienten in verschiedene Subgruppen, wie zum Beispiel Geschlecht oder Migränepatienten mit Aura und ohne Aura stattgefunden, so wurden diese zu einer Patientengruppe zusammengefasst.

Umfasst eine Studie zwei voneinander unabhängige Populationen, so wurden diese wie zwei Einzelstudien bei der Erstellung der Metaanalyse und der Auswertung behandelt. Die einzelnen Daten wurden in StatsDirect eingetragen und es wurde das dominante und das rezessive Modell erstellt. Die Abkürzung „exptot“ steht für „exposed total“ und umfasst alle an Migräne erkrankten Personen, „nexptot“ steht für „non exposed total“ und umfasst alle Kontrollpersonen, also alle, die nicht an Migräne erkrankt sind. Die Abkürzung „expcas“ steht für „exposed cases“. Beim dominanten Modell sind das die Migränepatienten, die das mutierte Allel tragen, und zwar sowohl in homozygoter als auch heterozygoter Form. Beim rezessiven Modell sind das die Migränepatienten, die homozygot bezüglich des mutierten Allels sind. Die Abkürzung „nexpcas“ steht demnach für „non exposed cases“ und umfasst analog zu „expcas“ die Mutanten-Allel-Träger, nur handelt es sich hier eben um die gesunde Kontrollgruppe. Dementsprechend wurden beim dominanten Modell die homozygoten Mutanten-Allel-Träger und die Heterozygoten gegen die homozygoten Wildtyp-Allel-Träger aufgetragen, beim rezessiven die homozygoten Mutanten-Allel-Träger gegen die Heterozygoten und die homozygoten Wildtyp-Allel-Träger. Mithilfe von StatsDirect wurde die Odds Ratio sowie das Konfidenzintervall von 95% berechnet und die Metaanalyse in Form von Forest Plots dargestellt. War der p-Wert bei Cochran's Q-Test größer 0,05, wurde das Fixed Effects Modell verwendet, bei einem p-Wert kleiner 0,05 wurde das Random Effects Modell verwendet. Enthielt das 95% Konfidenzintervall die Zahl 1, so ist dies als nicht signifikantes Ergebnis zu werten gewesen, es liegt also kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem untersuchten Polymorphismus und der Krankheit vor. Darüber hinaus wurde der Egger Test durchgeführt. War hier der p-Wert größer 0,05, bedeutet dies, dass kein signifikanter Hinweis auf Publication Bias vorliegt. Die Ergebnisse dieses Tests wurden in Form von Funnel Plots dargestellt. Im Anschluss daran wurden noch Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dabei wurden Studien, bei denen das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllt ist, ausgeschlossen. Ebenso wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, wenn die Zahl der Mutanten die der Wildtyp-Allel-Träger deutlich übersteigt und wenn in der Metaanalyse auffiel, dass eine Studie sich in ihrem Ergebnis deutlich von den anderen unterscheidet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 ESR1, rs2228480

#### 4.1.1 Datensuche

Die für die Metaanalyse verwendeten Studien stammen alle aus PubMed. Die letzte Suche erfolgte am 22.02.2017 über das Virtual Private Network der Universität des Saarlandes. Als Suchbegriffe wurden folgende Kombinationen verwendet: „rs2228480 polymorphism migraine“ mit drei Ergebnissen, „rs2228480 polymorphisms migraine“ mit drei Suchergebnissen, „594G>A polymorphism migraine“ mit einem, „594G>A polymorphisms migraine“ auch mit einem, „ESR1 polymorphism migraine“ mit 17 und „ESR1 polymorphisms migraine“ mit 17 Ergebnissen. Um eventuell bereits vorhandene Metaanalysen auffindig zu machen, wurden folgende Begriffe verwendet: „rs2228480 polymorphism migraine meta-analysis“ mit einem, „594G>A polymorphism migraine meta-analysis“ mit einem und „ESR1 polymorphism migraine meta-analysis“ mit zwei Ergebnissen. Von den 42 Studien, die die Suche auf PubMed ergab, waren fünf Studien geeignet. Diese Studien wurden auch für die Erstellung der Metaanalyse herangezogen und aus ihnen wurden sämtliche Daten entnommen. In Colson et al. (2004) waren zwei Studienpopulationen enthalten, die in der Metaanalyse getrennt voneinander behandelt wurden, sodass die hier vorliegende Metaanalyse insgesamt sechs verschiedene Fall-Kontroll-Gruppen aufweist. Ein Flowchart veranschaulicht den Ablauf der Datensuche. Im Anhang befindet sich eine Tabelle mit den Studien, die gemäß den Kriterien, die in dem Flowchart beschrieben sind, ausgeschlossen wurden.

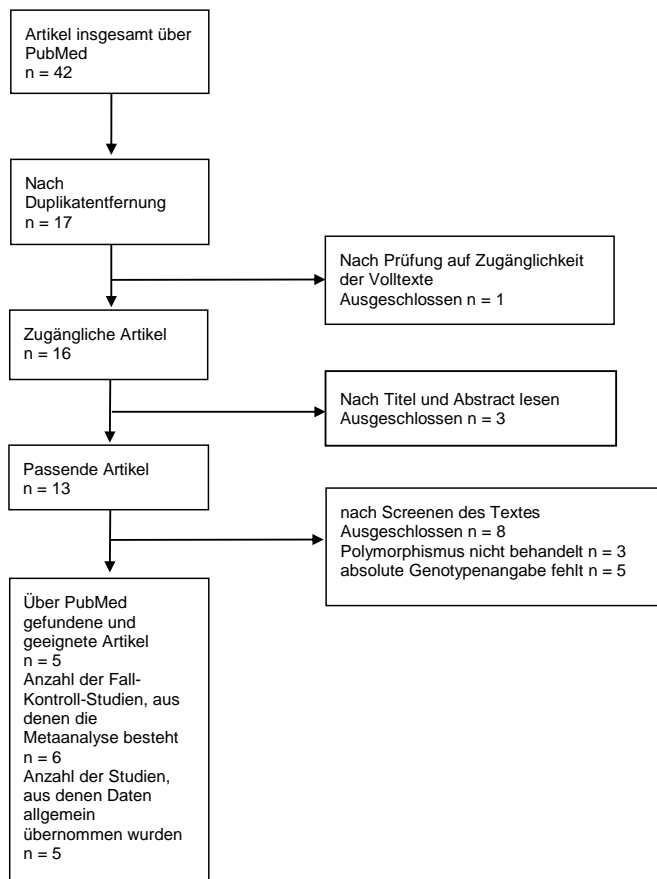


Abbildung 2: Flowchart zum Polymorphismus rs2228480

#### 4.1.2 Datenextraktion

Über die oben genannte Internetseite wurde der Wildtyp ausfindig gemacht. Dort wird Adenin als Wildtyp beschrieben. Allerdings wird in Colson et al. (2004) der Austausch von Guanin durch Adenin beschrieben und auch in Coskun et al. (2016), der die dominanten und rezessiven Modelle aufgestellt hat, wird G als Wildtyp behandelt. Es wurde folglich G als Wildtyp festgelegt. Alle Arbeiten entsprechen einem Fall-Kontroll-Design, die Metaanalyse umfasst die Daten von insgesamt 1697 Fällen und 1600 Kontrollpersonen. Bei Oterino et al. (2006) ist das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllt, was später eine Sensitivitätsanalyse bedingt. Außerdem ist bei Oterino et al. (2006) die Beschriftung der Tabelle nicht korrekt, dort wurden zwei Tabellen einem anderen Polymorphismus zugeordnet, während rs2228480 keine Tabelle zugeordnet wurde. Anhand der Genotypen beziehungsweise Basenangabe wurde rs2228480 dann eine Tabelle zugeordnet und die Angaben zu der Genotypenverteilung übernommen. Die Charakteristika der einzelnen Studien sind in untenstehender Tabelle aufgeführt.

Studie	Jahr	Herkunft	Geschlecht	mittleres Alter	n(F) / n(K)	HWE 1	HWE 2	Z
Colson et al. <sup>5</sup>	2004	East Coast of Australia (Caucasian)	F: m: 57 / W:167 K: m: 57 / w: 167		F: 224 (MA: 139 / MO: 85) K: 224	ja	ja P = 0,14	ja
Colson et al. <sup>5</sup>	2004	East Coast of Australia (Caucasian)	F: m: 36 / w: 224 F: m: 36 / w: 224		F: 260 (MA: 221 / MO: 39) K: 260	ja	ja P = 0,88	ja
Oterino et al. <sup>21</sup>	2006	Cantabria, northern Spain	F: m: 81 / w: 286 K: m: 90 / w: 142	F: m: 39,36 +/- 16,4; w: 38,05 +/- 14,3 K: m: 43,98 +/- 14,6; w: 35,60 +/- 12,37	F: 367 (MA: 197 / MO: 170) K: 232		nein P = 0,02	ja
Corominas et al. <sup>22</sup>	2009	Catalonia, Spain (Caucasian)	F: w: 153	F: 29 +/- 14 K: 47 +/- 15	F: 210 (MA: 86 / MO: 102 / hemiplegic aura: 22) K: 210	ja	ja P = 0,29	ja
Coskun et al. <sup>23</sup>	2016	Turkish origin southeastern region of Turkey	F: m: 35 / w: 107 K: m: 38 / w: 103	F: 31,32 +/- 9,79 K: 30,21 +/- 6,67	F: 142 (MA: 24 / MO: 118) K: 141	ja	ja P = 0,51	ja
An et al. <sup>4</sup>	2017	southern Fujian province of China	F: m: 61 / w: 433 K: m: 57 / w: 476	F: 35,3 +/- 10,1 K: 34,8 +/- 8,9	F: 494 (MA: 74 / MO: 420) K: 533	ja	ja P = 0,30	ja

Tabelle 1: Charakteristika der einzelnen Studien zum Polymorphismus rs2228480

### 4.1.3 Statistische Auswertung

Die Genotypen wurden dem dominanten und rezessiven Modell entsprechend in StatsDirect eingetragen.

Das dominante Modell lautet: AA + AG vs. GG

Das rezessive Modell lautet: AA vs. AG + GG

Die untenstehenden Tabellen zeigen die Daten.

rs2228480, AA + AG vs. GG	exp tot	exp cas	nexp tot	nexp cas
Colson et al., 2004	224	143	224	112
Colson et al., 2004	260	157	260	108
Oterino et al., 2006	367	127	232	71
Corominas et al., 2009	210	56	210	53
Coskun et al., 2016	142	26	141	39
An et al., 2017	494	193	533	202

Tabelle 2: rs2228480, AA + AG vs. GG

rs2228480, AA vs. AG + GG	exp tot	exp cas	nexp tot	nexp cas
Colson et al., 2004	224	23	224	13
Colson et al., 2004	260	32	260	15
Oterino et al., 2006	367	16	232	13
Corominas et al., 2009	210	4	210	6
Coskun et al., 2016	142	4	141	2
An et al., 2017	494	36	533	19

Tabelle 3: rs2228480, AA vs. AG + GG

Beim dominanten Modell ergab Cochran's Q-Test einen p-Wert von 0,0006, somit wurde das Random Effects Modell verwendet, beim rezessiven Modell war der p-Wert 0,1624. Somit wurde hier das Fixed Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio beim dominanten Modell liegt bei 1,24 (95%CI: 0,90-1,69), was bedeutet, dass keine statistische Signifikanz vorliegt. Die Odds Ratio beim rezessiven Modell liegt bei 1,66 (95%CI: 1,22-2,25). Dieses Ergebnis weist eine statistische Signifikanz auf. Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse.

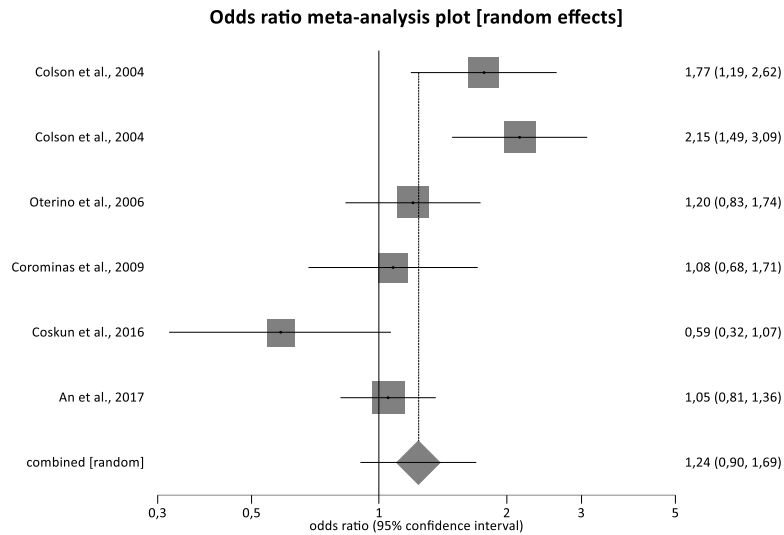


Abbildung 3: Forest Plot zum Polymorphismus rs2228480, AA + AG vs. GG

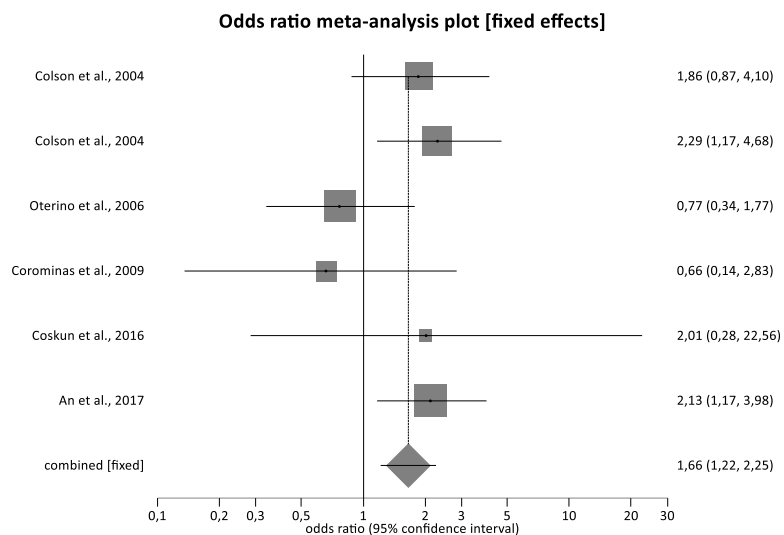


Abbildung 4: Forest Plot zum Polymorphismus rs2228480, AA vs. AG + GG

Der Egger Test für das dominante Modell ergab einen p-Wert von 0,7463, für das rezessive Modell einen p-Wert von 0,406. Somit kann man davon ausgehen, dass kein Publication Bias vorliegt. Die Funnel Plots veranschaulichen das Ergebnis.

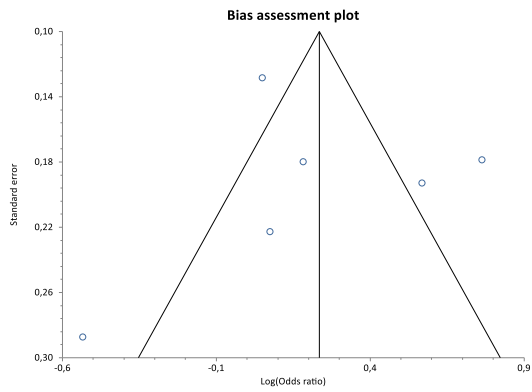


Abbildung 5: Funnel Plot zum Polymorphismus rs2228480, AA + AG vs. GG

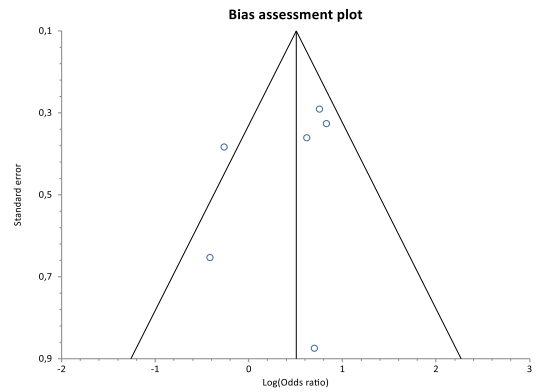


Abbildung 6: Funnel Plot zum Polymorphismus rs2228480, AA vs. AG + GG

#### 4.1.4 Sensitivitätsanalyse

Bei Oterino et al. (2006) ist das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllt. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Studie durchgeführt. Für das dominante Modell war der p-Wert bei Cochran's Q-Test 0,0003, für das rezessive Modell lag der p-Wert bei 0,5409. Für das dominante Modell wurde folglich das Random Effects Modell verwendet, für das rezessive das Fixed Effects Modell. Die Odds Ratio für das dominante Modell liegt bei 1,24 (95%CI: 0,84-1,83), die für das rezessive Modell bei 1,93 (95%CI: 1,37-2,71). Beim rezessiven Modell liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis vor, beim dominanten nicht. Der Ausschluss von Oterino et al. (2006) hat folglich keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis beider Modelle.

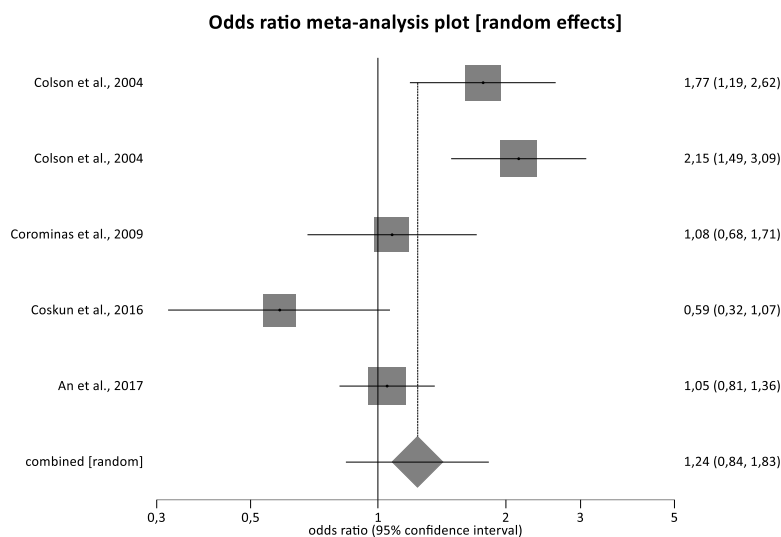


Abbildung 7: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs2228480, AA + AG vs. GG



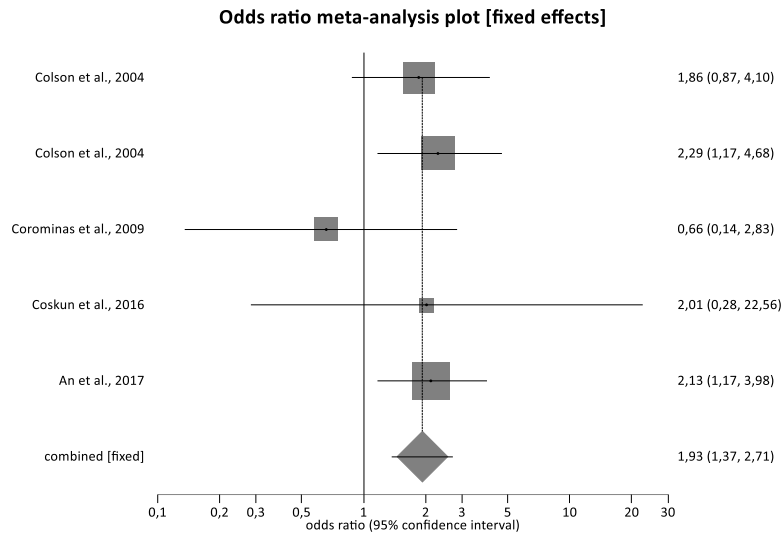


Abbildung 8: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs2228480, AA vs. AG + GG

## 4.2 ESR1, rs1801132

### 4.2.1 Datensuche

Die für die Metaanalyse verwendeten Studien stammen alle aus PubMed. Die letzte Suche erfolgte am 05.03.2017 über das Virtual Private Network der Universität des Saarlandes. Als Suchbegriffe wurden folgende Suchtermini verwendet: „rs1801132 polymorphism migraine“ mit fünf Ergebnissen, „rs1801132 polymorphisms migraine“ mit fünf Ergebnissen, „325C>G polymorphism migraine“ mit einem, „325C>G polymorphisms migraine“ auch mit einem, „ESR1 polymorphism migraine“ mit 17 und „ESR1 polymorphisms migraine“ mit 17 Ergebnissen. Um eventuell bereits vorhandene Metaanalysen ausfindig zu machen, wurden folgende Begriffe verwendet: „rs1801132 polymorphism migraine meta-analysis“ mit einem, „325C>G polymorphism migraine meta-analysis“ mit einem und „ESR1 polymorphism migraine meta-analysis“ mit zwei Ergebnissen. Von den 46 Studien, die die Suche auf PubMed ergab, wurden sieben für die Metaanalyse herangezogen. Ein Flowchart veranschaulicht das Ergebnis der Recherche. Eine Tabelle mit Studien, die von der Metaanalyse ausgeschlossen wurden, befindet sich im Anhang.

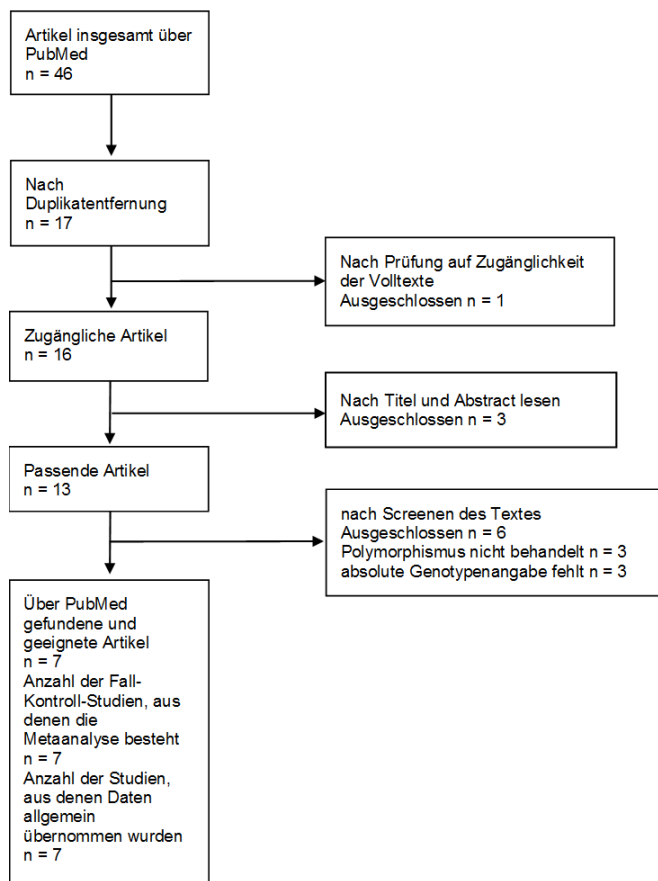


Abbildung 9: Flowchart zum Polymorphismus rs1801132

#### 4.2.2 Datenextraktion

Über die oben genannte Internetseite wurde der Wildtyp, in dem Fall Cytosin, ausfindig gemacht. Alle Arbeiten entsprechen einem Fall-Kontroll-Design, die Metaanalyse umfasst die Daten von insgesamt 2557 Fällen und 2470 Kontrollen. Bei Kaunisto et al. (2006) fällt auf, dass die Summe der Genotypen bei der Migränegruppe 896 ergibt, die der Kontrollgruppe ergibt 888. Im Text der Studie wird von 898 bei der Migränegruppe und 900 bei der Kontrollgruppe ausgegangen. Die Angaben bezüglich der Geschlechterverteilung, des Alters und der Unterteilung der Migränepatienten in Migräne mit Aura und ohne Aura wurden nicht in die Übersichtstabelle aufgenommen, da sich diese auf die 898 beziehungsweise 900 beziehen. Außerdem fiel die Zuordnung der Genotypen schwer, da die Tabelle nicht mit den Genotypen CC, CG und GG beschriftet war, sondern mit 11, 12 und 22 und es keine Legende gab. Es wurde so vorgegangen, dass die größere Zahl dem Wildtyp-Allel zugeordnet wurde und die kleinere dem mutierten Allel, also in dem Fall wurde 11 als CC interpretiert und 22 als GG. Zudem steht im Text geschrieben, dass Probanden mit zwei „minor alleles“ mit den anderen verglichen wurden und in der Tabelle befand sich eine Markierung, dass 22 mit allen

anderen verglichen wurde, sodass insgesamt davon ausgegangen werden kann, dass 11 den Genotyp CC darstellt, 12 CG und 22 GG. Bei Oterino et al. (2006) beinhaltet die Tabelle zur Genotypenverteilung zweimal den Polymorphismus rs1801132, was bereits bei der Analyse des Polymorphismus rs2228480 aufgefallen ist. Wie dort beschrieben, wurde anhand der Genotypen dann eine Zuordnung vorgenommen, es wurde also hier die Tabelle übernommen, die als Genotypen C und G angegeben hatte und nicht G und A. Bei Oterino et al. (2006) fällt zusätzlich auf, dass es sowohl in der Studien- als auch in der Kontrollgruppe viel mehr Personen mit dem Genotyp GG gibt als mit dem Genotyp CC, obwohl Cytosin das Wildtyp-Allel ist. Außerdem ist der Polymorphismus mit „G325C“ beschrieben, obwohl es eigentlich „C325G“ heißen müsste, wenn Cytosin das Wildtyp-Allel darstellt. Eventuell wurde bei Oterino et al. (2006) der komplementäre Strang verwendet. Dies könnte unter Anbetracht der Tatsache, dass Cytosin und Guanin komplementäre Basen darstellen, auch gut möglich sein. Dieser Sachverhalt bedingt in der statistischen Auswertung eine Sensitivitätsanalyse. In der Tabelle zur Übersicht der Charakteristika steht in der Spalte Z dennoch ein „Nein“, um das Schema der Vorgehensweise zu bewahren, bei der die Daten so in die Tabelle übertragen werden, wie sie in den Studien stehen, auch wenn es hier recht wahrscheinlich ist, dass die Basen einfach nur getauscht wurden. Bei An et al. (2016) gibt es in der Migränegruppe mehr Personen mit dem mutierten Allel als mit dem Wildtyp-Allel, es wird im Anschluss eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Studie durchgeführt. Die Charakteristika der einzelnen Studien sind in untenstehender Tabelle aufgeführt.

Studie	Jahr	Herkunft	Geschlecht	mittleres Alter	n(F) / n(K)	HWE 1	HWE 2	Z
Colson et al. <sup>6</sup>	2006	east coast of Australia (Caucasian)	F: m: 64 / w: 167 K: m: 60 / w: 189		F: 231 (MA: 141 / MO: 75 / MA+MO: 15) K: 249	ja	ja P = 0,32	ja
Oterino et al. <sup>21</sup>	2006	Cantabria, northern Spain	F: m: 81 / w: 286 K: m: 90 / w: 142	F: m: 39,36 +/- 16,4; w: 38,05 +/- 14,3 K: m: 43,98 +/- 14,6; w: 35,60 +/- 12,37	F: 367 (MA: 197 / MO: 170) K: 232		nein P = 0,01	nein
Kaunisto et al. <sup>24</sup>	2006	Finnish origin			F: 896 K: 888	ja	ja P = 0,06	ja
Corominas et al. <sup>22</sup>	2009	Catalonia, Spain (Caucasian)	F: w: 153	F: 29 +/- 14 K: 47 +/- 15	F: 210 (MA: 86 / MO: 102 / hemiplegic aura: 22) K: 210	ja	ja P = 0,72	ja
Joshi et al. <sup>25</sup>	2010	North India	F: m: 67 / w: 150 K: m: 67 / w: 150	F: 32,04 +/- 12,24 K: 32,62 +/- 12,26	F: 217 (MA: 84 / MO: 133) K: 217	ja	ja P = 0,22	ja
Coskun et al. <sup>23</sup>	2016	Turkish origin, southeastern region of Turkey	F: m: 35 / w: 107 K: m: 38 / w: 103	F: 31,32 +/- 9,79 K: 30,21 +/- 6,67	F: 142 (MA: 24 / MO: 118) K: 141	ja	ja P = 0,09	ja
An et al. <sup>4</sup>	2017	Southern Fujian province of China	F: m: 61 / w: 433 K: m: 57 / w: 476	F: 35,3 +/- 10,1 K: 34,8 +/- 8,9	F: 494 (MA: 74 / MO: 420) K: 533	ja	ja P = 0,63	nein

Tabelle 4: Charakteristika der einzelnen Studien zum Polymorphismus rs1801132

### 4.2.3 Statistische Auswertung

Die Genotypen wurden dem dominanten und rezessiven Modell entsprechend in StatsDirect eingetragen.

