

**II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Kommissarischer Direktor: Univ.-Prof. Dr. Drs. h.c. (Univ. Istanbul/Türkei,
UMF Iassy, Univ. Athen) M. Classen (i.R.))**

**Akupunktur versus Placebo versus Sumatriptan
in der Initialphase einer akuten Migräneattacke –
eine randomisierte kontrollierte Studie**

Johannes Thormählen

**Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines**

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

- 1. apl. Prof. Dr. V. H. Schusdziarra**
- 2. Univ.-Prof. (Komm. Dir.) Dr. Drs. h.c.
(Univ. Istanbul/Türkei, UMF Iassy,
Univ. Athen) M. Classen (i.R.)**

**Die Dissertation wurde am 25.10. 2001 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.01. 2002 angenommen.**

DEN TEILNEHMERN DER STUDIE GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	5
1.1. Migräne mit und ohne Aura	5
1.1.1. Westliche Medizin	5
1.1.2. Traditionelle chinesische Medizin	6
1.2. Akupunktur	7
1.3. Sumatriptan	8
1.4. Fragestellung	9
2. METHODIK	10
2.1. Studiendesign	10
2.2. Durchführende Prüfeinrichtungen	10
2.2.1. TCM Klinik Kötzing	10
2.2.2. Migräneklinik Dr. Brand	10
2.3. Randomisierung und Codierung	11
2.4. Studienablauf	11
2.5. Prüfinderventionen	13
2.5.1. Akupunktur	13
2.5.2. Vergleichsinterventionen	14
2.6. Messkriterien	14
2.6.1. Hauptzielkriterium	14
2.6.2. Nebenzielkriterien	15
2.7. Datenanalyse und Statistik	15
2.7.1. Hypothesen und statistisches Auswertungsmodell	15
2.7.2. Zwischenauswertung	17
3. PATIENTEN	18
4. ERGEBNISSE	19
4.1. Patientenscreening und –rekrutierung	19
4.2. Patientenstichprobe	20
4.2.1. Entwicklung der Teilnehmerzahlen	20
4.2.2. Beendigung der Studie	22
4.2.3. Test auf Homogenität zwischen den Prüfgruppen	23
4.2.4. Allgemeine demographische Daten	23
4.2.5. Kopfschmerzanamnese	24
4.2.6. Art und Erfolg bisheriger Therapie	26
4.2.6.1. Akupunktur	26
4.2.6.2. Medikamente / Sonstige Therapieverfahren	28
4.2.7. Zentrumsvergleich	30
4.2.7.1. Demographische und kopfschmerzspezifische Daten	30
4.2.7.2. Vorerfahrungen in den beiden Prüfzentren	31
4.2.7.3. Kopfschmerztyp	32
4.3. Hauptzielkriterium	33
4.3.1. Vollentwicklung im Zentrumsvergleich	34
4.3.2. Subgruppenanalyse nach Kopfschmerztyp	35
4.4. Nebenzielkriterien	37
4.4.1. Attackenfreiheit („Überlebenszeitanalyse“)	37
4.4.2. Dauer bis Vollentwicklung	38
4.4.3. Intensität der Migräneattacke	38
4.4.4. Maximale Ausprägung der Begleitsymptomatik	41
4.4.4.1. Gesamtdarstellung	42
4.4.4.2. Übelkeit	43
4.4.4.3. Erbrechen	43

	Seite
4.4.4.4. Lichtempfindlichkeit	44
4.4.4.5. Lärmempfindlichkeit	45
4.4.5. Maximale Ausprägung der sozialen Beeinträchtigung	45
4.4.6. Therapieerfolg nach zweiter Intervention	47
4.4.7. Wiederauftreten der Kopfschmerzen	48
5. UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE	49
6. DISKUSSION	51
6.1. Allgemeine Aspekte	51
6.2. Placebokontrollierte Studien zu Sumatriptan (6mg s.c.)	52
6.3. Placebokontrollierte Studien zu Akupunktur	53
6.4. Studie	53
7. ZUSAMMENFASSUNG	61
7.1. Deutsch	61
7.2. Englisch	62
8. LITERATURVERZEICHNIS	63
9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	72
10. ERLÄUTERUNG DER AKUPUNKTURPUNKTE	74
11.1. Hauptakupunkturpunkte	74
11.2. Individuelle Akupunkturpunkte	74

1. EINLEITUNG

1.1. Migräne mit und ohne Aura

1.1.1. Westliche Medizin

Migräne ohne Aura als die häufigste Form einer Migräne wird als ein idiopathisches Kopfschmerzleiden mit wiederkehrenden Attacken von 4 – 72 Stunden Dauer definiert. Typische Kopfschmerzcharakteristika sind dabei einseitige Lokalisation, pulsierender Schmerzcharakter, mäßige bis starke Schmerzintensität, Verstärkung durch übliche körperliche Aktivität und Begleiterscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen, Photo- und Phonophobie. Bei der Migräne mit Aura gehen der Attacke im zerebralen Kortex oder im Hirnstamm lokalisierte Symptome, die sich allmählich über 5 – 20 Minuten hinweg entwickeln und weniger als 60 min anhalten, voraus. Die Kopfschmerzphase schließt sich gewöhnlich daran an, kann aber auch völlig fehlen (Göbel, 1996). Triggerfaktoren, d. h. verschiedene biologische und psychologische Faktoren oder Umwelteinflüsse wie z.B. hormonelle Schwankungen bei Frauen, Änderungen des Schlaf-, Wachrhythmus, Aufenthalt in großer Höhe, Alkohol oder bestimmte Nahrungsmittel können bei entsprechender innerer Reaktionsbereitschaft eine Migräneattacke auslösen (Diener et al., 2000). Eine Migräne ohne Aura können bis zu 75% aller Migräniker erleben, etwa ein Drittel verspürt vor der Kopfschmerzattacke die für eine Aura typischen visuellen, sensorischen, aphasischen oder motorischen Symptome, ebenfalls ca. ein Drittel kann im Lauf des Lebens beide Formen der Migräne erleben (Russell et al. 1995, Russell und Olesen 1996).

Epidemiologische Studien beispielsweise von Göbel et al. (1993), Ensink et al. (1994) sowie Rasmussen (1995) belegen eindrucksvoll die hohe Prävalenz von Kopfschmerzen des Migränetyps mit und ohne Aura in der industrialisierten westlichen Welt. 11,3% aller Befragten in Deutschland bzw. sogar 16% aller Befragten in Dänemark erfüllten demnach den kompletten Kriteriensatz der Migräne der Klassifikation der „International Headache Society“ (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 1988).

In jüngster Vergangenheit gewonnene Erkenntnisse lassen den Schluss zu, dass bei der Migräne auch eine genetische Determinante eine wesentliche Rolle spielt (Honkasalo et al., 1995; Ulrich et al., 1999). Aufgrund diverser molekularbiologischer Untersuchungsergebnisse bei einer speziellen Form der Migräne, der familiär-hemiplegischen Migräne, kann man die Migräne vermutlich als cerebrale Ionen-, (Calcium)- Kanalkrankheit ansehen (Terwindt et al., 1998). Die Pathophysiologie konnte jedoch bis heute nicht vollständig

aufgeklärt werden. Man nimmt ein komplexes Zusammenwirken von exogenen und endogenen Faktoren (u.a. Dopaminrezeptor-Hypersensitivität, vermehrte Ausschüttung exzitatorischer Aminosäuren) an, die zunächst zu neuronalen Aktivitätsänderungen im Gehirn und bisweilen (nur bei Migräne mit Aura) zu Veränderungen des regionalen Blutflusses im Gehirn führen („cortical spreading depression“ (Lauritzen, 1994)). Die Migränekopfschmerzen selbst werden wahrscheinlich über eine Nervus trigeminus-vermittelte Vasodilatation von Duragefäßen eingeleitet (Moskowitz, 1992). Dies führt zu Extravasation von Albumin, Auswanderung von Lymphozyten, Freisetzung von Prostaglandinen, Substanz P, Calcitonin gene related peptide (CGRP), Cytokinen und Polypeptidneurotransmittern (Goadsby et al., 1990; Shepherd et al., 1997). Die dadurch hervorgerufene perivaskuläre Entzündungsreaktion stimuliert afferente schmerzleitende C-Fasern, die zu den Trigemuskerngebieten zurückführen und durch antidrome Leitung eine weitere Intensivierung der aseptischen Entzündungsreaktion bewirken. Eine besondere Bedeutung kommt auch verschiedenen Klassen der Serotonin-Rezeptoren zu, deren pharmakologische Manipulation therapeutisch bei der Behandlung mit unspezifischen (Ergotamine) und den modernen spezifischen Serotoninagonisten („Triptane“) genutzt wird (Diener et al., 1994).

1.1.2. Traditionelle chinesische Medizin

Die Grundlagen der traditionellen chinesischen Medizin finden sich in den Philosophien und Religionen der chinesischen Kultur, insbesondere im Spannungsfeld der beiden dominierenden Philosophien des Konfuzianismus und des Taoismus. In diesem Spannungsfeld hat die chinesische Medizin in über 1000 Jahren ein in sich geschlossenes System der Diagnose und der Therapie entwickelt. (Hempfen, 1989). Sie fußt im wesentlichen auf zwei Säulen: dem auch mittlerweile im Westen bekannten Prinzip von *Yin* (Synonym beispielsweise für die Nacht oder das Weibliche) und *Yang* (Synonym für den Tag oder das Männliche), dem Symbol für den Gleichklang der Gegensätze, und dem weniger bekannten Prinzip der *fünf Elemente* bzw. *Wandlungsphasen* (Holz, Feuer, Erde, Wasser, Metall) als ein Sinnbild des ewigen Kreislaufs der Veränderungen. Den Wandlungsphasen wiederum werden sog. *Funktionskreise* oder *Organe*, z.B. *Funktionskreis Leber oder Dickdarm* (nicht identisch mit den Organbezeichnungen der westlichen medizinischen Terminologie) zugeordnet. Diese beinhalten die wesentlichen klinischen Einzelaussagen eines jeden Menschen. Ferner wird nach chinesischer Vorstellung der Körper durchströmt und kontrolliert von einer Lebensenergie, dem sog. *Qi*. Wird der harmonische Fluss des *Qi*, das zwischen den *Organen* in sog. *Meridianen* (Leitbahn-System, bestehend aus insgesamt

zwölf Haupt- und acht Neben-Meridianen) zirkuliert, gestört, kommt es in der Folge meist zu einer Befindlichkeitsstörung oder einer manifesten Erkrankung (Maciocia, 1989).

Migräne beispielsweise wird dabei als eine Stauung bzw. Blockade des *Qi* in den *Yang-Meridianen* des Kopfes angesehen. Die Blockaden und somit die Schmerzen beruhen häufig auf einer inneren Störung der *Organe* und *Meridiane* (z.B. „aufsteigendes Leber-Feuer“), nur selten auf äußeren Einflüssen durch Wetterfaktoren wie Wind und Kälte. Die häufigsten Störungen innerer Organe - meist sind diese ursächlich für chronische Kopfschmerzformen wie die Migräne - sind eine *Leber-* und *Gallenblasendisharmonie*, gleichzeitig findet man auch eine chronische Blockade des *Gallenblasenmeridians* (Stux et al., 1999).

1.2. Akupunktur

Für ein allgemeines Verständnis der Akupunktur ist festzuhalten, dass es nicht *die eine* Akupunktur gibt, sondern verschiedene regionale Ausprägungen wie z.B. eine japanische, eine chinesische oder eine europäische. Ferner gibt es auch innerhalb der verschiedenen Ausprägungen unterschiedliche Schulen und v. a. in Europa wurden neben den traditionellen Formen der Körper- und Ohrakupunktur mittlerweile neue Formen entwickelt wie z. B. die Laser- oder die Elektroakupunktur. Im nachfolgenden Text ist mit Akupunktur die Körperakupunktur gemeint.

Die Akupunktur ist gegenwärtig nicht nur in Deutschland eine der populärsten komplementärmedizinischen Therapieformen (Gendolla et al., 1999; Fisher und Ward, 1994). Vor allem in der Schmerztherapie (Diehl et al., 1997), speziell auch für die Behandlung chronischer Kopfschmerzen, gilt sie für viele Mediziner heutzutage als ernstzunehmende Therapieoption (Berman et al., 1995; White et al., 1997). Sie wird von der WHO für die Behandlung der Migräne empfohlen und in einer Konsensus-Stellungnahme der National Institutes of Health der USA (NIH Consensus Conference, 1998) zumindest als hilfreich hierfür angesehen. Trotz des häufigen und weit verbreiteten Einsatzes kann die Akupunktur bei der Behandlung der Migräne nach den Maßstäben der Evidenz basierten Medizin jedoch nicht als zweifelsfrei belegt angesehen werden.

In den letzten Jahren wurden einzelne Untersuchungen zu den morphologischen Grundlagen der Akupunktur durchgeführt. So ist mittlerweile bekannt, dass ein Großteil der Akupunkturpunkte mit Perforationen der oberflächlichen Muskelfaszien zusammenfällt, durch die die Nerven- und Gefäßbündel hindurchtreten (Heine, 1988). Viele Akupunkturpunkte stimmen nach Untersuchungen von Melzack et al. (1977) mit sog. Triggerpunkten überein. An

Akupunkturpunkten konnte auch eine signifikante Häufung von Meissner-Endkörperchen festgestellt werden (Kellner, 1966). Ferner fanden Becker und Reichmanis (1976) heraus, dass der elektrische Hautwiderstand an Akupunkturpunkten niedriger ist als an der umgebenden Haut.

Auf welche Weise die Effekte, die nach Akupunkturbehandlung beschrieben sind, erzielt werden, ist nach wie vor Gegenstand der Forschung. Ein einheitliches Wirkprinzip konnte bisher noch nicht definiert werden. Für eine Erklärung der analgetischen Effekte der Akupunktur werden neurale und humorale Mechanismen herangezogen. Akupunktur aktiviert vorwiegend dünne myelinisierte Nervenfasern im Muskelgewebe, die ihrerseits an das Rückenmark weitergeleitet werden. Dort werden die afferenten Schmerzimpulse durch Enkephalin und Dynorphin blockiert. Weitere analgetische Funktionseinheiten stellen das Mittelhirn mit dem absteigenden Raphesystem und die Hypothalamus-, Hypophysen-Achse mit Freisetzung von Beta-Endorphin dar; schließlich sind Serotonin und Noradrenalin an der Akupunkturanalgesie beteiligt (Facchinetti und Nappi, 1981; Han et al., 1979; Pomeranz und Chiu 1976; Roth et al. 1997).

1.3. Sumatriptan

Seit 1993 steht in Deutschland der hochselektive 5-Hydroxytryptamin(5-HT_{1D})-Rezeptoragonist Sumatriptan für die Therapie der Migräne zur Verfügung. Der 5-HT_{1D} -Rezeptor ist der am weitesten verbreitete Serotonin-Subrezeptor im menschlichen Gehirn. Funktionell ist der 5-HT_{1D} -Rezeptor als Autorezeptor anzusehen, der die Freisetzung von Neurotransmittern wie z.B. Acetylcholin und Serotonin hemmt (Humphrey et al., 1989). Folge der Freisetzung von Neurotransmittern und vasoaktiven Neuropeptiden (CGRP, Substanz P, Neurokin A und VIP) ist die Induktion einer neurogenen Entzündung, die sich durch Gefäßwandquellung, Plasmaextravasation, Vasodilatation und durch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke im Bereich des neurogen entzündeten Gefäßabschnittes äußert (Goadsby et al., 1990; Goadsby und Edvinsson 1993; Buzzi und Moskowitz 1991). Sumatriptan blockiert durch einen präsynaptischen 5-HT_{1D} -rezeptoragonistischen Wirkungsangriff diese Freisetzung von vasoaktiven Neuropeptiden im Bereich der perivaskulären trigeminalen Axome der Dura mater. Zwei unterschiedliche, wahrscheinlich sich gegenseitig ergänzende Angriffspunkte werden für die therapeutische Effektivität des Sumatriptans diskutiert: die perivaskulären Trigeminoxome und die trigeminovaskuläre Aktivität im Zentralnervensystem (Göbel et al., 1994).

Derzeit sind drei hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften verschiedene Applikationsformen im Handel erhältlich. Sumatriptan kann entweder subcutan (s.c.) als Injektion, oral als Tablette (p.o.) oder intranasal (i.n.) in Form eines Sprays angewendet werden (Rote Liste 2000). In einer systematischen Übersichtsarbeit von Tfelt-Hansen (1998) wurden diese drei Applikationsformen hinsichtlich ihrer Effektivität und unerwünschten Wirkungen miteinander verglichen. Ergebnisse dieser Untersuchung sind: Sumatriptan s.c. in einer Dosis von 6 mg ist signifikant wirksamer als 100 mg p.o., wobei allerdings bei der s.c. - Anwendung häufiger unerwünschte Wirkungen auftreten. Darüber hinaus weist Sumatriptan s.c. den schnellsten Wirkungseintritt von allen drei Formen auf. Intranasal angewendet ist Sumatriptan bei schnellerem Wirkeintritt in der Frühphase (< 30 min) genauso effektiv wie die orale Form, jedoch in der späteren Phase limitiert durch ein verzögert eintretendes Wirkmaximum.

1.4. Fragestellung

Nur wenige kontrollierte Studien, in denen Akupunktur und medikamentöse Therapie bei Migräne miteinander verglichen werden, liegen vor und diese sind alle als Intervallstudien im Sinne einer Migräneprophylaxe durchgeführt worden (Hesse et al., 1994; Heydenreich und Thiessen, 1989; Lehmann et al., 1991). Die große Mehrzahl der kontrollierten klinischen Studien zur medikamentösen Behandlung akuter Migräneattacken weist den Einschluss von Patienten mit einer bereits bestehenden hohen Schmerzintensität auf, d.h. es wird die Effektivität einer Therapie im Sinne einer Reduktion der Schmerzintensität geprüft. Die medizinische Praxiswirklichkeit zeigt jedoch, dass Migräniker in der Regel bereits bei den ersten Anzeichen (Prodromi) einer Migräneattacke zur Selbstmedikation greifen und nicht die Vollentwicklung eines akuten Kopfschmerzanfalles abwarten.

Ziel dieser Untersuchung war es deshalb, folgende Fragen zu überprüfen:

1. Ist die traditionelle chinesische Akupunktur als therapeutisches Verfahren zur Verhinderung eines akuten Migräneanfalles einem medikamentösen Placebo überlegen?

Und wenn dies der Fall sein sollte:

2. Ist die traditionelle chinesische Akupunktur als therapeutisches Verfahren zur Verhinderung eines akuten Migräneanfalles einer konventionellen medikamentösen Behandlung mit einem hochselektiven 5HT_{1D}-Rezeptor-Agonisten (Sumatriptan) gleichwertig?

3. Ist die traditionelle chinesische Akupunktur als therapeutisches Verfahren zur Verhinderung eines akuten Migräneanfalles als sichere und risikoarme Methode anzusehen?

2. METHODIK

2.1. Studiendesign

Die Studie wurde in randomisierter und kontrollierter Form durchgeführt. Sie war doppelblind für die medikamentöse Prüfsubstanz der Erst-Intervention. Eine Genehmigung der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer zur Durchführung der Studie lag vor.

2.2. Durchführende Prüfeinrichtungen

Die Durchführung der Studie war ursprünglich nur in der TCM (Traditionelle Chinesische Medizin) Klinik Kötzing vorgesehen. Wegen sich abzeichnender Rekrutierungsprobleme wurde von November 1997 bis Februar 1999 die Migräneklinik Dr. Brand, Königstein, in die Studie miteinbezogen.

2.2.1. TCM Klinik Kötzing

Die TCM Klinik Kötzing ist eine seit 1991 von den gesetzlichen Krankenkassen Deutschlands anerkannte Akutklinik. 76 Betten stehen für die stationäre Versorgung von Patienten zur Verfügung. Das therapeutische Konzept der Klinik beinhaltet die Elemente der Traditionellen Chinesischen Medizin: Arzneimitteltherapie, Akupunktur, Tuina-Massage, Qi-Gong und Tai Chi. Dieses Therapiekonzept wird von einem chinesischen Ärzte- und Cotherapeuten-Team umgesetzt. Die TCM Klinik ist nicht spezialisiert auf bestimmte Indikationen, wobei Patienten mit Schmerzerkrankungen in der Belegungsstatistik einen gewissen Schwerpunkt bilden.