Das dominante Modell lautet: GG + GC vs. CC

Das rezessive Modell lautet: GG vs. GC + CC

Die untenstehenden Tabellen zeigen die Daten.

rs1801132, GG + GC vs. CC	exp tot	exp cas	nexp tot	nexp cas
Colson et al., 2006	231	98	249	89
Kaunisto et al., 2006	896	397	888	375
Oterino et al., 2006	367	330	232	218
Corominas et al., 2009	210	70	210	74
Joshi et al., 2010	217	142	217	136
Coskun et al., 2016	142	69	141	59
An et al., 2017	494	377	533	399

Tabelle 5: rs1801132, GG + GC vs. CC

rs1801132, GG vs. GC + CC	exp tot	exp cas	nexp tot	nexp cas
Colson et al., 2006	231	8	249	13
Kaunisto et al., 2006	896	67	888	38
Oterino et al., 2006	367	238	232	159
Corominas et al., 2009	210	12	210	7
Joshi et al., 2010	217	27	217	26
Coskun et al., 2016	142	13	141	13
An et al., 2017	494	134	533	127

Tabelle 6: rs1801132, GG vs. GC + CC

Beim dominanten Modell ergab Cochran's Q-Test einen p-Wert von 0,3895, somit wurde das Fixed Effects Modell verwendet, beim rezessiven Modell war der p-Wert 0,1162. Somit wurde auch hier das Fixed Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio beim dominanten Modell liegt bei 1,08 (95%CI: 0,96-1,22), was bedeutet, dass keine statistische Signifikanz vorliegt. Die Odds Ratio beim rezessiven Modell liegt bei 1,15 (95%CI: 0,97-1,36). Dieses Ergebnis weist ebenfalls keine statistische Signifikanz auf. Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse.

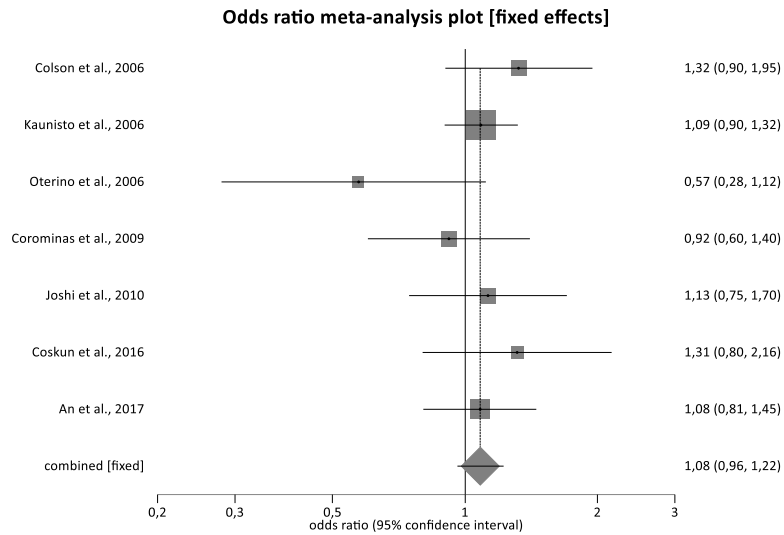


Abbildung 10: Forest Plot zum Polymorphismus rs1801132, GG + GC vs. CC

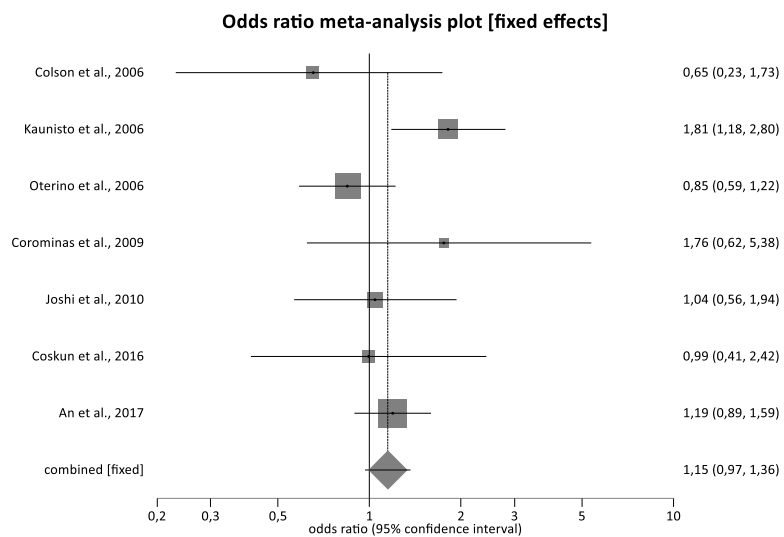


Abbildung 11: Forest Plot zum Polymorphismus rs1801132, GG vs. GC + CC

Der Egger Test für das dominante Modell ergab einen p-Wert von 0,508, für das rezessive Modell einen p-Wert von 0,8697. Somit kann man davon ausgehen, dass kein Publication Bias vorliegt. Die Funnel Plots veranschaulichen das Ergebnis.

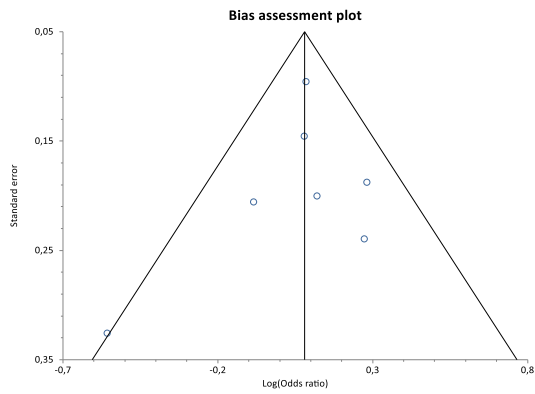


Abbildung 12: Funnel Plot zum Polymorphismus rs1801132, GG + GC vs. CC

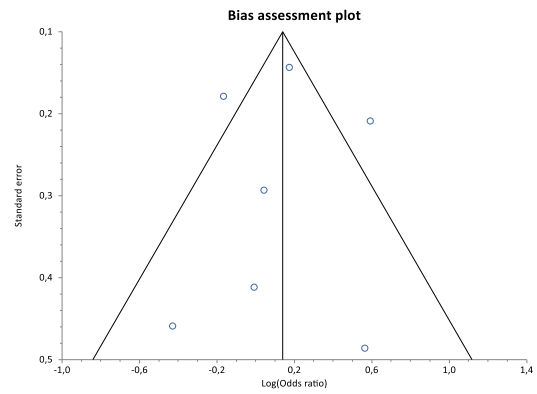


Abbildung 13: Funnel Plot zum Polymorphismus rs1801132, GG vs. GC + CC

#### 4.2.4 Sensitivitätsanalyse

Da bei An et al. (2017) die Anzahl an Personen mit dem mutierten Allel diejenigen mit dem Wildtyp-Allel in der Migränegruppe übersteigt, wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Studie durchgeführt. Für das dominante Modell war der p-Wert bei Cochran's Q-Test 0,2773, für das rezessive Modell lag der Wert bei 0,0725. Bei beiden wurde somit das Fixed Effects Modell verwendet. Beim dominanten Modell liegt die Odds Ratio bei 1,08 (95%CI: 0,95-1,24), beim rezessiven Modell bei 1,13 (95%CI: 0,91-1,40). Bei beiden Modellen liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, ein Ausschluss der Studie hat keinen statistisch signifikanten Einfluss.

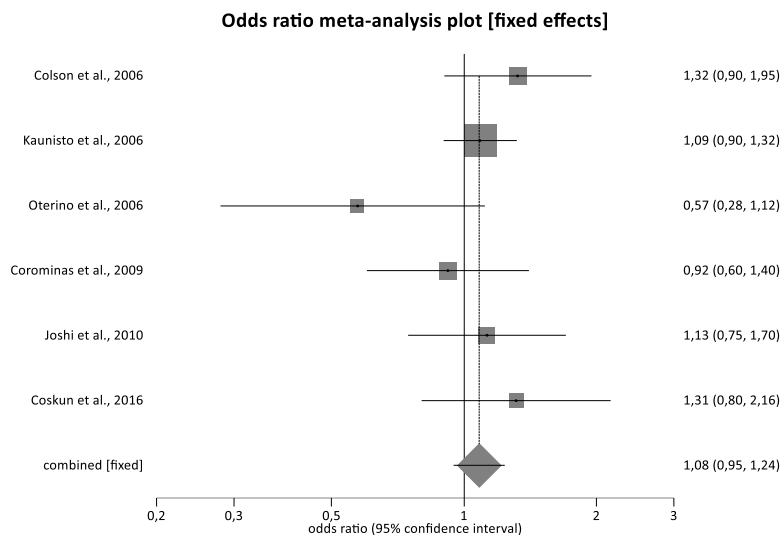


Abbildung 14: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs1801132, GG + GC vs. CC



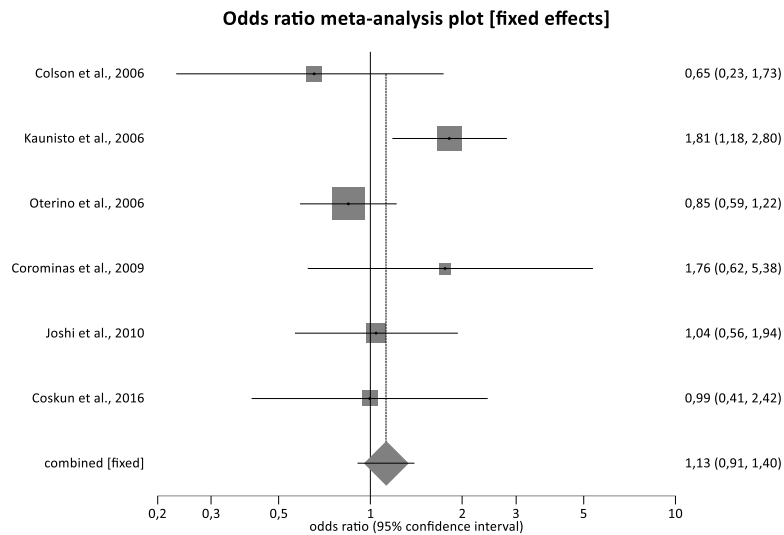


Abbildung 15: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs1801132, GG vs. GC + CC

Wie oben bereits erwähnt, handelt es sich bei Oterino et al. (2006) wahrscheinlich um den komplementären Strang. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die Zahlen getauscht werden, das heißt CC wird als GG angesehen und umgekehrt. Für das dominante Modell war der p-Wert bei Cochran's Q-Test 0,8791, es wurde das Fixed Effects Modell verwendet. Beim rezessiven Modell war der p-Wert 0,2907. Auch hier wurde das Fixed Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio beim dominanten Modell liegt bei 1,12 (95%CI: 1,00-1,26), die des rezessiven Modells liegt bei 1,30 (95%CI: 1,08-1,57). Das rezessive Modell weist somit ein statistisch signifikantes Ergebnis auf. Ein Tausch der Basen hat somit einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Testergebnis des rezessiven Modells.

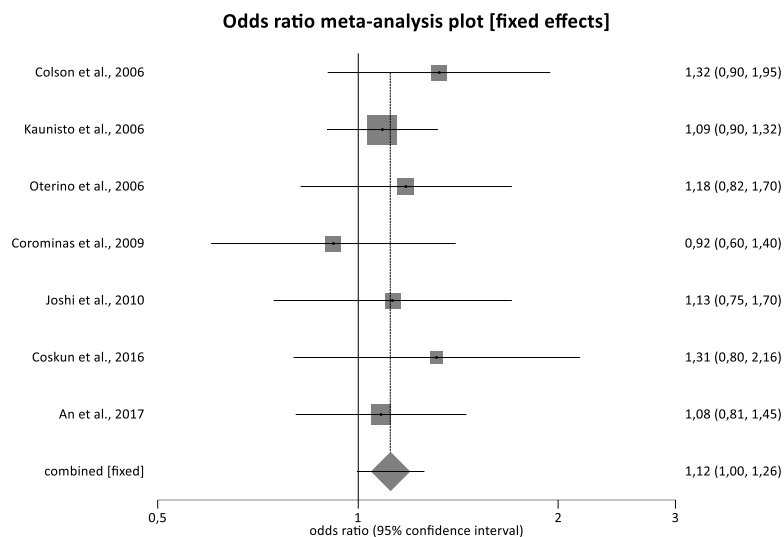


Abbildung 16: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs1801132, GG + GC vs. CC

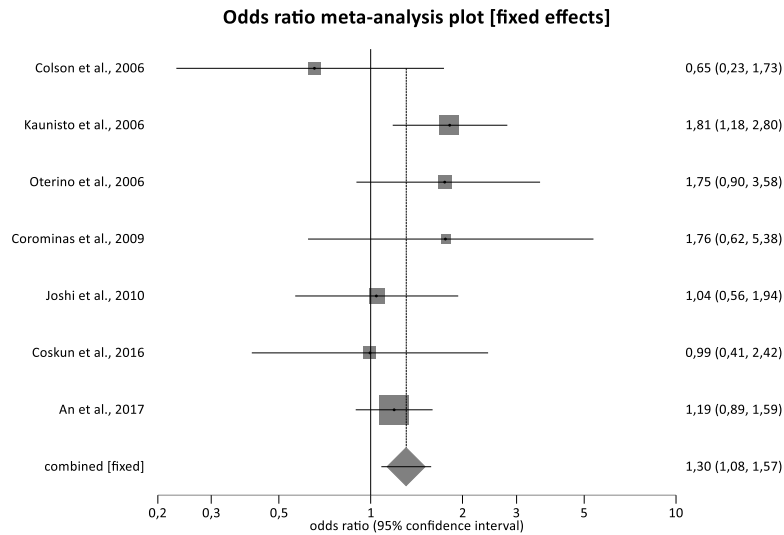


Abbildung 17: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs1801132, GG vs. GC + CC

Es wurde zusätzlich noch eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Oterino et al. (2006) durchgeführt, weil das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllt ist. Für das dominante Modell lag der p-Wert für den Cochran's Q-Test bei 0,8056, beim rezessiven Modell bei 0,2664. Es wurde bei beiden Modellen folglich das Fixed Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio beim dominanten Modell ist 1,11 (95%CI: 0,98-1,26), es liegt folglich kein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Der Ausschluss von Oterino et al. (2006) hat also keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ergebnis. Die Odds Ratio des rezessiven Modells ist 1,27 (95%CI: 1,04-1,54), das Ergebnis ist signifikant. Der Ausschluss von Oterino et al. (2006) hat also einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ergebnis des rezessiven Modells.

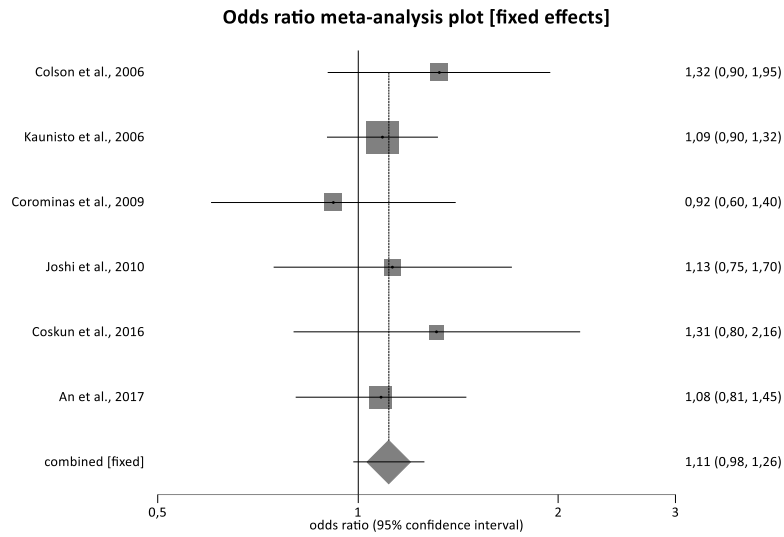


Abbildung 18: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs1801132, GG + GC vs. CC

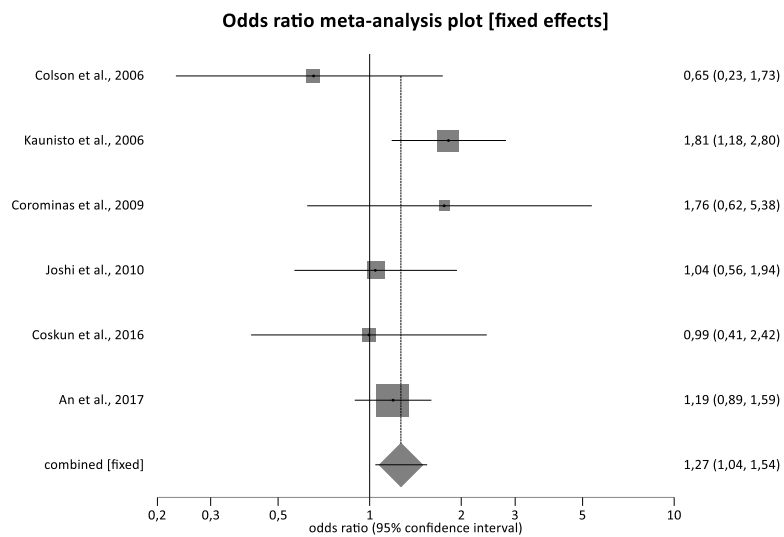


Abbildung 19: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs1801132, GG vs. GC + CC

## 4.3 ESR1, rs2234693

### 4.3.1 Datensuche

Die für die Metaanalyse verwendeten Studien stammen alle aus PubMed. Die letzte Suche erfolgte am 23.04.2017 über das Virtual Private Network der Universität des Saarlandes. Als Suchbegriffe wurden folgende Kombinationen verwendet: „rs2234693 polymorphism migraine“ mit vier Ergebnissen, „rs2234693 polymorphisms migraine“ mit vier Suchergebnissen, „Pvu polymorphism migraine“ mit zwei Ergebnissen, „Pvu polymorphisms migraine“ mit zwei, „ESR1 polymorphism migraine“ mit 17 und „ESR1 polymorphisms migraine“ mit 17 Suchergebnissen. Um eventuell bereits vorhandene Metaanalysen ausfindig zu machen, wurden folgende Begriffe verwendet: „rs2234693 polymorphism migraine meta-analysis“ mit einem Ergebnis, „Pvu polymorphism migraine meta-analysis“ mit einem und „ESR1 polymorphism migraine“ mit zwei Ergebnissen. Von den insgesamt 46 Studien, die die Suche auf PubMed ergab, wurden vier für die Metaanalyse herangezogen. Im Anhang befindet sich eine Tabelle mit Studien, die gemäß den Kriterien des Flowcharts nicht in die Metaanalyse aufgenommen wurden.

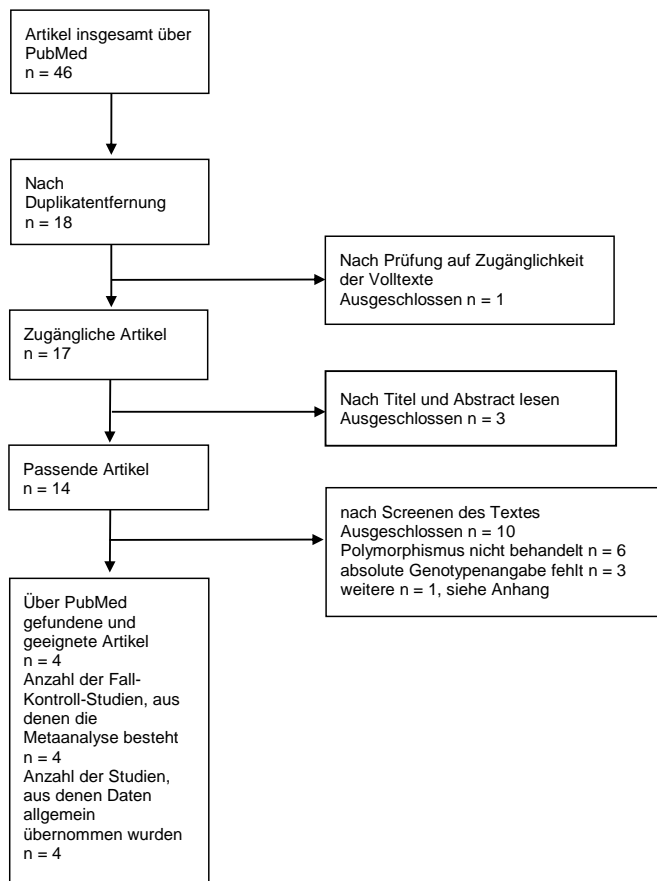


Abbildung 20: Flowchart zum Polymorphismus rs2234693

#### 4.3.2 Datenextraktion

Über die oben genannte Internetseite wurde der Wildtyp, in dem Fall Cytosin, ausfindig gemacht. Alle Arbeiten entsprechen einem Fall-Kontroll-Design, die Metaanalyse umfasst die Daten von insgesamt 1084 Fällen und 1093 Kontrollpersonen. Bei Joshi et al. (2010) ist laut Studie das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllt, beim Ausrechnen jedoch nicht. In Colson et al. (2006) gibt es in der Kontrollgruppe mehr Probanden mit dem Genotyp TT als mit dem Genotyp CC, obwohl C das Wildtyp-Allel ist. Auch bei An et al. (2017) gibt es sowohl in der Migränegruppe als auch in der Kontrollgruppe deutlich mehr Patienten mit dem Genotyp TT. Bei Coskun et al. (2016) ist der Anteil an Personen mit dem Genotyp TT auch größer. Die Charakteristika der einzelnen Studien sind in untenstehender Tabelle aufgeführt.

Studie	Jahr	Herkunft	Geschlecht	mittleres Alter	n(F) / n(K)	HWE 1	HWE 2	Z
Colson et al. <sup>6</sup>	2006	east coast of Australia (Caucasian)	F: m: 64 / w: 167 K: m: 62 / w: 140		F: 231 (MA: 145 / MO: 73 / MA+MO: 13) K: 202	ja	ja P = 0,61	nein
Joshi et al. <sup>25</sup>	2010	North India	F: m: 67 / w: 150 K: m: 67 / w: 150	F: 32,04 +/- 12,24 K: 32,62 +/- 12,26	F: 217 (MA: 84 / MO: 133) K: 217	ja	nein P = 0,04	ja
Coskun et al. <sup>23</sup>	2016	Turkish origin, southeastern region of Turkey	F: m: 35 / w: 107 K: m: 38 / w: 103	F: 31,32 +/- 9,79 K: 30,21 +/- 6,67	F: 142 (MA: 24 / MO: 118) K: 141	ja	ja P = 0,80	nein
An et al. <sup>4</sup>	2017	southern Fujian province of China	F: m: 61 / w: 433 K: m: 57 / w: 476	F: 35,3 +/- 10,1 K: 34,8 +/- 8,9	F: 494 (MA: 74 / MO: 420) K: 533	ja	ja P = 0,07	nein

Tabelle 7: Charakteristika der einzelnen Studien zum Polymorphismus rs2234693

### 4.3.3 Statistische Auswertung

Die Genotypen wurden dem dominanten und rezessiven Modell entsprechend in StatsDirect eingetragen.

Das dominante Modell lautet: TT + TC vs. CC

Das rezessive Modell lautet: TT vs. TC + CC

Die untenstehenden Tabellen zeigen die Daten.

rs2234693, TT + TC vs. CC	exp tot	exp cas	nexp tot	nexp cas
Colson et al., 2006	231	176	202	156
Joshi et al., 2010	217	170	217	129
Coskun et al., 2016	142	111	141	106
An et al., 2017	494	392	533	471

Tabelle 8: rs2234693, TT + TC vs. CC

rs2234693, TT vs. TC + CC	exp tot	exp cas	nexp tot	nexp cas
Colson et al., 2006	231	54	202	59
Joshi et al., 2010	217	34	217	18
Coskun et al., 2016	142	37	141	37
An et al., 2017	494	170	533	204

Tabelle 9: rs2234693, TT vs. TC + CC

Beim dominanten Modell ergab Cochran's Q-Test einen p-Wert von  $<0,0001$ , somit wurde das Random Effects Modell verwendet, beim rezessiven Modell war der p-Wert 0,0413. Auch hier wurde das Random Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio beim dominanten Modell liegt bei 1,08 (95%CI: 0,53-2,21). Die Odds Ratio beim rezessiven Modell liegt bei 1,00 (95%CI: 0,70-1,43). Bei beiden Modellen liegt folglich kein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse.

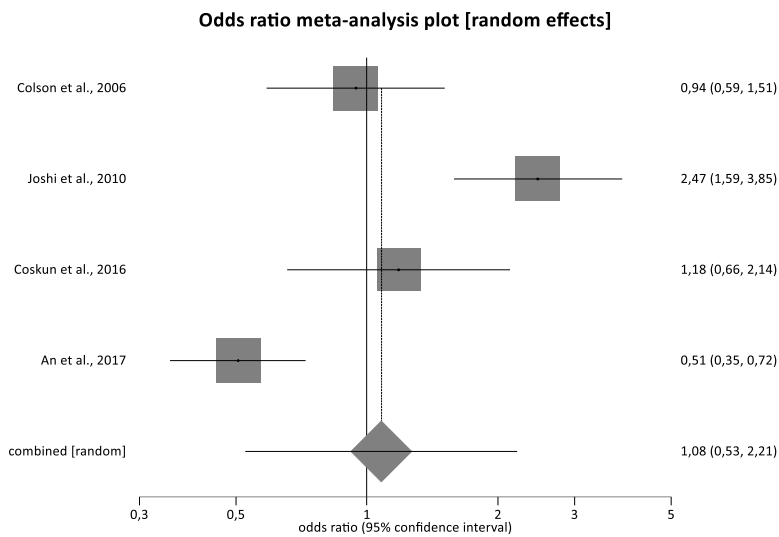


Abbildung 21: Forest Plot zum Polymorphismus rs2234693, TT + TC vs. CC

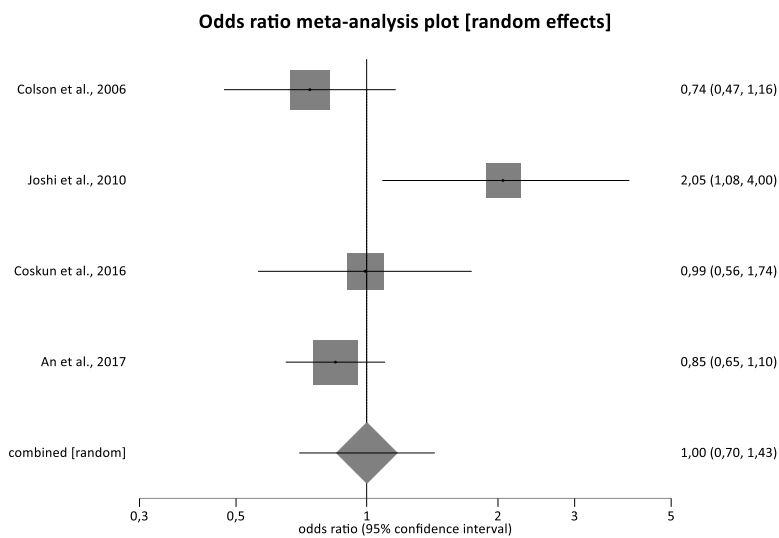


Abbildung 22: Forest Plot zum Polymorphismus rs2234693, TT vs. TC + CC

Der Egger Test für das dominante Modell ergab einen p-Wert von 0,4709, für das rezessive Modell einen p-Wert von 0,3632. Somit kann man davon ausgehen, dass kein Publication Bias vorliegt. Die Funnel Plots veranschaulichen das Ergebnis.



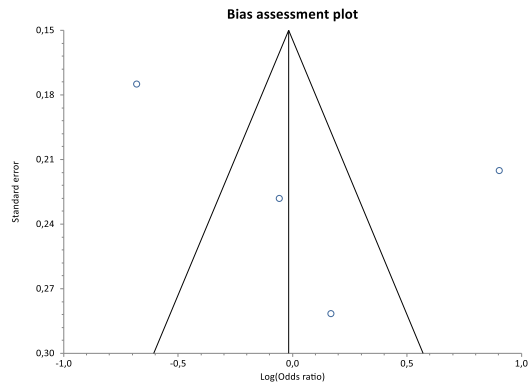


Abbildung 23: Funnel Plot zum Polymorphismus rs2234693, TT + TC vs. CC

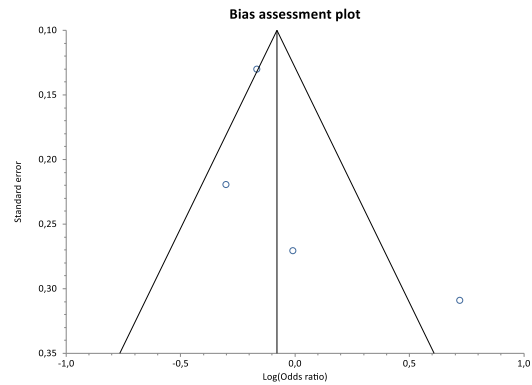


Abbildung 24: Funnel Plot zum Polymorphismus rs2234693, TT vs. TC + CC

#### 4.3.4 Sensitivitätsanalyse

Bei Joshi et al. (2010) ergab das Ausrechnen des Hardy-Weinberg-Equilibriums einen p-Wert von 0,04, obwohl in der Studie geschrieben steht, dass das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllt ist. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Studie durchgeführt. Außerdem fällt bei drei der vier Studien auf, dass die Anzahl der Personen mit dem mutierten Allel größer ist als die der Personen mit dem Wildtyp-Allel. Eine Sensitivitätsanalyse aufgrund dessen ist bei vorliegendem Polymorphismus aber nicht möglich, da nur noch eine Studie übrig bliebe. Für die Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Joshi et al. (2010) lag beim dominanten Modell der p-Wert bei Cochran's Q-Test bei 0,0137, es wurde das Random Effects Modell verwendet. Beim rezessiven Modell lag der p-Wert bei 0,7004, hier wurde folglich das Fixed Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio beim dominanten Modell liegt bei 0,80 (95%CI: 0,47-1,36), die vom rezessiven Modell liegt bei 0,84 (95%CI: 0,69-1,03). Es liegt somit kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, der Ausschluss der Studien hat somit keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ergebnis beider Modelle.

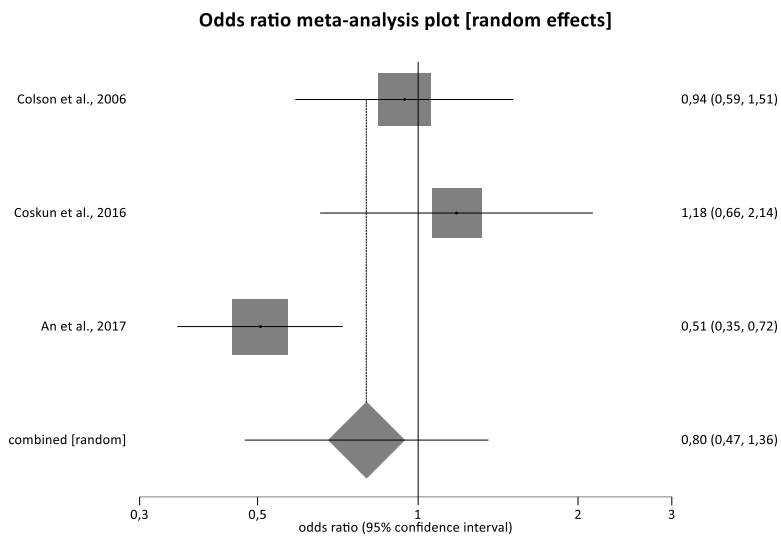


Abbildung 25: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs2234693, TT + TC vs. CC

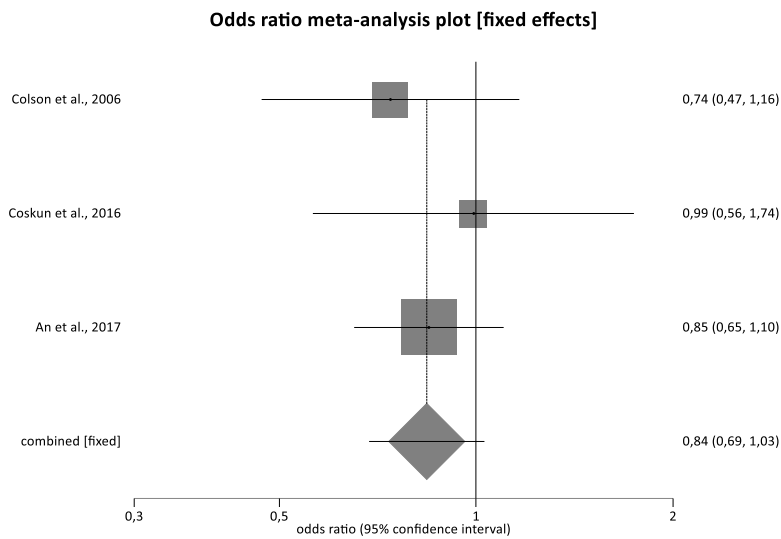


Abbildung 26: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs2234693, TT vs. TC + CC

## 4.4 GRIA1, rs548294

### 4.4.1 Datensuche

Die für die Metaanalyse verwendeten Studien stammen alle aus PubMed. Die letzte Suche erfolgte am 31.03.2017 über das Virtual Private Network der Universität des Saarlandes. Als Suchbegriffe wurden folgende Kombinationen verwendet: „rs548294 polymorphism migraine“ mit drei Ergebnissen, „rs548294 polymorphisms migraine“ auch mit drei, „2012C/T polymorphism migraine“ mit keinem Suchergebnis, „2012C/T polymorphisms migraine“ ebenfalls mit keinem Suchergebnis, „GRIA1 polymorphism migraine“ mit fünf Ergebnissen und „GRIA1 polymorphisms migraine“ auch mit fünf Ergebnissen. Um eventuell bereits vorhandene Metaanalysen ausfindig zu machen, wurden folgende Kombinationen verwendet: „rs548294 polymorphism migraine meta-analysis“ und „GRIA1 polymorphism migraine meta-analysis“. Bei keinem dieser Suchbegriffe konnte eine Studie ausfindig gemacht werden. Von den 16 Studien, die die Suche auf PubMed ergab, wurden vier für die Metaanalyse herangezogen. Ein Flowchart veranschaulicht den Ablauf der Datensuche. Im Anhang befindet sich eine Tabelle mit den Studien, die gemäß den Kriterien des Flowcharts nicht in die Metaanalyse aufgenommen wurden.

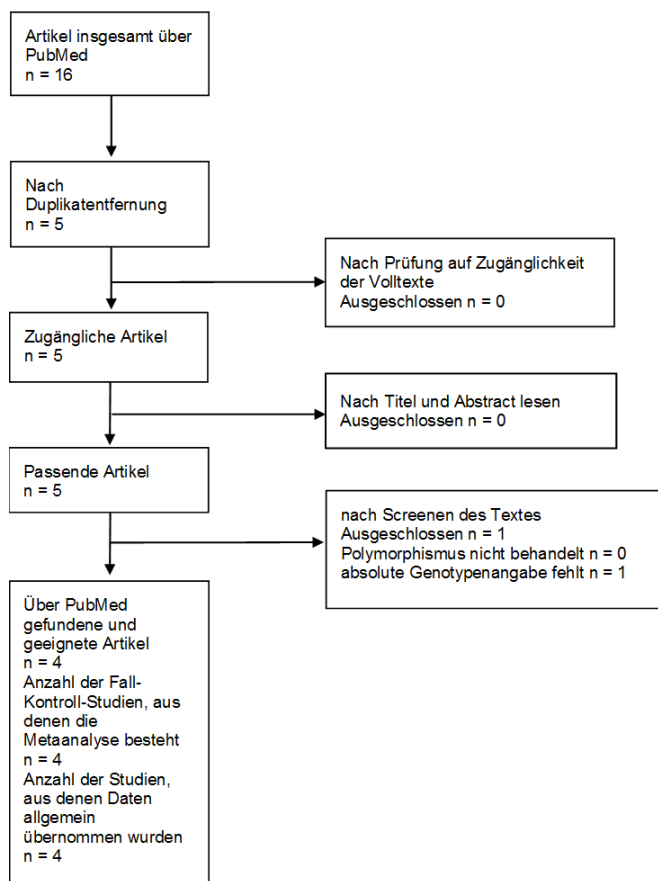


Abbildung 27: Flowchart zum Polymorphismus rs548294

#### 4.4.2 Datenextraktion

Über die oben genannte Internetseite wurde der Wildtyp, hier Guanin, ausfindig gemacht. Alle Arbeiten entsprechen einem Fall-Kontroll-Design, die Metaanalyse umfasst die Daten von insgesamt 1118 Fällen und 1274 Kontrollpersonen. Bei Formicola et al. (2010) wurde der komplementäre Strang mit Cytosin und Thymin anstatt Guanin und Adenin verwendet, wobei Cytosin als Wildtyp angegeben wurde und somit Guanin entspricht. Die Tabelle mit der Genotypenverteilung war nicht mit den Genotypen beschriftet, sondern mit „MAJOR HOMO“, „HET“ und „MINOR HOMO“. „MAJOR HOMO“ wurde CC, entsprechend GG, zugeordnet, „HET“ CT beziehungsweise GA und „MINOR HOMO“ TT, also AA. Die Charakteristika der einzelnen Studien sind in untenstehender Tabelle zusammengefasst.

Studie	Jahr	Herkunft	Geschlecht	mittleres Alter	n(F) / n(K)	HWE 1	HWE 2	Z
Formicola et al. <sup>10</sup>	2010	Caucasian origin, Italian	F: m: 56 / w: 188 K: m: 56 / w: 204		F: 244 (MA: 135 / MO: 109) K: 260	ja	ja P = 0,1	ja
Maher et al. <sup>9</sup>	2013	from the east coast of Australia (Caucasian Australians)			F: 357 K: 372	ja	ja P = 0,33	ja
Cargnin et al. <sup>8</sup>	2014	northwest Italy	F: w: 79% K: w: 62,8%	F: 39 +/- 10,6 K: 56 +/- 18,1	F: 186 (MO) K: 312	ja	ja P = 0,57	ja
Fang et al. <sup>26</sup>	2015	southern Fujian province	Nur Frauen	F: 35,0 +/- 7,6 K: 34,4 +/- 7,2	F: 331 (MA: 47 / MO: 284) K: 330	ja	ja P = 0,57	ja

Tabelle 10: Charakteristika der einzelnen Studien zum Polymorphismus rs548294

#### 4.4.3 Statistische Auswertung

Die Genotypen wurden dem dominanten und rezessiven Modell entsprechend in StatsDirect eingetragen.

Das dominante Modell lautet: AA + AG vs. GG

Das rezessive Modell lautet: AA vs. AG + GG

Die untenstehenden Tabellen zeigen die Daten.

rs548294, AA + AG vs. GG	exp tot	exp cas	nexp tot	nexp cas
Formicola et al., 2010	244	164	260	135
Maher et al., 2013	357	218	372	233
Cargnin et al., 2014	186	101	312	177
Fang et al., 2015	331	172	330	173

Tabelle 11: rs548294, AA + AG vs. GG

rs548294, AA vs. AG + GG	exp tot	exp cas	nexp tot	nexp cas
Formicola et al., 2010	244	52	260	33
Maher et al., 2013	357	46	372	49
Cargnin et al., 2014	186	18	312	40
Fang et al., 2015	331	42	330	35

Tabelle 12: rs548294, AA vs. AG + GG

Beim dominanten Modell ergab Cochran's Q-Test einen p-Wert von 0,0094, es wurde das Random Effects Modell verwendet. Beim rezessiven Modell war der p-Wert 0,0763, es wurde somit das Fixed Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio beim dominanten Modell liegt bei 1,11 (95%CI: 0,81-1,54). Die Odds Ratio beim rezessiven Modell liegt bei 1,16 (95%CI: 0,92-1,48). Bei beiden Modellen liegt somit kein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse.

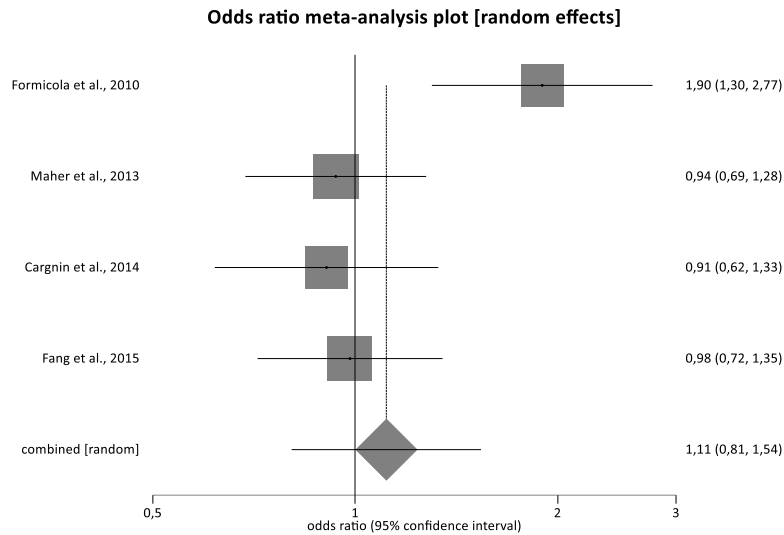


Abbildung 28: Forest Plot zum Polymorphismus rs548294, AA + AG vs. GG

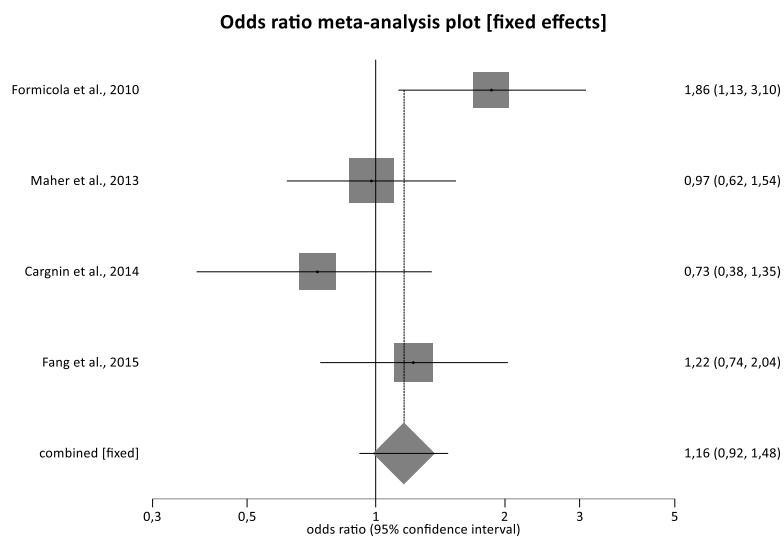


Abbildung 29: Forest Plot zum Polymorphismus rs548294, AA vs. AG + GG

Der Egger Test für das dominante Modell ergab einen p-Wert von 0,4797, für das rezessive Modell einen p-Wert von 0,6257. Somit kann man davon ausgehen, dass kein Publication Bias vorliegt. Die Funnel Blots veranschaulichen das Ergebnis.

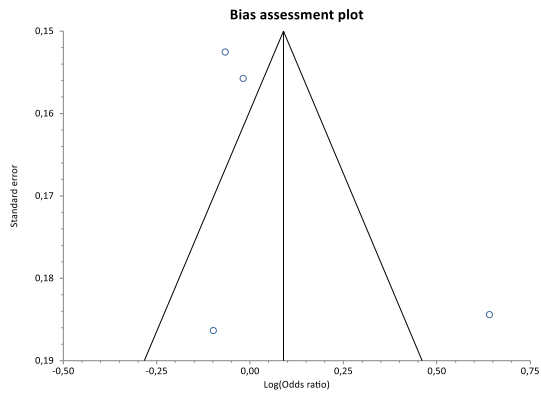


Abbildung 30: Funnel Plot zum Polymorphismus rs548294, AA + AG vs. GG

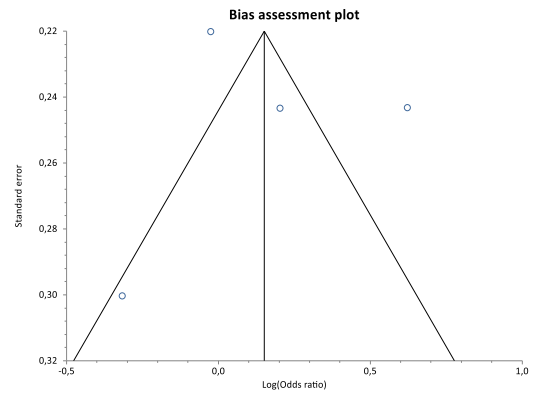


Abbildung 31: Funnel Plot zum Polymorphismus rs548294, AA vs. AG + GG



## 4.5 5-HT1A, rs6295

### 4.5.1 Datensuche

Die für die Metaanalyse verwendeten Studien stammen alle aus PubMed. Die letzte Suche erfolgte am 10.04.2017 über das Virtual Private Network der Universität des Saarlandes. Als Suchbegriffe wurden folgende Kombinationen verwendet: „rs6295 polymorphism migraine“ mit drei Ergebnissen, „rs6295 polymorphisms migraine“ mit drei, „C1019G polymorphism migraine“ mit keinem Suchergebnis, „C1019G polymorphisms migraine“ ebenfalls mit keinem Suchergebnis, „C-1019G polymorphism migraine“ mit drei Ergebnissen, „C-1019G polymorphisms migraine“ mit drei, „5HT1A polymorphism migraine“ mit keinem Ergebnis, „5HT1A polymorphisms migraine“ auch mit keinem Ergebnis, „5-HT1A polymorphism migraine“ mit sechs und „5-HT1A polymorphisms migraine“ mit sechs Ergebnissen. Um eventuell bereits vorhandene Metaanalysen ausfindig zu machen, wurden folgende Begriffe verwendet: „rs6295 polymorphism migraine meta-analysis“, „C-1019G polymorphism migraine meta-analysis“ und „5-HT1A polymorphism migraine meta-analysis“, wobei keine Studie ausfindig gemacht werden konnte. Von den 24 Studien, die die Suche auf PubMed ergab, wurden vier für die Metaanalyse herangezogen. Ein Flowchart veranschaulicht den Ablauf der Datensuche. Im Anhang befindet sich eine Tabelle mit Studien, die gemäß den Kriterien des Flowcharts nicht in die Metaanalyse aufgenommen wurden.

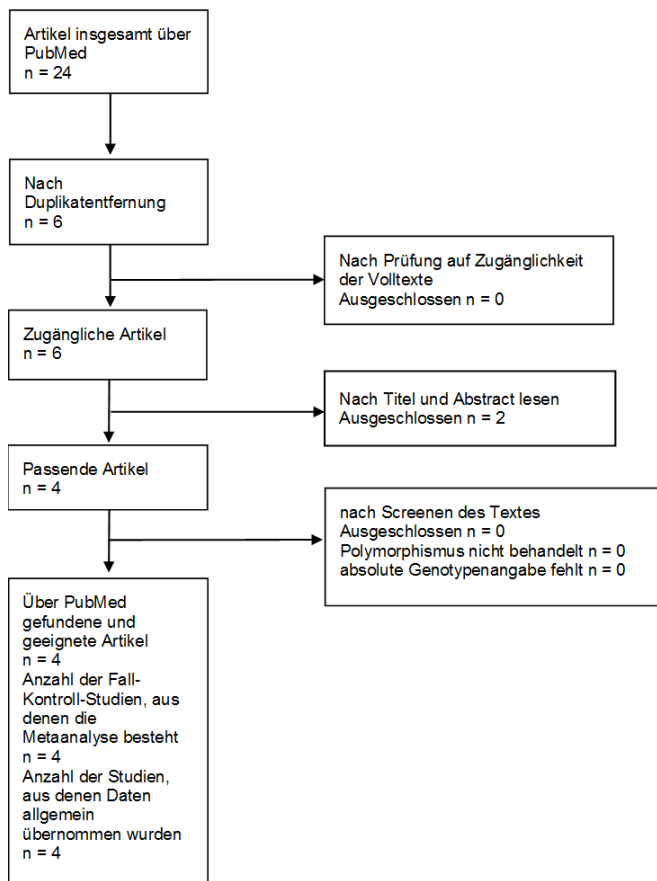


Abbildung 32: Flowchart zum Polymorphismus rs6295

#### 4.5.2 Datenextraktion

Über die oben genannte Internetseite wurde der Wildtyp, hier Cytosin, ausfindig gemacht. Alle Arbeiten entsprechen einem Fall-Kontroll-Design, die Metaanalyse umfasst die Daten von insgesamt 637 Fällen und 552 Kontrollpersonen. Bei Marziniak et al. (2007) steht sowohl im Text als auch in der Tabelle, dass die Gesamtanzahl der Kontrollgruppe 117 beträgt. Rechnet man die einzelnen Genotypen jedoch zusammen, so ergibt dies 118. Die Berechnungen wurden mit 118 Probanden durchgeführt. Die Zahlen bezüglich der Geschlechterverteilung beziehen sich auf die 117, weshalb sie nicht aus dem Text übernommen und in der Übersichtstabelle aufgeführt wurden. Außerdem fällt bei Marziniak et al. (2007) auf, dass es mehr Patienten mit dem mutierten Allel gibt als Patienten mit dem Wildtyp-Allel, weshalb im Anschluss eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt wird. Bei Yücel et al. (2016) steht im Text geschrieben, dass das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllt sei, jedoch ergibt das Ausrechnen einen p-Wert von 0,01. Es wird im Anschluss eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Charakteristika der einzelnen Studien sind in untenstehender Tabelle aufgeführt.

Studie	Jahr	Herkunft	Geschlecht	mittleres Alter	n(F) / n(K)	HWE 1	HWE 2	Z
Yang et al. <sup>11</sup>	2006	Han Chinese	F: m: 34 / w: 68 K: m: 29 / w: 64	F: 33,0 +/- 9,8 K: 37,0 +/- 13,5	F: 102 (MA: 38 / MO: 64) K: 93	ja	ja P = 0,57	ja
Marziniak et al. <sup>27</sup>	2007	German (Caucasian)	F: m: 40 / w: 157	F: 44,4 +/- 13,4 K: 64,3 +/- 10,2	F: 197 (MA: 98 / MO: 99) K: 118		ja P = 0,72	nein
Ates et al. <sup>12</sup>	2013	Turkish origin, from Tokat	F: m: 25 / w: 178 K: m: 28 / w: 174	F: 36,49 +/- 9,55 K: 38,18 +/- 8,42	F: 203 (MA: 33 / MO: 170) K: 202	ja	ja P = 0,07	ja
Yücel et al. <sup>28</sup>	2016	Turkish origin, southeastern region of Turkey	F: m: 32 / w: 103 K: m: 38 / w: 101	F: 30,9 +/- 9,62 K: 30,2 +/- 6,7	F: 135 (MA: 23 / MO: 112) K: 139	ja	nein P = 0,01	ja

Tabelle 13: Charakteristika der einzelnen Studien zum Polymorphismus rs6295

### 4.5.3 Statistische Auswertung

Die Genotypen wurden dem dominanten und rezessiven Modell entsprechend in StatsDirect eingetragen.

Das dominante Modell lautet: GG + GC vs. CC

Das rezessive Modell lautet: GG vs. GC + CC

Die untenstehenden Tabellen zeigen die Daten.

rs6295, GG + GC vs. CC	exp tot	exp cas	nexp tot	nexp cas
Yang et al., 2006	102	39	93	39
Marziniak et al., 2007	197	153	118	89
Ates et al., 2013	203	135	202	133
Yücel et al., 2016	135	92	139	85

Tabelle 14: rs6295, GG + GC vs. CC

rs6295, GG vs. GC + CC	exp tot	exp cas	nexp tot	nexpcas
Yang et al., 2006	102	5	93	4
Marziniak et al., 2007	197	50	118	32
Ates et al., 2013	203	43	202	46
Yücel et al., 2016	135	28	139	32

Tabelle 15: rs6295, GG vs. GC + CC

Beim dominanten Modell ergab Cochran's Q-Test einen p-Wert von 0,6769, beim rezessiven Modell einen p-Wert von 0,9878. Bei beiden wurde somit das Fixed Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio beim dominanten Modell liegt bei 1,09 (95%CI: 0,85-1,39). Die Odds Ratio für das rezessive Modell liegt bei 0,91 (95%CI: 0,68-1,22). Bei beiden liegt somit kein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse.

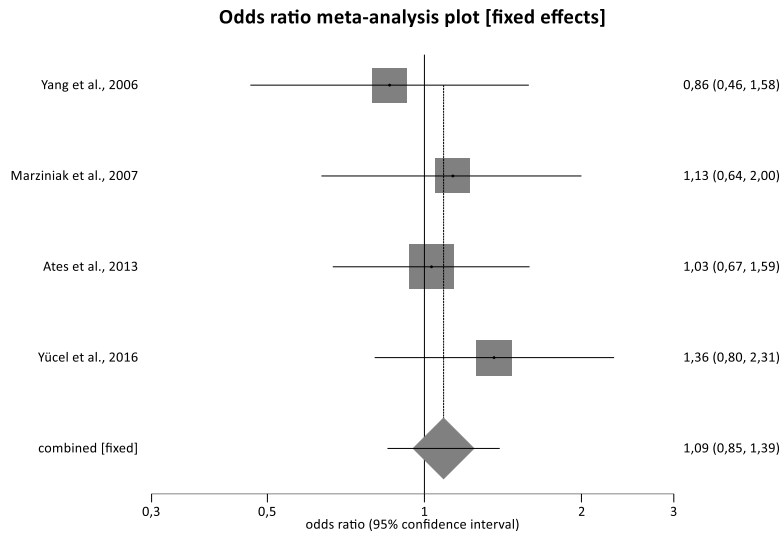


Abbildung 33: Forest Plot zum Polymorphismus rs6295, GG + GC vs. CC

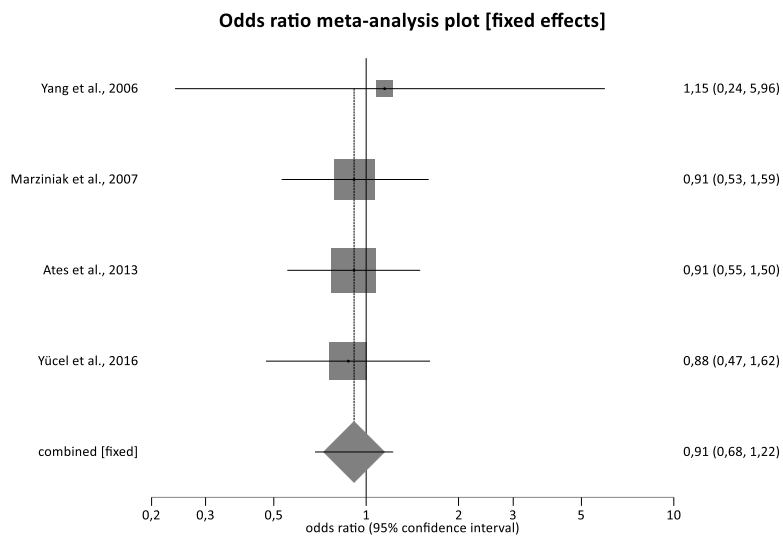


Abbildung 34: Forest Plot zum Polymorphismus rs6295, GG vs. GC + CC

Der Egger Test für das dominante Modell ergab einen p-Wert von 0,8627, für das rezessive Modell einen p-Wert von 0,1479. Somit kann man davon ausgehen, dass kein Publication Bias vorliegt. Die Funnel Plots veranschaulichen das Ergebnis.