2.2.2. Migräneklinik Dr. Brand

In der Migräneklinik Dr. Brand in Königstein, einer Rehabilitationsklinik, stehen 69 Betten für die stationäre Versorgung von Patienten zur Verfügung. Das therapeutische Konzept der Klinik beinhaltet „schulmedizinische“ Verfahren gemäß den Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft sowie eine ganze Reihe von alternativmedizinischen Verfahren wie z. B. Akupunktur, Neuraltherapie, Homöopathie. Die Klinik ist spezialisiert auf Kopfschmerzerkrankungen.

2.3. Randomisierung und Codierung

Die Patienten erhielten in chronologischer Reihenfolge ihrer Aufnahme in die Studie eine laufende Nummer von 1 bis 182 zugeordnet. Die Erstellung des Randomisierungsplans erfolgte computergestützt (Programm „rancode“, Fa. IDV, Gauting) durch das Zentrum für naturheilkundliche Forschung. Die Patienten wurden den drei Vergleichsgruppen A, B und C durch Blockrandomisation (16 Blöcke zu je 12 Patienten) zugeordnet. Für jede Patientennummer wurde ein verschlossener Codierungsumschlag vorbereitet, der die laufende Nummer (1 bis 182) und die zufällig zugeteilte Behandlung enthielt. Bei Aufnahme des Patienten in die Studie wurde der zugehörige Umschlag geöffnet und die darin vorgeschriebene Behandlung eingeleitet.

Um bei der Erst-Intervention die Doppelblindbedingungen für die Gruppen B und C zu erhalten, enthielt der Umschlag im Falle der betreffenden Nummern lediglich die Angabe "Medikamentöse Behandlung". Die Verum- wie Placebospritzen wurden vorab mit diesen Nummern sowie mit einer Kennung der Erst- bzw. Zweit-Intervention versehen. In diesen Umschlag wurde ein zweiter als "Notfallkuvert" eingelegt. Dieses war generell verschlossen zu halten und nur in ärztlich begründeten Fällen (bei Auftreten klinisch intolerabler unerwünschter Arzneimittelwirkungen) zu öffnen (mit Vermerk des Zeitpunktes und des Grundes der Decodierung). Die verschlossenen Notfallkuverts wurden nach Abschluss der Studie archiviert.

2.4. Studienablauf

Nach Angabe individuell zuverlässiger Prodromalsymptome eines akuten Migräneanfalls wurden die Patienten, die vorher ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie schriftlich erklärt und alle Einschlusskriterien erfüllt hatten, in die Studie aufgenommen. Entsprechend des Randomisationsplans erfolgte dann die zufällige Zuteilung zu den drei Prüfgruppen Akupunktur, Placebo bzw. Sumatriptan (s. a. Prüf- bzw. Vergleichsinterventionen). Innerhalb der Beobachtungsdauer von 48 Stunden galt als Hauptzielkriterium die Vollentwicklung einer Migräneattacke, d. h. das Erreichen von mehr als 30 Punkten auf der 50 Punkte umfassenden Kategorienunterteilungs-Skala nach Heller (Heller, 1982; Göbel, 1992) zur Einschätzung der Kopfschmerzstärke. Trat eine Vollentwicklung einer Migräneattacke auf, wurde bei den drei Behandlungsgruppen eine Wiederholungstherapie (Akupunktur für die Akupunktur-Gruppe bzw. Sumatriptan für die beiden anderen Gruppen) durchgeführt.

Brachten diese Therapiemaßnahmen keine Besserung, d.h. lag die Kopfschmerzintensität noch über 20 Punkte (mindestens mittlerer Schmerz), wurde eine "Escape"-Behandlung mit 500 – 1000 mg Acetylsalicylsäure i.v., ersatzweise 500 mg Metamizol i.v. verabreicht.

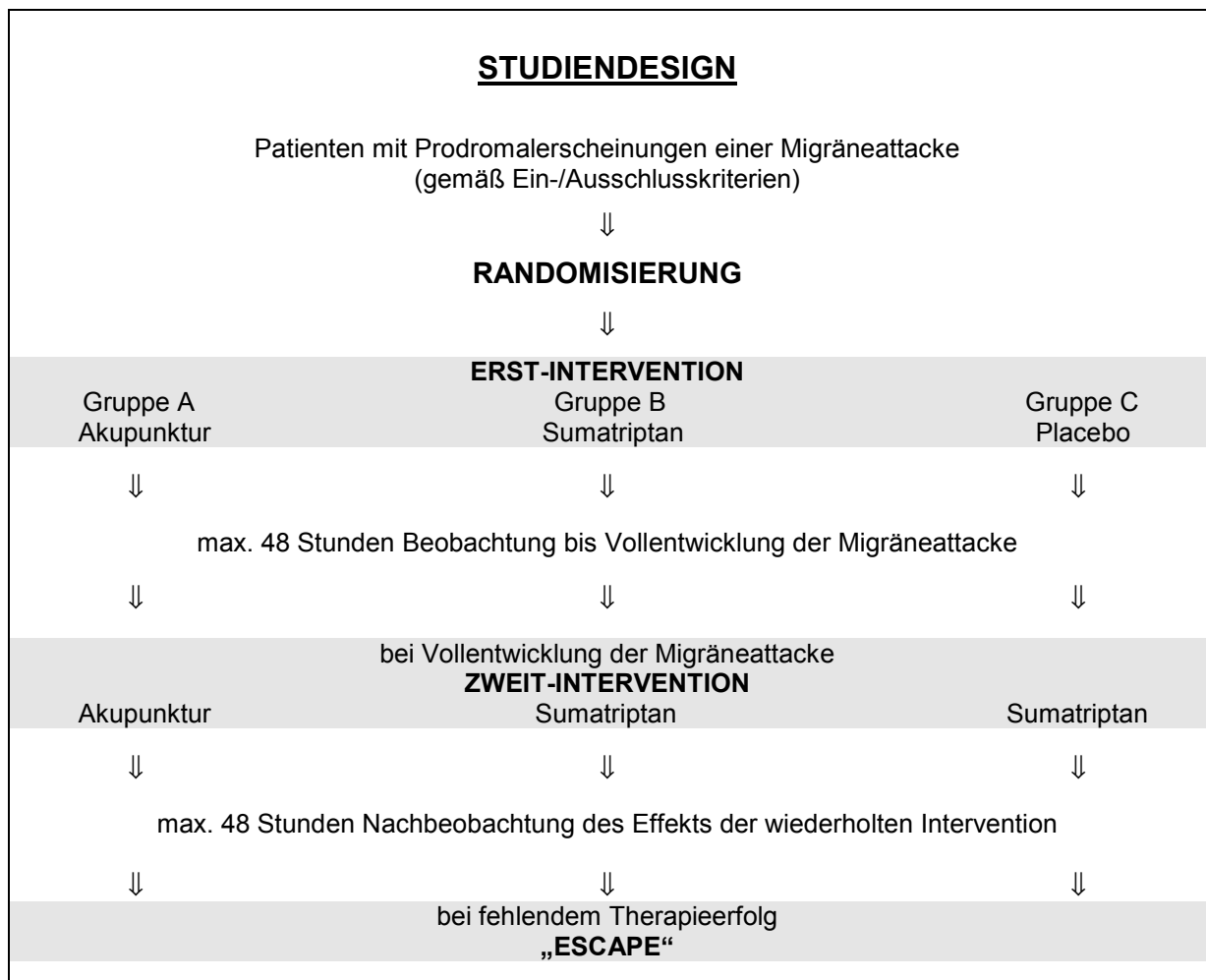


Abb. 1: Studiendesign

Die Haupt- und Nebenzielkriterien wurden mittels Schätzskalen bzw. standardisierter Fragen zu Nebenwirkungen in der 1., 2., 6., 12., 18., 24., 36. und 48. Stunde - bei Bedarf auch außerhalb dieser festgesetzten Zeitpunkte – nach erster bzw. zweiter Intervention systematisch erhoben.

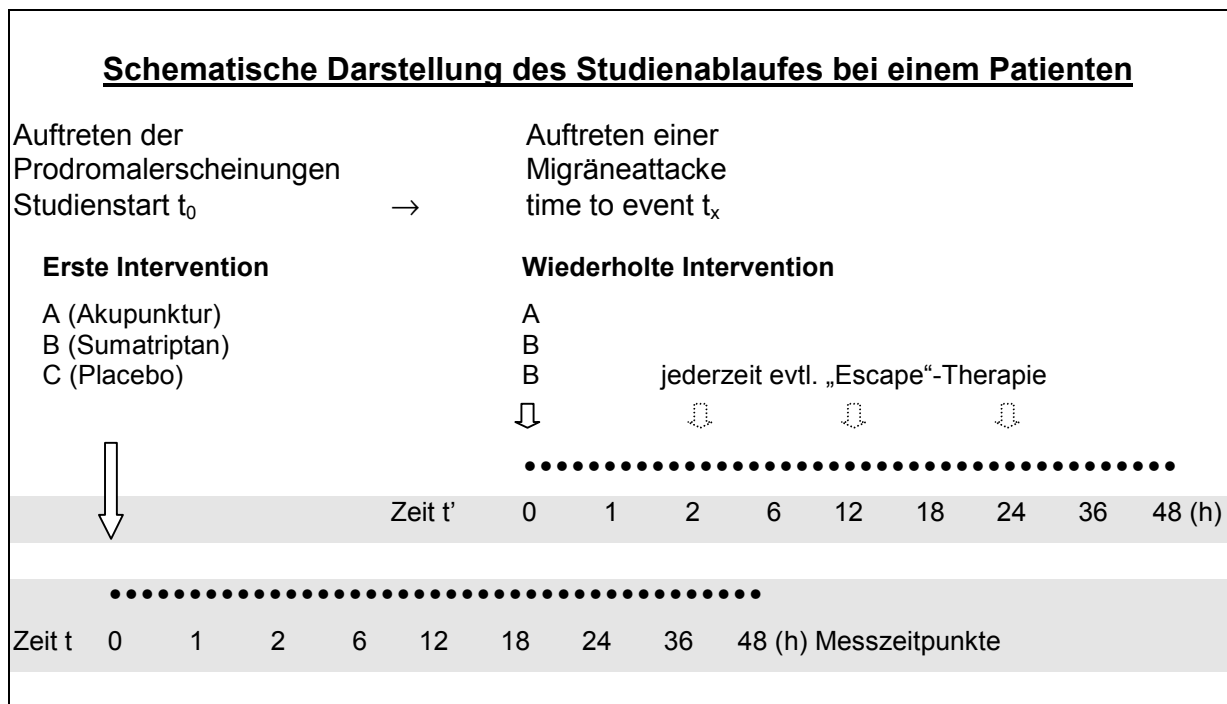


Abb. 2: Schematische Darstellung des Studienablaufes bei einem Patienten

2.5. Prüfinerventionen

2.5.1. Akupunktur

Die Durchführung der Akupunktur orientierte sich am Therapieprinzip der Migräne gemäß der traditionellen chinesischen Medizin:

- Leber erwärmen
- Kälte ausleiten
- Durchblutung fördern
- Wind ausleiten

Die Hauptakupunkturpunkte* waren dabei:

Gb41, Gb20, Gb15, Gb14, Gb10, Gb8, Gb7, Taiyang, Di4, Le3, 3E5, Ni20.

Bei auftretenden Begleitsymptomen konnten individuell folgende Akupunkturpunkte gewählt werden:

- bei Übelkeit / Erbrechen : KS6, Kg12, Ma36, MP4
- bei Müdigkeit / Kurzatmigkeit: Kg6, Kg17, Ma36
- bei Depression / Nervosität: Kg17, KS6, He7, MP4
- bei Menstruation: MP10, MP6

*siehe auch S. 74: 10. Erläuterung der Akupunkturpunkte

Zum Einsatz kamen chinesische Akupunkturnadeln (sterile Einmal-Nadeln der Fa. Hwato) in zwei verschiedenen Größen (0,3 x 40mm bzw. 0,25 x 25mm) verwendet. Die Dauer der Akupunkturbehandlung betrug im Median 1,5 Stunden (h) (Range 0,5 h – 2,1 h).

2.5.2. Vergleichsinterventionen

2.5.2.1. Sumatriptan

Sumatriptan (Imigran®, GlaxoWellcome) enthielt in 1ml Injektionslösung 6 mg Wirkstoff Sumatriptan. Weiter enthalten waren die Hilfsstoffe Natriumchlorid und Wasser. Die Applikation erfolgte subcutan.

2.5.2.2. Placebo

Das medikamentöse Placebo enthielt in 1ml Injektionslösung reine Kochsalzlösung.

Die Applikation erfolgte subcutan.

Beide Substanzen, Verum und Placebo, wurden von der Firma GlaxoWellcome GmbH und Co., Bad Oldesloe, Deutschland, bezogen.

2.6. Messkriterien

2.6.1. Hauptzielkriterium

Hauptzielkriterium ist die Anzahl von Patienten, bei denen es nach der ersten Intervention im Beobachtungszeitraum von 48 Stunden zu einer Vollentwicklung einer Migräneattacke kommt. Als Vollentwicklung einer Migräneattacke wurde das Erreichen einer Kopfschmerzintensität von mehr als 30 Punkten (entspricht starkem bzw. sehr starkem Schmerz) auf der 50 Punkte umfassenden Kategorienunterteilungsskala nach Heller (Heller, 1982; Göbel, 1992) definiert.

Einteilung der Kategorienunterteilungsskala nach Heller:

- 0 = kein Schmerz
- 1-10 = sehr schwacher Schmerz
- 11-20 = schwacher Schmerz
- 21-30 = mittlerer Schmerz
- 31-40 = starker Schmerz
- 41-50 = sehr starker Schmerz

2.6.2. Nebenzielkriterien

- Zeitdauer bis zur Vollentwicklung der Migräneattacke („time to event“)
- Kopfschmerzintensität der Migräneattacke (differenziert im Bereich von 31 bis 50 Punkten)
- Gesamtzahl von Migräneattacken innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums (48 h)
- Dauer (Minuten, Stunden), Intensität (vierstufige Skala) und Häufigkeit von:
 - Kopfschmerzstärke
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Photophobie
 - Phonophobie
- Beurteilung der sozialen Beeinträchtigung (engl.: „social disability“) nach folgender Einteilung:
 - 0 = arbeitsfähig / normal aktiv
 - 1 = Arbeitsfähigkeit zum Teil eingeschränkt
 - 2 = Arbeitsfähigkeit stark eingeschränkt
 - 3 = Bettruhe notwendig
- Verträglichkeit: Erfassung von unerwünschten Ereignissen

2.7. Datenanalyse und Statistik

Studienmonitoring, Datenerfassung und -auswertung erfolgten gemäß den Richtlinien „Gute klinische Praxis für die Klinische Prüfung von Arzneimitteln in der Europäischen Gemeinschaft“ (Witte et al., 1995).

2.7.1. Hypothesen und statistisches Auswertungsmodell

Der biometrischen Auswertung des Hauptzielkriteriums lag die Hypothese zugrunde, dass die traditionelle chinesische Akupunktur die Vollentwicklung einer Migräneattacke („Zielereignis“) in höherem Maße als Placebo und in gleichem Maße wie Sumatriptan verhindert.

Die inferenzstatistische Analyse der relativen Häufigkeit von Patienten mit vollentwickelter Migräneattacke im Gruppenvergleich erfolgte durch die Analyse der Kontingenztafel (Behandlung x Zielereignis) auf der Basis aller Patienten (intent-to-treat-Analyse). Aus den darin enthaltenen drei möglichen Vier-Felder-Tabellen wurde nach folgendem hierarchischen

weiteren Nebenzielkriterien wurden je nach Messniveau und empirisch vorliegender Messwertverteilung mit Hilfe parametrischer (einfaktorielle Varianzanalyse) oder verteilungsunabhängiger (Kruskal-Wallis-Test) Testverfahren analysiert (Trampisch und Windeler, 2000).

Für alle erhobenen Variablen wurden deskriptivstatistische Kennwerte bestimmt (Häufigkeitsangaben oder Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median einschließlich der zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle).

Zur vergleichenden Beurteilung der Verträglichkeit der Studieninterventionen wurden die Anzahl der unerwünschten Ereignisse nach Art, Grad, Zeitpunkt des Auftretens, Beziehung zu den Studieninterventionen sowie das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ausgewertet.

Vor der statistischen Auswertung des Hauptzielkriteriums wurde die zufällige Zuteilung der Patienten zu den drei Behandlungsgruppen anhand der folgenden Patientenmerkmale überprüft:

- Alter
- Geschlecht
- Bestehensdauer der Erkrankung
- Zeitabstand zwischen Prodromalsymptomen und Vollbild der Migräneattacke
- Begleitsymptome: Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit

Für die Hypothesentestung der Zielgröße wurde SAS® als Statistik-Software benutzt. Alle anderen statistischen Analysen wurden mit dem Programmpaket SPSS® durchgeführt.

2.7.2. Zwischenauswertung

Nachdem 75 Patienten die Studie beendet hatten, wurde gemäß Prüfprotokoll eine Zwischenauswertung durchgeführt. Die Zwischenauswertung hatte das Ziel, frühzeitig eventuelle hochsignifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu entdecken. Im Falle eindeutig negativerer Ergebnisse einer bestimmten Behandlung wäre die ethische Vertretbarkeit einer Fortführung eben dieser Behandlung neu zu bewerten. Bei einem geforderten Signifikanzniveau von 0,5% zeigte sich, dass keine Gruppe hochsignifikant schlechtere Ergebnisse als eine andere aufwies, so dass für die weitere Studiendurchführung keine Konsequenzen (z.B. keine weitere Aufnahme von Patienten in die betreffende Gruppe, Studienabbruch etc.) notwendig waren.

3. PATIENTEN

Die Rekrutierung von Patienten für die Studie erfolgte von Dezember 1996 bis März 1999. Die Grundvoraussetzung für die Teilnahme von Patienten an der Studie war das Vorliegen einer fachärztlich gesicherten Diagnose ‚Migräne mit oder ohne Aura‘ entsprechend der Klassifikation der „International Headache Society“ (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 1988).

Weiter mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt sein:

- Patienten mit individuell eindeutigen Prodromalsymptomen einer akuten Migräneattacke
- Patienten mit akuten Migränesymptomen an mindestens zwei Tagen pro Monat
- Bestehensdauer der Migräne seit mindestens drei Jahren
- Migräneattacke muss innerhalb der ersten drei Tage (geändert im Verlauf der Studie zu ‚innerhalb der ersten 14 Tage‘ des Klinikaufenthaltes) auftreten
- Unauffälliges EKG (d.h. ohne pathologischen Befund)
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Einverständniserklärung der Patienten

Bei Vorliegen folgender Ausschlusskriterien durften Patienten nicht in die Studie eingeschlossen werden:

- Patienten mit einer Kopfschmerzintensität von mehr als 20 Punkten auf der 50 Punkte umfassenden Kategorienunterteilungsskala nach Heller
- Behandlung mit Ergotamin-Präparaten 24 Stunden vor Aufnahme in die Studie
- Schwangere Patientinnen und stillende Mütter
- Patienten mit folgenden Erkrankungen:
 - Arterielle Hypertonie
 - Symptomatische ischämische Herzkrankheit
 - Herzinfarkt in der Anamnese
 - Prinzmetal-Angina
 - Koronare Vasospasmen
 - Morbus Raynaud
 - Asthma oder Neigung zu Bronchospasmen
 - Blutgerinnungsstörungen
 - Andere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
- Behandlung mit MAO-Hemmern, Serotonin Re-uptake-Hemmern, Clomipramin
- Bekannte Allergie gegen die Prüfinterventionen
- Drogen- und / oder Alkoholabusus
- Patienten, die die Tragweite der Studie nicht erkennen
- Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage

4. ERGEBNISSE

4.1. Patientenscreening und -rekrutierung

Im Zeitraum Dezember 1996 bis März 1999 wurden im Prüfzentrum TCM-Klinik Kötzing insgesamt 288, im Prüfzentrum Königstein im Zeitraum November 1997 bis Februar 1999 189 potentiell geeignete Patienten mit der Diagnose Migräne stationär aufgenommen und auf ihre Eignung für die Studie überprüft. In den beiden Prüfzentren wurden also im Verlauf der Studie insgesamt 477 potentielle Studienkandidaten aufgenommen. Von diesen konnten letztendlich 179 Patienten (37,5%), 104 in der TCM Klinik Kötzing und 75 in der Migräneklinik Dr. Brand, in die Studie eingeschlossen und dokumentiert werden.