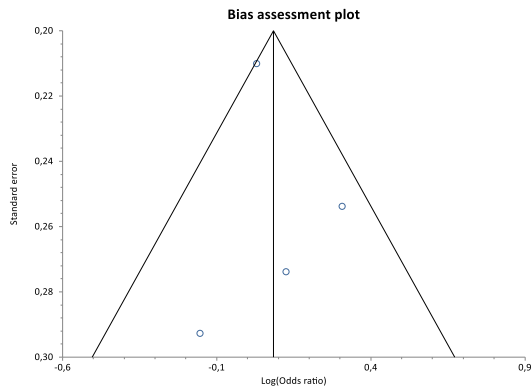


Abbildung 35: Funnel Plot zum Polymorphismus rs6295, GG + GC vs. CC

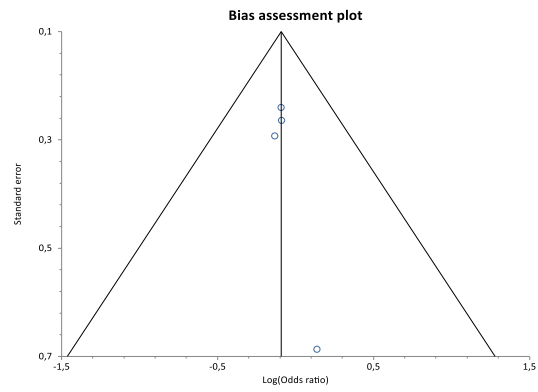


Abbildung 36: Funnel Plot zum Polymorphismus rs6295, GG vs. GC + CC

#### 4.5.4 Sensitivitätsanalyse

Bei Marziniak et al. (2007) gibt es mehr Personen mit dem mutierten Allel als mit dem Wildtyp-Allel. Es wurde deshalb eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Studie durchgeführt. Beim dominanten Modell ergab Cochran's Q-Test einen p-Wert von 0,4736, beim rezessiven Modell einen p-Wert von 0,9364. Bei beiden wurde folglich das Fixed Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio des dominanten Modells liegt bei 1,08 (95%CI: 0,82-1,42). Die Odds Ratio des rezessiven Modells liegt bei 0,91 (95%CI: 0,64-1,30). Es liegt bei beiden kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, der Ausschluss der Studie hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ergebnis.

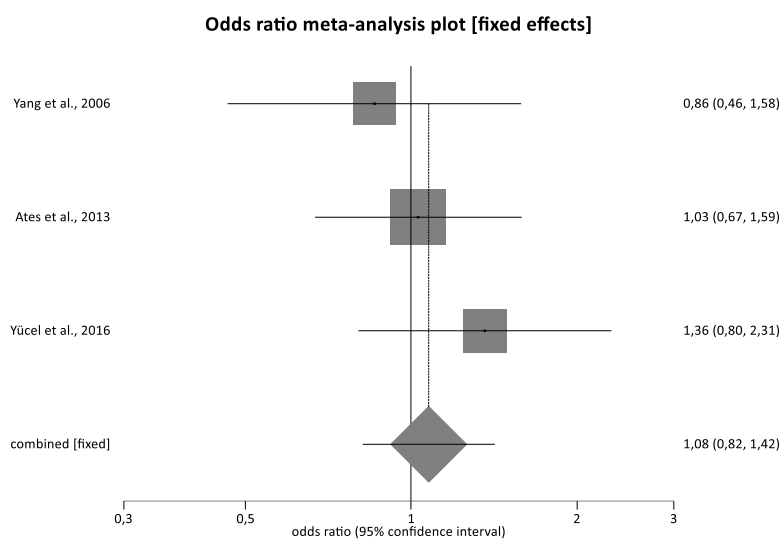


Abbildung 37: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs6295, GG + GC vs. CC

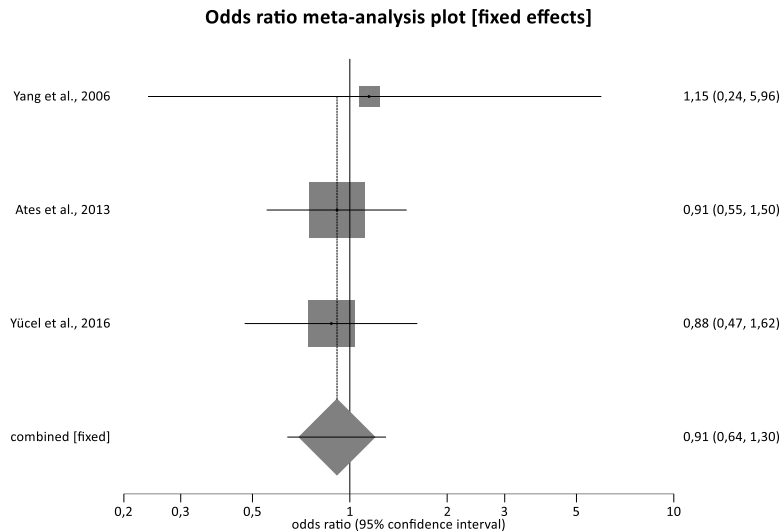


Abbildung 38: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs6295, GG vs. GC + CC

Bei Yücel et al. (2016) ergab das Ausrechnen des Hardy-Weinberg-Equilibriums einen p-Wert von 0,01, obwohl in der Studie geschrieben steht, dass das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllt ist. Es wurde deshalb eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Studie durchgeführt. Für das dominante Modell war der p-Wert bei Cochran's Q Test 0,7791, für das rezessive Modell lag der p-Wert bei 0,9494. Für beide Modelle wurde folglich das Fixed Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio für das dominante Modell liegt bei 1,01 (95%CI: 0,76-1,34), die Odds Ratio für das rezessive Modell liegt bei 0,93 (95%CI: 0,66-1,30). Bei keinem der Modelle liegt somit ein statistisch signifikantes Ergebnis vor, demzufolge hat der Ausschluss von Yücel et al. (2016) keinen signifikanten Einfluss.

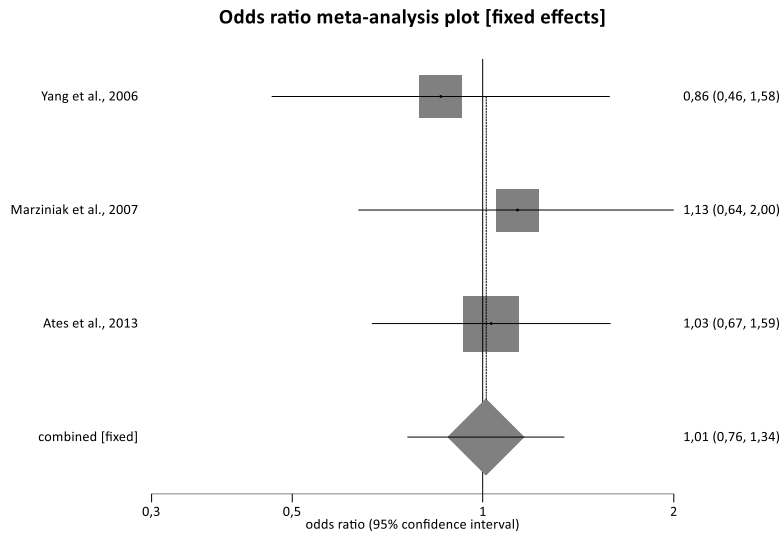


Abbildung 39: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs6295, GG + GC vs. CC

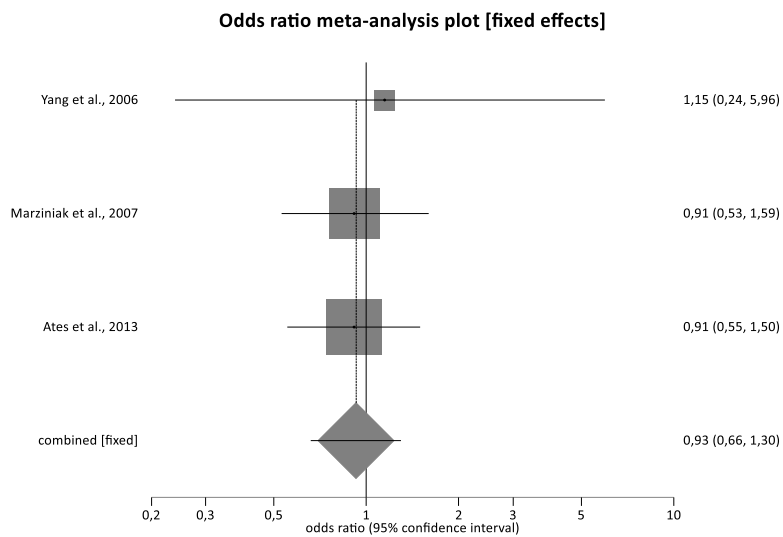


Abbildung 40: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs6295, GG vs. GC + CC



## 4.6 DBH, rs1611115

### 4.6.1 Datensuche

Die für die Metaanalyse verwendeten Studien stammen alle aus PubMed. Die letzte Suche erfolgte am 02.04.2017 über das Virtual Private Network der Universität des Saarlandes. Als Suchbegriffe wurden folgende Kombinationen verwendet: „rs1611115 polymorphism migraine“ mit zwei Ergebnissen, „rs1611115 polymorphisms migraine“ auch mit zwei Ergebnissen, „1021C>T polymorphism migraine“ mit zwei Ergebnissen, „1021C>T polymorphisms migraine“ mit zwei, „DBH polymorphism migraine“ mit neun und „DBH polymorphisms migraine“ auch mit neun Ergebnissen. Um eventuelle bereits vorhandene Metaanalysen ausfindig zu machen, wurden folgende Begriffe verwendet: „rs1611115 polymorphism migraine meta-analysis“ mit einem Ergebnis, „1021C>T polymorphism migraine meta-analysis“ mit keinem Suchergebnis und „DBH polymorphism migraine meta-analysis“ mit zwei Ergebnissen. Von den 26 Studien, die die Suche auf PubMed ergab, waren drei geeignet und wurden für die Metaanalyse herangezogen. In Fernandez et al. (2009) und Gosh et al. (2013) waren zwei Studienpopulationen enthalten, die in der Metaanalyse getrennt voneinander behandelt wurden, sodass die hier vorliegende Metaanalyse insgesamt fünf verschiedene Fall-Kontroll-Gruppen aufweist. Ein Flowchart veranschaulicht den Ablauf der Datensuche. Im Anhang befindet sich eine Tabelle mit den Studien, die gemäß den Kriterien des Flowcharts nicht in die Metaanalyse aufgenommen wurden.

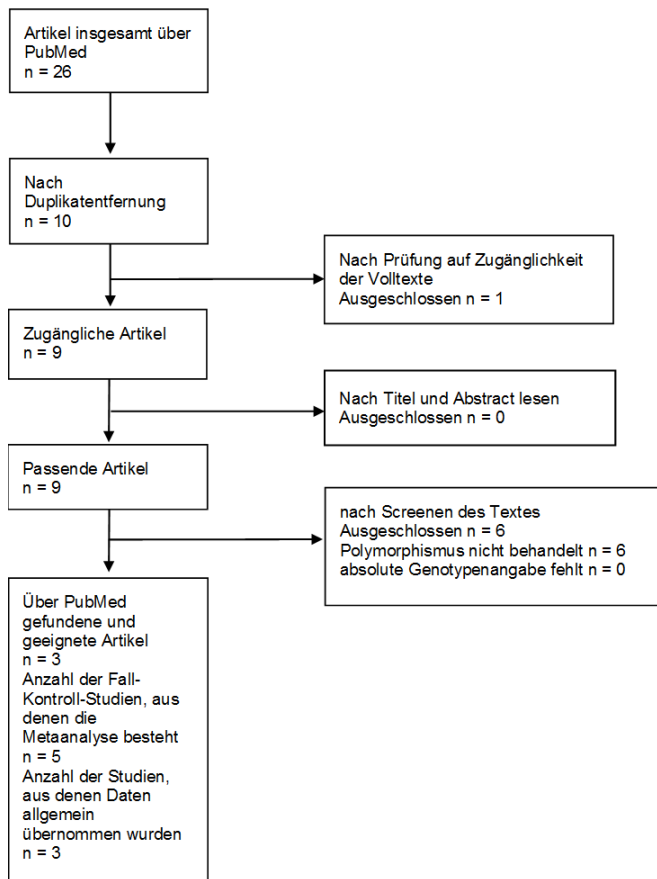


Abbildung 41: Flowchart zum Polymorphismus rs1611115

#### 4.6.2 Datenextraktion

Über die oben genannte Internetseite wurde der Wildtyp, hier Cytosin, ausfindig gemacht. Alle Arbeiten entsprechen einem Fall-Kontroll-Design, die Metaanalyse umfasst die Daten von insgesamt 950 Fällen und 1122 Kontrollpersonen. In Fernandez et al. (2009) und Ghosh et al. (2013) sind zwei Studienpopulationen enthalten, bei Ghosh et al. (2013) ist die Kontrollgruppe dieselbe. Die Populationen wurden in der Metaanalyse getrennt voneinander behandelt.

Studie	Jahr	Herkunft	Geschlecht	mittleres Alter	n(F) / n(K)	HWE 1	HWE 2	Z
Fernandez et al. <sup>29</sup>	2009	Caucasians, of European descent, living in Australia	F: m: 43 / w: 127 K: m: 47 / w: 129		F: 170 (MA: 91 / MO: 79) K: 176	ja	ja P = 0,49	ja
Fernandez et al. <sup>29</sup>	2009	Caucasians, of European descent, living in Australia	F: m: 35 / w: 210 K: m: 42 / w: 237		F: 245 (MA: 204 / MO: 41) K: 279	ja	ja P = 0,30	ja
Gosh et al. <sup>13</sup>	2013	northern Indian population	F: m: 64 / w: 144 K: m: 75 / w: 125		F: 208 (MA: 77 / MO: 131) K: 200	ja	ja P = 0,82	ja
Ghosh et al. <sup>13</sup>	2013	northern Indian population	F: m: 34 / w: 93 K: m: 75 / w: 125		F: 127 (MA: 28 / MO: 99) K: 200	ja	ja P = 0,82	ja
Sezer et al. <sup>14</sup>	2016	living in Tokat, Turkey	F: m: 24 / w: 176 K: m: 96 / w: 171	F: 36,49 +/- 9,55 K: 38,18 +/- 8,42	F: 200 (MA: 33 / MO: 167) K: 267		ja P = 0,69	ja

Tabelle 16: Charakteristika der einzelnen Studien zum Polymorphismus rs1611115

### 4.6.3 Statistische Auswertung

Die Genotypen wurden dem dominanten und rezessiven Modell entsprechend in StatsDirect eingetragen.

Das dominante Modell lautet: TT + TC vs. CC

Das rezessive Modell lautet: TT vs. TC + CC

Die untenstehenden Tabellen zeigen die Daten.

rs1611115, TT + TC vs. CC	exp tot	exp cas	nexp tot	nexp cas
Fernandez et al., 2009	170	44	176	67
Fernandez et al., 2009	245	73	279	110
Gosh et al., 2013	208	87	200	82
Gosh et al., 2013	127	54	200	82
Sezer et al., 2016	200	84	267	110

Tabelle 17: rs1611115, TT + TC vs. CC

rs1611115, TT vs. TC + CC	exp tot	exp cas	nexp tot	nexp cas
Fernandez et al., 2009	170	2	176	10
Fernandez et al., 2009	245	3	279	10
Ghosh et al., 2013	208	16	200	10
Ghosh et al., 2013	127	8	200	10
Sezer et al., 2016	200	12	267	13

Tabelle 18: rs1611115, TT vs. TC + CC

Beim dominanten Modell ergab Cochran's Q-Test einen p-Wert von 0,0925, somit wurde das Fixed Effects Modell verwendet, beim rezessiven Modell war der p-Wert 0,0633. Auch hier wurde das Fixed Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio beim dominanten Modell liegt bei 0,85 (95%CI: 0,71-1,01), es liegt also keine statistische Signifikanz vor. Die Odds Ratio beim rezessiven Modell liegt bei 0,92 (95%CI: 0,60-1,39). Auch hier liegt keine statistische Signifikanz vor. Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse.

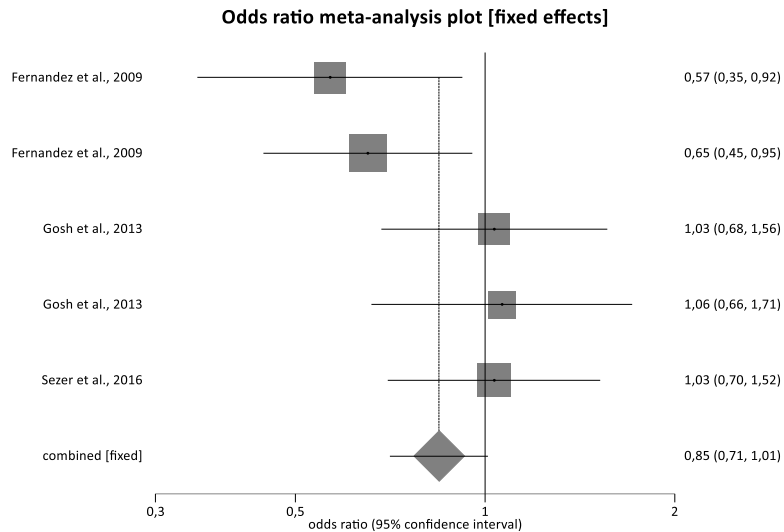


Abbildung 42: Forest Plot zum Polymorphismus rs1611115, TT + TC vs. CC

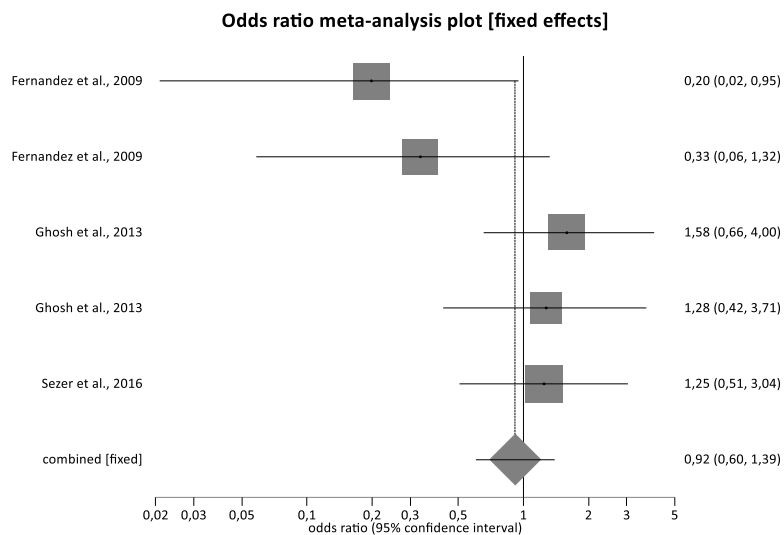


Abbildung 43: Forest Plot zum Polymorphismus rs1611115, TT vs. TC + CC

Der Egger Test für das dominante Modell ergab einen p-Wert von 0,8673, sodass man davon ausgehen kann, dass kein Publication Bias vorliegt. Der Egger Test für das rezessive Modell ergab einen p-Wert von 0,0068. Hier ist keine Aussage bezüglich Publication Bias möglich. Die Funnel Plots veranschaulichen das Ergebnis.

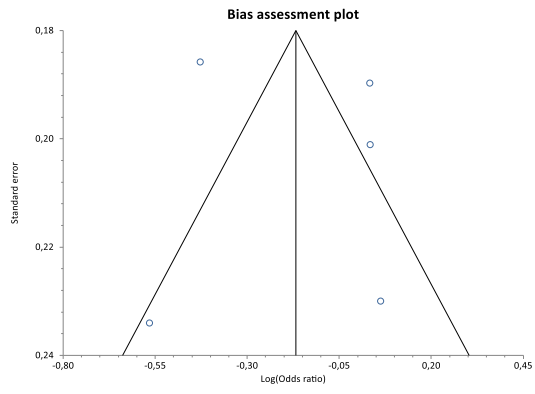


Abbildung 44: Funnel Plot zum Polymorphismus rs1611115, TT + TC vs. CC

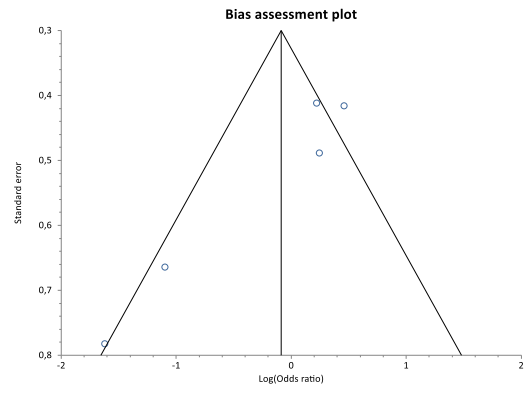


Abbildung 45: Funnel Plot zum Polymorphismus rs1611115, TT vs. TC + CC

## 4.7 COMT, rs4680

### 4.7.1 Datensuche

Die für die Metaanalyse verwendeten Studien stammen alle aus PubMed. Die letzte Suche erfolgte am 23.03.2017 über das Virtual Private Network der Universität des Saarlandes. Als Suchbegriffe wurden folgende Kombinationen verwendet: „rs4680 polymorphism migraine“ mit sieben Ergebnissen, „rs4680 polymorphisms migraine“ mit acht Ergebnissen, „Val158Met polymorphism migraine“ mit sechs, „Val158Met polymorphisms migraine“ mit sieben, „COMT polymorphism migraine“ mit zwölf und „COMT polymorphisms migraine“ mit 13 Suchergebnissen. Um eventuell bereits vorhandene Metaanalysen ausfindig zu machen, wurden folgende Begriffe verwendet: „rs4680 polymorphism migraine meta-analysis“ mit drei, „Val158Met polymorphism migraine meta-analysis“ mit zwei Ergebnissen und „COMT polymorphism migraine meta-analysis“ mit drei Ergebnissen. Von den 53 Studien, die die Suche auf PubMed ergab, waren prinzipiell sechs für die Metaanalyse geeignet, darunter auch die von Liao et al. (2016), die selbst eine Metaanalyse darstellt und insgesamt fünf Studien enthält. Vier dieser fünf Studien gehören zu den sechs Studien, die die Suche auf PubMed ergab. Die fünfte Studie, nämlich die von Liu et al. (2015), konnte nur durch gezieltes Suchen nach dem Artikel auf PubMed ausfindig gemacht werden. Die Daten wurden überwiegend den Primärstudien entnommen, allerdings wurden auch Daten aus Liao et al. (2016) übernommen. Da somit Daten aus der Metaanalyse und aus den Primärstudien entnommen wurden, wurden insgesamt sieben Artikel für die Metaanalyse verwendet, nämlich Emin Erdal et al. (2001), Hagen et al. (2006), Park et al. (2007), Liu et al. (2015), De Marchis et al. (2015), Takigawa et al. (2016) und eben die Metaanalyse von Liao et al. (2016). Die Metaanalyse selbst besteht aus sechs Fall-Kontroll-Gruppen.

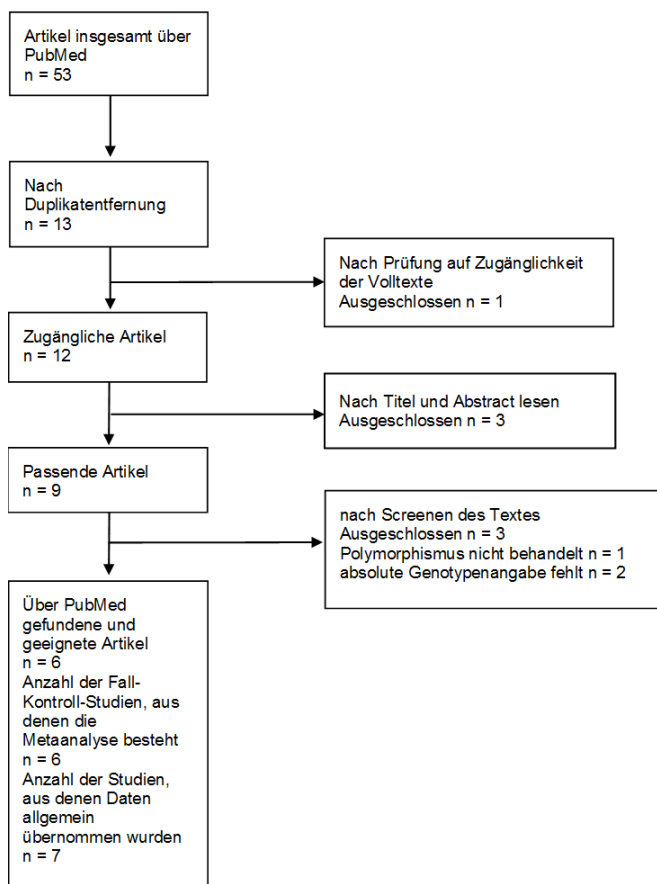


Abbildung 46: Flowchart zum Polymorphismus rs4680

#### 4.7.2 Datenextraktion

Über die oben genannte Internetseite wurde der Wildtyp, hier Guanin, ausfindig gemacht. Alle Arbeiten entsprechen einem Fall-Kontroll-Design, die Metaanalyse umfasst die Daten von insgesamt 1262 Fällen und 2061 Kontrollpersonen. Die Daten bezüglich der Genotypenangaben wurden überwiegend den Primärstudien entnommen, allerdings wurden auch Daten der Publikation von Liao et al. (2016) entnommen, so zum Beispiel Angaben zur Ethnizität und zum Hardy-Weinberg-Equilibrium. Bei Emin Erdal et al. (2001) sind es in der Migränegruppe mehr Probanden mit dem mutierten Allel als mit dem Wildtyp-Allel. Bei Hagen et al. (2006) fällt zudem beim Vergleich der einzelnen Genotypenangaben in der Primärstudie und in der Studie von Liao et al. (2016) auf, dass eine Zahl abweicht. Es wurden die Zahlen aus der Primärstudie übernommen. Da bei Hagen et al. (2006) zudem die Anzahl an Personen mit dem mutierten Allel deutlich die Anzahl der Träger des Wildtyp-Allels übersteigt, wurde im Anschluss eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Emin Erdal et al. (2001) und Hagen et al. (2006) durchgeführt wird. Die Charakteristika der einzelnen Studien sind in untenstehender Tabelle aufgeführt.



Studie	Jahr	Herkunft	Geschlecht	mittleres Alter	n(F) / n(K)	HWE 1	HWE 2	Z
Emin Erdal et al. <sup>15,30</sup>	2001	Asian	F: m: 11 / w: 51 K: m: 14 / w: 50	F: 32,0 +/-5,2 K: 30,7 +/-6,3	F: 62 (MA: 33 / MO: 29) K: 64	ja	ja P = 0,75	nein
Hagen et al. <sup>30,31</sup>	2006	Caucasian, Nord-Trondelag county in Norway	F: m: 93 / w: 272 K: m: 788 / w: 681	F: 46,8 K: 55,5	F: 365 K: 1469	ja	ja P = 0,62	nein
Park et al. <sup>30,32</sup>	2007	Asian	nur Frauen		F: 97 (MO) K: 94	ja	ja P = 0,74	ja
Liu et al. <sup>30,33</sup>	2015	Asian	nur Frauen	F: 21,7 +/-2,1 K: 21,3 +/- 0,9	F: 135 (MO) K: 111	ja	ja P = 0,71	ja
Marchis et al. <sup>30,34</sup>	2015	Caucasian	F: m: 64 / w: 316 K: m: 57 / w: 75	F: MA: 39,4 +/- 12,6; MO: 40,3 +/- 11,9 K: 38,3 +/- 12,4	F: 380 (MA: 65 / MO: 189 / chronic migraine: 126) K: 132	ja	ja P = 0,90	ja
Takigawa et al. <sup>35</sup>	2017	Japanese, Western Japan	F: m: 49 / w: 174 K: m: 55 / w: 136	F: MA: 32,1 +/- 11,0; MO: 36,8 +/- 13,3 K: 58,8 +/- 21,3	F: 223 (MA: 71 / MO: 152) K: 191	ja	ja P = 0,06	ja

Tabelle 19: Charakteristika der einzelnen Studien zum Polymorphismus rs4680

### 4.7.3 Statistische Auswertung

Die Genotypen wurden dem dominanten und rezessiven Modell entsprechend in StatsDirect eingetragen.

Das dominante Modell lautet: AA + AG vs. GG

Das rezessive Modell lautet: AA vs. AG + GG

Die untenstehenden Tabellen zeigen die Daten.

rs4680, AA + AG vs. GG	exp tot	exp cas	nexp tot	nexp cas
Emin Erdal et al., 2001	62	53	64	42
Hagen et al., 2006	365	306	1469	1192
Park et al., 2007	97	43	94	47
Liu et al., 2015	135	58	111	57
Marchis et al., 2015	380	270	132	88
Takigawa et al., 2017	223	120	191	95

Tabelle 20: rs4680, AA + AG v. GG

rs4680, AA vs. AG + GG	exp tot	exp cas	nexp tot	nexp cas
Emin Erdal et al., 2001	62	13	64	12
Hagen et al., 2006	365	89	1469	481
Park et al., 2007	97	6	94	9
Liu et al., 2015	135	3	111	9
Marchis et al., 2015	380	78	132	23
Takigawa et al., 2017	223	19	191	9

Tabelle 21: rs4680, AA vs. AG + GG

Beim dominanten Modell ergab Cochran's Q-Test einen p-Wert von 0,0736, es wurde folglich das Fixed Effects Modell verwendet. Beim rezessiven Modell ergab Cochran's Q-Test einen p-Wert von 0,0289, es wurde hier das Random Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio beim dominanten Modell liegt bei 1,13 (95%CI: 0,94-1,35), die Odds Ratio beim rezessiven Modell liegt bei 0,89 (95%CI: 0,57-1,38). Es liegt somit bei beiden Modellen kein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Die folgenden Abbildungen veranschaulichen die Ergebnisse der Metaanalyse.

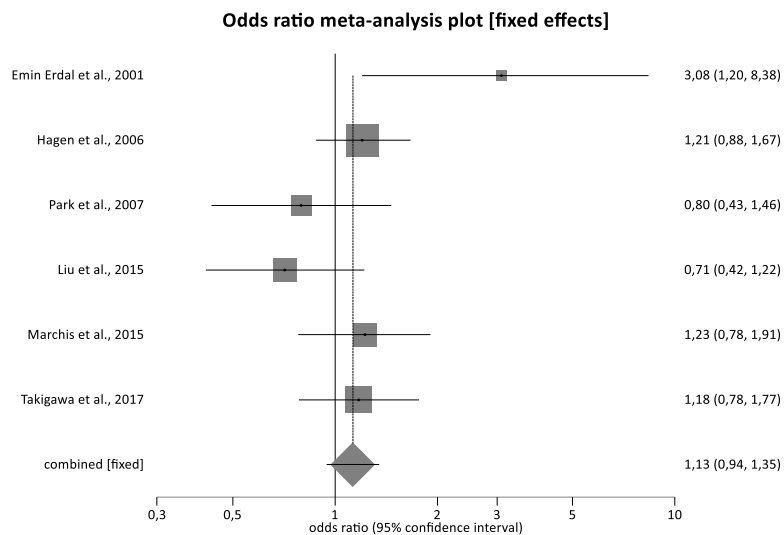


Abbildung 47: Forest Plot zum Polymorphismus rs4680, AA + AG vs. GG

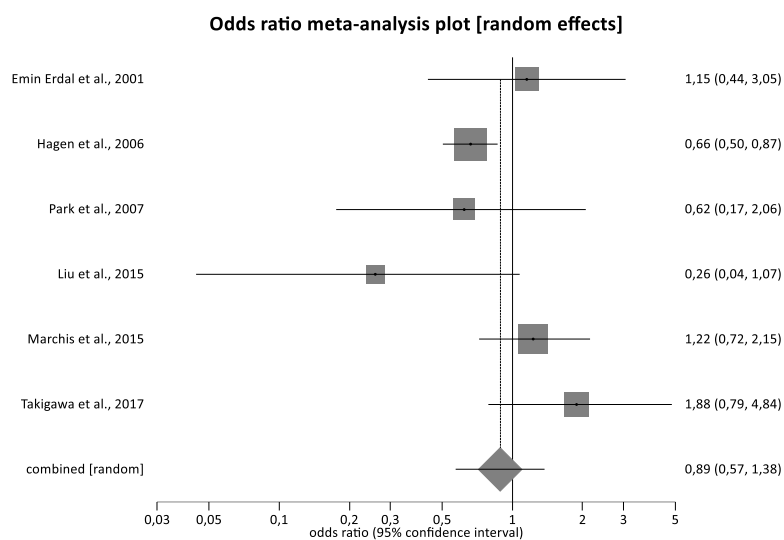


Abbildung 48: Forest Plot zum Polymorphismus rs5680, AA vs. AG + GG

Der Egger Test für das dominante Modell ergab einen p-Wert von 0,7428, für das rezessive Modell einen p-Wert von 0,637. Somit kann man davon ausgehen, dass kein Publication Bias vorliegt. Die Funnel Plots veranschaulichen das Ergebnis.

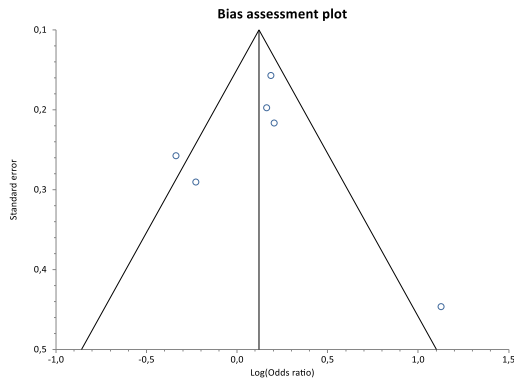


Abbildung 49: Funnel Plot zum Polymorphismus rs4680, AA + AG vs. GG

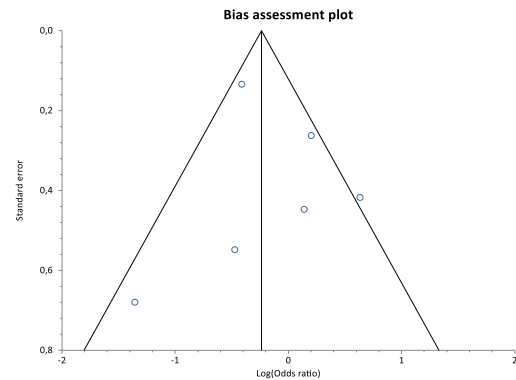


Abbildung 50: Funnel Plot zum Polymorphismus rs4680, AA vs. AG + GG

#### 4.7.4 Sensitivitätsanalyse

Bei Emin Erdal et al. (2001) gibt es in der Migränegruppe mehr Patienten mit dem Genotyp AA als mit dem Genotyp GG. Auch bei Hagen et al. (2006) gibt es sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe deutlich mehr Personen, die Träger des mutierten Allels sind als Wildtyp-Allel-Träger. Zudem stimmen die Angaben bezüglich der Genotypenverteilung in der Primärstudie und der Metaanalyse nicht überein. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Studien durchgeführt. Beim dominanten Modell ergab Cochran's Q-Test einen p-Wert von 0,2721, es wurde das Fixed Effects Modell verwendet. Beim rezessiven Modell ergab Cochran's Q-Test einen p-Wert von 0,0584, es wurde somit auch hier das Fixed Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio des dominanten Modells liegt bei 1,01 (95%CI: 0,80-1,27), die des rezessiven Modells liegt bei 1,06 (95%CI: 0,73-1,54). Bei beiden Modellen liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, der Ausschluss der beiden Studien hat somit keinen statistisch signifikanten Einfluss.

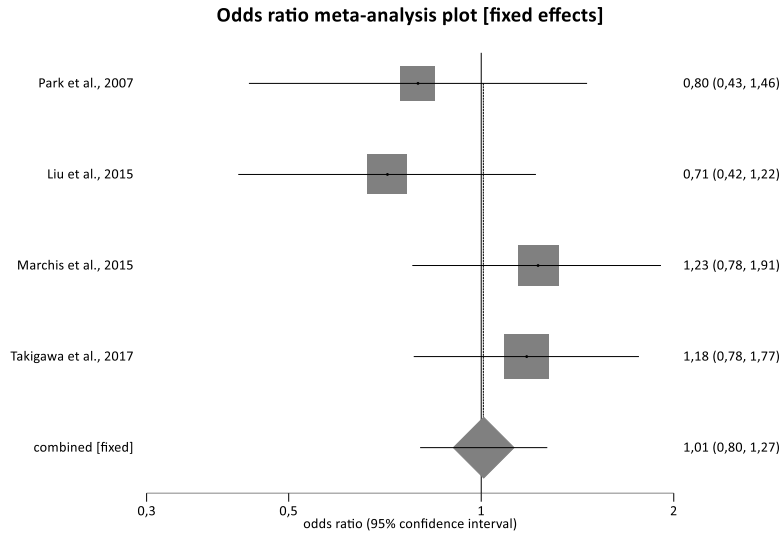


Abbildung 51: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs4680, AA + AG vs. GG

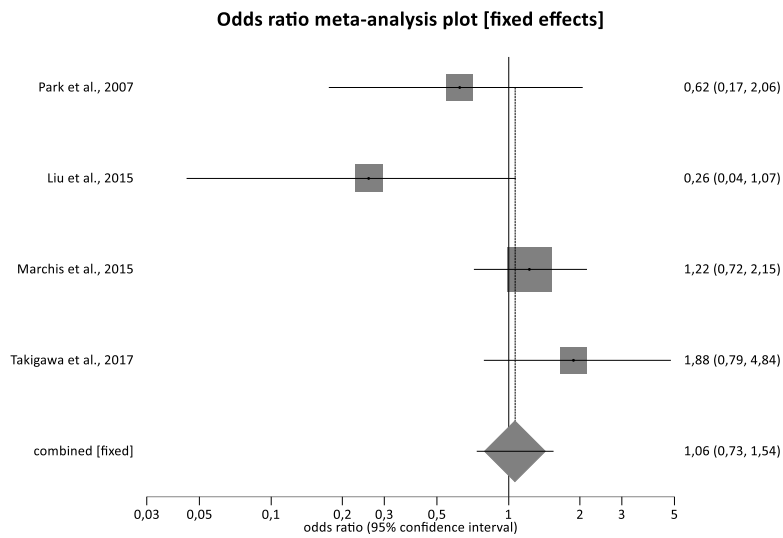


Abbildung 52: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs4680, AA vs. AG + GG

## 4.8 MTHFR, rs1801133

### 4.8.1 Datensuche

Die für die Metaanalyse verwendeten Studien stammen alle aus PubMed. Die letzte Suche erfolgte am 04.05.2017 über das Virtual Private Network der Universität des Saarlandes. Als Suchbegriffe wurden folgende Kombinationen verwendet: „rs1801133 polymorphism migraine“ mit fünf Ergebnissen, „rs1801133 polymorphisms migraine“ mit fünf Ergebnissen, „Ala222Val polymorphism migraine“ ohne Suchergebnis, „Ala222Val polymorphisms migraine“ auch ohne Suchergebnis, „C677T polymorphism migraine“ mit 34 Ergebnissen, „C677T polymorphisms migraine“ mit 37, „MTHFR polymorphism migraine“ mit 52 und „MTHFR polymorphisms migraine“ mit 53 Ergebnissen. Um eventuell bereits vorhandene Metaanalysen ausfindig zu machen, wurden folgende Begriffe verwendet: „rs1801133 polymorphism migraine meta-analysis“ mit einem Ergebnis, „C677T polymorphism migraine meta-analysis“ mit fünf und „MTHFR polymorphism migraine meta-analysis“ mit sechs Ergebnissen. Von den 186 Artikeln, die die Suche auf PubMed ergab, waren prinzipiell 18 für die Metaanalyse geeignet. Darunter waren auch zwei Studien, die selbst Metaanalysen darstellen und wiederum Studien enthalten, die zum größten Teil auch durch die Suche über PubMed ausfindig gemacht werden konnten. Da die Metaanalyse von Liu et al. (2016) aber auch Studien enthält, die nicht zu den oben genannten 18 gehören, zum Beispiel die Studie von Kowa et al. (2000), ist die hier durchgeführte Metaanalyse selbst aus 21 Fall-Kontroll-Gruppen zusammengesetzt. Für die Datensammlung bezüglich der Charakteristika wurden insgesamt 21 Studien herangezogen, darunter auch Studien, die zwar über PubMed gefunden werden konnten, jedoch nicht den gemäß des Flowcharts durchgeführten Kriterien entsprachen. Zum Beispiel fehlten absolute Angaben zum Genotyp, weshalb sie vorzeitig ausgeschlossen wurden. Jedoch konnten über sie Angaben zur Geschlechterverteilung ausfindig gemacht werden, weshalb sie letztlich doch als Quelle verwendet wurden. Ein Flowchart veranschaulicht den Ablauf der Datensuche. Im Anhang befindet sich eine Tabelle mit den Studien, die gemäß den Kriterien des Flowcharts nicht direkt in die Metaanalyse aufgenommen wurden. Dabei sollte betont werden, dass diese Tabelle einige Studien enthält, die dennoch anderwärtig, zum Beispiel über Liu et al. (2013), Einzug in die Metaanalyse genommen haben und ihnen auch Daten bezüglich der Charakteristika entnommen wurden. Es handelt sich dann um Primärstudien, die aufgrund fehlender absoluter Genotypangaben gemäß den Kriterien zur Erstellung der Metaanalyse frühzeitig aussortiert wurden.

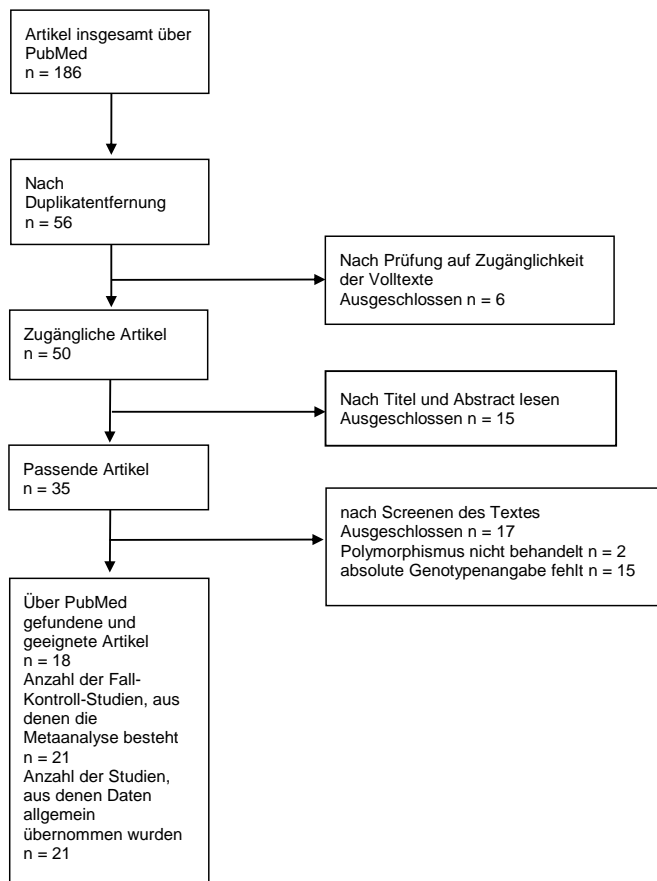


Abbildung 53: Flowchart zum Polymorphismus rs1801133

#### 4.8.2 Datenextraktion

Über die oben genannte Internetseite wurde der Wildtyp, hier Cytosin, ausfindig gemacht. Alle Arbeiten entsprechen einem Fall-Kontroll-Design, die Metaanalyse umfasst die Daten von insgesamt 10067 Fällen und 28473 Kontrollpersonen. Bei Kaunisto et al. (2006) hatten zwar alle Patienten Aura-Symptome, allerdings erfüllten nicht alle davon die IHS-Kriterien. Wie bereits im Abschnitt Datensuche erwähnt, enthielt die Metaanalyse von Liu et al. (2013) einige der Studien, die auch die Suche über PubMed ergab. Es wurden die Genotypenangaben aus Liu et al. (2013) mit denen aus den Primärstudien verglichen. Dabei fiel auf, dass die Angaben bei Joshi et al. (2009) erheblich zwischen der Primärstudie und der Studie von Liu et al. (2013) variieren. Es konnte festgestellt werden, dass in Liu et al. (2014) irrtümlicherweise die Genotypen eines anderen Polymorphismus übernommen wurden, der auch in der Primärstudie behandelt wurde. Es wurden dementsprechend die Genotypenangaben aus der Primärstudie für den Polymorphismus rs1801133 übernommen. Ansonsten wurden insgesamt zur Erstellung der Übersichtstabelle über die Charakteristika der einzelnen Studien sowohl Daten der Metaanalyse als auch den Primärstudien entnommen. Bei Kara et al. (2003),

Samaan et al. (2011) und Essmeister et al. (2016) ist das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllt, weshalb im Anschluss eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Studien durchgeführt wird. Untenstehende Tabelle zeigt die Daten.



Studie	Jahr	Herkunft	Geschlecht	mittleres Alter	n(F) / n(K)	HWE 1	HWE 2	Z
Kowa et al. <sup>16</sup>	2000	Asian			F: 74 K: 261	ja	ja P = 0,07	ja
Kara et al. <sup>16,36</sup>	2003	Caucasian	F: m: 5 / w: 97 K: m: 16 / w: 120	F: 37,12 +/- 9,5 K: 40,68 +/- 13,4	F: 102 (MA: 23 / MO: 70 / TTH: 9) K: 136	nein	nein P = 0,00	ja
Lea et al. <sup>16</sup>	2004	Caucasian			F: 268 K: 269	ja	ja P = 0,13	ja
Oterino et al. <sup>37,38</sup>	2004	Caucasian	F: w: 77% K: w: 61%	F: 40,8 +/-15,3 K: 39,9 +/- 13,8	F: 230 (MA: 78 / MO: 152) K: 204	ja	ja P = 0,87	ja
Oterino et al. <sup>16,39</sup>	2005	Caucasian	F: w: 77,5% K: w: 61,6%	F: 38,9 +/-14,9 K: 38,9 +/- 13,7	F: 329 (MA: 138 / MO: 191) K: 237	ja	ja P = 0,54	ja
Bottini et al. <sup>16,40</sup>	2006	Caucasian	F: m: 18 / w: 27 K: m: 28 / w: 38	F: 11,6 +/- 2,7 K: 31,4 +/- 5,7	F: 45 (MA: 33 / MO: 12) K: 66	ja	ja P = 0,66	ja
Kaunisto et al. <sup>16,24</sup>	2006	Caucasian, Finnish origin			F: 898 (MA nach IHS: 784) K: 900	ja	ja P = 0,69	ja
Scher et al. <sup>16,41</sup>	2006	Caucasian	F: w: MA: 73%, MO: 76% K: w: 44%		F: 413 (MA: 187 / MO: 226) K: 1212	ja	ja P = 0,78	ja
Todt et al. <sup>16,42</sup>	2006	Caucasian			F: 656 (MA) K: 625	ja	ja P = 0,27	ja
Pezzini et al. <sup>16,43</sup>	2007	Caucasian	F: w: MA: 68%, MO: 72,6% K: 63,8%	F: MA: 34,7 +/- 10,2, MO: 33,6 +/- 8,6 K: 34,4 +/- 7,4	F: 206 (MA: 100 / MO: 106) K: 105	ja	ja P = 0,64	ja
Ferro et al. <sup>16,44</sup>	2008	Caucasian, Portuguese	F: w: 82%	F: 36,2 +/- 11,6	F: 186 (MA: 78 / MO: 108) K: 96	ja	ja P = 0,78	ja
Herak et al. <sup>45</sup>	2009		F: m: 15 / w: 20 K: m: 78 / w: 34	F: 11,7 +/- 2,7 K: 9,8 +/- 4,3	F: 35 (MA: 24 / MO: 11) K: 112		ja P = 0,22	ja

Joshi et al. <sup>16,46</sup>	2009	Asian, North India	F: m: 50 / w: 100 K: m: 50 / w: 100	F: 32,4 +/- 13,39 K: 35,17 +/- 13,62	F: 150 (MA: 67 / MO: 83) K: 150	ja	ja P = 0,81	ja
Oterino et al. <sup>47</sup>	2010	living in Northern Spain	F: w: MA: 169, MO: 150 K: w: 213	F: MA: 35,12 +/- 13,4, MO: 41,14 +/- 15,86 K: 38,06 +/- 15,5	F: 427 (MA: 228 / MO: 199) K: 310	ja	ja P = 0,99	ja
Schürks et al. <sup>48</sup>	2010	Caucasian	Nur Frauen		F: 4537 (MA: 1270 / MO: 1916 / past migraine: 1351) K: 20424	ja	ja P = 0,06	ja
Samaan et al. <sup>16,49</sup>	2011	Caucasian	F: w: 284 K: w: 951	F: 46,9 +/-11,7 K: 47,7 +/- 11,14	F: 447 (MA: 124) K: 1402	ja	nein P = 0,04	ja
Ishii et al. <sup>16,50</sup>	2012	Asian, Japanese	F: m: 20 / w: 71 K: m: 31 / w: 88	F: 42,4 +/- 10,2 K: 40,7 +/- 10,4	F: 91 (MA: 24 / MO: 67) K: 119	ja	ja P = 0,63	ja
An et al. <sup>16,51</sup>	2013	Asian, Han-Chinese	F: m: 26 / w: 125 K: m: 27 / w: 110	F: 36,7 +/- 10,9 K: 38,4 +/- 10,0	F: 151 (MA: 21 / MO: 130) K: 137	ja	ja P = 0,24	ja
Bahadir et al. <sup>52</sup>	2013	from Duzce province in Turkey	F: m: 24 / w: 126 K: m: 42 / w: 65	F: 37,0 +/- 9,0 K: 35,0 +/- 8,0	F: 150 (MA: 78 / MO: 72) K: 107		ja P = 0,23	ja
Scher et al. <sup>16,53</sup>	2013	Caucasian	F: m: 46 / w: 206		F: 252 (MA: 167 / MO: 85) K: 1357	ja	ja P = 0,11	ja
Essmeister et al. <sup>54</sup>	2016		F: 167 / w: 253		F: 420 (MA: 101 / MO: 319) K: 244	nein	nein P = 0,00	ja

Tabelle 22: Charakteristika der einzelnen Studien zum Polymorphismus rs1801133

### 4.8.3 Statistische Auswertung

Die Genotypen wurden dem dominanten und rezessiven Modell entsprechend in StatsDirect eingetragen.

Das dominante Modell lautet: TT + TC vs. CC

Das rezessive Modell lautet: TT vs. TC + CC

Die untenstehenden Tabellen zeigen die Daten.

rs1801133, TT + TC vs. CC	exp tot	nexp tot	exp cas	nexp cas
Kowa et al., 2000	74	56	261	157
Kara et al., 2003	102	61	136	67
Lea et al., 2004	268	164	269	152
Oterino et al., 2004	230	125	204	120
Oterino et al., 2005	329	187	237	143
Bottini et al., 2006	45	29	66	42
Kaunisto et al., 2006	898	377	900	378
Scher et al., 2006	413	232	1212	645
Todt et al., 2006	656	356	625	374
Pezzini et al., 2007	206	131	105	64
Ferro et al., 2008	186	107	96	61
Herak et al., 2009	35	19	112	66
Joshi et al., 2009	150	46	150	42
Oterino et al., 2010	427	244	310	193
Schürks et al., 2010	4537	2482	20424	11251
Samaan et al., 2011	447	266	1402	777
Ishii et al., 2012	91	49	119	82
An et al., 2013	151	84	137	57
Bahadir et al., 2013	150	100	107	11
Scher et al., 2013	252	136	1357	745
Essmeister et al., 2016	420	231	244	130

Tabelle 23: rs1801133, TT + TC vs. CC

rs1801133, TT vs. TC + CC	exp tot	nexp tot	exp cas	nexp cas
Kowa et al., 2000	74	15	261	25
Kara et al., 2003	102	8	136	2
Lea et al., 2004	268	39	269	23
Oterino et al., 2004	230	27	204	27
Oterino et al., 2005	329	40	237	29
Bottini et al., 2006	45	12	66	9
Kaunisto et al., 2006	898	45	900	54
Scher et al., 2006	413	46	1212	118
Todt et al., 2006	656	77	625	74
Pezzini et al., 2007	206	41	105	13
Ferro et al., 2008	186	16	96	14
Herak et al., 2009	35	6	112	10
Joshi et al., 2009	150	0	150	3
Oterino et al., 2010	427	60	310	46
Schürks et al., 2010	4537	465	20424	2312
Samaan et al., 2011	447	62	1402	181
Ishii et al., 2012	91	18	119	21
An et al., 2013	151	24	137	11
Bahadir et al., 2013	150	41	107	1
Scher et al., 2013	252	22	1357	166
Essmeister et al., 2016	420	16	244	9

Tabelle 24: rs1801133, TT vs. TC + CC

Beim dominanten und rezessiven Modell ergab Cochran's Q-Test einen p-Wert von  $< 0,0001$ , es wurde dementsprechend das Random Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio beim dominanten Modell liegt bei 1,10 (95%CI: 0,96-1,27). Die Odds Ratio beim rezessiven Modell liegt bei 1,16 (95%CI: 0,96-1,39). Bei beiden Modellen liegt somit kein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse.