Im Rahmen des Patienten-Screenings wurden darüber hinaus in der TCM-Klinik Kötzing während des gesamten Studienverlaufes alle Patienten, die mit einer allgemein formulierten Indikation ‚Chronische Kopfschmerzen‘ auf der Klinik-Warteliste erschienen - für die Aufnahme in die TCM Klinik bestand zur Zeit der Studiendurchführung eine Wartezeit von ca. einem Jahr – postalisch per Fragebogen auf eine mögliche Eignung für die Studie hin überprüft und bei potentieller Eignung vorzeitig in die Klinik für eine mögliche Studienteilnahme aufgenommen.

Die wesentlichen Kriterien für den Ausschluss von insgesamt 298 potentiell geeigneten Patienten gemäß Studienprotokoll waren:

Das fehlende Vorliegen von Prodromalerscheinungen innerhalb der ersten drei Tage des Klinikaufenthaltes (114 Pat.; dies galt zumindest bis zur Änderung dieses Einschlusskriteriums in ‚innerhalb der ersten 14 Tage‘ ab November 1998), ein bestehender Migräneanfall bzw. eine zu hohe Kopfschmerz-Intensität bei Aufnahme in die beiden Kliniken (32 Pat.), die generelle Ablehnung einer Teilnahme an klinischen Studien (71 Pat.), sowie andere, z.B. die Ablehnung bzw. das Nichtvertragen der Prüfsubstanz Sumatriptan (81 Pat.).

Nach Jahren aufgeschlüsselt wurden im Jahre 1996 von acht potentiellen Studienkandidaten einer eingeschlossen (12,5%), im Jahre 1997 von 111 in Frage kommenden Patienten 45 (41%), im Jahre 1998 von 276 106 (38%) und im Jahre 1999 wurden von 82 potentiellen Studienkandidaten 27 eingeschlossen (33%).

Nachfolgende Abbildung zeigt die Zahl der in die Studie aufgenommenen Patienten pro Prüfzentrum und Monat im gesamten Studienverlauf.

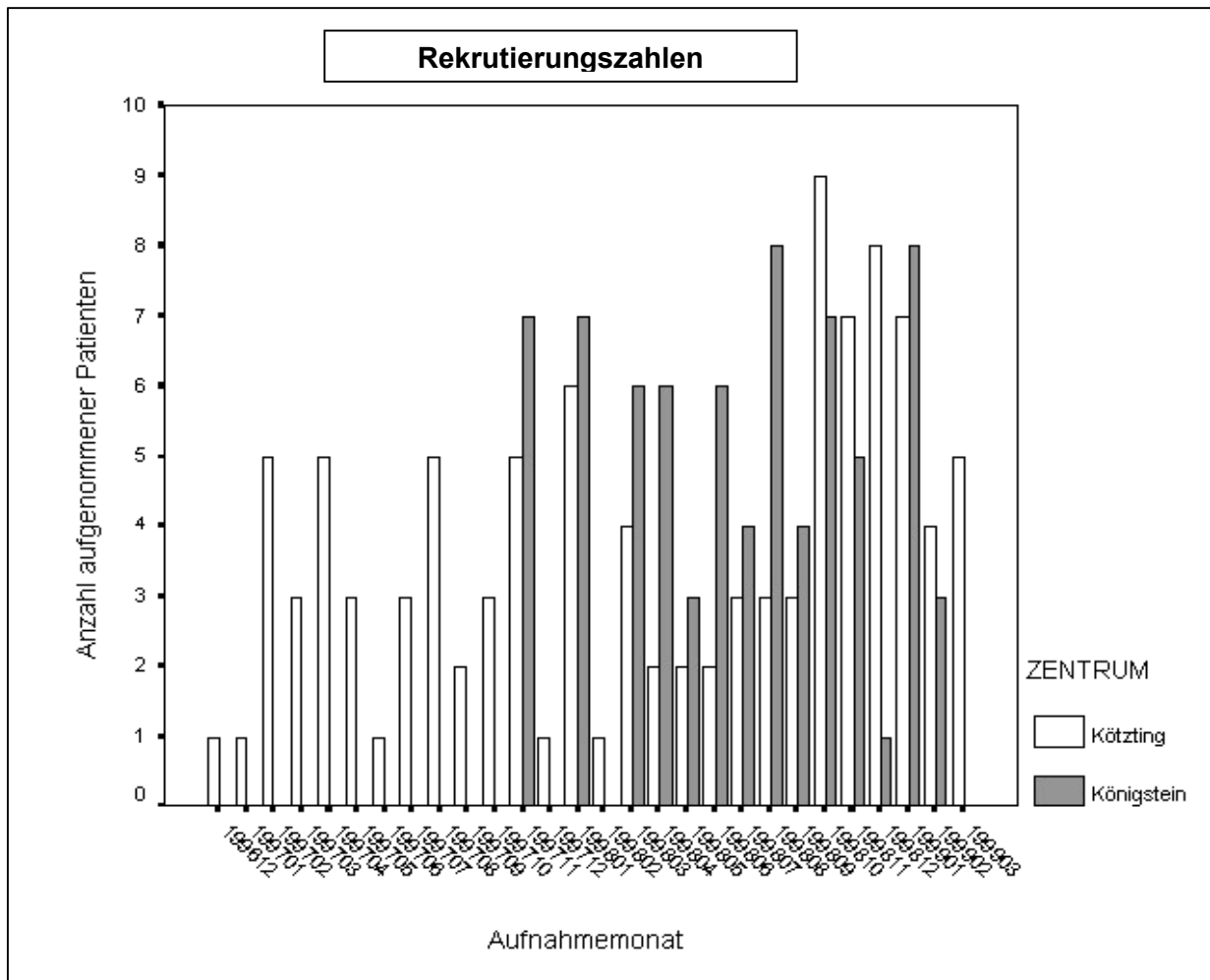


Abb. 4: Übersicht über die Zahl der pro Monat und Prüfzentrum in die Studie aufgenommenen Patienten

4.2. Patientenstichprobe

Wie oben ausgeführt, erhielten 179 Patienten nach Erfüllung der Einschluss- bzw. Nichterfüllung der Ausschlusskriterien die vorgesehene Erst-Intervention. 60 Patienten wurden einer Akupunktur-Behandlung zugeführt, 61 Patienten einer Behandlung mit einem medikamentösen Placebo und 58 Patienten einer Therapie mit Sumatriptan.

4.2.1. Entwicklung der Teilnehmerzahlen

182 Patientennummern wurden im Verlauf der Studie vergeben. In die Studie eingeschlossen wurden jedoch nur insgesamt 179 Patienten. Zwei der drei fehlenden Nummern (21, 109) sind bedingt durch Injektionsfehler (vorzeitige Auslösung des Injektions-Pens ohne Patientenkontakt), aufgrund derer dann die nächstfolgende Nummer aus der Injektions-Gruppe gewählt wurde. Eine Nummer (168) wurde nicht wirklich vergeben, da sie als letzte

Nummer eines Randomisations-Blocks im Studienzentrum Königstein bei definiertem Studienende für dieses Zentrum noch nicht zugeteilt war.

Von den 179 Patienten wurden 53 erfolgreich therapiert, d. h. gemäß Hauptzielkriterium kam es nach der ersten Intervention innerhalb des Beobachtungszeitraums von 48 Stunden zu keiner Vollentwicklung der Migräne. 16 Studienteilnehmer brachen die Studie nach der Vollentwicklung einer Migräneattacke nach der ersten Intervention ab. 110 Patienten bekamen die im Studienverlauf bei einer Vollentwicklung einer Migräneattacke vorgesehene zweite Intervention, in der Akupunktur-Gruppe war dies eine zweite Akupunktur, in den beiden Injektionsgruppen war dies jeweils eine Sumatriptan-Injektion. 76 der 110 Studienteilnehmer, die eine zweite Intervention erhielten, beendeten die Studie dann im Anschluss daran mit einer Escape-Medikation (s. a. 4.2.2. , Beendigung der Studie').

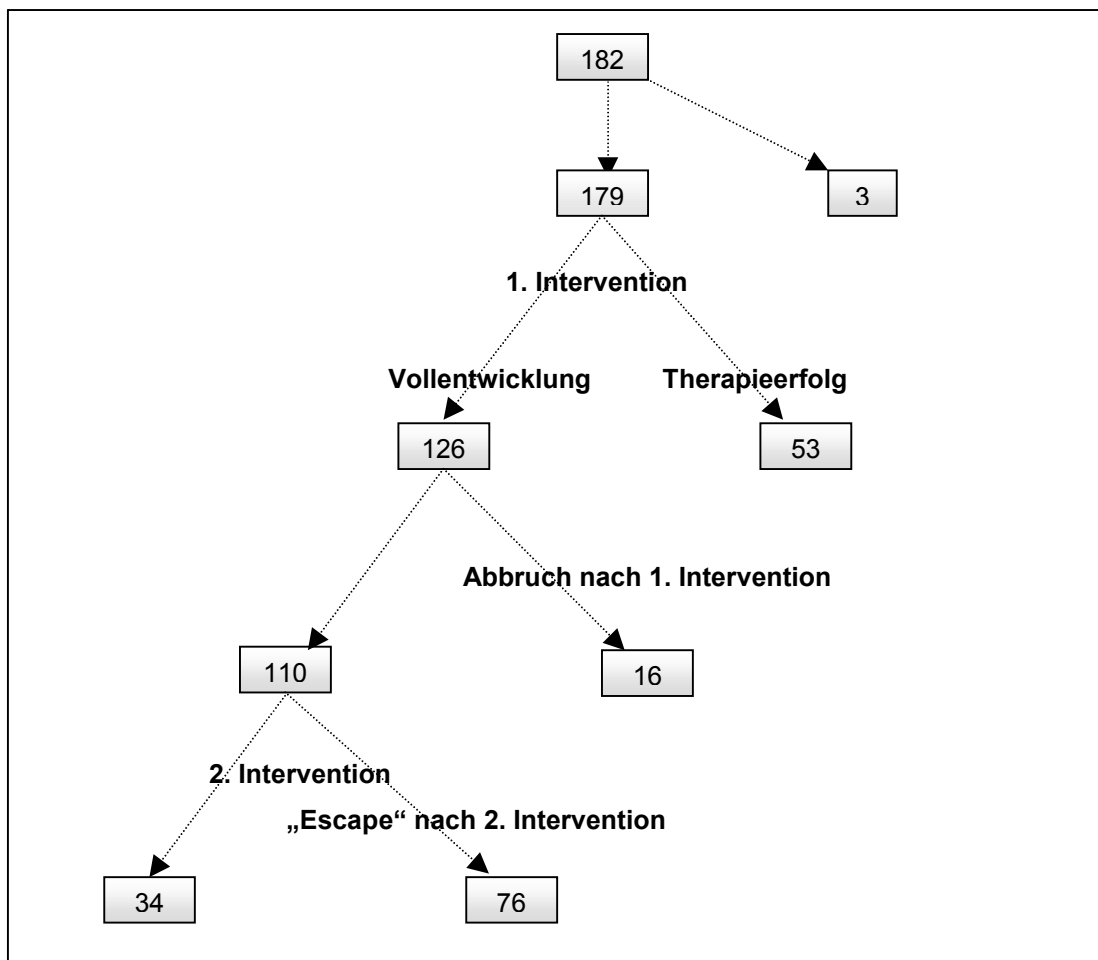


Abb. 5: Entwicklung der Teilnehmerzahlen im Studienverlauf

4.2.2. Beendigung der Studie

In die Analyse des Hauptzielkriteriums konnten alle 179 Studienteilnehmer miteinbezogen werden, da ein Studienabbruch wegen unzureichender Wirksamkeit auch bei evtl. fehlender Angabe der Schmerzintensität als Vollentwicklung einer Migräneattacke gewertet wurde.

16 Teilnehmer (8,9%) brachen die Studie vorzeitig ab, d.h. diese erhielten nicht mehr die im Prüfplan vorgesehene zweite Intervention. Von diesen 16 waren sieben in der Akupunktur-Gruppe, fünf in der Sumatriptan-Gruppe und vier in der Placebo-Gruppe. Bei diesen Studienteilnehmern, die die Studie bereits nach der ersten Intervention abbrachen, geschah dies in allen Fällen auf Wunsch des Teilnehmers primär wegen unzureichender Wirksamkeit, zusätzlich in einem Fall wegen Nebenwirkungen der injizierten Prüfsubstanz und in einem anderen Fall wegen der Weigerung des Teilnehmers, eine zweite Intervention zu erhalten.

Bei unzureichender Wirksamkeit der Prüfinerventionen nach zweiter Intervention war im Prüfplan die Gabe einer „Escape“-Medikation (500-1000 mg Acetylsalicylsäure i.v., ersatzweise 500 mg Metamizol i.v.) vorgesehen. Aufgrund erneuten Auftretens starker Kopfschmerzen (> 30 Punkte auf der Heller-Skala) nach der zweiten Intervention beendeten insgesamt 76 Studienteilnehmer die Studie gemäß Prüfplan mit der Einnahme einer „Escape-Medikation“. Unter den „Escape-Patienten“ waren die meisten in der Placebo-Gruppe zu finden (n = 33), gefolgt von 25 in der Akupunktur-Gruppe und 18 Patienten in der Sumatriptan-Gruppe.

Von den insgesamt 92 Studienteilnehmern, die die Studie nach der ersten Intervention abbrachen bzw. nach der zweiten Intervention mit „Escape“ beendeten, wurden folgende Gründe angeführt (Mehrfachantworten waren möglich):

GRÜNDE FÜR BEENDIGUNG	ANZAHL DER NENNUNG			CHI**2-TEST
	AKU (n=60)	PLA (n=61)	SUM (n=58)	p-Wert
Unzureichende Wirksamkeit	30	32	19	0,065
Wunsch des Patienten	27	32	18	0,057
Sonstige	2	7	3	-
Unzulässige Medikation	1	2	1	-
Nicht tolerable Nebenwirkungen	-	-	1	-
Nachträgliches Ausschlusskriterium	-	-	-	-

Tab. 1: Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Studie (Chi**2-Test = Chi-Quadrat-Test)

4.2.3. Test auf Homogenität zwischen den Prüfgruppen

Um zu überprüfen, ob die Randomisation erfolgreich war, wurde nach ausgewählten prognostischen Variablen eine Unterschiedstestung zwischen den Therapiegruppen durchgeführt. Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieser Testung:

<u>VARIABLE</u>	<u>TEST</u>	<u>p-Wert</u>
Geschlecht	Exakter Test von Fisher	0,332
Alter	Kruskal-Wallis-Test	0,439
Migräne seit (Jahren)	Kruskal-Wallis-Test	0,690
Abstand Prodromi - Attacke	Kruskal-Wallis-Test	0,711
Begleitsymptom Übelkeit	Exakter Test von Fisher	0,722
Begleitsymptom Erbrechen	Exakter Test von Fisher	0,474
Begleitsymptom Lichtempfindlichkeit	Exakter Test von Fisher	0,725
Begleitsymptom Lärmempfindlichkeit	Exakter Test von Fisher	0,089

Tab. 2: Variablen für die Testung auf Homogenität zwischen den Therapiegruppen

Keiner dieser Tests kam zu einer Ablehnung der Nullhypothese. Daher kann man davon ausgehen, dass eine gleichmäßige Verteilung der oben getesteten Variablen in den einzelnen Therapiearmen vorliegt. Ein etwaiger Wirksamkeitsunterschied aufgrund dieser Faktoren muss zunächst nicht vermutet werden. Die Randomisation kann als erfolgreich gewertet werden.

4.2.4. Allgemeine demographische Daten

Von den 179 Studienteilnehmern waren 25 männlichen (14%) und 154 weiblichen Geschlechts (86%). Im Mittel waren die in die Studie eingeschlossenen Patienten 44,4 Jahre alt (SD 9,5; Median 44,8).

Bei einer durchschnittlichen Größe von 164,9 cm (SD 5,7; Median 164,0) wogen die Frauen im Durchschnitt 66,3 kg (SD 12,2; Median 64,0), die Männer bei einer durchschnittlichen Größe von 177,3 cm (SD 6,6; Median 176,5) im Durchschnitt 76,3 kg (SD 11,7; Median 75,0). Im Mittel hatten die Patienten einen Body-Mass-Index (BMI) von 24,9 (SD 8,2; Median 23,7)

Die meisten Teilnehmer waren verheiratet (69,8%), ledig waren 16,8%, geschieden 10,6% und verwitwet 2,8%. Nahezu 75% gaben an, eins oder mehr Kinder zu haben (2 Kinder im Median). 29,4% der Teilnehmer verfügten über einen Hauptschul-Abschluss, 44,6% über

einen Realschul-Abschluss, 13,6% über das Abitur und 12,4% über einen Hochschul-Abschluss.

56,2% waren Nichtraucher, 30,3% hatten mit dem Rauchen aufgehört, 13,5% waren aktive Raucher. Die Raucher gaben an, im Mittel 9,6 Zigaretten / Tag (SD 7,4; Median 8) zu rauchen. Diejenigen, die mit dem Rauchen aufgehört hatten, waren Nichtraucher im Mittel seit 8,4 Jahren oder 101 Monaten (SD 103,2; Median 84 Monate).

18,4% der weiblichen Teilnehmer nahmen die „Pille“ ein, im Mittel betrug die Einnahmedauer 10,8 Jahre (SD 5,5; Median 10).

4.2.5. Kopfschmerzanamnese

Die Patienten, die an der Studie teilnahmen, litten im Durchschnitt seit 21,5 Jahren (SD 10,4; Median 20) an Migräne. Dabei traten nach anamnestischen Angaben im Mittel 6,2 (SD 5,1; Median 4,0) Migräneattacken pro Monat auf. Die Attacken dauerten im Mittel 36,0 Stunden (SD 29,3; Median 30,0). Spezifischere Angaben zum Migränetyp liegen von 162 Patienten vor. 87% von diesen gaben an, an einer Migräne ohne Aura, 13% an einer Migräne mit Aura zu leiden. Aus den anamnestischen Angaben der Studienteilnehmer lässt sich schließen, dass 26,8% zusätzlich zur Migräne an einer weiteren Form des Kopfschmerzes, vermutlich dem chronischen Spannungskopfschmerz litten. 80% der Studienteilnehmer berichteten über ein familiäres Vorkommen, 20% verneinten dies. 41,5% gaben an, schmerzbedingt häufig nachts aufzuwachen, bei 47,7% war dies manchmal der Fall und bei 10,8% nie.

In der nachfolgenden Tabelle sind die wichtigsten Charakteristika getrennt nach den drei Prüfgruppen aufgelistet.

CHARAKTERISTIK	AKUPUNKTUR	PLACEBO	SUMATRIPTAN
Alter (Jahre; Mw±SD)	43,5±9,4	44,4±9,8	45,4±9,6
Geschlecht (weiblich)	53	49	52
Migräne seit (Jahre; Mw±SD)	21,4±11,9	20,9±9,6	22,2±9,6
Attacken pro Monat (Mw±SD)	7,0±6,3	5,3±3,1	6,4±5,4
Migräne ohne Aura (%)	87,5	89,3	84,0
Migräne + Spannungsk. (%)	38,3	16,4	25,9
Pulsierender Schmerz (%)	46,7	44,3	55,2
Lokalisation halbseitig (%)	90,0	91,8	86,2
Übelkeit (%)	91,7	95,1	91,4
Erbrechen (%)	61,7	67,2	72,4
Lichtempfindlichkeit (%)	90,0	85,2	86,2
Lärmempfindlichkeit (%)	83,3	83,6	94,8
Vorkommen in der Familie (%)	81,4	80,0	78,6

Tab. 3: Wichtige demographische und kopfschmerzspezifische Charakteristika

Die Angaben zur Schmerzcharakterisierung ergaben folgendes Bild (Mehrfachantworten waren möglich): mit Abstand der häufigst genannte Schmerztyp war der pulsierende Schmerz (48,6%), gefolgt von den Schmerztypen ‚bohrend‘ (30,2%) und ‚stechend‘ (25,1%). Abbildung 6 gibt eine Übersicht über die Häufigkeiten aller genannten Schmerztypen.