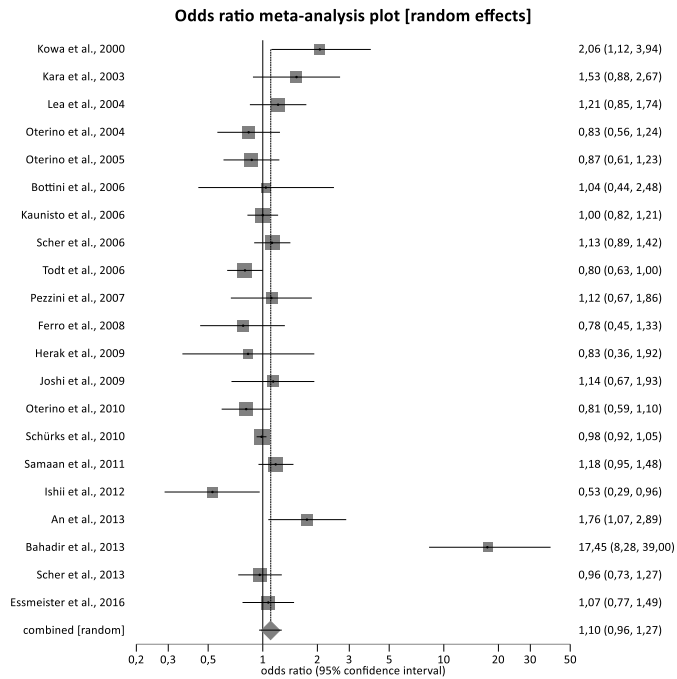


Abbildung 54: Forest Plot zum Polymorphismus rs1801133, TT + TC vs. CC

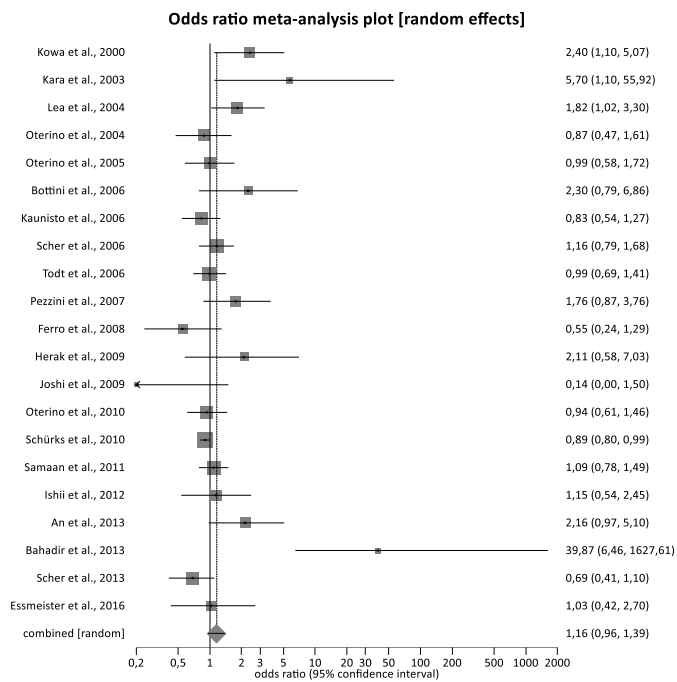


Abbildung 55: Forest Plot zum Polymorphismus rs1801133, TT vs. TC + CC

Der Egger Test für das dominante Modell ergab einen p-Wert von 0,2091, es kann davon ausgegangen werden, dass kein Publication Bias vorliegt. Für das rezessive Modell lag der p-Wert bei 0,0096, es kann somit keine Aussage bezüglich Publication Bias vorgenommen werden. Die Funnel Plots veranschaulichen das Ergebnis.

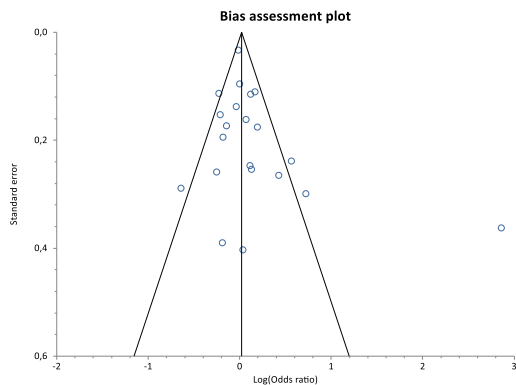


Abbildung 56: Funnel Plot zum Polymorphismus rs1801133, TT + TC vs. CC

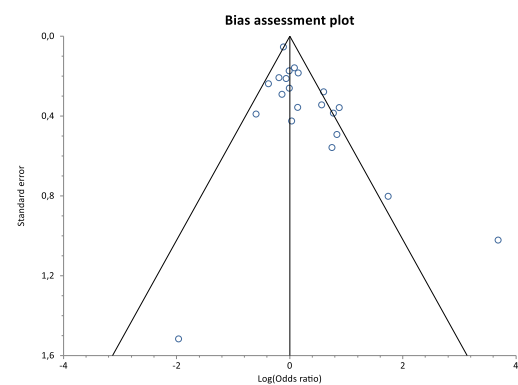


Abbildung 57: Funnel Plot zum Polymorphismus rs1801133, TT vs. TC + CC

#### 4.8.4 Sensitivitätsanalyse

Bei Kara et al. (2003), Samaan et al. (2011) und Essmeister et al. (2016) ist das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllt, es wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Studien durchgeführt. Für das dominante Modell lag der p-Wert bei Cochran's Q-Test bei  $<0,0001$ , beim rezessiven Modell lag er bei  $0,0001$ . Es wurde bei beiden das Random Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio beim dominanten Modell liegt bei 1,09 (95%CI: 0,92-1,29), beim rezessiven Modell bei 1,15 (95%CI: 0,94-1,40). Bei beiden Modellen liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, der Ausschluss der beiden Studien hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ergebnis.

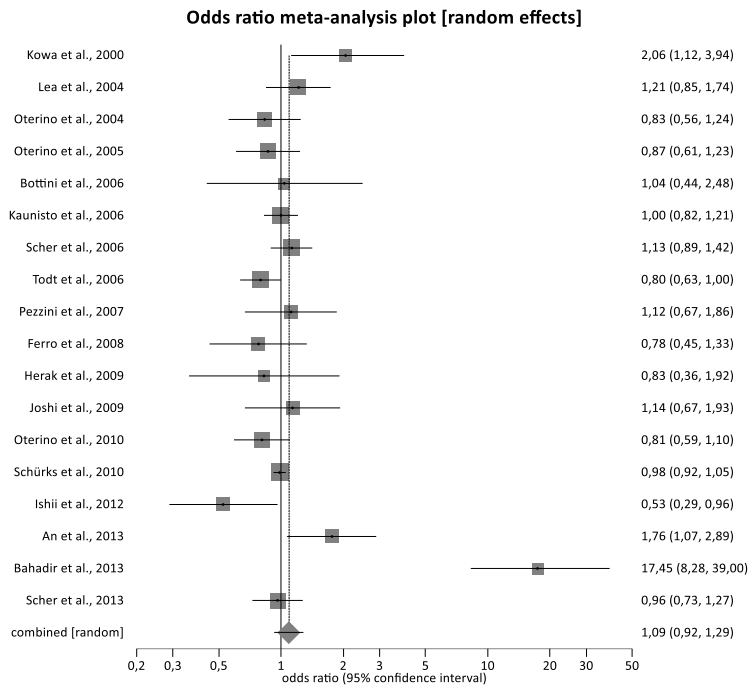


Abbildung 58: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs1801133, TT + TC vs. CC

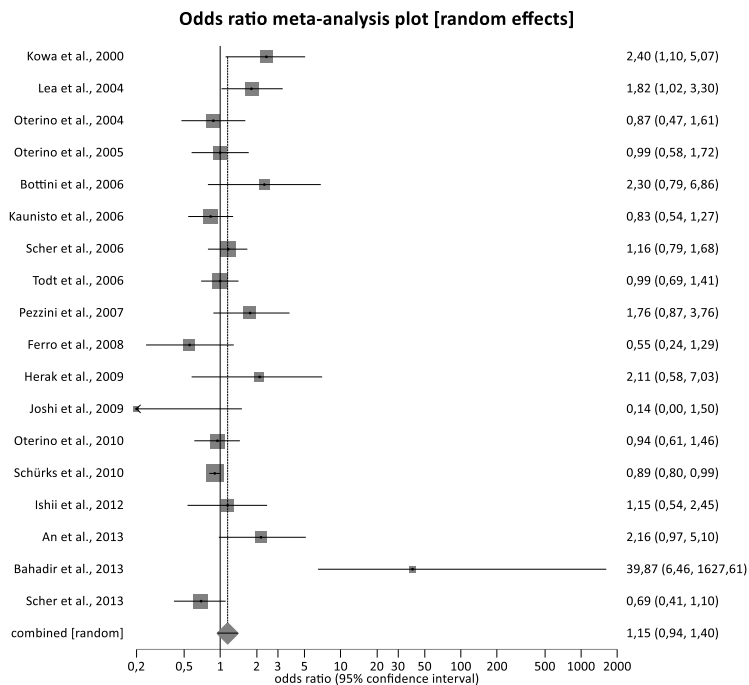


Abbildung 59: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs1801133, TT vs. TC + CC

Bei Betrachtung der Forest Plots fällt auf, dass die Studie von Bahadir et al. (2013) deutlich von den anderen Ergebnissen abweicht, obwohl kein Anhalt für diese Abweichung gefunden werden konnte. Es wird deshalb eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Bahadir et al.

(2013) durchgeführt. Beim dominanten Modell war der p-Wert bei Cochran's Q-Test 0,0223, beim rezessiven Modell 0,0039. Bei beiden wurde folglich das Random Effects Modell verwendet. Beim dominanten Modell liegt die Odds Ratio bei 1,01 (95%CI: 0,93-1,11), beim rezessiven bei 1,10 (95%CI: 0,94-1,30). Es liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor und der Ausschluss von Bahadir et al. (2013) hat demzufolge auch keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ergebnis.

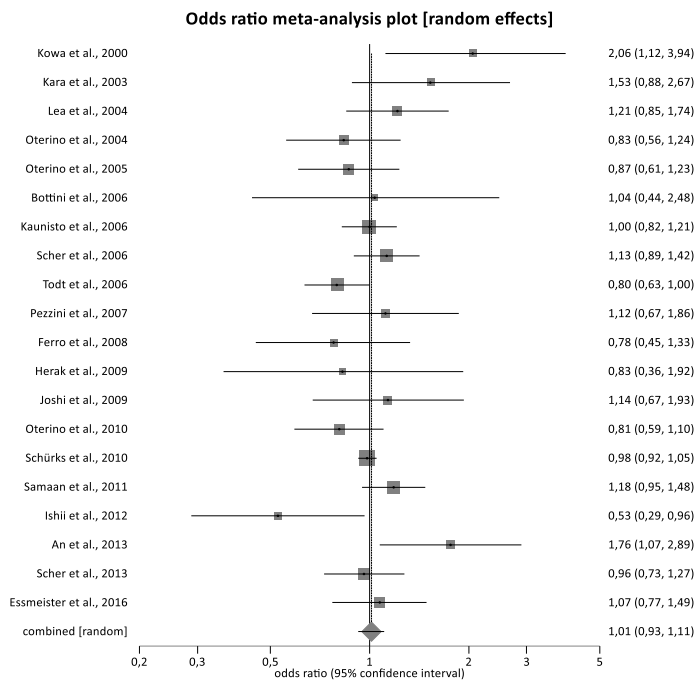


Abbildung 60: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs1801133, TT + TC vs. CC



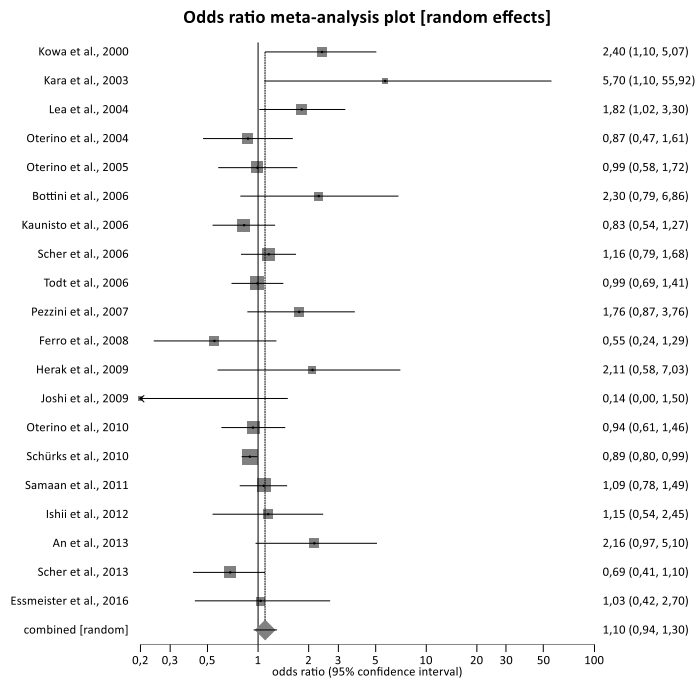


Abbildung 61: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs1801133, TT vs. TC + CC

## 4.9 TNF alpha, rs1800629

### 4.9.1 Datensuche

Die für die Metaanalyse verwendeten Studien stammen alle aus PubMed. Die letzte Suche erfolgte am 05.06.2017 über das Virtual Private Network der Universität des Saarlandes. Als Suchbegriffe wurden folgende Kombinationen verwendet: „rs1800629 polymorphism migraine“ mit drei Ergebnissen, „rs1800629 polymorphisms migraine“ auch mit drei Ergebnissen, „TNF alpha 308G/A polymorphism migraine“ mit zwei Ergebnissen, „TNF alpha 308G/A polymorphisms migraine“ mit zwei Ergebnissen. „TNF alpha 308 polymorphism migraine“ mit fünf Ergebnissen, „TNF alpha 308 polymorphisms migraine“ auch mit fünf Ergebnissen, „TNFA 308G/A polymorphism migraine“ mit einem Ergebnis, „TNFA 308G/A polymorphisms migraine“ auch mit einem Ergebnis, „TNFA 308 polymorphism migraine“ mit fünf Ergebnissen, „TNFA 308 polymorphisms migraine“ mit fünf Ergebnissen, „308G/A polymorphism migraine“ mit zwei Ergebnissen, „308G/A polymorphisms migraine“ auch mit zwei Ergebnissen, „TNF polymorphism migraine“ mit 23 Ergebnissen und „TNF polymorphisms migraine“ mit 23 Ergebnissen. Um eventuell bereits vorhandene Metaanalysen ausfindig zu machen, wurden folgende Begriffe eingegeben: „rs1800629 polymorphism migraine meta-analysis“ mit keinem Suchergebnis, „TNF alpha 308G/A polymorphism migraine meta-analysis“ mit einem Suchergebnis, „TNF alpha 308 polymorphism migraine meta-analysis“ mit keinem Ergebnis, „TNFA 308G/A polymorphism migraine meta-analysis“ mit keinem Ergebnis, „TNFA 308 polymorphism migraine meta-analysis“ mit keinem Ergebnis, „308G/A polymorphism migraine meta-analysis“ mit einem Ergebnis, „TNF polymorphism migraine meta-analysis“ mit drei Ergebnissen. Von den 82 Artikeln, die die Suche auf PubMed ergab, waren prinzipiell zehn geeignet. Darunter auch die Studie von Gu et al. (2012), die selbst eine Metaanalyse darstellt und sechs Studien enthält, wovon fünf auch die Suche auf PubMed ergab. Eine dieser fünf Studien, nämlich die von Lee et al. (2007), fand über die Metaanalyse von Gu et al. (2012) Zugang in die hier durchgeführte Metaanalyse, da die Primärstudie aufgrund fehlender absoluter Angaben zu den Genotypen ausgeschlossen wurde. Eine weitere Studie, nämlich die von Herken et al. (2005) wurde ebenfalls aus der Metaanalyse von Gu et al. (2012) übernommen, da die Primärstudie auf PubMed nicht ausfindig gemacht werden konnte. Die hier durchgeführte Metaanalyse selbst besteht aus elf Fall-Kontroll-Studien, es wurden insgesamt elf Artikel für die Ermittlung von Daten, darunter auch Angaben zur Geschlechter- und Genotypenverteilung, herangezogen.

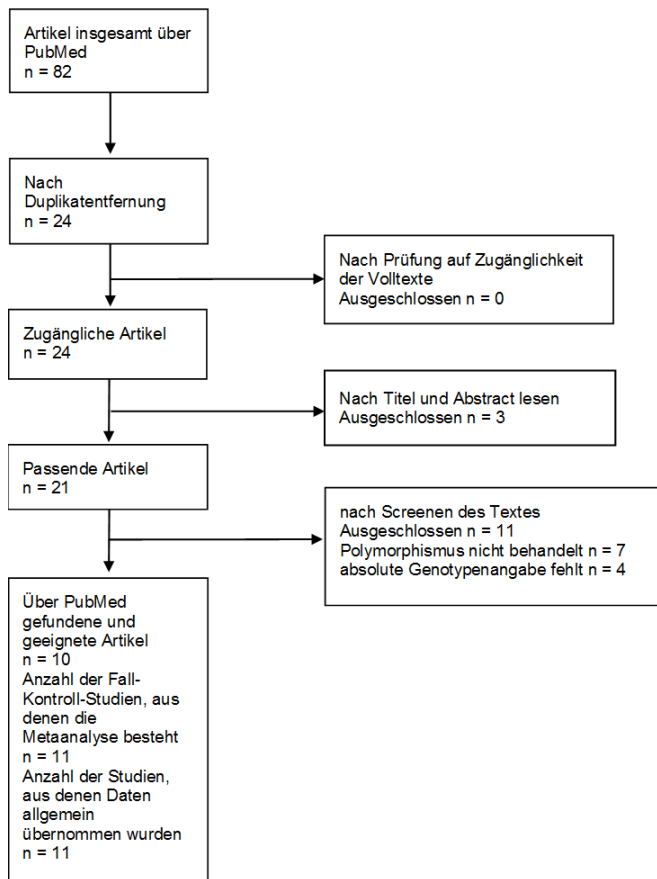


Abbildung 62: Flowchart zum Polymorphismus rs1800629

#### 4.9.2 Datenextraktion

Über die oben genannte Internetseite wurde der Wildtyp, hier Guanin, ausfindig gemacht. Alle Arbeiten entsprechen einem Fall-Kontroll-Design, die Metaanalyse umfasst die Daten von 2186 Fällen und 2204 Kontrollpersonen. Bei der Arbeit von Trabace et al. (2002) und Mazaheri et al. (2006) steht zwar in den Primärstudien geschrieben, dass das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllt ist, jedoch ergibt das Ausrechnen einen Wert kleiner 0,05. Im Anschluss wird deshalb eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser durchgeführt. Die Charakteristika der einzelnen Studien sind in untenstehender Tabelle zusammengefasst.

Studie	Jahr	Herkunft	Geschlecht	mittleres Alter	n(F) / n(K)	HWE 1	HWE 2	Z
Trabace et al. <sup>55</sup>	2002	central Italy	F: m: 17 / w: 62	F: MA: 39,7 +/- 7,4 MO: 36,7 +/- 6,9	F: 79 (MA: 32 / MO: 47) K: 101	ja	nein P = 0,01	ja
Rainero et al. <sup>18</sup>	2004	Northern Italy	F: m: 84 / w: 215 K: m: 75 / w: 231	F: 43,0 +/- 12,9 K: 38,4 +/- 11,7	F: 299 (MA: 38 / MO: 261) K: 306	ja	ja P = 0,67	ja
Herken et al. <sup>56</sup>	2005	Asian			F: 60 (MA: 40 / MO: 20) K: 62	ja	ja P = 0,54	ja
Mazaheri et al. <sup>56,57</sup>	2006	Iran, Asian	F: m: 25 / w: 196 K: m: 60 / w: 123	F: 37,3 +/- 8,3 K: 39,3 +/- 16,3	F: 221 (MO) K: 183	ja	nein P = 0,00	ja
Lee et al. <sup>56,58</sup>	2007	Asian	nur Frauen	F: 47,8 +/- 11,2 K: 44,3 +/- 11,3	F: 439 K: 382	ja	ja P = 0,17	ja
Asuni et al. <sup>20</sup>	2009	Sardinian patients	F: m: 38 / w: 261 K: m: 134 / w: 144	F: 35,28 +/- 10,22 K: 40,11 +/- 11,65	F: 299 (MO) K: 278	ja	ja P = 0,82	ja
Ghosh et al. <sup>59</sup>	2010	North Indian	F: m: 64 / w: 152 K: m: 64 / w: 152	F: 32,08 +/- 12,280 K: 32,44 +/- 11,341	F: 216 (MA: 84 / MO: 132) K: 216	ja	ja P = 0,79	ja
Yilmaz et al. <sup>56,60</sup>	2010	Asian	F: m: 10 / w: 57 K: m: 14 / w: 82	F: 39,6 +/- 10,7 K: 37,9	F: 67 (MO) K: 96	ja	ja P = 0,85	ja
Pappa et al. <sup>61</sup>	2010	northern Greece	F: m: 46 / w: 57 K: m: 75 / w: 103	F: 10,5 +/- 0,7 K: 12,2 +/- 1,7	F: 103 (MO) K: 178	ja	ja P = 0,81	ja
Ates et al. <sup>56,62</sup>	2011	from Tokat, Turkey	F: m: 25 / w: 178 K: m: 28 / w: 174	F: 36,49 +/- 9,55 K: 35,47 +/- 8,18	F: 203 (MA: 33 / MO: 170) K: 202	ja	ja P = 0,12	ja
Fawzi et al. <sup>19</sup>	2015	Egyptian	F: m: 54 / w: 146 K: m: 56 / w: 144	F: 34,6 +/- 12,2 K: 35,4 +/- 11,3	F: 200 (MA: 78 / MO: 122) K: 200	ja	ja P = 0,55	ja

Tabelle 25: Charakteristika der einzelnen Studien zum Polymorphismus rs1800629

### 4.9.3 Statistische Auswertung

Die Genotypen wurden dem dominanten und rezessiven Modell entsprechend in StatsDirect eingetragen.

Das dominante Modell lautet: AA + AG vs. GG

Das rezessive Modell lautet: AA vs. AG + GG

Die untenstehenden Tabellen zeigen die Daten.

rs1800629, AA + AG vs. GG	exp tot	exp cas	nexp tot	nexp cas
Trabace et al., 2002	79	12	101	11
Rainero et al., 2004	299	43	306	99
Herken et al., 2005	60	6	62	9
Mazaheri et al., 2006	221	170	183	89
Lee et al., 2007	439	62	382	44
Asuni et al., 2009	299	27	278	29
Ghosh et al., 2010	216	41	216	25
Yilmaz et al., 2010	67	30	96	17
Pappa et al., 2010	103	14	178	33
Ates et al., 2011	203	78	202	40
Fawzi et al., 2015	200	64	200	31

Tabelle 26: rs1800629, AA + AG vs. GG

rs1800629, AA vs. AG + GG	exp tot	exp cas	nexp tot	nexp cas
Trabace et al., 2002	79	0	101	2
Rainero et al., 2004	299	1	306	11
Herken et al., 2005	60	1	62	0
Mazaheri et al., 2006	221	7	183	3
Lee et al., 2007	439	1	382	3
Asuni et al., 2009	299	1	278	1
Ghosh et al., 2010	216	0	216	1
Yilmaz et al., 2010	67	7	96	1
Pappa et al., 2010	103	0	178	2
Ates et al., 2011	203	0	202	0
Fawzi et al., 2015	200	13	200	2

Tabelle 27: rs1800629, AA vs. AG + GG

Beim dominanten Modell ergab Cochran's Q-Test einen p-Wert von <0,0001, beim rezessiven Modell einen Wert von 0,0154. Es wurde dementsprechend bei beiden das Random Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio beim dominanten Modell liegt bei 1,41 (95%CI: 0,86-2,33).

Die Odds Ratio beim rezessiven Modell liegt bei 1,023 (95%CI: 0,340-3,082). Bei beiden Modellen liegt somit kein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse.

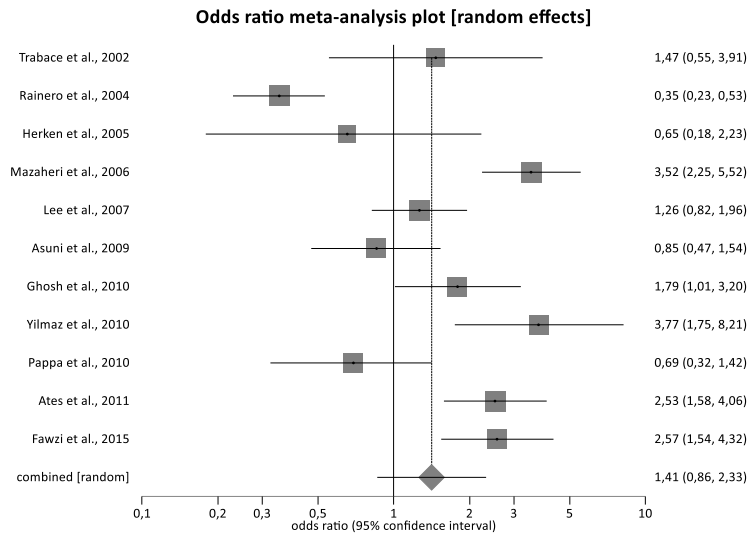


Abbildung 63: Forest Plot zum Polymorphismus rs1800629, AA + AG vs. GG

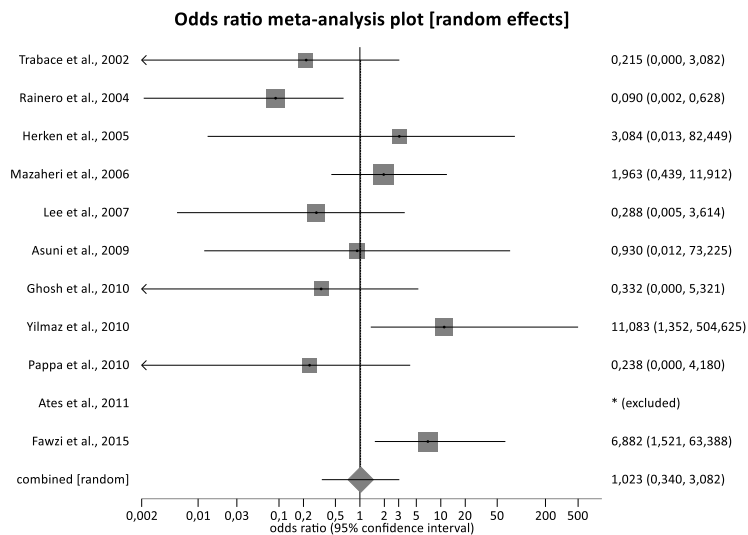


Abbildung 64: Forest Plot zum Polymorphismus rs1800629, AA vs. AG + GG

Der Egger Test für das dominante Modell ergab einen p-Wert von 0,9734, für das rezessive Modell einen p-Wert von 0,1762. Es kann davon ausgegangen werden, dass kein Publication Bias vorliegt.

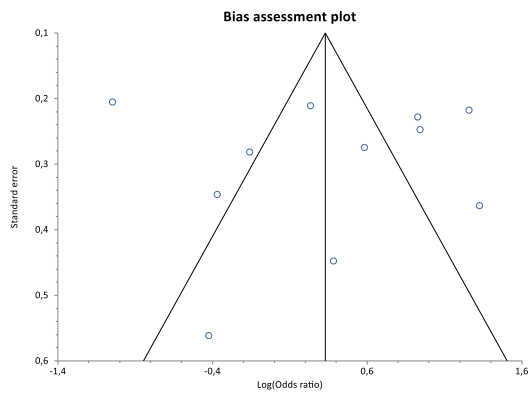


Abbildung 65: Funnel Plot zum Polymorphismus rs1800629, AA + AG vs. GG

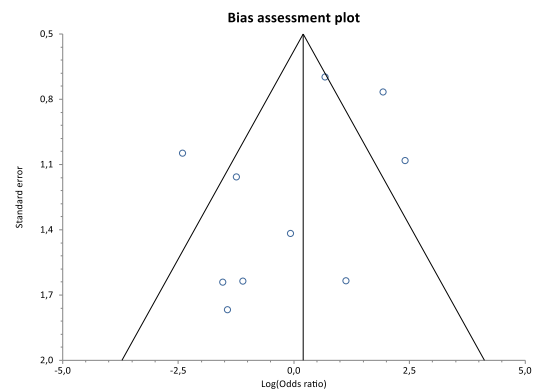


Abbildung 66: Funnel Plot zum Polymorphismus rs1800629, AA vs. AG + GG

#### 4.9.4 Sensitivitätsanalyse

Bei Trabace et al. (2002) und Mazaheri et al. (2006) ist das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllt, es wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser durchgeführt. Für das dominante Modell lag der p-Wert bei Cochran's Q-Test bei  $<0,0001$ , für das rezessive Modell bei  $0,0087$ . Es wurde bei beiden das Random Effects Modell verwendet. Die Odds Ratio beim dominanten Modell liegt bei  $1,26$  (95%CI:  $0,74-2,18$ ), beim rezessiven Modell bei  $1,012$  (95%CI:  $0,247-4,135$ ). Bei beiden Modellen liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, der Ausschluss der beiden Studien hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ergebnis.