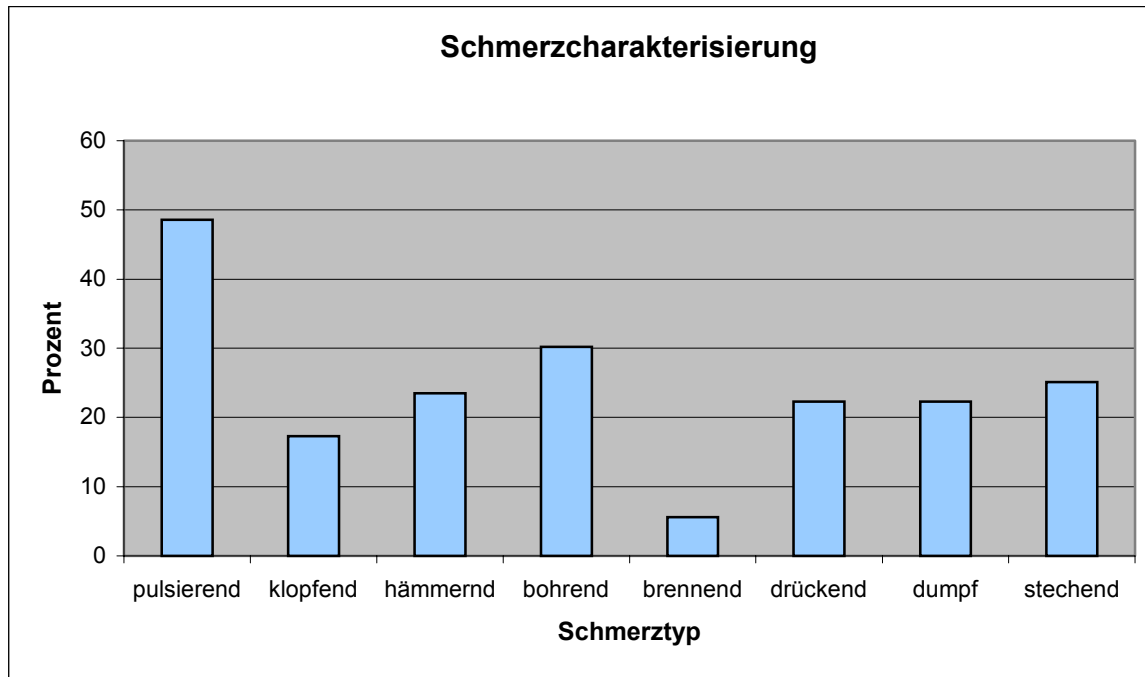


Abb. 6: Häufigkeiten der verschiedenen Schmerztypen

Die Patienten machten ebenfalls anamnestische Angaben über die bei einer Migräneattacke auftretenden Begleitsymptome (Mehrfachantworten waren möglich).

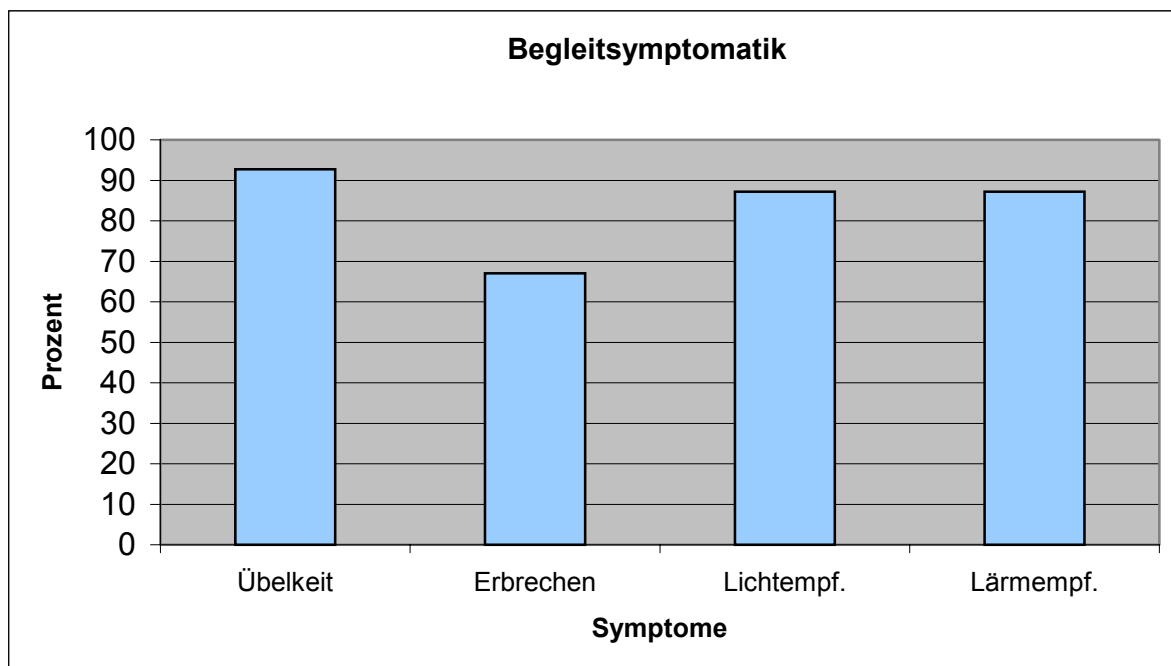


Abb. 7: Häufigkeiten der klassischen Begleitsymptome

Im Vordergrund stehen hier vor allem die klassischen Begleitsymptome Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit. Übelkeit begleitend zu einer Migräneattacke verspüren 92,7% aller Studienteilnehmer, Erbrechen immerhin noch 67%. Eine die Attacke begleitende Licht- und Lärmempfindlichkeit verspüren jeweils 87,2% aller Patienten (s. a. Abbildung 7).

Ferner treten nach den anamnestischen Angaben der Studienpatienten folgende weitere Begleitsymptome einer Migräneattacke auf (nach Häufigkeit geordnet):

Gesichtsblässe (46,9%), Appetitlosigkeit (45,8%), Augenflimmern (36,9%), Durchfall (20,1%), verstärkter Harndrang (17,9%), Augentränen (17,3%) und schließlich eine kalte Stirn (12,3%).

Bei der überwiegenden Mehrheit der Studienteilnehmer treten die Schmerzen halbseitig auf (89,4%), rechts geringfügig häufiger als links (68,2% zu 63,1%); lediglich 9,5% bezeichnen die Lokalisation des Schmerzes auch als beidseitig. 70,4% verspüren den typischen Migräneschmerz parietal, 61,5% frontal und 37,4% verspüren Schmerzen auch im occipitalen Kopfbereich.

4.2.6. Art und Erfolg bisheriger Therapie

4.2.6.1. Akupunktur

Bevor die Studienteilnehmer in die beiden Kliniken aufgenommen wurden, hatten bereits 138 (77,5%) Studienteilnehmer Erfahrungen mit Akupunktur gesammelt. Differenziert nach den Zeiträumen, in denen die Erfahrungen gemacht wurden, ergibt sich folgendes Bild:

Innerhalb des letzten halben Jahres vor Klinikaufnahme hatten 8,6% der Patienten eine Akupunktur-Therapie bekommen, innerhalb des letzten Jahres waren es 9,5%. Bei 21% lag die Akupunktur zwischen einem und drei Jahren zurück, bei 25,7% zwischen drei und fünf Jahren und bei 35,2% der Studienteilnehmer lag die Akupunktur bereits mehr als fünf Jahre zurück (s. a. Abbildung 8).

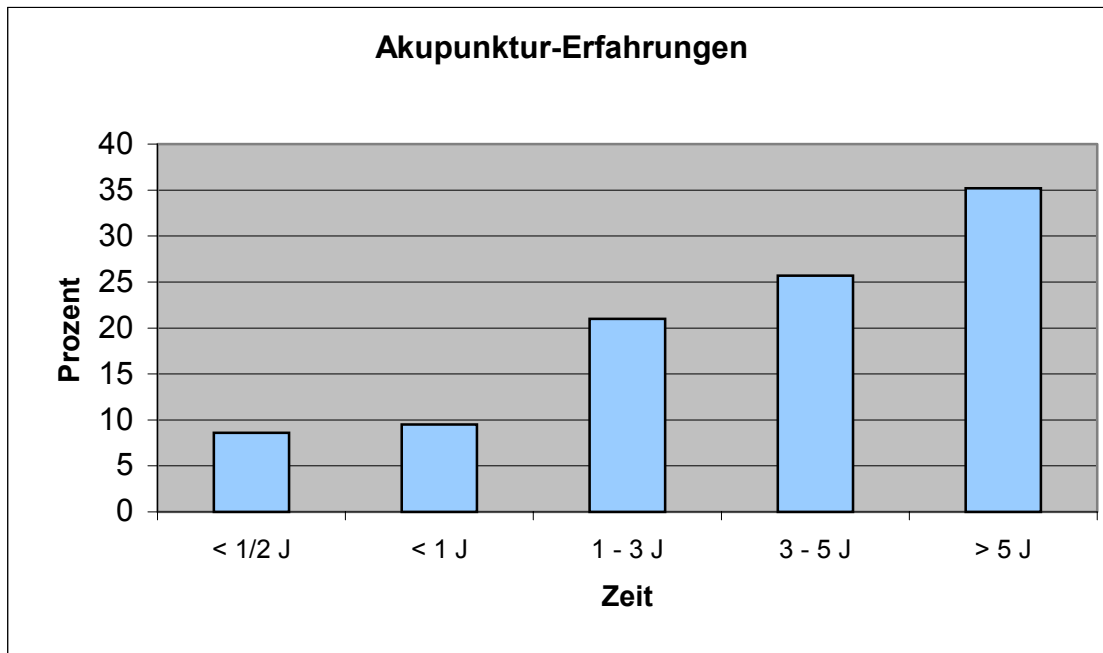


Abb. 8: Zeiträume der Akupunktur-Erfahrungen (J = Jahre)

Von allen, die Erfahrungen mit Akupunktur gesammelt hatten, gaben 48,5% an, keinen Erfolg gehabt zu haben, 20,1% beurteilten ihren Erfolg als mittelmäßig und 31,3% gaben an, guten Erfolg mit der Akupunktur gehabt zu haben. Betrachtet man die drei Prüfgruppen, so zeigt sich, dass der Anteil derjenigen, die angaben von einer Akupunktur-Behandlung gut profitiert zu haben, in der Akupunktur-Gruppe am niedrigsten (23,3%) und in der Sumatriptan-Gruppe am höchsten (39,1%) war (s. a. Abbildung 9).

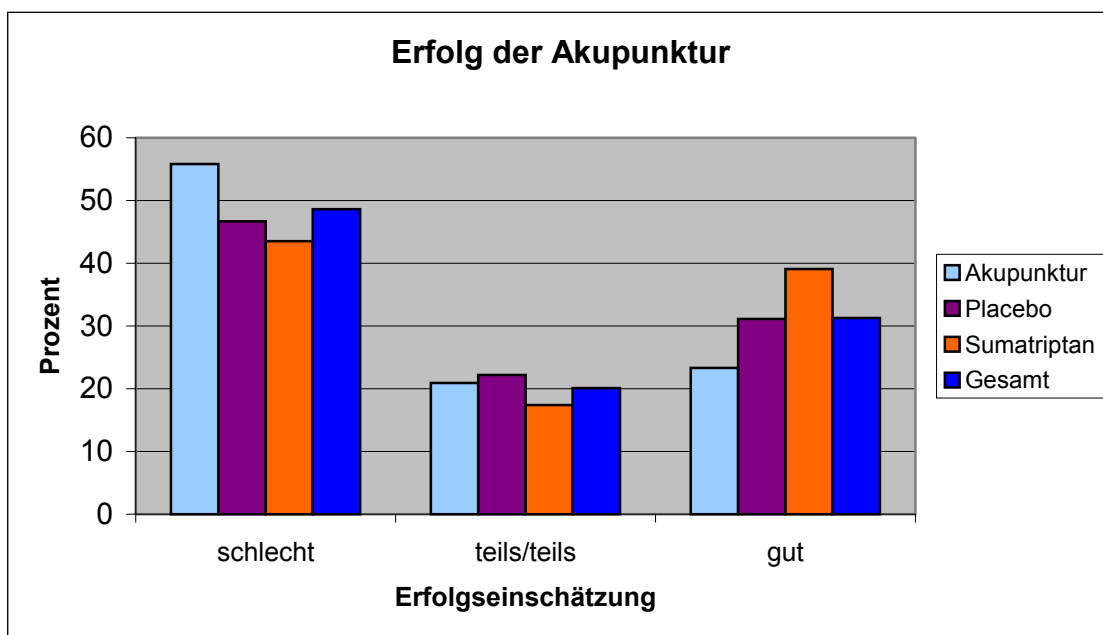


Abb. 9: Erfolgseinschätzung bisheriger Akupunkturbehandlung (Akupunktur: n = 43; Placebo: n = 45; Sumatriptan: n = 46)

4.2.6.2. Medikamente / Sonstige Therapieverfahren

Die Patienten hatten, bevor sie in die Studie eintraten, Erfahrungen mit einer Reihe von Medikamenten bzw. Therapieverfahren gesammelt. 44,1% der Studienteilnehmer hatten bereits Triptane eingenommen, 18,4% Ergotamine, 12,8% hatten Acetylsalicylsäure oder Paracetamol schon für die Bekämpfung des Migräneschmerzes eingenommen, 29,1% hatten bereits mit Beta-Blockern Erfahrungen gesammelt, 38% mit sonstigen konventionellen Therapieverfahren (z.B. sonstige nicht einzeln aufgeführte Medikamente wie Metoclopramid, Ibuprofen, Dimenhydrinat u.a., Aufenthalte in Schmerzkliniken, Autogenes Training) und 30,2% schließlich hatten bereits alternativmedizinische Therapieverfahren (z.B. Homöopathie, Neuraltherapie, Chirotherapie, Biofeedback, Konsultationen von Heilpraktikern) angewendet (s. a. Abbildung 10).

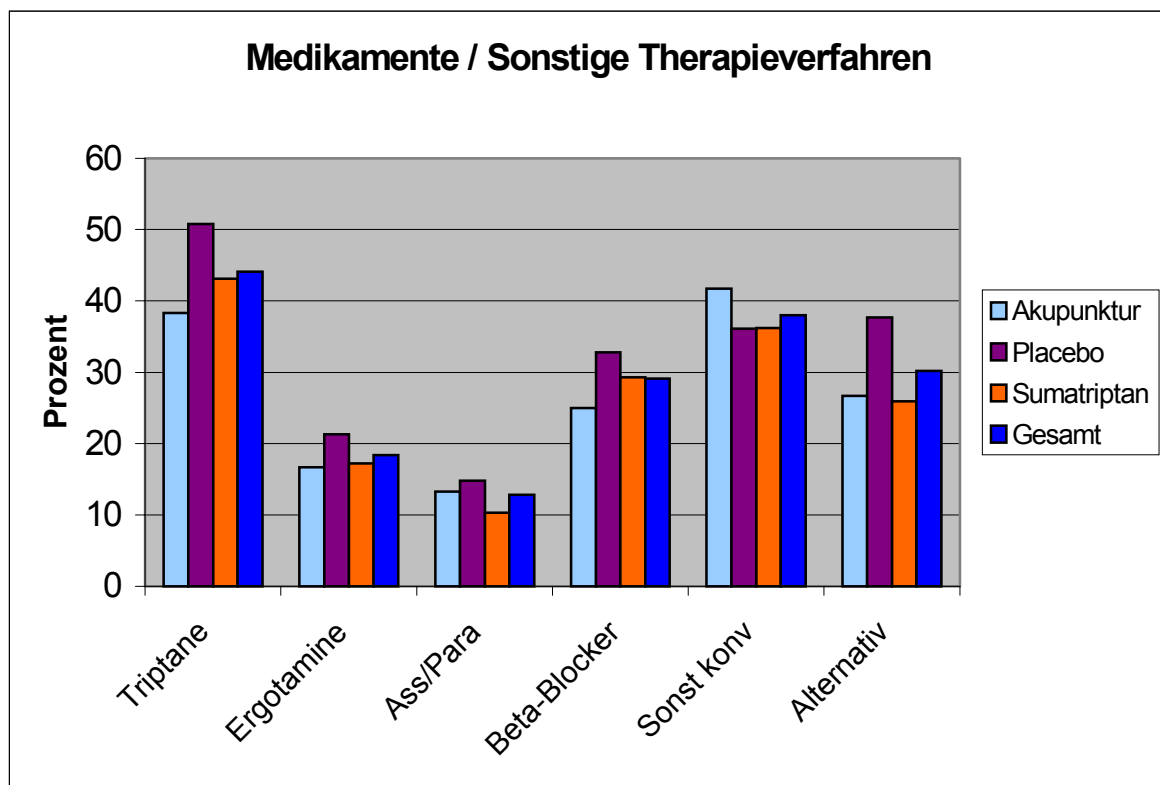


Abb. 10: Bisherige medikamentöse und sonstige Therapieverfahren
(Abkürzungen: Ass/Para = Acetylsalicylsäure/Paracetamol, Sonst kon = Sonstige konventionelle Therapieverfahren, Alternativ = alternativmedizinische Therapieverfahren)

Das Erfolgsrating der oben aufgeführten Medikamente und Therapieverfahren stellt sich wie folgt dar: Diejenigen, die Triptane eingenommen hatten, hatten zu 31,2% einen mittelmäßigen, zu 68,8% einen guten Therapieerfolg erzielt, keiner der Teilnehmer stufte seine Erfahrungen mit Triptanen als schlecht ein. Bei den Ergotamin-Präparaten gaben 35,3% an, keinen Erfolg gehabt zu haben, 26,5% profitierten mittelmäßig und 38,2% erzielten mit

Ergotaminen ein gutes Therapieergebnis. Acetylsalicylsäure und Paracetamol beurteilten 68% als schlecht, 24% als mittelmäßig und 8% als gut.

Von Beta-Blocker-Präparaten profitierten 17,3% der Studienteilnehmer nicht, 57,7% beurteilten den Erfolg der Beta-Blocker-Therapie als mittelmäßig und 25% als gut. 44,1% der Studienteilnehmer, die sonstige konventionelle Medikamente oder Therapieverfahren angewendet hatten, gaben an, nicht, 32,4% mittelmäßig und 23,5% gut davon profitiert zu haben. Ähnlich verhält es sich mit den sonstigen alternativmedizinischen Verfahren. 49,1% gaben an, keinen Erfolg gehabt zu haben, 32,1% stufen den Erfolg als mittelmäßig ein und 18,9% waren der Meinung, einen guten Erfolg mit diesen Verfahren erzielt zu haben. Abbildung 11 gibt zu den Ergebnissen der Erfolgseinschätzung einen graphischen Überblick.

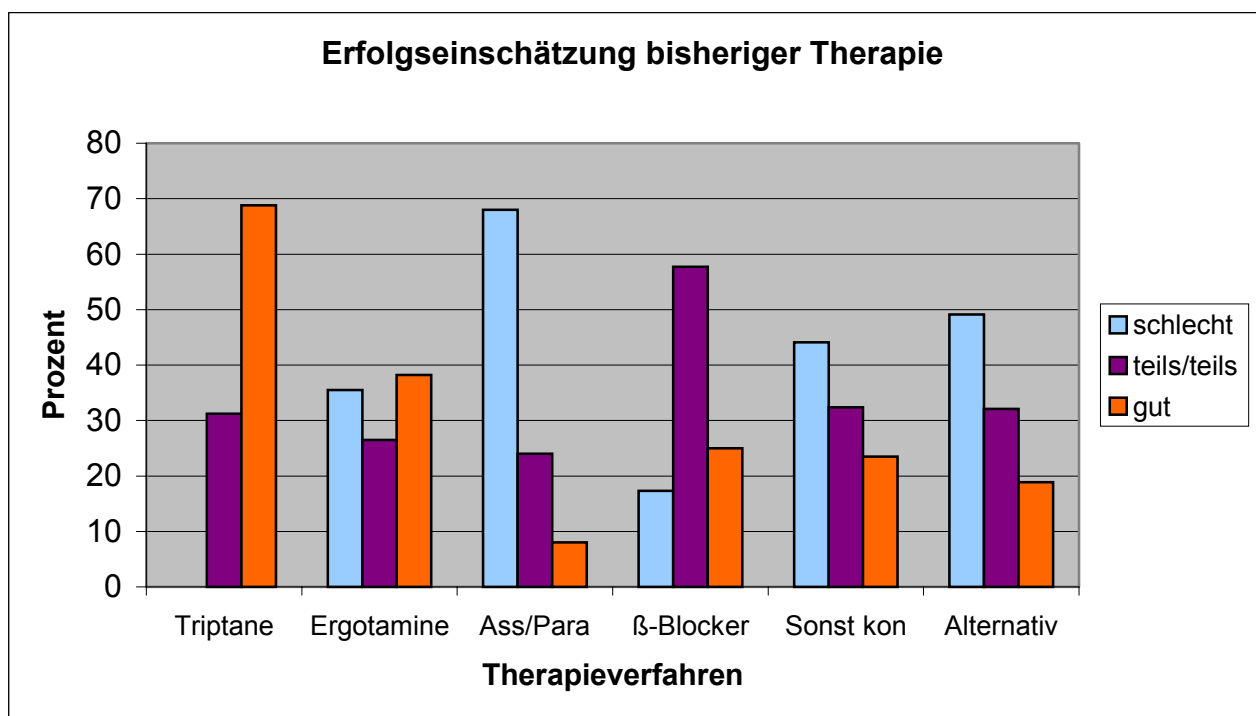


Abb. 11: Erfolgseinschätzung bisheriger medikamentöser und sonstiger Therapieverfahren (Abkürzungen: Ass/Para = Acetylsalicylsäure/Paracetamol, Sonst kon = Sonstige konventionelle Therapieverfahren, Alternativ = Alternativmedizinische Therapieverfahren)

Differenziert nach den drei Prüfgruppen ergibt sich für eine Erfolgseinschätzung der Kategorie ‚gut‘ folgendes Bild (Abbildung 12):

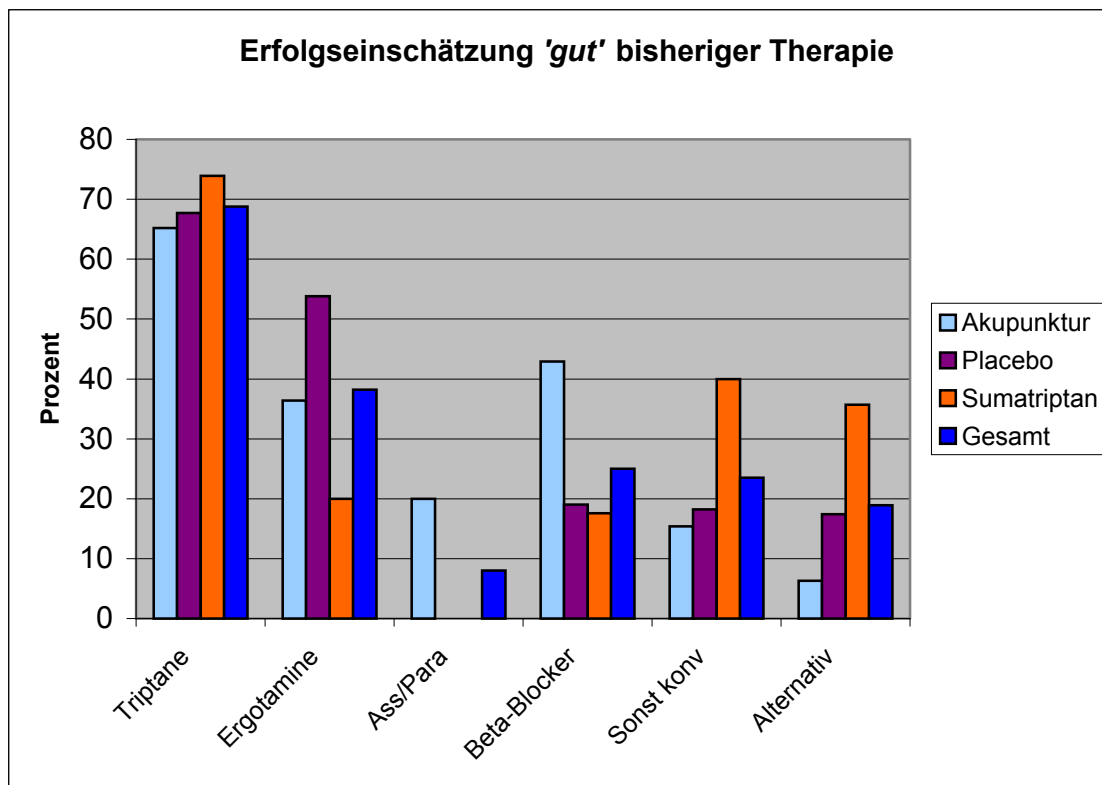


Abb. 12: Erfolgseinschätzung bisheriger medikamentöser und sonstiger Therapieverfahren, differenziert nach den drei Prüfgruppen in der Kategorie ‚gut‘ (Abkürzungen: Ass/Para = Acetylsalicylsäure/Paracetamol, Sonst konv = Sonstige konventionelle Therapieverfahren, Alternativ = Alternativmedizinische Therapieverfahren)

4.2.7. Zentrumsvergleich

4.2.7.1. Demographische und kopfschmerzspezifische Daten

Ein Vergleich der beiden Prüfzentren hinsichtlich wichtiger demographischer und kopfschmerzspezifischer Daten zeigt mit Ausnahme der Anfallsdauer keine wesentlichen Unterschiede. Im Prüfzentrum Kötzing waren die Studienteilnehmer durchschnittlich 44,6 (SD 9,9; Median 44,2) Jahre alt, im Prüfzentrum Königstein 44,2 (SD 9,1; Median 45,4). Der Frauenanteil betrug in Kötzing 86,5%, in Königstein 85,3%. In Kötzing litten die Studienteilnehmer im Mittel seit 21,5 (SD 10,6; Median 20) Jahren an Migräne, in Königstein seit 21,4 (SD 10,1; Median 20). Ein ebenso geringer Unterschied zeigt sich in der Attackenhäufigkeit. In Kötzing gaben die Patienten im Durchschnitt eine Zahl von 6,1 (SD 4,7; Median 4,5) Attacken pro Monat an, in Königstein waren es 6,3 (SD 5,7; Median 4). Die Dauer eines Anfalls betrug nach den anamnestischen Angaben der Kötztlinger Teilnehmer im Durchschnitt 32,5 (SD 29,9; Median 24) Stunden, bei den Königsteiner Teilnehmern betrug sie hingegen 40,6 (SD 27,9; Median 36) Stunden (s. a. Tabelle 4).

PRÜFZENTREN	KÖTZTING	KÖNIGSTEIN
CHARAKTERISTIK		
Alter (Jahre; Mw±SD)	44,6 ± 9,9	44,2 ± 9,1
Geschlecht (weiblich;%)	86,5	85,3
Migräne seit (Jahre; Mw±SD)	21,5 ± 10,6	21,4 ± 10,1
Attacken pro Monat (MW±SD)	6,1 ± 4,7	6,3 ± 5,7
Dauer einer Attacke (h)	32,5 ± 29,9	40,6 ± 27,9

Tab. 4: Vergleich der beiden Prüfzentren hinsichtlich demographischer und kopfschmerzspezifischer Charakteristika

4.2.7.2. Vorerfahrungen in den beiden Prüfzentren

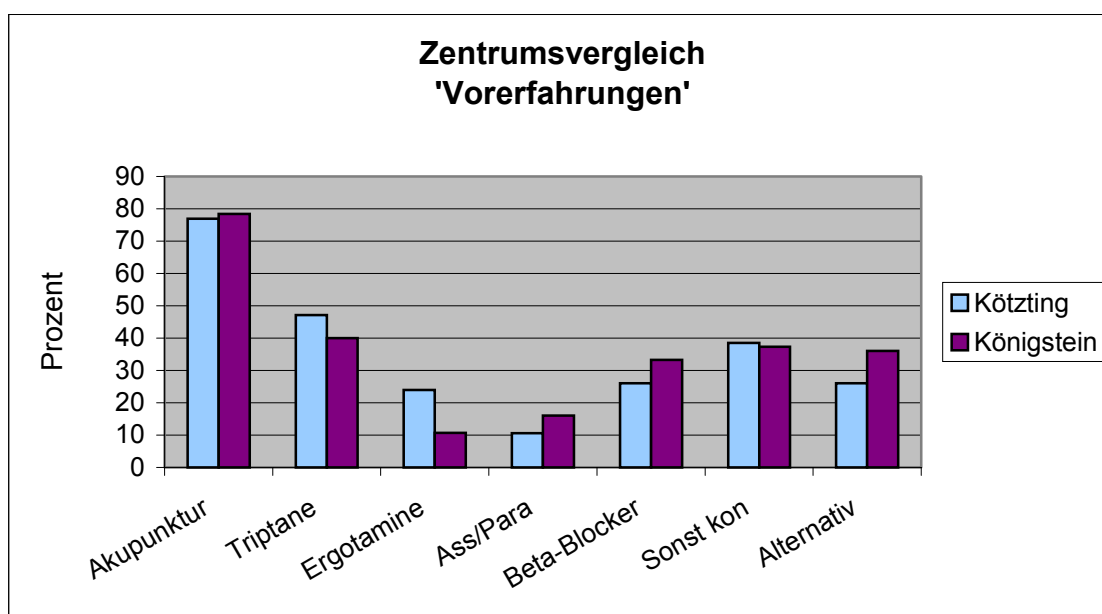


Abb. 13: Vergleich der beiden Prüfzentren hinsichtlich der Vorerfahrungen mit Akupunktur sowie medikamentöser bzw. sonstiger Therapieverfahren (Abkürzungen: Ass/Para = Acetylsalicylsäure/Paracetamol, Sonst kon = Sonstige konventionelle Therapieverfahren, Alternativ = Alternativmedizinische Therapieverfahren)

In Kötzing gaben 80 von 104 (76,9%) Studienteilnehmern an, bereits mit Akupunktur behandelt worden zu sein, in Königstein waren es 58 von 75 (78,4%).

In Kötzing waren es 47,1% der Studienteilnehmer, die zur Therapie ihrer Migräne bereits Triptane eingesetzt hatten, in Königstein 40%. Der Anteil derjenigen, die Ergotamine eingenommen hatten, war in Kötzing ebenfalls höher, 24% gegenüber 10,7% in Königstein. Der Einsatz von Acetylsalicylsäure und Paracetamol sowie von Beta-Blockern war hingegen unter den Studienteilnehmern in Königstein verbreiteter, 16% und 33,3% gegenüber 10,6%

und 26% in Kötzing. Mit den sonstigen konventionellen Therapieverfahren hatten die Teilnehmer in beiden Prüfzentren ähnlich häufig Erfahrungen gesammelt, in Königstein waren es 37,3%, in Kötzing 38,5%. Prozentual gesehen mehr Behandlungserfahrungen mit sonstigen alternativmedizinischen Therapieverfahren hatten die Patienten in Königstein (36%) im Vergleich zu denen in Kötzing (26%; s. a. Abbildung 13 bzw. 4.2.6. ‚Art und Erfolg bisheriger Therapie‘).

4.2.7.3. Kopfschmerztyp

Der relative Anteil derjenigen Studienteilnehmer, die zur Migräne zusätzlich noch eine andere Kopfschmerzform, vermutlich den Kopfschmerz vom Typ chronischer Spannungskopfschmerz aufwiesen, war in beiden Prüfzentren nahezu gleich. So betrug der Anteil der „reinen“ Migräniker in der TCM Klinik 73,1% gegenüber 73,3% in der Migräneambulanz Dr. Brand und der Anteil der „Mischform“-Patienten demzufolge 26,9% gegenüber 26,7% (s. a. Abbildung 14).

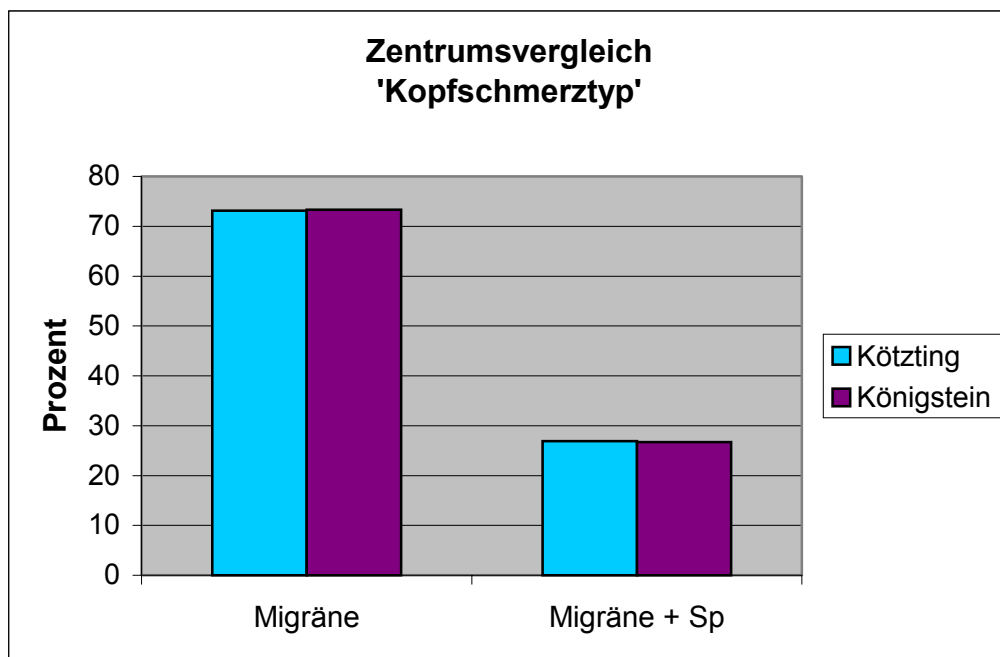


Abb. 14 : Vergleich der beiden Prüfzentren hinsichtlich des Kopfschmerztyps der Studienteilnehmer (Sp: = Spannungskopfschmerz)

4.3. Hauptzielkriterium

In der Akupunktur-Gruppe kam es bei 39 Teilnehmern zu einer Vollentwicklung (65%), in der Placebo-Gruppe bei 50 (82%) und in der Sumatriptan-Gruppe entwickelten 37 (64%) gemäß Studiendefinition das Vollbild einer Migräne, d.h. die Patienten erreichten nach der Prüf-Intervention einen Wert von mehr als 30 Punkten (starker oder sehr starker Schmerz) auf der 50 Punkte umfassenden Kategorienunterteilungsskala nach Heller (s. a. Abbildung 15).

Ein globaler Test auf Unterschiede zwischen den Prüfgruppen zeigte einen signifikanten Unterschied (zweiseitiger exakter Test von Fisher, $\alpha = 5\%$, p-Wert = 0,045, Ergebnis exploratorisch).

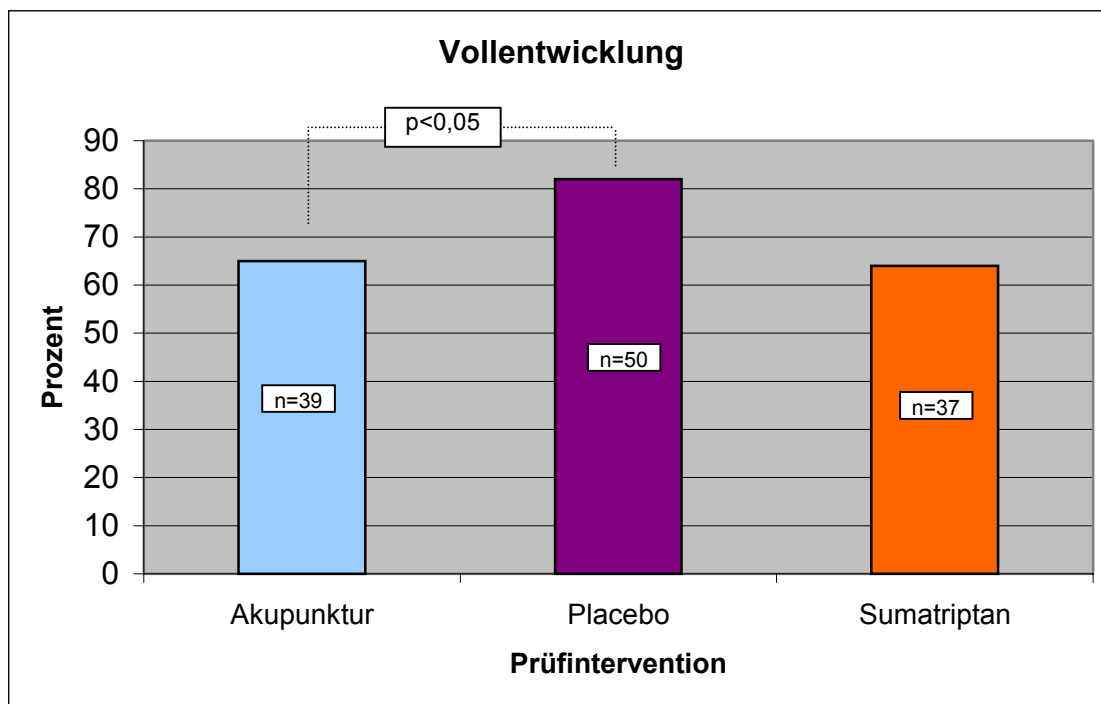


Abb. 15: Anzahl der Patienten mit Vollentwicklung einer Migräneattacke

Überprüft man nun die Überlegenheit von Akupunktur gegenüber der medikamentösen Placebo-Behandlung, so zeigt sich, dass 35% der Patienten unter Akupunktur auf die Therapie ansprachen (keine Vollentwicklung der Migräne), während jedoch nur 18% der Patienten unter Placebo keine Migräne gemäß der Studiendefinition entwickelten.

Dieser Unterschied zwischen den beiden Therapie-Gruppen war statistisch signifikant (einseitiger exakter Test von Fisher, $\alpha = 4,8\%$, p-Wert = 0,028, Ergebnis confirmatorisch, α -Adjustierung nach O'Brian-Fleming). Die für die Studie formulierte Hypothese, dass

traditionelle chinesische Akupunktur einer Placebo-Behandlung als therapeutisches Verfahren zur Kupierung eines Migräneanfalles überlegen ist, kann somit bestätigt werden.

Das relative Risiko, eine Vollentwicklung einer Migräneattacke zu erleiden, beträgt auf der Grundlage o.g. Ergebnisse im Vergleich zu Placebo ca. 80% (95% KI 63,7 – 98,8). In anderen Worten bedeutet dies, dass mindestens 6 (exakt 5,88) Patienten behandelt werden müssen, um bei einem die Vollentwicklung einer Migräneattacke zu verhindern („number needed to treat“).

Aufbauend auf diesem Ergebnis konnte in einem weiteren Schritt (einseitige Äquivalenztestung nach dem exakten Test von Fisher) die Hypothese der Gleichwertigkeit zwischen der Akupunktur und der Sumatriptan-Behandlung überprüft werden. Der Äquivalenzbereich wurde auf 15% festgelegt. Dabei zeigte sich, dass die Nullhypothese, Akupunktur ist dem Sumatriptan nicht äquivalent, signifikant zu $\alpha = 5\%$ abgelehnt werden konnte (p-Wert = 0,019, einseitiger Äquivalenztest nach exaktem Test von Fisher, nach Wellek, 1994). Somit kann unter den gemachten Annahmen die Hypothese der Gleichwertigkeit als bestätigt angesehen werden.

4.3.1. Vollentwicklung im Zentrumsvergleich

Unterschiedliche Ansprechraten auf die Prüfinerventionen konnten in den beiden Prüfzentren TCM Klinik Kötzting und Migräneambulanz Dr. Brand verzeichnet werden.

58,7% der Studienteilnehmer in der TCM Klinik entwickelten nach der ersten Intervention eine Migräne voll, während es hingegen in der Migräneambulanz Dr. Brand 86,7% waren, die gemäß des Studienprotokolls eine Vollentwicklung erlitten. Differenziert nach den drei Therapiegruppen ergibt sich folgendes Bild:

In der TCM Klinik Kötzting entwickelten 54,3% der Akupunktur-Gruppe das Vollbild einer Migräneattacke, 71,4% der Placebo-Gruppe und exakt 50% der Sumatriptan-Gruppe. In der Migräneambulanz Dr. Brand waren es 80% der Akupunktur-Gruppe, 96,2% der Placebo-Gruppe und 83,3% der Sumatriptan-Gruppe (s. a. Abbildung 16).