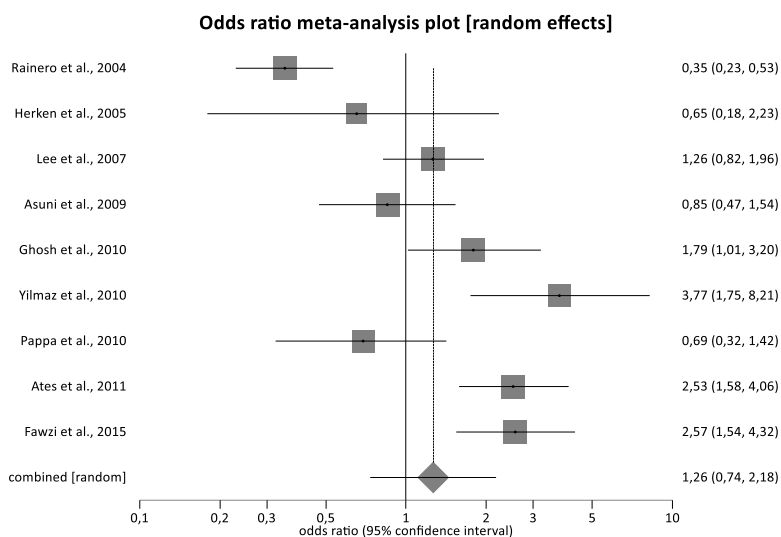


Abbildung 67: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs1800629, AA + AG vs. GG

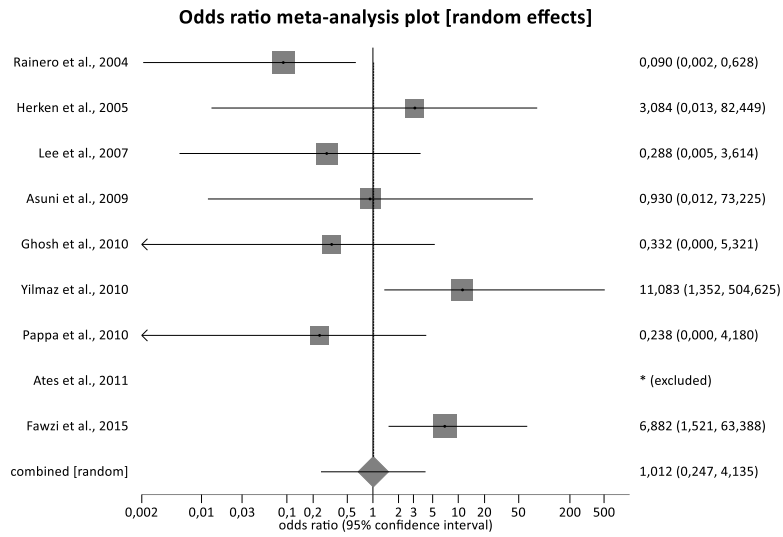


Abbildung 68: Sensitivitätsanalyse: Forest Plot zum Polymorphismus rs1800629, AA vs. AG + GG



## 5 Diskussion

### 5.1 ESR1, rs2228480

Fünf Studien, die den Zusammenhang zwischen Migräne und dem Polymorphismus rs2228480 untersuchten, wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Eine Studie enthielt dabei zwei Studienpopulationen, sodass die Metaanalyse aus insgesamt sechs Fall-Kontroll-Gruppen besteht. Beim dominanten Modell zeigten zwei Fall-Kontroll-Gruppen ein statistisch signifikantes Ergebnis, wonach Personen mit dem mutierten Allel eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, an Migräne zu erkranken. Das Gesamtergebnis ist jedoch mit einer Odds Ratio von 1,24 (95%CI: 0,90-1,69) nicht statistisch signifikant. Beim rezessiven Modell zeigten auch zwei Studien ein statistisch signifikantes Ergebnis und auch das Gesamtergebnis ist mit einer Odds Ratio von 1,66 (95%CI: 1,22-2,25) statistisch signifikant. Demnach scheinen Personen, die den Genotyp AA tragen, ein höheres Risiko zu haben, an Migräne zu erkranken. Eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss einer Studie, bei der das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht erfüllt ist, unterscheidet sich in ihrem Ergebnis nicht signifikant.

Li et al. (2015) haben in einer Metaanalyse ebenfalls die Auswirkungen dieses Polymorphismus auf das Auftreten von Migräne untersucht. Ihre Metaanalyse umfasst zu dem Polymorphismus rs2228480 sechs Fall-Kontroll-Gruppen. Auch sie kamen in ihrer Metaanalyse auf das Ergebnis, dass ein Zusammenhang zwischen rs2228480 und dem Auftreten von Migräne besteht. Die Odds Ratio des dominanten Modells liegt bei 1,13 (95%CI: 1,00-1,26), die des rezessiven Modells bei 1,19 (95%CI: 0,90-1,57)<sup>63</sup>. Die Unterschiede bezüglich der Odds Ratio könnten dadurch erklärt werden, dass deren Metaanalyse und die hier durchgeführte Metaanalyse unterschiedliche Studien enthält, die zu jeweils unterschiedlichen Ergebnissen kommen. So ist in Li et al. (2015) eine Unterteilung der Probanden nach ihrer Ethnizität vorgenommen worden, wobei festgestellt werden konnte, dass vor allem die Kaukasier ein signifikantes Ergebnis im dominanten Modell aufzeigen, während das dominante Modell bei den Asiaten kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigt<sup>63</sup>. In der hier durchgeführten Metaanalyse fällt auf, dass im dominanten Modell die Ergebnisse der Studien von Coskun et al. (2016) und An et al. (2017), die nicht Teil der von Li et al. (2015) durchgeführten Metaanalyse sind, ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang generieren konnten und somit auch das Gesamtergebnis beeinflussen. Es handelt sich um Probanden aus dem türkischen beziehungsweise asiatischen Raum. Insofern unterstützt dies das Ergebnis von Li et al. (2015).

## 5.2 ESR1, rs1801132

Sieben Studien, die den Zusammenhang zwischen Migräne und dem Polymorphismus rs1801132 untersuchten, wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Beim dominanten Modell wies keine der Studien ein statistisch signifikantes Ergebnis auf und auch das Gesamtergebnis ist mit einer Odds Ratio von 1,08 (95%CI: 0,96-1,22) nicht statistisch signifikant. Beim rezessiven Modell zeigte eine Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis, das Gesamtergebnis ist jedoch mit einer Odds Ratio von 1,15 (95%CI: 0,97-1,36) nicht statistisch signifikant. Da bei einer Studie die Anzahl an Personen mit dem mutierten Allel diejenigen mit dem Wildtyp-Allel deutlich übersteigt, wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Studie durchgeführt, was allerdings keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ergebnis hatte. Beim Lesen der Studien zur Ermittlung der Daten zeigte sich, dass bei Oterino et al. (2006) wahrscheinlich der komplementäre Strang verwendet wurde. Eine Sensitivitätsanalyse, bei der die Genotypenangaben dieser Studie vertauscht wurden, lieferte beim rezessiven Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Odds Ratio liegt bei 1,30 (95%CI: 1,08-1,57). Demnach scheinen Personen mit dem Genotyp GG ein höheres Risiko zu haben, an Migräne zu erkranken. Eine dritte Sensitivitätsanalyse, bei der die Studie von Oterino et al. (2006) ganz ausgeschlossen wurde, zeigt mit einer Odds Ratio von 1,27 (95%CI: 1,04-1,54) im rezessiven Modell ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Auch die Metaanalyse von Li et al. (2015), die fünf Studien beinhaltet, kam auf das gleiche Ergebnis, dass Personen mit dem Genotyp GG ein höheres Risiko aufweisen, an Migräne zu erkranken als Personen mit dem Genotyp CC<sup>63</sup>. Die Ergebnisse einer weiteren Metaanalyse von Schürks et al. (2010) lassen ebenfalls darauf schließen, dass Träger des G-Allels ein erhöhtes Risiko haben<sup>64</sup>.

## 5.3 ESR1, rs2234693

Vier Studien, die den Zusammenhang zwischen Migräne und dem Polymorphismus rs2234693 untersuchten, wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Beim dominanten Modell zeigten zwei Studien ein statistisch signifikantes Ergebnis. Bei der einen Studie wiesen Personen mit dem Allel T ein höheres Risiko auf, an Migräne zu erkranken, während die andere Studie auf das gegenteilige Ergebnis kam. Das Gesamtergebnis ist mit einer Odds Ratio von 1,08 (95%CI: 0,53-2,21) nicht statistisch signifikant. Auch im rezessiven Modell zeigte eine Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis, wonach Personen mit dem Genotyp TT ein höheres Risiko tragen, an Migräne zu erkranken. Jedoch ist auch hier das Gesamtergebnis mit einer

Odds Ratio von 1,00 (95%CI: 0,70-1,43) nicht statistisch signifikant. Eine Sensitivitätsanalyse, bei der eine Studie aufgrund des Nichterfüllens des Hardy-Weinberg-Equilibriums ausgeschlossen wurde, hatte ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Auch die Metaanalyse von Li et al. (2015), die drei Studien einschloss, kam zu dem gleichen Ergebnis und konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Migräne und dem Polymorphismus rs2234693 feststellen<sup>63</sup>. Eine weitere Metaanalyse von Schürks et al. (2010), die zwei Studien beinhaltet, konnte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang feststellen<sup>64</sup>.

#### 5.4 GRIA1, rs548294

Vier Studien, die den Zusammenhang zwischen Migräne und dem Polymorphismus rs548294 untersuchten, wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Sowohl beim dominanten als auch beim rezessiven Modell konnte eine Studie einen Zusammenhang feststellen, wonach Personen mit dem mutierten Allel beziehungsweise mit dem Genotyp AA ein höheres Risiko aufweisen, an Migräne zu erkranken, als Personen mit dem Wildtyp-Allel. Die Ergebnisse der anderen drei Studien waren nicht statistisch signifikant. Auch die Metaanalyse weist mit einer Odds Ratio von 1,11 (95%CI: 0,81-1,54) beim dominanten Modell und einer Odds Ratio von 1,16 (95%CI: 0,92-1,48) beim rezessiven Modell kein statistisch signifikantes Ergebnis auf.

#### 5.5 5-HT1A, rs6295

Vier Studien, die den Zusammenhang zwischen Migräne und dem Polymorphismus rs6295 untersuchten, wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Sowohl beim dominanten als auch beim rezessiven Modell konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Die Odds Ratio der Metaanalyse des dominanten Modells beträgt 1,09 (95%CI: 0,85-1,39), die des rezessiven Modells 0,91 (95%CI: 0,68-1,22). Zwei Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss jeweils einer Studie veränderten das Ergebnis nicht statistisch signifikant.

#### 5.6 DBH, rs1611115

Drei Studien, die den Zusammenhang zwischen Migräne und dem Polymorphismus rs1611115 untersuchten, wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Dabei enthielten zwei der drei Studien jeweils zwei Studienpopulationen, sodass die durchgeführte Metaanalyse aus

fünf Fall-Kontroll-Gruppen besteht. Beim dominanten Modell wiesen zwei Fall-Kontroll-Gruppen ein statistisch signifikantes Ergebnis auf, wonach Personen mit dem T-Allel, also dem mutierten Allel, ein niedrigeres Risiko haben, an Migräne zu erkranken. Beim rezessiven Modell ergab die Analyse einer Fall-Kontroll-Gruppe ebenfalls, dass Personen mit dem Genotyp TT ein niedrigeres Risiko aufweisen. Das Ergebnis der Metaanalyse ist mit einer Odds Ratio von 0,85 (95%CI: 0,71-1,01) beim dominanten Modell und einer Odds Ratio von 0,92 (95%CI: 0,60-1,39) beim rezessiven Modell jedoch nicht statistisch signifikant.

### 5.7 COMT, rs4680

Die Metaanalyse besteht aus sechs Fall-Kontroll-Gruppen. Beim dominanten Modell konnte eine Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis aufweisen, wonach Personen mit dem mutierten Allel ein höheres Risiko aufweisen, an Migräne zu erkranken. Das Gesamtergebnis ist mit einer Odds Ratio von 1,13 (95%CI: 0,94-1,35) jedoch nicht statistisch signifikant. Auch das rezessive Modell weist mit einer Odds Ratio von 0,89 (95%CI: 0,57-1,38) kein statistisch signifikantes Ergebnis auf. Eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss zweier Studien hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ergebnis.

Die Metaanalyse von Liao et al. (2016) beinhaltet fünf Fall-Kontroll-Gruppen, wobei diese fünf auch in die hier durchgeführte Metaanalyse aufgenommen wurden. Die Analysen unterscheiden sich demnach nur um eine Studie, weshalb die Ergebnisse der beiden Metaanalysen ähnlich sind. Die Odds Ratio des dominanten Modells beträgt 1,05 (95%CI: 0,75-1,48), die des rezessiven Modells 0,88 (95%CI: 0,71-1,09)<sup>30</sup>. Eine andere Metaanalyse von Chen et al. (2015) schloss drei Studien in ihre Analyse ein, welche auch in die hier durchgeführte Metaanalyse eingeschlossen wurden. Sie kamen jedoch auf ein anderes Ergebnis, wonach der Polymorphismus mit einem erniedrigten Risiko für Migräne verbunden ist. Die Odds Ratio des Modells AA vs. AG + GG beträgt dort 0,76 (95%CI: 0,60-0,97)<sup>65</sup>. Der Unterschied zwischen den Ergebnissen ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass die von Chen et al. (2015) durchgeführte Metaanalyse nur drei Studien enthält.

### 5.8 MTHFR, rs1801133

21 Studien, die den Zusammenhang zwischen Migräne und dem Polymorphismus untersuchten, wurden in die Metaanalyse aufgenommen. Beim dominanten Modell konnte bei drei Studien ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, wonach Personen mit dem mutierten Allel ein höheres Risiko aufweisen, an Migräne zu erkranken. Das Gesamtergebnis ist mit einer Odds Ratio von 1,10 (95%CI: 0,96-1,27) jedoch nicht

statistisch signifikant. Für das rezessive Modell konnten vier Studien ein signifikant höheres Risiko für Träger mit dem Genotyp TT feststellen. Bei einer Studie stellte sich heraus, dass Träger mit dem Genotyp TT sogar ein niedrigeres Risiko aufweisen, an Migräne zu erkranken. Das Gesamtergebnis ist mit einer Odds Ratio von 1,16 (95%CI: 0,96-1,39) jedoch auch hier nicht statistisch signifikant. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen hatten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Ergebnis.

Die von Liu et al. (2016) durchgeführte Metaanalyse enthält 17 Studien und konnte bei der normalen Analyse auch kein statistisch signifikantes Ergebnis generieren, jedoch stellten sie fest, dass Asiaten mit dem Genotyp TT ein höheres Risiko tragen, an Migräne zu erkranken<sup>16</sup>. Auch Rubino et al. (2009) kamen bereits zu der Schlussfolgerung, dass der Genotyp TT nur für das Krankheitsbild Migräne mit Aura ein Risikofaktor darstellt<sup>38</sup>. Eine weitere von Schürks et al. (2010) veröffentlichte Metaanalyse, die 13 Studien beinhaltet, konnte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Migräne mit Aura und dem Polymorphismus feststellen, und auch hier zeigten sich bei Kaukasiern keine statistisch signifikante Korrelation im Gegensatz zur asiatischen Studienpopulation<sup>66</sup>. Insofern scheint es für zukünftige Untersuchungen und Metaanalysen von Interesse zu sein, sich im Zusammenhang mit dem Polymorphismus rs1801133 vor allem mit den asiatischen Bevölkerungsgruppen zu befassen.

## 5.9 TNF alpha, rs1800629

Die Metaanalyse besteht aus elf Studien, im dominanten Modell konnten bei sechs Fall-Kontroll-Gruppen ein statistisch signifikantes Ergebnis festgestellt werden, wonach bei einer Studie das mutierte Allel einen protektiven Faktor darstellt, bei den anderen fünf Studien stellt das mutierte Allel einen Risikofaktor dar. Das Gesamtergebnis ist mit einer Odds Ratio von 1,41 (95%CI: 0,86-2,33) jedoch nicht statistisch signifikant. Beim rezessiven Modell wurde eine Studie von der Analyse ausgeschlossen, da StatsDirect aufgrund der Genotypenverteilung die Zahlen für die Berechnung nicht verwenden konnte. Generell fällt auf, dass die Konfidenzintervalle der einzelnen Studien zum Teil sehr groß sind, was auf die Genotypenverteilung zurückzuführen ist, bei der es kaum homozygote Träger des mutierten Allels gibt. Auch im rezessiven Modell schrieb eine Studie dem Genotyp AA einen protektiven Faktor zu, bei zwei Studien scheint der Genotyp AA einen Risikofaktor darzustellen. Das Gesamtergebnis ist mit einer Odds Ratio von 1,023 (95%CI: 0,340-3,082) nicht statistisch signifikant. Auch eine Sensitivitätsanalyse führte zu keiner statistisch signifikanten Änderung der Ergebnisse.

Die Metaanalyse von Gu et al. (2012) beinhaltet sechs Studien und konnte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus rs1800629 und Migräne

generieren. Die Odds Ratio im dominanten Modell beträgt dort 1,821 (95CI%: 1,153-2,874)<sup>56</sup>. Allerdings wurden nur Asiaten in die Metaanalyse aufgenommen. Alle in dieser Metaanalyse beinhalteten Studien wurden auch in die hier durchgeführte Metaanalyse aufgenommen, wobei vier Studien zu den fünf gehören, die im dominanten Modell dem Allel A einen Risikofaktor zuschreiben konnten. Die Studien, die von Gu et al. (2012) aufgrund ihrer Ethnizität ausgeschlossen wurden, darunter auch Trabace et al. (2002), Rainero et al. (2004) und Asuni et al. (2009), wiesen in der hier durchgeführten Metaanalyse kein erhöhtes Risiko für Migräne unter den Personen mit dem A-Allel nach. Die Ergebnisse von Rainero et al. (2004) wiesen sogar eher auf einen protektiven Faktor hin. Insofern lässt sich die Diskrepanz der Ergebnisse der beiden Metaanalysen wohl auf die Auswahl der Studienteilnehmer und ihre Ethnizität zurückführen. Auch die von Chen et al. (2015) durchgeführte Metaanalyse, die elf Studien heranzog, konnte für Nicht-Kaukasier im dominanten Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer Odds Ratio von 1,82 (95%CI: 1,15-2,87) generieren<sup>67</sup>. Insofern scheinen die aktuellen Untersuchungen dafür zu sprechen, dass das A-Allel nur für Nicht-Kaukasier ein erhöhtes Risiko für Migräne darstellt.

## 5.10 Schlusswort

Zuletzt sollten noch einige Anmerkungen vorgenommen und auf eventuelle Fehlerquellen hingewiesen, sowie eine abschließende Übersicht über die Ergebnisse der Metaanalyse gegeben werden.

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine Momentaufnahme, die den aktuellen Stand der Literatur bezüglich der Korrelation zwischen Migräne und Polymorphismen wiedergibt. Bei Erscheinen neuer Studien und Einbezug derer in die Metaanalyse könnte das Gesamtergebnis anders ausfallen. Es wurde sich auf eine kleine Auswahl an Polymorphismen beschränkt, sicherlich gibt es noch zahlreiche weitere Polymorphismen, die Gegenstand aktueller Forschung sind. Da die Literaturrecherche ausschließlich auf PubMed erfolgte, ist davon auszugehen, dass auf anderen Literaturdatenbanken weitere Studien existieren, die die jeweiligen Polymorphismen behandeln. Auch ist nicht auszuschließen, dass Studien auf PubMed mit den verwendeten Suchtermen nicht gefunden werden konnten. Es sollte zudem berücksichtigt werden, dass auch Fehler bezüglich der Daten und der Genotypenverteilung auftreten können. So wurden zum Teil auch Daten aus Metaanalysen übernommen, wenn die Primärquelle nicht verfügbar war. Zudem ist es möglich, dass die Primärstudien selbst bereits Fehler enthalten, wie zum Beispiel Messfehler oder Übertragungsfehler. Es wurde in der hier vorliegenden Metaanalyse außerdem keine Unterteilung der Probanden in Untergruppen wie zum Beispiel Ethnizität oder Form der Migräne vorgenommen, was auch zu Verzerrungen und anderen Ergebnissen führen kann. Zum Teil wurden nur wenige Studien in die einzelnen Metaanalysen aufgenommen, was die Aussagekraft der Ergebnisse mindert. Auch wenn der Egger Test durchgeführt wurde, ist nicht gänzlich auszuschließen, dass ein Publication Bias vorliegt.

Von den neun untersuchten Polymorphismen wiesen zwei einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Krankheit Migräne auf, nämlich rs2228480 und rs1801132. Demnach scheinen Personen mit den jeweiligen Polymorphismen ein erhöhtes Risiko zu tragen, an Migräne zu erkranken. Bei den anderen sieben Polymorphismen konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Hacke W, ed. Neurologie. 14th ed. s.l.: Springer-Verlag, 2016. 1038 p. (Springer-Lehrbuch). ISBN: 978-3-662-46891-3. Available from: [http://ebooks.ciando.com/book/index.cfm/bok\\_id/1932180](http://ebooks.ciando.com/book/index.cfm/bok_id/1932180).
2. Mattle H, Mumenthaler M. Neurologie. 13th ed. s.l.: Georg Thieme Verlag KG, 2013. 768 p. ISBN: 978-3-13-380013-6. Available from: <http://ebooks.thieme.de/9783133800136>.
3. Buselmaier W. Biologie für Mediziner. 13th ed. s.l.: Springer-Verlag, 2015. 424 p. (Springer-Lehrbuch). ISBN: 978-3-662-46178-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-46178-5>.
4. An X, Fang J, Lin Q, Lu C, Ma Q, Qu H. New evidence for involvement of ESR1 gene in susceptibility to Chinese migraine. *J Neurol* 2017;264:81–7.
5. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups. *Neurogenetics* 2004;5:129–33.
6. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, Griffiths LR. No role for estrogen receptor 1 gene intron 1 Pvu II and exon 4 C325G polymorphisms in migraine susceptibility. *BMC Med Genet* 2006;7:12.
7. Horn F, Moc I. Biochemie des Menschen, Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 5th ed. Stuttgart: Thieme, 2012. 664 p. ISBN: 978-3131308856. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-10324>.
8. Cargnin S, Viana M, Mittino D, et al. Lack of association between GRIA1 polymorphisms and haplotypes with migraine without aura or response to triptans. *Neurol Sci* 2014;35:421–7.
9. Maher BH, Lea RA, Follett J, et al. Association of a GRIA3 gene polymorphism with migraine in an Australian case-control cohort. *Headache* 2013;53:1245–9.
10. Formicola D, Aloia A, Sampaolo S, et al. Common variants in the regulative regions of GRIA1 and GRIA3 receptor genes are associated with migraine susceptibility. *BMC Med Genet* 2010;11:103.
11. Yang XS, Xu XP, Yang QD. No association of C-1019G promoter polymorphism of 5-HT1A receptor gene with migraine. *Eur J Neurol* 2006;13:533–5.
12. Ates O, Karakus N, Sezer S, Bozkurt N. Genetic association of 5-HT1A and 5-HT1B gene polymorphisms with migraine in a Turkish population. *J Neurol Sci* 2013;326:64–7.
13. Ghosh J, Pradhan S, Mittal B. Identification of a novel ANKK1 and other dopaminergic (DRD2 and DBH) gene variants in migraine susceptibility. *Neuromolecular Med* 2013;15:61–73.
14. Sezer S, Kurt S, Ates O. Analysis of dopamine beta hydroxylase gene polymorphisms in migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;145:96–100.
15. Emin Erdal M, Herken H, Yilmaz M, Bayazit YA. Significance of the catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in migraine. *Brain Res Mol Brain Res* 2001;94:193–6.



16. Liu R, Geng P, Ma M, et al. MTHFR C677T polymorphism and migraine risk: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2014;336:68–73.
17. Schurks M, Rist PM, Zee RY, Chasman DI, Kurth T. Tumour necrosis factor gene polymorphisms and migraine: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011;31:1381–404.
18. Rainero I, Grimaldi LME, Salani G, et al. Association between the tumor necrosis factor-alpha -308 G/A gene polymorphism and migraine. *Neurology* 2004;62:141–3.
19. Fawzi MS, El-Shal AS, Rashad NM, Fathy HA. Influence of tumor necrosis factor alpha gene promoter polymorphisms and its serum level on migraine susceptibility in Egyptian patients. *J Neurol Sci* 2015;348:74–80.
20. Asuni C, Stochino ME, Cherchi A, et al. Migraine and tumour necrosis factor gene polymorphism. An association study in a Sardinian sample. *J Neurol* 2009;256:194–7.
21. Oterino A, Pascual J, Ruiz de Alegria C, et al. Association of migraine and ESR1 G325C polymorphism. *Neuroreport* 2006;17:61–4.
22. Corominas R, Ribases M, Cuenca-Leon E, Cormand B, Macaya A. Lack of association of hormone receptor polymorphisms with migraine. *Eur J Neurol* 2009;16:413–5.
23. CoSkun S, Yucel Y, Cim A, et al. Contribution of polymorphisms in ESR1, ESR2, FSHR, CYP19A1, SHBG, and NRIP1 genes to migraine susceptibility in Turkish population. *J Genet* 2016;95:131–40.
24. Kaunisto MA, Kallela M, Hamalainen E, et al. Testing of variants of the MTHFR and ESR1 genes in 1798 Finnish individuals fails to confirm the association with migraine with aura. *Cephalalgia* 2006;26:1462–72.
25. Joshi G, Pradhan S, Mittal B. Role of the oestrogen receptor (ESR1 PvuII and ESR1 325 C-G) and progesterone receptor (PROGINS) polymorphisms in genetic susceptibility to migraine in a North Indian population. *Cephalalgia* 2010;30:311–20.
26. Fang J, An X, Chen S, Yu Z, Ma Q, Qu H. Case-control study of GRIA1 and GRIA3 gene variants in migraine. *J Headache Pain* 2015;17:2.
27. Marziniak M, Mossner R, Kienzler C, Riederer P, Lesch K-P, Sommer C. Functional polymorphisms of the 5-HT1A and 5-HT1B receptor are associated with clinical symptoms in migraineurs. *J Neural Transm (Vienna)* 2007;114:1227–32.
28. Yucel Y, CoSkun S, Cengiz B, et al. Association of Polymorphisms within the Serotonin Receptor Genes 5-HTR1A, 5-HTR1B, 5-HTR2A and 5-HTR2C and Migraine Susceptibility in a Turkish Population. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016;14:250–5.
29. Fernandez F, Colson N, Quinlan S, MacMillan J, Lea RA, Griffiths LR. Association between migraine and a functional polymorphism at the dopamine beta-hydroxylase locus. *Neurogenetics* 2009;10:199–208.
30. Liao Y-J, Jiang J-R, Jin S-Q. The association between COMT Val158Met polymorphism and migraine risk: A meta-analysis. *Cephalalgia* 2016.
31. Hagen K, Pettersen E, Stovner LJ, Skorpen F, Zwart J-A. The association between headache and Val158Met polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: the HUNT Study. *J Headache Pain* 2006;7:70–4.