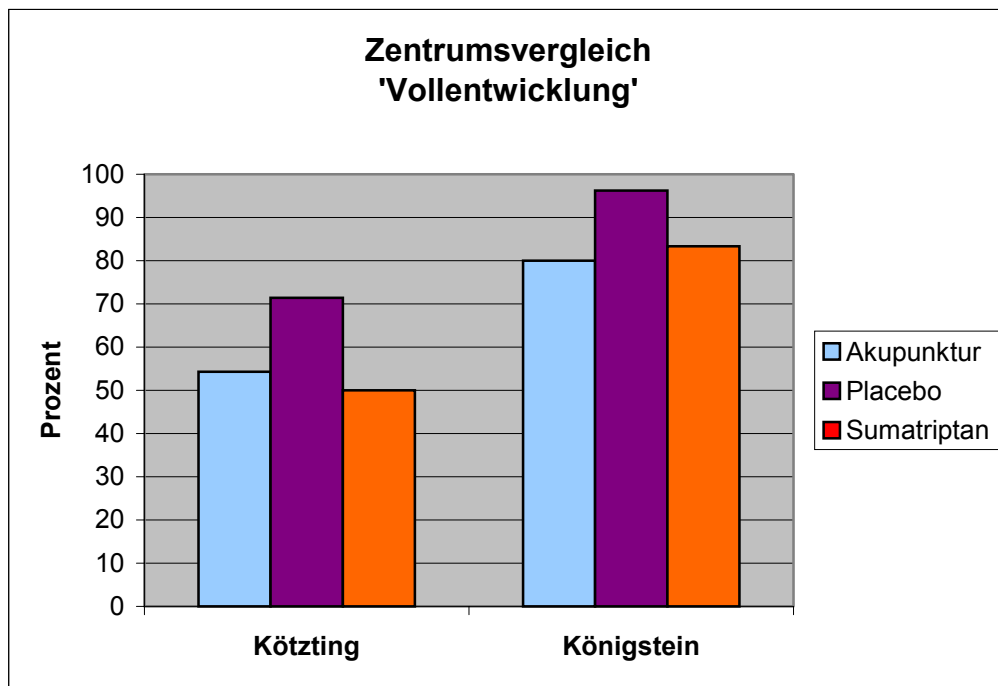


Abb. 16: Vergleich der beiden Zentren bezüglich des Hauptzielkriteriums ‚Vollentwicklung einer Migräneattacke‘

4.3.2. Subgruppenanalyse nach Kopfschmerztypen

Wie bereits unter 4.2.5. ‚Kopfschmerzanamnese‘ ausgeführt, lässt sich aus den anamnestischen Angaben der Studienteilnehmer schliessen, dass 48 (26,8%) Patienten zusätzlich zur Migräne an einer anderen Kopfschmerzform, vermutlich dem chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp (Definition für diese Studie: mehr als acht Migräneanfälle pro Monat oder Dauer der Schmerzen länger als 72 Stunden) leiden. Differenziert man nun zwischen Teilnehmern mit Migräne alleine und Teilnehmern mit Migräne und zusätzlich Spannungskopfschmerzen, ergibt sich bezogen auf das Hauptzielkriterium ‚Vollentwicklung einer Migräneattacke‘ folgendes Bild:

In der Akupunktur- wie auch in der Sumatriptan-Gruppe ist der Anteil derer, die nur an Migräne leiden und eine Vollentwicklung erfahren, deutlich geringer im Vergleich zu denen, die vermutlich zusätzlich an Spannungskopfschmerz leiden (Akupunktur: 22 von 37 (59,5%) gegen 17 von 23 (73,9%), Sumatriptan: 26 von 43 (60,5%) gegen 11 von 15 (73,3%)). In der Placebo-Gruppe hingegen ist keine wesentlicher Unterschied zu erkennen (42 von 51 (82,4%) gegen 8 von 10 (80%)).

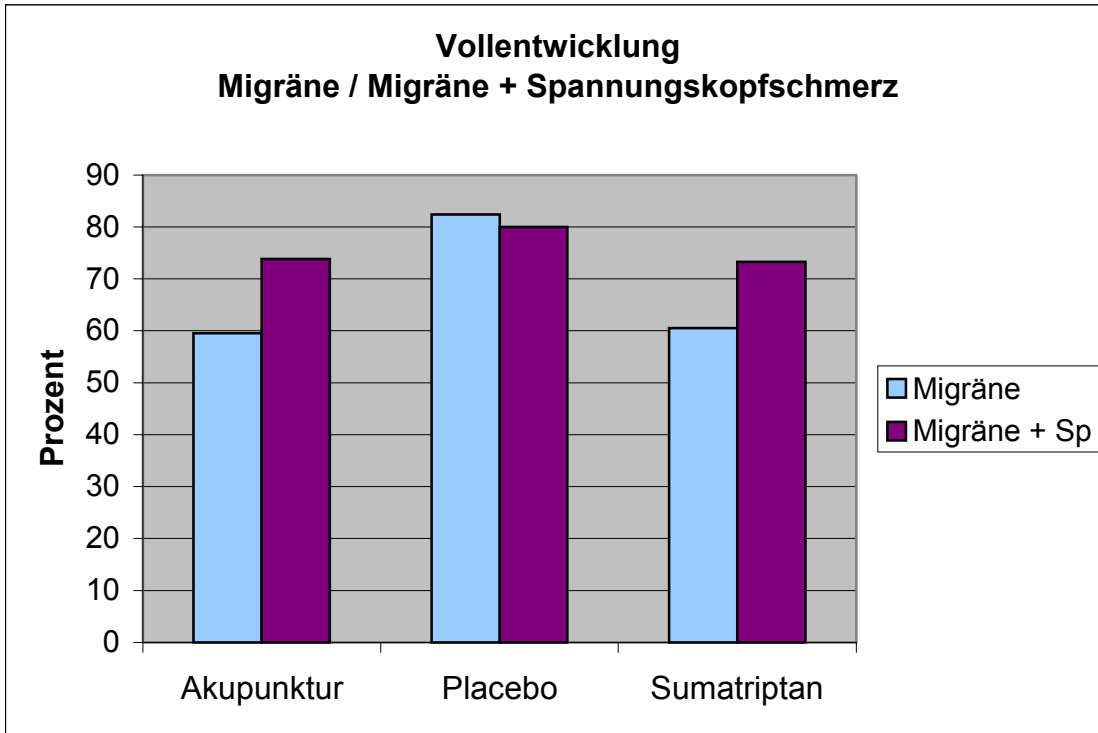


Abb. 17: Vollentwicklung einer Migräneattacke differenziert nach (anamnestisch) Patienten nur mit Migräne und zusätzlich Spannungskopfschmerz (Sp) zur Migräne

4.4. Nebenzielkriterien

4.4.1. Attackenfreiheit (Zeitdauer bis zur Vollentwicklung einer Migräneattacke)

Die Zeitdauer bis zur Vollentwicklung einer Migräneattacke („time to event“) nach der ersten Intervention wurde bei der Planung der Studie als wichtiges Nebenzielkriterium festgelegt. Die Fälle, bei denen innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Intervention keine Vollaussprägung der Migräneattacke eintrat, wurden als „zensoriert“ zum Zeitpunkt $t = 48\text{h}$ betrachtet. In diese Analyse gingen also alle Patienten - ob mit oder ohne Vollaussprägung - ein.

In den drei Prüfgruppen variierte die Zeit, die die Studienteilnehmer „attackenfrei“ erlebten, d.h. in der sie Schmerzwerte unter 30 auf der Schmerzskala nach Heller hatten, deutlich. In der Sumatriptan-Gruppe waren die Patienten im Mittel 25,8 Stunden (Median 19,9; KI 10,9 – 28,8) attackenfrei, während die mit Akupunktur Behandelten nur 21,2 Stunden (Median 8,5; KI 0 – 17,8) und die mit Placebo Behandelten nur 13,4 Stunden (Median 4,6; KI 2,4 – 6,8) attackenfrei blieben. Ein Vergleich der „Überlebenszeit“-Verteilungen mittels log-rank-Test ergab jeweils gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit für Akupunktur ($p < 0,05$) und für Sumatriptan ($p < 0,001$). Zwischen Akupunktur und Sumatriptan konnten keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,218$) gefunden werden (s. a. Abbildung 18).

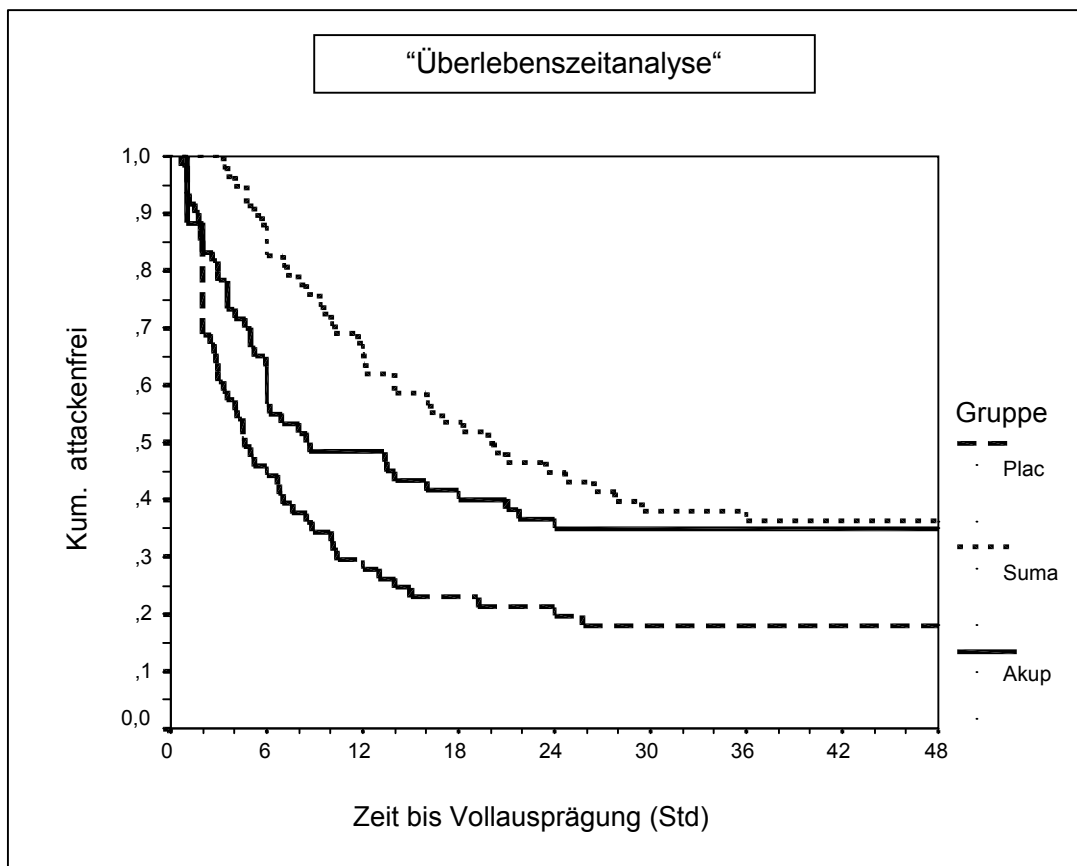


Abb. 18: „Überlebenszeitanalyse“ mit dem Zielereignis „Migräneattacke“

4.4.2. Dauer bis zum Eintritt der Vollentwicklung

Die Zeitdauer bis zum Eintritt der Vollentwicklung einer Migräneattacke (definiert als > 30 oder starker Schmerz auf der Schmerzskala nach Heller) betrug in der Akupunktur-Gruppe im Durchschnitt 6,8 Stunden (Median 5,0; KI 2,6-7,3), in der Placebo-Gruppe 5,8 Stunden (Median 3,3; KI 1,7-4,8) und in der Sumatriptan-Gruppe 13,3 Stunden (Median 11,7; KI 8,6-14,7). Diese Zeitangaben sind deutlich niedriger als die im vorangegangenen Abschnitt („Überlebenszeitanalyse“) beschriebenen Ergebnisse, da nun nur die Patienten mit Vollaussprägung in die Berechnungen eingingen.

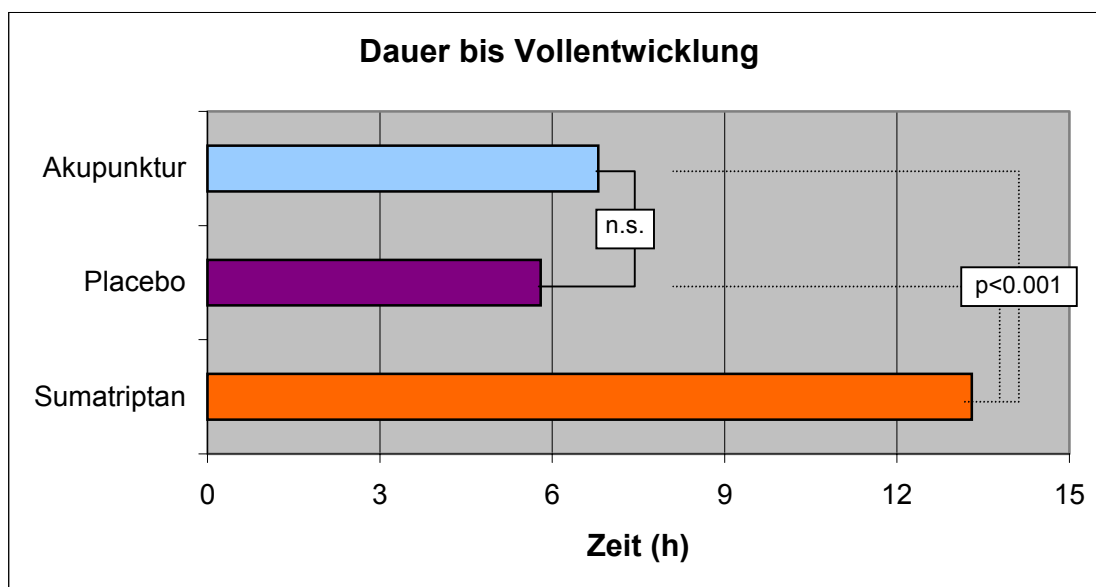


Abb. 19: Dauer bis zum Eintreten einer voll entwickelten Migräneattacke (Statistik: verteilungsunabhängiger Rangtest: U-Test)

4.4.3. Intensität der Kopfschmerzen

Eine Darstellung des Verlaufs der Intensität der Kopfschmerzen über die Zeit wird methodisch dadurch erschwert, dass bei Patienten mit dem Zeitpunkt des Eintretens des „Zielereignisses“ die Verlaufsdokumentation abbricht. Um dies in der Ergebnisdarstellung entsprechend zu berücksichtigen, wurden die fehlenden Schmerzmessungen nach der „last value carried forward“-Methode ergänzt. Nachdem dies nur bei den Patienten mit Vollaussprägung des Migräneanfalls zur Anwendung kam, wurde die Verlaufsanalyse für die Gesamtheit der Patienten (Abbildung 20), für die Teilgruppe der Patienten mit Vollaussprägung (Abbildung 21) sowie für die Teilgruppe ohne Vollaussprägung (Abbildung 22) getrennt durchgeführt. In letztgenannter Teilgruppe war die Extrapolation nicht notwendig, da diese Patienten ja 48 h kontinuierlich befragt wurden.

Bei Bemerkten der ersten Prodromi und Vorliegen einer Schmerzintensität < 20 erfolgte nach der Randomisierung die Verabreichung der Prüfinterventionen. In diesem Stadium bewegte sich bei den Patienten der drei Prüfgruppen die mittlere Schmerzintensität um den Wert 16 auf der Schmerzskala nach Heller (Akupunktur: 15,6, SD 3,8; Placebo: 16,2, SD 3,9; Sumatriptan: 15,5, SD 4,9). In dem 48 stündigen Beobachtungszeitraum nimmt die mittlere Schmerzintensität in den drei Gruppen jedoch einen unterschiedlichen Verlauf. Während die Schmerzintensität in der Placebo-Gruppe in einer steilen Kurve ansteigt (Wert Dokumentationszeitpunkt ,2 h': $22,4 \pm 11,3$; ,12 h': $28,6 \pm 14$) und mit einem maximalen mittleren Wert von $30 \pm 14,5$ nach 48 Stunden endet, ist der Anstieg der Schmerzintensität in der Akupunktur-Gruppe geringer (,2 h': $18,1 \pm 12,4$; ,12 h': $22,8 \pm 15$) und auch der Endwert mit $23,4 \pm 17,3$ deutlich niedriger.

Im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen sinkt die mittlere Schmerzintensität in der Sumatriptan-Gruppe bis zum ,2 h' – Wert ($8,2 \pm 7,7$) erst einmal ab, um dann mit einem stetigen Anstieg beim Dokumentationszeitpunkt ,24 h' ungefähr das Niveau der Akupunktur-Gruppe zu erreichen ($23,8 \pm 16,9$ gegenüber $22,6 \pm 14,9$) und nach 48 Stunden mit $23,5 \pm 16,7$ eine fast identische mittlere Schmerzintensität wie die Akupunktur-Gruppe aufzuweisen (Abb. 20).

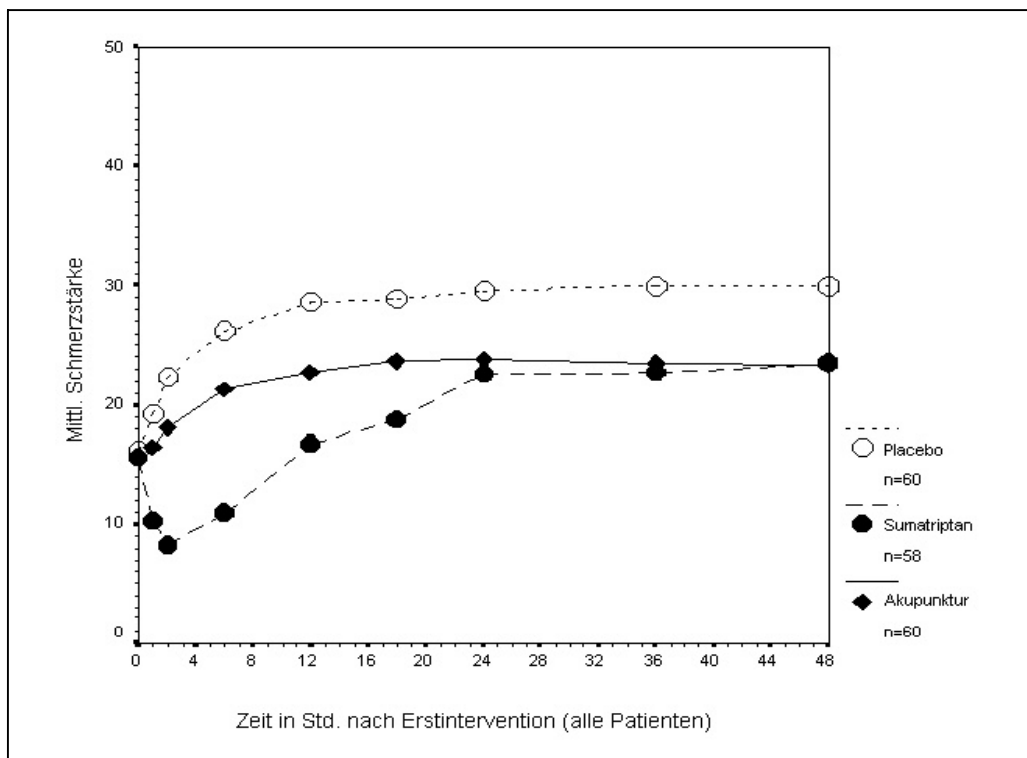


Abb. 20: Verlaufsdarstellung der mittleren Schmerzintensität bei allen Patienten nach erster Intervention („last value carried forward“)

Wie bereits ausgeführt kam es nach der ersten Intervention bei 39 Patienten der Akupunktur-Gruppe, bei 49 (+ 1 ohne Schmerzeinschätzung, aber Abbruch wegen Unwirksamkeit) der Placebo-Gruppe und bei 37 Patienten der Sumatriptan-Gruppe zu einer Vollentwicklung der Migräneattacke.

Ausgehend von den Basiswerten ‚Prodromi‘ (Akupunktur: 15,2, SD 4; Placebo: 15,9, SD 4,3; Sumatriptan: 16, SD 4) erhöhte sich bei diesen Patienten die maximale durchschnittliche Schmerzintensität bei Vollentwicklung auf Werte zwischen 35,6 (SD 4,7) in der Akupunktur-Gruppe, 36,6 (SD 4,5) in der Placebo-Gruppe und 35,3 (SD 5,5) in der Sumatriptan-Gruppe. Die Erhöhung der mittleren Schmerzintensität im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 48 Stunden stellt sich in der Akupunktur- und der Placebo-Gruppe nahezu gleichmäßig ansteigend dar, während in der Sumatriptan-Gruppe eine andere Entwicklung zu beobachten ist. Von dem ursprünglichen Ausgangswert 16 erfolgt eine bzw. zwei Stunden nach Verabreichung des Sumatriptans zunächst ein Abfall der Schmerzintensität auf 8,3 (SD 8,6), bevor dann im weiteren Verlauf in einem im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen verzögerten Anstieg fast identische Schmerzintensitätswerte wie in den beiden anderen Gruppen erreicht werden (s. a. Abbildung 21).

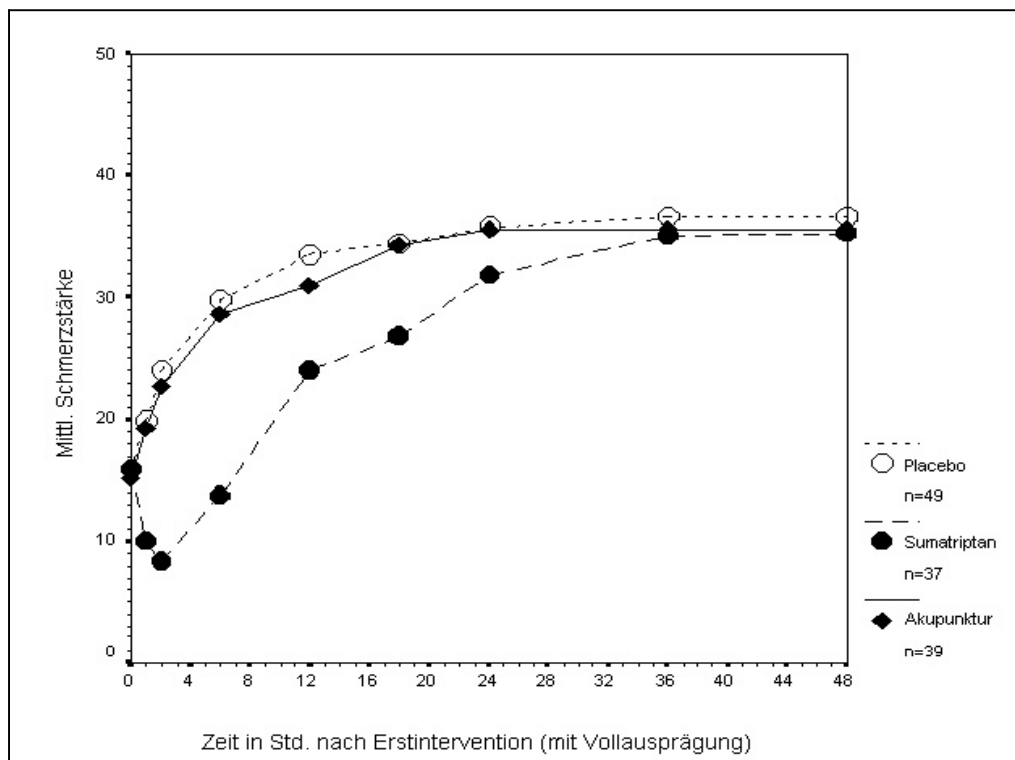


Abb. 21: Verlaufsdarstellung der mittleren Schmerzintensität bei Patienten mit Vollentwicklung einer Migräneattacke

Das Ausgangslevel der mittleren Schmerzintensität betrug bei den erfolgreich Therapierten in der Akupunktur-Gruppe 16,5 (SD 3,4), in der Placebo-Gruppe 17,3 (SD 6,1) und in der

Sumatriptan-Gruppe 14,6 (SD 1,8). In der Akupunktur- und der Sumatriptan-Gruppe kam es im Verlauf der ersten sechs Stunden nach Intervention zu einer Reduktion der mittleren Schmerzintensität um mehr als 50%. (Akupunktur: 8,0, SD 8,5; Sumatriptan: 5,9; SD 7,7). In der Placebo-Gruppe hingegen ist eine verzögerte Reduktion der Schmerzintensität zu beobachten; die Halbierung ist in dieser Gruppe erst beim Messzeitpunkt zwölf Stunden nach Intervention zu sehen. Bei der Sumatriptan-Gruppe ist im Zeitraum 12 bis 24 Stunden nach Intervention darüber hinaus ein leichter Anstieg der Schmerzintensität zu verzeichnen (s. a. Abbildung 22).

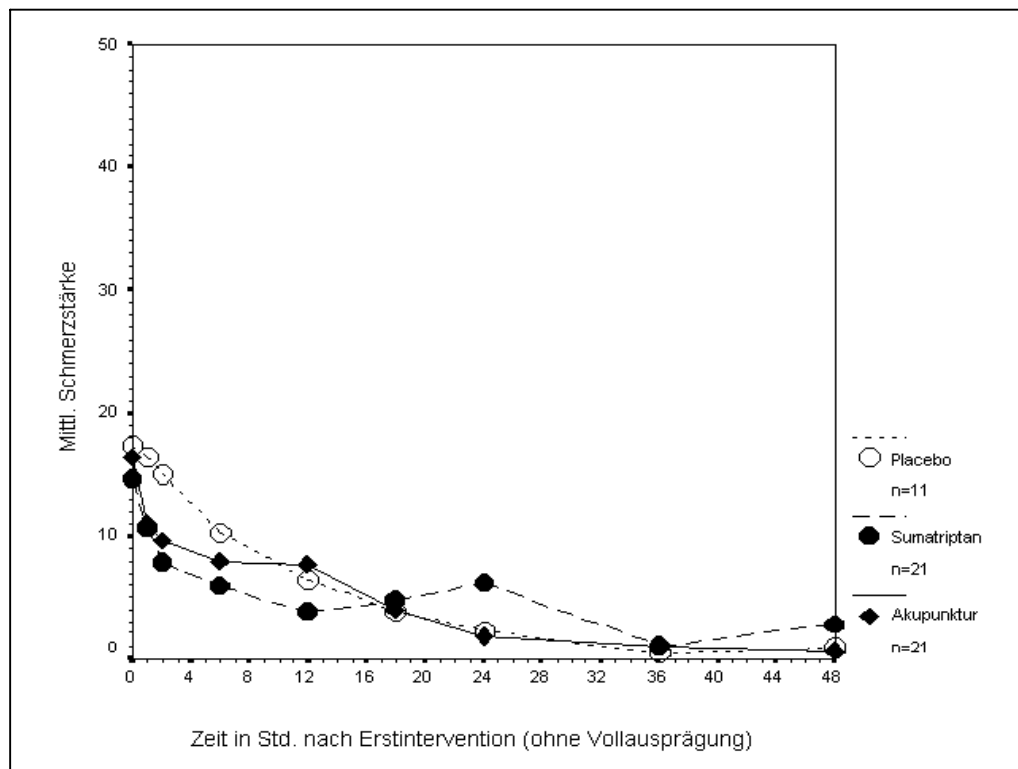


Abb. 22: Verlaufsdarstellung der mittleren Schmerzintensität bei erfolgreicher Verhinderung einer Migräneattacke

4.4.4. Maximale Ausprägung der Begleitsymptomatik

Die Ausprägung der Begleitsymptome Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit ist ein wesentlicher Aspekt der für die Studie definierten Nebenzielkriterien. Die Studienteilnehmer konnten das Ausmaß der Ausprägung ihrer Begleitsymptome in den vier Kategorien ‚keine‘ (= 0), ‚leicht‘ (= 1), ‚mittel‘ (= 2) und ‚schwer‘ (= 3) angeben.

Nachfolgend sind die vier o.g. Begleitsymptome in ihrer mittleren maximalen Ausprägung innerhalb des 48 stündigen Beobachtungszeitraums nach der ersten Intervention dargestellt.

Darüber hinaus sind im Anschluss die vier Begleitsymptome in ihrer maximalen Ausprägung in der jeweiligen Kategorie ‚keine‘, ‚leicht‘, ‚mittel‘ und ‚schwer‘ dargestellt.

4.4.4.1. Gesamtdarstellung

Mit Ausnahme des Begleitsymptoms Erbrechen weisen die Patienten in der Sumatriptan-Gruppe die geringste Ausprägung auf, gefolgt von der Akupunktur- und der Placebo-Gruppe. Bei einer insgesamt geringen Ausprägung des Erbrechens sind die Werte in den beiden medikamentösen Prüfgruppen fast identisch (Sumatriptan: $1,24 \pm 0,71$, Placebo: $1,23 \pm 0,69$), während Erbrechen in der Akupunktur-Gruppe - wie auch in der Einzeldarstellung ‚Erbrechen‘ in der Kategorie ‚mittel‘ und ‚stark‘ gut zu sehen – eine deutlich höhere Ausprägung aufweist. Die Lichtempfindlichkeit ist in allen drei Gruppen am höchsten ausgeprägt (Akupunktur: $2,58 \pm 1,18$; Placebo: $2,84 \pm 1,11$; Sumatriptan: $2,48 \pm 1,11$), gefolgt von der Lärmempfindlichkeit (Akupunktur: $2,38 \pm 1,15$; Placebo: $2,59 \pm 1,09$; Sumatriptan: $2,29 \pm 1,17$) und der Übelkeit (Akupunktur: $2,35 \pm 1,15$; Placebo: $2,54 \pm 1,06$; Sumatriptan: $2,12 \pm 1,03$). Statistische Signifikanzen waren im Zwischen-Gruppen-Vergleich nicht festzustellen (s. a. Abbildung 23).

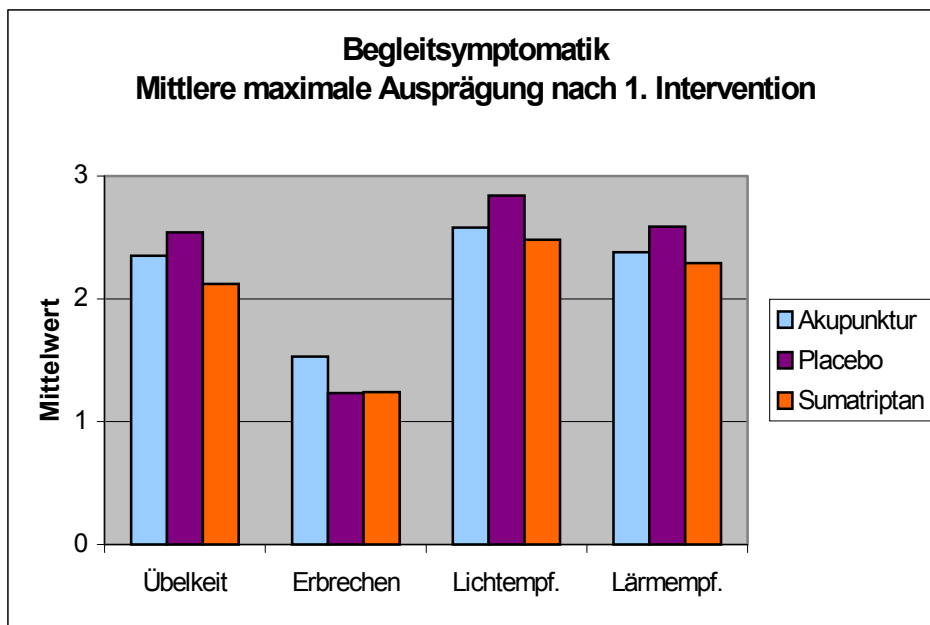


Abb. 23: Maximale Ausprägung der Begleitsymptomatik in der Gesamtdarstellung (‚keine‘ = 0, ‚leicht‘ = 1, ‚mittel‘ = 2 und ‚schwer‘ = 3)

4.4.4.2. Übelkeit

30% der Patienten in der Akupunktur-Gruppe gaben an, überhaupt keine Übelkeit verspürt zu haben, 28,3% berichteten über eine leichte, 18,3% über eine mittlere und 23,3% über eine schwere begleitende Übelkeit. In der Placebo-Gruppe hatten 21,3% keine Übelkeit, 24,6% litten an einer leichten, 32,8% an einer mittleren und 21,3% an einer schweren. 32,8% der Patienten in der Sumatriptan-Gruppe gaben an, keine Übelkeit verspürt zu haben, 36,2% stufen die begleitende Übelkeit als leicht, 17,2% als mittel und 13,8% als schwer ein (s. a. Abbildung 24).

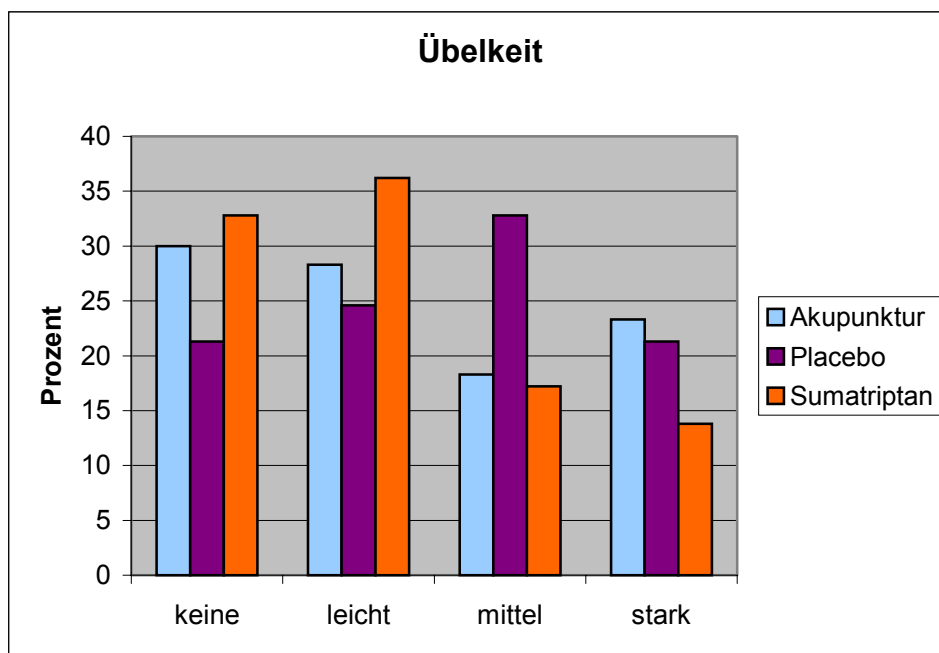


Abb. 24: Maximale Ausprägung des Begleitsymptoms Übelkeit

4.4.4.3. Erbrechen

Verhältnismäßig wenige Studienteilnehmer klagten über Erbrechen. Dabei war der Anteil derjenigen, die angaben, nicht erbrochen zu haben, in der Placebo-Gruppe am höchsten (88,5%), dicht gefolgt von der Sumatriptan-Gruppe (87,9%). In der Akupunktur-Gruppe war der Anteil niedriger, immerhin noch 75% dieser Gruppe gaben an, nicht unter Erbrechen gelitten zu haben. Dementsprechend niedrig ist in den drei Gruppen die Zahl derer, die an dem Begleitsymptom Erbrechen in leichter, mittlerer bzw. schwerer Form litten, wobei in der Akupunktur-Gruppe jeweils der höchste Anteil zu verzeichnen ist (s. a. Abbildung 25).

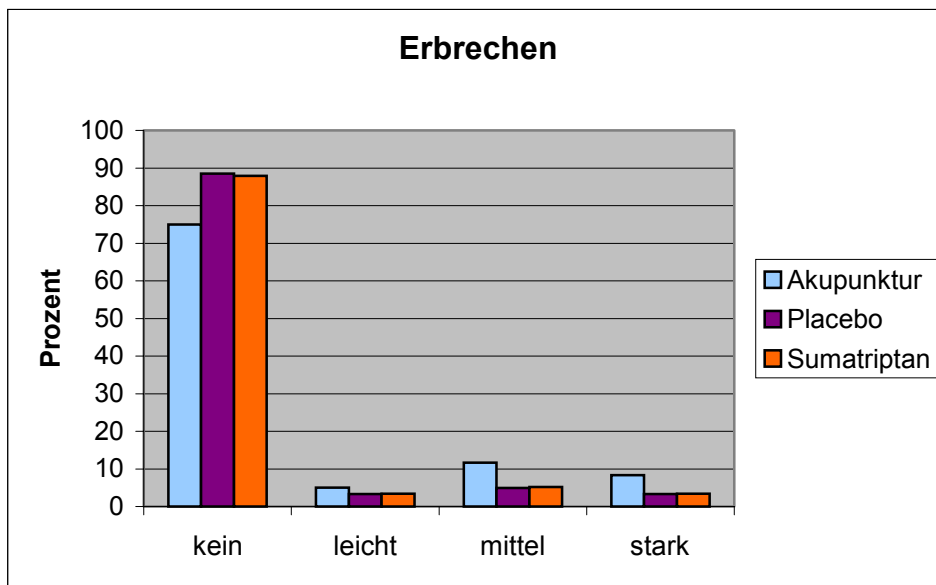


Abb. 25: Maximale Ausprägung des Begleitsymptoms Erbrechen

4.4.4.4. Lichtempfindlichkeit

Bei 28,3% der Patienten in der Akupunktur-Gruppe trat keine Lichtempfindlichkeit auf, gegenüber 19,7% in der Placebo-Gruppe bzw. 25,9% in der Sumatriptan-Gruppe. Leicht lichtempfindlich waren 13,3% in der Akupunktur-Gruppe, 11,5% in der Placebo-Gruppe und 22,4% in der Sumatriptan-Gruppe. Über eine mittlere Lichtempfindlichkeit klagten 30% in der Akupunktur-Gruppe, 34,4% in der Placebo-Gruppe und 29,3% in der Sumatriptan-Gruppe. Als schwer betrachteten 28,3% der Studienteilnehmer in der Akupunktur-Gruppe das Begleitsymptom Lichtempfindlichkeit, 34,4% waren es in der Placebo-Gruppe und 22,4% in der Sumatriptan-Gruppe (s. a. Abbildung 26)

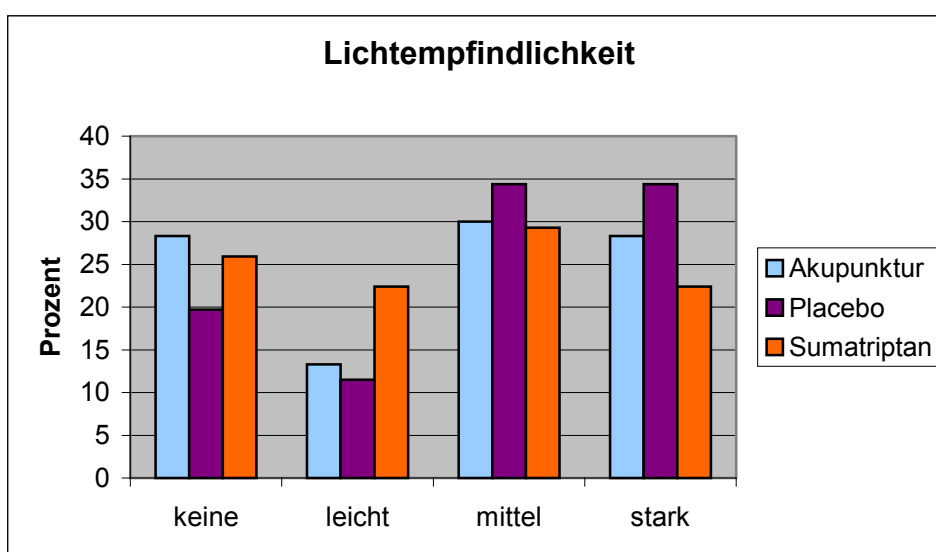


Abb. 26: Maximale Ausprägung des Begleitsymptoms Lichtempfindlichkeit

4.4.4.5. Lärmempfindlichkeit

In der Akupunktur-Gruppe gaben 31,7% an, nicht lärmempfindlich gewesen zu sein, in der Placebo-Gruppe waren es 23% und in der Sumatriptan-Gruppe 36,2%. 20% klagten in der Akupunktur-Gruppe über eine leichte Lärmempfindlichkeit, 19% waren es in der Placebo-Gruppe und 18% in der Sumatriptan-Gruppe. In einer mittleren Intensität empfanden 26,7% der Akupunktur-Gruppe die Lärmempfindlichkeit, 36,1% in der Placebo-Gruppe und 24,1% in der Sumatriptan-Gruppe. 21,7% der Studienteilnehmer in der Akupunktur-Gruppe litten unter dem Begleitsymptom Lärmempfindlichkeit schwer, 23% waren es in der Placebo-Gruppe und 20,7% in der Sumatriptan-Gruppe (s. a. Abbildung 27)

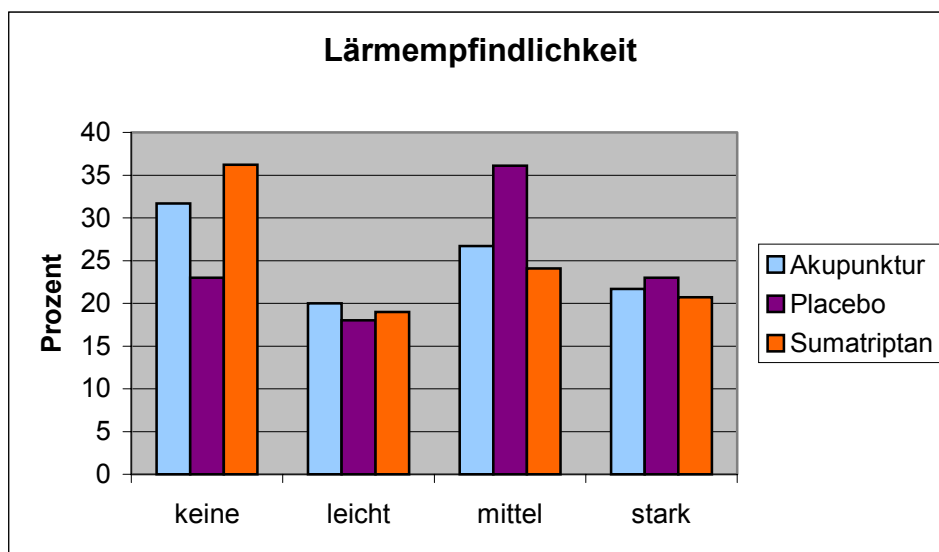


Abb. 27: Maximale Ausprägung des Begleitsymptoms Lärmempfindlichkeit

4.4.5. Maximale Ausprägung der sozialen Beeinträchtigung

Ein ebenso wichtiges Nebenzielkriterium stellt das Ausmass der sozialen Beeinträchtigung durch die Migräneattacke dar. Die Studienteilnehmer konnten hier differenzieren zwischen keiner (normal aktiv = 0), leichter (z. Teil eingeschränkt = 1) und schwerer Beeinträchtigung (= 2) sowie erforderlicher Bettruhe (= 3).