32. Park JW, Lee KS, Kim JS, Kim YI, Shin HE. Genetic Contribution of Catechol-O-methyltransferase Polymorphism in Patients with Migraine without Aura. *J Clin Neurol* 2007;3:24–30.
33. Liu J, Lan L, Mu J, et al. Genetic contribution of catechol-O-methyltransferase in hippocampal structural and functional changes of female migraine sufferers. *Hum Brain Mapp* 2015;36:1782–95.
34. Marchis ML de, Barbanti P, Palmirotta R, et al. Look beyond Catechol-O-Methyltransferase genotype for catecholamines derangement in migraine: the BioBIM rs4818 and rs4680 polymorphisms study. *J Headache Pain* 2015;16:520.
35. Takigawa H, Kowa H, Nakashima K. No associations between five polymorphisms in COMT gene and migraine. *Acta Neurol Scand* 2017;135:225–30.
36. Kara I, Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kilic G. Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Brain Res Mol Brain Res* 2003;111:84–90.
37. Oterino A, Valle N, Bravo Y, et al. MTHFR T677 homozygosis influences the presence of aura in migraineurs. *Cephalalgia* 2004;24:491–4.
38. Rubino E, Ferrero M, Rainero I, Binello E, Vaula G, Pinessi L. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with migraine: a meta-analysis. *Cephalalgia* 2009;29:818–25.
39. Oterino A, Valle N, Pascual J, et al. Thymidylate synthase promoter tandem repeat and MTHFD1 R653Q polymorphisms modulate the risk for migraine conferred by the MTHFR T677 allele. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;139:163–8.
40. Bottini F, Celle ME, Calevo MG, et al. Metabolic and genetic risk factors for migraine in children. *Cephalalgia* 2006;26:731–7.
41. Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WMM, et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol* 2006;59:372–5.
42. Todt U, Freudenberg J, Goebel I, et al. MTHFR C677T polymorphism and migraine with aura. *Ann Neurol* 2006;60:621-2; author reply 622-3.
43. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, et al. Migraine mediates the influence of C677T MTHFR genotypes on ischemic stroke risk with a stroke-subtype effect. *Stroke* 2007;38:3145–51.
44. Ferro A, Castro M-J, Lemos C, et al. The C677T polymorphism in MTHFR is not associated with migraine in Portugal. *Dis Markers* 2008;25:107–13.
45. Herak DC, Antolic MR, Krljeza JL, et al. Inherited prothrombotic risk factors in children with stroke, transient ischemic attack, or migraine. *Pediatrics* 2009;123:e653-60.
46. Joshi G, Pradhan S, Mittal B. Role of the ACE ID and MTHFR C677T polymorphisms in genetic susceptibility of migraine in a north Indian population. *J Neurol Sci* 2009;277:133–7.
47. Oterino A, Toriello M, Valle N, et al. The relationship between homocysteine and genes of folate-related enzymes in migraine patients. *Headache* 2010;50:99–168.

48. Schurks M, Zee RYL, Buring JE, Kurth T. MTHFR 677C-T and ACE D/I polymorphisms and migraine attack frequency in women. *Cephalalgia* 2010;30:447–56.
49. Samaan Z, Gaysina D, Cohen-Woods S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (MTHFR C677T) and migraine: a case control study and meta-analysis. *BMC Neurol* 2011;11:66.
50. Ishii M, Shimizu S, Sakairi Y, et al. MAOA, MTHFR, and TNF-beta genes polymorphisms and personality traits in the pathogenesis of migraine. *Mol Cell Biochem* 2012;363:357–66.
51. An X-K, Lu C-X, Ma Q-L, et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to migraine in the Chinese population. *Neurosci Lett* 2013;549:78–81.
52. Bahadir A, Eroz R, Dikici S. Investigation of MTHFR C677T gene polymorphism, biochemical and clinical parameters in Turkish migraine patients: association with allodynia and fatigue. *Cell Mol Neurobiol* 2013;33:1055–63.
53. Scher AI, Eiriksdottir G, Garcia M, et al. Lack of association between the MTHFR C677T variant and migraine with aura in an older population: could selective survival play a role? *Cephalalgia* 2013;33:308–15.
54. Essmeister R, Kress H-G, Zierz S, Griffith L, Lea R, Wieser T. MTHFR and ACE Polymorphisms Do Not Increase Susceptibility to Migraine Neither Alone Nor in Combination. *Headache* 2016;56:1267–73.
55. Trabace S, Brioli G, Lulli P, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism in migraine. *Headache* 2002;42:341–5.
56. Gu L, Yan Y, Long J, et al. The TNF-alpha-308G/A polymorphism is associated with migraine risk: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2012;3:1082–6.
57. Mazaheri S, Hajilooi M, Rafiei A. The G-308A promoter variant of the tumor necrosis factor-alpha gene is associated with migraine without aura. *J Neurol* 2006;253:1589–93.
58. Lee K-A, Jang SY, Sohn K-M, et al. Association between a polymorphism in the lymphotoxin-a promoter region and migraine. *Headache* 2007;47:1056–62.
59. Ghosh J, Joshi G, Pradhan S, Mittal B. Investigation of TNFA 308G A and TNFB 252G A polymorphisms in genetic susceptibility to migraine. *J Neurol* 2010;257:898–904.
60. Yilmaz IA, Ozge A, Erdal ME, Edgunlu TG, Cakmak SE, Yalin OO. Cytokine polymorphism in patients with migraine: some suggestive clues of migraine and inflammation. *Pain Med* 2010;11:492–7.
61. Pappa S, Hatzistilianou M, Kouvatsi A, et al. Tumour necrosis factor gene polymorphisms and migraine in Greek children. *Arch Med Sci* 2010;6:430–7.
62. Ates O, Kurt S, Altinisik J, Karaer H, Sezer S. Genetic variations in tumor necrosis factor alpha, interleukin-10 genes, and migraine susceptibility. *Pain Med* 2011;12:1464–9.
63. Li L, Liu R, Dong Z, Wang X, Yu S. Impact of ESR1 Gene Polymorphisms on Migraine Susceptibility: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e0976.
64. Schurks M, Rist PM, Kurth T. Sex hormone receptor gene polymorphisms and migraine: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2010;30:1306–28.

65. Chen H, Ji C-X, Zhao L-L, Kong X-J, Zeng X-T. Association Between Polymorphisms of DRD2, COMT, DBH, and MAO-A Genes and Migraine Susceptibility: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2012.
66. Schurks M, Rist PM, Kurth T. MTHFR 677CT and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache* 2010;50:588–99.
67. Chen M, Tang W, Hou L, et al. Tumor Necrosis Factor (TNF) -308GA, Nitric Oxide Synthase 3 (NOS3) +894GT Polymorphisms and Migraine Risk: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0129372.
68. Oterino A, Toriello M, Cayon A, et al. Multilocus analyses reveal involvement of the ESR1, ESR2, and FSHR genes in migraine. *Headache* 2008;48:1438–50.
69. Shearman AM, Cooper JA, Kotwinski PJ, et al. Estrogen receptor alpha gene variation and the risk of stroke. *Stroke* 2005;36:2281–2.
70. Lee H, Sininger L, Jen JC, Cha Y-H, Baloh RW, Nelson SF. Association of progesterone receptor with migraine-associated vertigo. *Neurogenetics* 2007;8:195–200.
71. Rodriguez-Acevedo AJ, Smith RA, Roy B, et al. Genetic association and gene expression studies suggest that genetic variants in the SYNE1 and TNF genes are related to menstrual migraine. *J Headache Pain* 2014;15:62.
72. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. Investigation of hormone receptor genes in migraine. *Neurogenetics* 2005;6:17–23.
73. Ghosh J, Joshi G, Pradhan S, Mittal B. Potential role of aromatase over estrogen receptor gene polymorphisms in migraine susceptibility: a case control study from North India. *PLoS One* 2012;7:e34828.
74. Rodriguez-Acevedo AJ, Maher BH, Lea RA, Benton M, Griffiths LR. Association of oestrogen-receptor gene (ESR1) polymorphisms with migraine in the large Norfolk Island pedigree. *Cephalalgia* 2013;33:1139–47.
75. Ghosh J, Pradhan S, Mittal B. Multilocus analysis of hormonal, neurotransmitter, inflammatory pathways and genome-wide associated variants in migraine susceptibility. *Eur J Neurol* 2014;21:1011–20.
76. Kowalska M, Prendecki M, Kozubski W, Lianeri M, Dorszewska J. Molecular factors in migraine. *Oncotarget* 2016;7:50708–18.
77. Cevoli S, Marzocchi N, Capellari S, et al. Lack of association between five serotonin metabolism-related genes and medication overuse headache. *J Headache Pain* 2010;11:53–8.
78. Pernhorst K, van Loo KMJ, Lehe M v., et al. Rs6295 promoter variants of the serotonin type 1A receptor are differentially activated by c-Jun in vitro and correlate to transcript levels in human epileptic brain tissue. *Brain Res* 2013;1499:136–44.
79. Lea RA, Dohy A, Jordan K, Quinlan S, Brimage PJ, Griffiths LR. Evidence for allelic association of the dopamine beta-hydroxylase gene (DBH) with susceptibility to typical migraine. *Neurogenetics* 2000;3:35–40.

- 80.** Mochi M, Cevoli S, Cortelli P, et al. A genetic association study of migraine with dopamine receptor 4, dopamine transporter and dopamine-beta-hydroxylase genes. *Neurol Sci* 2003;23:301–5.
- 81.** Fernandez F, Lea RA, Colson NJ, Bellis C, Quinlan S, Griffiths LR. Association between a 19 bp deletion polymorphism at the dopamine beta-hydroxylase (DBH) locus and migraine with aura. *J Neurol Sci* 2006;251:118–23.
- 82.** Corominas R, Ribases M, Camina M, et al. Two-stage case-control association study of dopamine-related genes and migraine. *BMC Med Genet* 2009;10:95.
- 83.** Todt U, Netzer C, Toliat M, et al. New genetic evidence for involvement of the dopamine system in migraine with aura. *Hum Genet* 2009;125:265–79.
- 84.** Ghosh J, Pradhan S, Mittal B. Role of dopaminergic gene polymorphisms (DBH 19 bp indel and DRD2 Nco I) in genetic susceptibility to migraine in North Indian population. *Pain Med* 2011;12:1109–11.
- 85.** Kambur O, Mannisto PT. Catechol-O-methyltransferase and pain. *Int Rev Neurobiol* 2010;95:227–79.
- 86.** Cevoli S, Mochi M, Scapoli C, et al. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *Eur J Neurol* 2006;13:1009–13.
- 87.** Cargnin S, Magnani F, Viana M, et al. An opposite-direction modulation of the COMT Val158Met polymorphism on the clinical response to intrathecal morphine and triptans. *J Pain* 2013;14:1097–106.
- 88.** Sutherland HG, Champion M, Plays A, et al. Investigation of polymorphisms in genes involved in estrogen metabolism in menstrual migraine. *Gene* 2017;607:36–40.
- 89.** Tammimaki A, Mannisto PT. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22:673–91.
- 90.** Kowa H, Yasui K, Takeshima T, Urakami K, Sakai F, Nakashima K. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet* 2000;96:762–4.
- 91.** Takeshima T, Kusumi M, Fukuhara Y, Kowa H, Adachi Y, Nakashima K. An update on the familial headache syndromes. *Rinsho Shinkeigaku* 2004;44:944–7.
- 92.** Takeshima T. Metabolic syndrome and prevention of migraine headache. *Brain Nerve* 2009;61:1143–53.
- 93.** Pizza V, Bisogno A, Lamaida E, et al. Migraine and coronary artery disease: an open study on the genetic polymorphism of the 5, 10 methylenetetrahydrofolate (MTHFR) and angiotensin I-converting enzyme (ACE) genes. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2010;10:91–6.
- 94.** Takats AT, Shemirani A-H, Zsori KS, Andras C, Csiki Z. Prothrombotic polymorphisms in patients with Raynaud's phenomenon and migraine. *Acta Physiol Hung* 2012;99:430–5.

- 95.** Kes VB, Jurasic M-J, Zavoreo I, Coric L, Rotim K. MIGRAINE, CAROTID STIFFNESS AND GENETIC POLYMORPHISM. *Acta Clin Croat* 2015;54:409–16.
- 96.** Di Rosa G, Attina S, Spano M, et al. Efficacy of folic acid in children with migraine, hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms. *Headache* 2007;47:1342–4.
- 97.** Magis D, Allena M, Coppola G, Di Clemente L, Gerard P, Schoenen J. Search for correlations between genotypes and electrophysiological patterns in migraine: the MTHFR C677T polymorphism and visual evoked potentials. *Cephalalgia* 2007;27:1142–9.
- 98.** Allais G, Gabellari IC, Mana O, Schiapparelli P, Terzi MG, Benedetto C. Migraine and stroke: the role of oral contraceptives. *Neurol Sci* 2008;29 Suppl 1:S12-4.
- 99.** Carroll JD, Carroll EP. Is patent foramen ovale closure indicated for migraine?: PFO closure is not indicated for migraine: "Don't shoot first, ask questions later". *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:475–81.
- 100.** Reisman M, Fuller CJ. Is patent foramen ovale closure indicated for migraine?: patent foramen ovale closure for migraine. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:468–74.
- 101.** Scher AI. Comment on Rubino et al., 'Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with migraine: a meta-analysis'. *Cephalalgia* 2009;29:807–8.
- 102.** Alsayouf H, Zamel KM, Heyer GL, Khuhro AL, Kahwash SB, los Reyes EC de. Role of methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) 677CT polymorphism in pediatric cerebrovascular disorders. *J Child Neurol* 2011;26:318–21.
- 103.** Rozen TD. Migraine with binocular blindness: a clinic-based study. *Headache* 2011;51:1529–36.
- 104.** Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism and migraine. *J Child Neurol* 2012;27:544.
- 105.** Kapoor S. Emerging role of polymorphisms of the MTHFR gene in systemic carcinogenesis besides their role in migraines. *Headache* 2012;52:1322–3.
- 106.** Merikangas KR. Update on the genetics of migraine. *Headache* 2012;52:521–2.
- 107.** Onaya T, Ishii M, Katoh H, et al. Predictive index for the onset of medication overuse headache in migraine patients. *Neurol Sci* 2013;34:85–92.
- 108.** Shaik MM, Tan HL, Kamal MA, Gan SH. Do folate, vitamins B(6) and B(1)(2) play a role in the pathogenesis of migraine? The role of pharmacogenomics. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014;13:828–35.
- 109.** Eszlari N, Kovacs D, Petschner P, et al. Distinct effects of folate pathway genes MTHFR and MTHFD1L on ruminative response style: a potential risk mechanism for depression. *Transl Psychiatry* 2016;6:e745.
- 110.** Tanyildiz HG, Yesil S, Bozkurt C, et al. Are the methylenetetrahydrofolate reductase 1298 and 677 gene polymorphisms related to optic glioma and hamartoma risk in neurofibromatosis type 1 patients? *Turk J Pediatr* 2016;58:152–8.
- 111.** Sutherland HG, Hermile H, Sanche R, et al. Association study of MTHFD1 coding polymorphisms R134K and R653Q with migraine susceptibility. *Headache* 2014;54:1506–14.

- 112.** Sazci A, Sazci G, Sazci B, Ergul E, Idrisoglu HA. Nicotinamide-N-Methyltransferase gene rs694539 variant and migraine risk. *J Headache Pain* 2016;17:93.
- 113.** Vries B de, Haan J, Frants RR, van den Maagdenberg AMJM, Ferrari MD. Genetic biomarkers for migraine. *Headache* 2006;46:1059–68.
- 114.** Cupini LM, Stipa E. Migraine aura status and hyperhomocysteinaemia. *Cephalalgia* 2007;27:847–9.
- 115.** Schurks M, Zee RYL, Buring JE, Kurth T. Interrelationships among the MTHFR 677CT polymorphism, migraine, and cardiovascular disease. *Neurology* 2008;71:505–13.
- 116.** Tietjen GE, Herial NA, Utley C, White L, Yerga-Woolwine S, Joe B. Association of von Willebrand factor activity with ACE I/D and MTHFR C677T polymorphisms in migraine. *Cephalalgia* 2009;29:960–8.
- 117.** Ferrara M, Capozzi L, Bertocco F, Ferrara D, Russo R. Thrombophilic gene mutations in children with migraine. *Hematology* 2012;17:115–7.
- 118.** Pizza V, Agresta A, Agresta A, et al. Migraine and genetic polymorphisms: an overview. *Open Neurol J* 2012;6:65–70.
- 119.** Stuart S, Cox HC, Lea RA, Griffiths LR. The role of the MTHFR gene in migraine. *Headache* 2012;52:515–20.
- 120.** Azimova JE, Sergeev AV, Korobeynikova LA, et al. Effects of MTHFR gene polymorphism on the clinical and electrophysiological characteristics of migraine. *BMC Neurol* 2013;13:103.
- 121.** Roecklein KA, Scher AI, Smith A, et al. Haplotype analysis of the folate-related genes MTHFR, MTRR, and MTR and migraine with aura. *Cephalalgia* 2013;33:469–82.
- 122.** Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and Migraine. *Headache* 2017.
- 123.** Ishii M, Onaya T, Katoh H, et al. Association between the G252A Tumor Necrosis Factor- $\beta$  Gene Polymorphism and Medication-Overuse Headache. *J Clin Neurol* 2012;8:301–4.
- 124.** Ishii M, Usami S, Hara H, Imagawa A, Masuda Y, Shimizu S. MAOA and TNF- $\beta$  gene polymorphisms are associated with photophobia but not osmophobia in patients with migraine. *Acta Neurol Taiwan* 2014;23:40–8.
- 125.** Lulli P, Trabace S, Morellini M, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 polymorphism 49 (AG) and migraine. *J Headache Pain* 2005;6:188–90.
- 126.** Dong W, Jia S, Ye X, Ni J. Association analysis of TNFRSF1B polymorphism with susceptibility for migraine in the Chinese Han population. *J Clin Neurosci* 2012;19:750–2.
- 127.** Oikari LE, Stuart S, Okolicsanyi RK, et al. Investigation of lymphotoxin  $\alpha$  genetic variants in migraine. *Gene* 2013;512:527–31.
- 128.** Liu R, Ma M, Cui M, et al. Effects of tumor necrosis factor- $\beta$  (TNF- $\beta$ ) 252AG polymorphism on the development of migraine: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e100189.
- 129.** Jia S, Dong W, Zhou X, Chen Z, Yun W. Association between TNFSF10 polymorphism and migraine susceptibility in a Chinese population. *J Int Med Res* 2015;43:326–31.

**130.** Schurks M, Kurth T, Buring JE, Zee RYL. A candidate gene association study of 77 polymorphisms in migraine. *J Pain* 2009;10:759–66.

**131.** Stuart S, Maher BH, Sutherland H, et al. Genetic variation in cytokine-related genes and migraine susceptibility. *Twin Res Hum Genet* 2013;16:1079–86.



## 7 Abkürzungsverzeichnis

AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
CI	Konfidenzintervall
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
DBH	Dopamin-beta-Hydroxylase
Expcas	exposed cases, Erklärung siehe Kap. 3
Exptot	exposed total, Erklärung siehe Kap. 3
F	Fallzahl
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
IHS	International Headache Society
K	Kontrollzahl
n	Anzahl
nonexpcas	non exposed cases, Erklärung siehe Kap. 3
nonexptot	non exposed total, Erklärung siehe Kap. 3
m	männlich
MTHFR	Methylentetrahydrofolatreduktase
OR	Odds Ratio
TNF alpha	Tumornekrosefaktor alpha
w	weiblich
Z	Erklärung siehe Kap. 3

## 8 Anhang

Ursache für Studienausschluss	
Volltext nicht verfügbar	Oterino et al. (2008) <sup>68</sup>
Nach Lesen von Titel und/oder Abstract ausgeschlossen	Shearman et al. (2005) <sup>69</sup> , Lee et al. (2007) <sup>70</sup> , Rodriguez-Acevedo et al. (2014) <sup>71</sup>
Polymorphismus nicht enthalten	Colson et al. (2005) <sup>72</sup> , Colson et al. (2006) <sup>6</sup> , Joshi et al. (2010) <sup>25</sup>
Keine absoluten Angaben der Genotypen	Kaunisto et al. (2006) <sup>24</sup> , Ghosh et al. (2012) <sup>73</sup> , Rodriguez-Acevedo et al. (2013) <sup>74</sup> , Ghosh et al. (2014) <sup>75</sup> , Li et al. (2015) <sup>63</sup>

Tabelle 28: ESR1, rs2228480: gemäß den Kriterien des Flowcharts ausgeschlossene Studien

Ursache für Studienausschluss	
Volltext nicht verfügbar	Oterino et al. (2008) <sup>68</sup>
Nach Lesen von Titel und/oder Abstract ausgeschlossen	Shearman et al. (2005) <sup>69</sup> , Lee et al. (2007) <sup>70</sup> , Rodriguez-Acevedo et al. (2014) <sup>71</sup>
Polymorphismus nicht enthalten	Colson et al. (2004) <sup>5</sup> , Colson et al. (2005) <sup>72</sup> , Rodriguez-Acevedo et al. (2013) <sup>74</sup>
Keine absoluten Angaben der Genotypen	Ghosh et al. (2012) <sup>73</sup> , Ghosh et al. (2014) <sup>75</sup> , Li et al. (2015) <sup>63</sup>

Tabelle 29: ESR1, rs1801132: gemäß den Kriterien des Flowcharts ausgeschlossene Studien

Ursache für Studienausschluss	
Volltext nicht verfügbar	Oterino et al. (2008) <sup>68</sup>
Nach Lesen von Titel und/oder Abstract ausgeschlossen	Shearman et al. (2005) <sup>69</sup> , Lee et al. (2007) <sup>70</sup> , Rodriguez-Acevedo et al. (2014) <sup>71</sup>
Polymorphismus nicht enthalten	Colson et al. (2004) <sup>5</sup> , Colson et al. (2005) <sup>72</sup> , Kaunisto et al. (2006) <sup>24</sup> , Oterino et al. (2006) <sup>21</sup> , Corominas et al. (2009) <sup>22</sup> , Rodriguez-Acevedo et al. (2013) <sup>74</sup>
Keine absoluten Angaben der Genotypen	Ghosh et al. (2012) <sup>73</sup> , Ghosh et al. (2014) <sup>75</sup> , Li et al. (2015) <sup>63</sup>
weitere	Schürks et al. (2010) <sup>64</sup> : Bei Schürks et al. (2010) handelt es sich um eine Metaanalyse, die Daten für die Metaanalyse wurden allerdings aus den Primärstudien entnommen

Tabelle 30: ESR1, rs2234693: gemäß den Kriterien des Flowcharts ausgeschlossene Studien

Ursache für Studienausschluss	
Keine absoluten Angaben der Genotypen	Kowalska et al. (2016) <sup>76</sup>

Tabelle 31: GRIA1, rs548294: gemäß den Kriterien des Flowcharts ausgeschlossene Studien

Ursache für Studienausschluss	
Nach Lesen von Titel und/oder Abstract ausgeschlossen	Cevoli et al. (2010) <sup>77</sup> , Pernhorst et al. (2013) <sup>78</sup>

Tabelle 32: 5-HT1A, rs6295: gemäß den Kriterien des Flowcharts ausgeschlossene Studien

Ursache für Studienausschluss	
Volltext nicht verfügbar	Lea et al. (2000) <sup>79</sup>
Polymorphismus nicht enthalten	Mochi et al. (2003) <sup>80</sup> , Fernandez et al. (2006) <sup>81</sup> , Corominas et al. (2009) <sup>82</sup> , Todt et al. (2009) <sup>83</sup> , Gosh et al. (2011) <sup>84</sup> , Chen et al. (2015) <sup>65</sup>

Tabelle 33: DBH, rs1611115: gemäß den Kriterien des Flowcharts ausgeschlossene Studien

Ursache für Studienausschluss	
Volltext nicht verfügbar	Kambur et al. (2010) <sup>85</sup>
Nach Lesen von Titel und/oder Abstract ausgeschlossen	Cevoli et al. (2006) <sup>86</sup> , Cargnin et al. (2013) <sup>87</sup> , Sutherland et al. (2017) <sup>88</sup>
Polymorphismus nicht enthalten	Corominas et al. (2009) <sup>82</sup>
Keine absoluten Angaben der Genotypen	Tammimaki et al. (2012) <sup>89</sup> , Chen et al. (2015) <sup>65</sup>

Tabelle 34: COMT, rs4680: gemäß den Kriterien des Flowcharts ausgeschlossene Studien

Ursache für Studienausschluss	
Volltext nicht verfügbar	Kowa et al. (2000) <sup>90</sup> , Takeshima et al. (2004) <sup>91</sup> , Takeshima et al. (2009) <sup>92</sup> , Pizza et al. (2010) <sup>93</sup> , Takats et al. (2012) <sup>94</sup> , Kes et al. (2015) <sup>95</sup>
Nach Lesen von Titel und/oder Abstract ausgeschlossen	Di Rosa et al. (2007) <sup>96</sup> , Magis et al. (2007) <sup>97</sup> , Allais et al. (2008) <sup>98</sup> , Carroll et al. (2009) <sup>99</sup> , Reisman et al. (2009) <sup>100</sup> , Scher et al. (2009) <sup>101</sup> , Alsayouf et al. (2011) <sup>102</sup> , Rozen et al. (2011) <sup>103</sup> , no authors listed (2012) <sup>104</sup> , Kapoor et al. (2012) <sup>105</sup> , Merikangas et al. (2012) <sup>106</sup> , Onaya et al. (2013) <sup>107</sup> , Shaik et al. (2014) <sup>108</sup> , Eszlari et al. (2016) <sup>109</sup> , Tanyildiz et al. (2016) <sup>110</sup>
Polymorphismus nicht enthalten	Sutherland et al. (2014) <sup>111</sup> , Sazci et al. (2016) <sup>112</sup>
Keine absoluten Angaben der Genotypen	Oterino et al. (2004) <sup>37</sup> , Oterino et al. (2005) <sup>39</sup> , De Vries et al. (2006) <sup>113</sup> , Kaunisto et al. (2006) <sup>24</sup> , Cupini et al. (2007) <sup>114</sup> , Schürks et al. (2008) <sup>115</sup> , Tietjen et al. (2009) <sup>116</sup> , Schürks et al. (2010) <sup>66</sup> , Ferrara et al. (2012) <sup>117</sup> , Pizza et al. (2012) <sup>118</sup> , Stuart et al. (2012) <sup>119</sup> , Azimova et al. (2013) <sup>120</sup> , Roecklein et al. (2013) <sup>121</sup> , Kowalska et al. (2016) <sup>76</sup> , Tietjen et al. (2017) <sup>122</sup>

Tabelle 35: MTHFR, rs1801133: gemäß den Kriterien des Flowcharts ausgeschlossene Studien

Ursache für Studienausschluss	
Nach Lesen von Titel und/oder Abstract ausgeschlossen	Ishii et al. (2012) <sup>123</sup> , Ishii et al. (2014) <sup>124</sup> , Rodriguez-Acevedo et al. (2014) <sup>71</sup>
Polymorphismus nicht enthalten	Lulli et al. (2005) <sup>125</sup> , Dong et al. (2012) <sup>126</sup> , Ishii et al. (2012) <sup>50</sup> , An et al. (2013) <sup>51</sup> , Oikari et al. (2013) <sup>127</sup> , Liu et al. (2014) <sup>128</sup> , Jia et al. (2015) <sup>129</sup>
Keine absoluten Angaben der Genotypen	Lee et al. (2007) <sup>58</sup> , Schürks et al. (2009) <sup>130</sup> , Stuart et al. (2013) <sup>131</sup> , Chen et al. (2015) <sup>67</sup>

Tabelle 36: TNF alpha, rs1800629: gemäß den Kriterien des Flowcharts ausgeschlossene Studien

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herr Prof. Dr. S. Wagenpfeil, einen herzlichen Dank aussprechen, der mich in der Vorarbeit und dem Verfassen der Dissertation mit zielführenden Gesprächen und zahlreichen Ratschlägen stets unterstützt hat. Des Weiteren gilt mein Dank auch den anderen Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik. Außerdem möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit und darüber hinaus im alltäglichen Leben von Herzen danken.