Nachfolgend ist wie bei den Begleitsymptomen das Ausmaß der sozialen Beeinträchtigung in seiner mittleren maximalen Ausprägung innerhalb des 48stündigen Beobachtungszeitraums nach der ersten Intervention dargestellt. Im Anschluss daran ist die soziale Beeinträchtigung in ihrer maximalen Ausprägung in der jeweiligen Kategorie ‚keine‘, ‚leicht‘, ‚schwer‘ und ‚erforderliche Bettruhe‘ erläutert.

Das Ausmaß der sozialen Beeinträchtigung ist in der Akupunktur-Gruppe nach der ersten Intervention am niedrigsten, ist jedoch mit einem durchschnittlichen Wert von $2,07 \pm 0,9$ bereits in der Kategorie ‚schwere soziale Beeinträchtigung‘ angesiedelt. Die Sumatriptan-Gruppe folgt mit einem Wert von $2,14 \pm 0,93$ und die Placebo-Gruppe mit dem höchsten Ausmaß der sozialen Beeinträchtigung von durchschnittlich $2,45 \pm 0,75$.

Bei einem Vergleich mittels des Mann-Whitney-*U*-Tests ergibt sich für die Akupunktur-Gruppe eine statistisch signifikante Überlegenheit über die Placebo-Gruppe bei einem *p*-Wert von 0,014 (s. a. Abbildung 28).

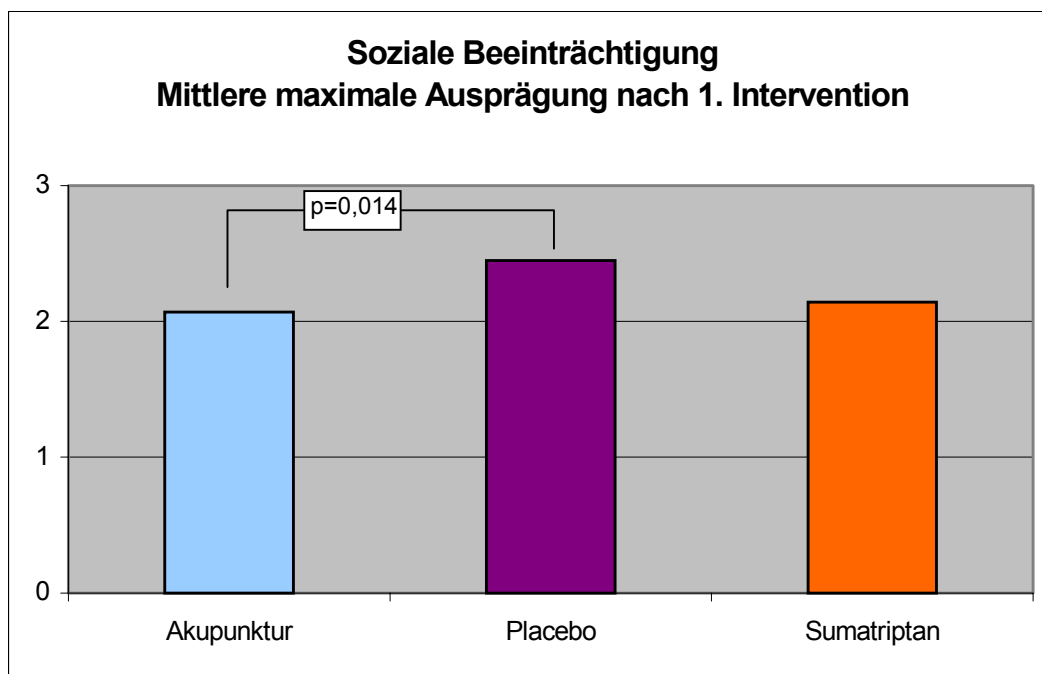


Abb. 28: Maximale Ausprägung der sozialen Beeinträchtigung nach der ersten Intervention (normal aktiv = 0, z. Teil eingeschränkt = 1, schwere Beeinträchtigung = 2, erforderliche Bettruhe = 3)

Nur wenige Studienteilnehmer, in allen drei Gruppen insgesamt 8, erfuhren im Verlauf keine Beeinträchtigung, in der Akupunktur-Gruppe waren dies drei (5%), in der Placebo-Gruppe einer (1,7%) und in der Sumatriptan-Gruppe 4 (6,9%). Leicht eingeschränkt waren in der Akupunktur-Gruppe 21,7%, in der Placebo-Gruppe 10% und in der Sumatriptan-Gruppe 15,5%. Stark eingeschränkt fühlten sich in der Akupunktur-Gruppe 35%, in der Placebo-Gruppe 30% und in der Sumatriptan-Gruppe 34,5%. Das höchste Maß an Beeinträchtigung, eine erforderliche Bettruhe, war bei 38,3% der Akupunktur-Gruppe zu verzeichnen, bei 58,3% der Placebo-Gruppe und bei 43,1% der Sumatriptan-Gruppe (s.a. Abbildung 29).

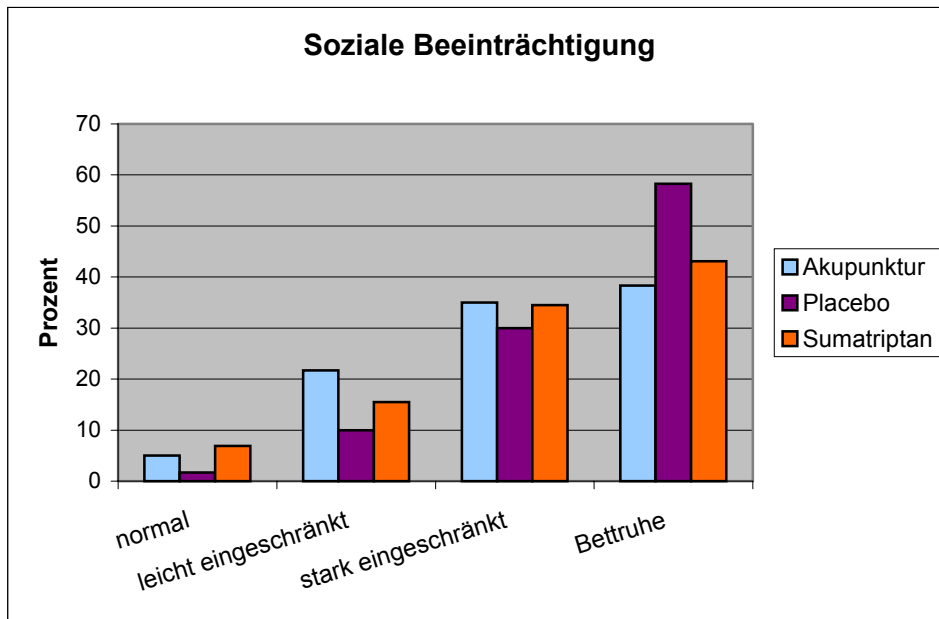


Abb. 29: Maximale Ausprägung des Ausmaßes der sozialen Beeinträchtigung

4.4.6. Therapieerfolg nach zweiter Intervention

110 Patienten erhielten nach Vollentwicklung der Migräneattacke die gemäß Studienprotokoll vorgesehene zweite Intervention. Definiert man bei Vollentwicklung einer Migräneattacke eine Schmerzreduktion um mindestens 50% als Therapieerfolg, so trifft dieses Kriterium für 9 Studienteilnehmer von 30 (30%) in der Akupunktur-Gruppe, 39 von 46 in der Placebo-Gruppe (84,4%) und für 22 von 31 in der Sumatriptan-Gruppe (71%) zu (s. a. Abbildung 30).

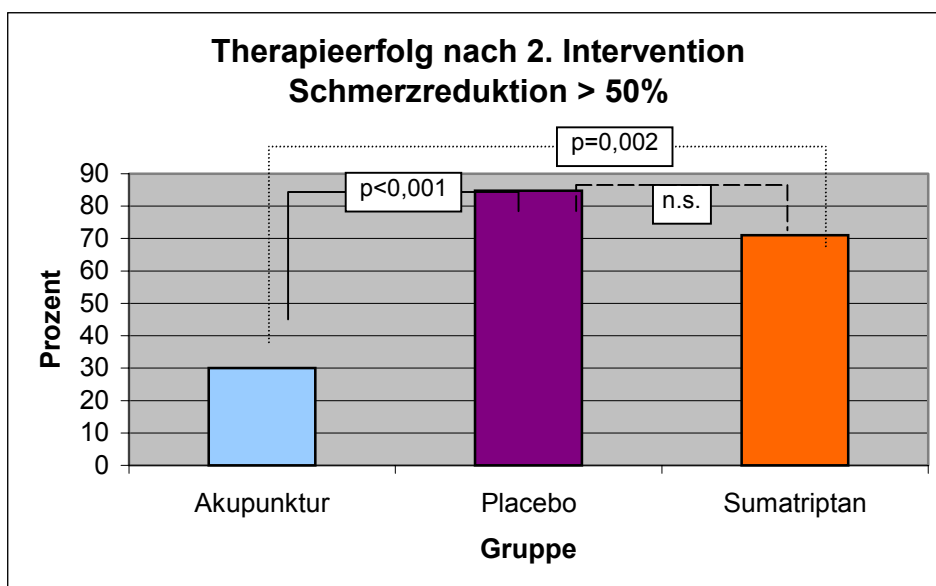


Abb. 30: Therapieerfolg nach der zweiten Intervention (Statistik: Fisher-Test, zweiseitig)

Betrachtet man das Kriterium ‚Unterschreitung der Schmerzstärke unter 20 (= schwacher Schmerz)‘ nach der zweiten Intervention zeigt sich ein sehr ähnliches Ergebnis. In der Akupunktur-Gruppe erfüllen dieses Kriterium 9 von 31 (29%), in der Placebo-Gruppe sind es 40 von 46 (87%) und in der Sumatriptan-Gruppe 23 von 32 (71,9%).

4.4.7. Wiederauftreten der Kopfschmerzen

Nach der zweiten Intervention kam es bei insgesamt 30 Studienteilnehmern zu einem Wiederauftreten der Kopfschmerzen, was bei Erreichen eines erneuten Schmerzwertes über 30 auf der Kategorienunterteilungs-Skala nach Heller oder bei Beendigung der Studie wegen unzureichender Wirksamkeit gemäß Studienprotokoll zur Gabe einer „Escape“-Medikation führte.

In der Akupunktur-Gruppe waren zwei von 31 (6,4%) Teilnehmern davon betroffen. 28 waren es in den beiden medikamentösen Prüfgruppen. Differenziert nach Placebo- und Sumatriptan-Gruppe ergab sich folgendes Bild: in der Placebo-Gruppe, deren Teilnehmer Sumatriptan zum ersten Mal erhielten, waren 22 von 46 (47,8%) und in der Sumatriptan-Gruppe, deren Teilnehmer das Sumatriptan in der zweiten Intervention zum zweiten Mal erhielten, waren sechs von 32 (18,75%) davon betroffen.

Betrachtet man nur diejenigen, bei denen nach der zweiten Intervention im Verlauf der Beobachtungszeit von 48 Stunden vor der Gabe einer „Escape“-Medikation ein Schmerzwert über 30 dokumentiert werden konnte, ergeben sich folgende Zahlen: in der Akupunktur-Gruppe waren es die bereits o.g. Zwei (6,4%); in der Placebo-Gruppe waren es 13 von 46 (28,3%) und in der Sumatriptan-Gruppe zwei von 32 (6,2%).

5. UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Bei 47 Patienten traten insgesamt 62 unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Das am häufigsten registrierte UE war ein Blutdruckanstieg über die für die Studie definierten normalen Werte (> 150/90 mmHg) hinaus. Unter Akupunktur trat ein zu hoher Blutdruck 13 mal auf, unter Placebo 8 mal und unter Sumatriptan 22 mal. Zusätzlich zu den Fällen mit erhöhtem Blutdruck traten unter Akupunktur je einmal eine Schwellung und Rötung im Einstichbereich, ein schmerzhafter Nadeleinstich und eine erniedrigte Pulsfrequenz auf. Unter Placebo verspürte ein Teilnehmer eine starke innere Unruhe, ein weiterer Schwindel. Unter Sumatriptan gaben vier Studienteilnehmer eine Angina pectoris ähnliche Symptomatik an, zwei ein Hitzegefühl nach Injektion im Oberkörper-, Kopfbereich, jeweils einer klagte über Schwindel, Druck im Kopf, Palpitationen, starkes Brennen im Kopf, starkes Nasenbrennen, ein „Gefühl als ob der Hals explodiert“, starken periaurikulären Schmerz und starken Hals- und Ohrendruck mit Ohrgeräuschen (s. a. Tabelle 5).

Die Intensitäten der unerwünschten Ereignisse wurden von den verantwortlichen Prüfarzten zu 32,8% leicht, zu 49,2% mittel sowie zu 18% als schwer eingestuft. Die meisten unerwünschten Ereignisse mit schwerer Intensität traten unter Sumatriptan auf. 22 (36%) der UE bildeten sich wieder zurück, 37 (61%) wurden als tolerabel eingestuft und 2 (3%) erforderten eine therapeutische Maßnahme. Dies war unter Akupunktur das Umsetzen einer Nadel und unter Sumatriptan eine antihypertensive Therapie mit 10mg Nifedipin (Adalat®).

Unter Akupunktur wurden die meisten UE als ohne Zusammenhang mit der Therapie eingestuft (43,75%, n = 7), 31,25% (n = 5) hatten einen denkbaren Zusammenhang, 12,5% (n = 2) einen mittleren und 12,5% (n = 2) einen hohen Zusammenhang. Unter Placebo hatte die Hälfte der UE einen denkbaren Zusammenhang (n = 10), jeweils 20% (n = 4) einen hohen oder mittleren und 10% (n = 2) keinen Zusammenhang. Unter Sumatriptan hatten die meisten UE einen hohen Zusammenhang mit der Studienmedikation (44%, n = 11), 20% (n = 5) einen mittleren, 32% (n = 8) einen denkbaren, und 4% (n = 1) keinen.

Es trat kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.

PRÜFINTERVENTION	AKU	PLA	SUM	CHI**2-TEST
ART DES UE	(14 PAT.)	(10 PAT.)	(23 PAT.)	p-Wert
Hoher Blutdruck	13	8	22	0,006
„Angina pectoris“ - Symptomatik	-	-	4	-
Hitzegefühl	-	-	2	-
Kopf (Schwindel, Druck)	-	1	2	-
Sonstige	3	1	6	-
GESAMT	16	10	36	-

Tab. 5: Übersicht über die registrierten unerwünschten Ereignisse (Aku: Akupunktur; Pla: Placebo; Sum: Sumatriptan, Chi**2-Test = Chi-Quadrat-Test)

6. DISKUSSION

6.1. Allgemeine Aspekte

Wie bereits unter 1.1.1. ausgeführt, ist die Migräne in den westlichen Industrieländern ein weitverbreitetes Krankheitsbild und deshalb auch von einer hohen sozio-ökonomischen Bedeutung. Allein ca. 130 Millionen Migränetage und ca. 14,6 Milliarden DM durch Migräne verursachte Kosten pro Jahr werden für Deutschland geschätzt (Breu, 2000). Ähnliche Zahlen stehen aus den USA zur Verfügung. Dort sind es ca. 112 Millionen Migränetage mit erforderlicher Bettruhe und durch Migräne verursachte Kosten in Höhe von ca. 13 - 17 Milliarden \$ pro Jahr (Osterhaus et al., 1992 ; Hu et al., 1999).

Neben den durch die Migräne in erster Linie für Krankenversicherungen und Volkswirtschaft resultierenden beträchtlichen Kosten steht für die Patienten vor allem die mit den Kopfschmerzen einhergehende starke Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vordergrund. So konnten Osterhaus und Kollegen (1994) sowie Terwindt und Kollegen (2000) durch ihre Untersuchungen zeigen, dass Migräniker eine niedrigere Lebensqualität aufwiesen als beispielsweise Diabetiker, Hypertoniker, Asthmatiker oder an Depressionen erkrankte Menschen. Das therapeutische Ziel für die von Migräne Betroffenen liegt deshalb nicht nur in der Schmerzlinderung oder -beseitigung, sondern auch in der therapeutischen Beeinflussung der Begleitsymptome und der Steigerung der Lebensqualität.

Gerade die derzeit potentesten und teuersten Migränemedikamente, die Triptane (Sumatriptan und mittlerweile die sog. zweite Generation der Triptane), die von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft für die Behandlung mittelschwerer und schwerer Migräneattacken empfohlen werden (Diener et al., 2000) weisen jedoch wegen ihrer Nebenwirkungen für einen nicht unerheblichen Anteil der Patienten eine ganze Reihe von bedeutenden Kontraindikationen wie z. B. die koronare Herzkrankheit, periphere vaskuläre Erkrankungen, die arterielle Hypertonie, Schlaganfall u.a. auf (Rote Liste 2000).

Viele von Migräne Betroffene sind deshalb auf der Suche nach geeigneten, wirkungsvollen und möglichst nebenwirkungsarmen Therapiemöglichkeiten. Häufig enttäuscht von einer nicht ausreichend wirksamen, weil vielleicht nicht an aktuellen Therapieleitlinien orientierten (Gendolla et al., 1999) oder mit Nebenwirkungen einhergehenden, medikamentösen Therapie, nehmen Migräniker zusätzlich oder alternativ zahlreiche Angebote aus dem Bereich der Komplementärmedizin wahr. Die Akupunktur stellt hierbei sicher eines der am

meisten nachgefragten (Gendolla et al., 1999; Eisenberg et al., 1998) und auch mittlerweile von Medizinern empfohlenen Therapieverfahren (Perkin et al., 1994) dar.

6.2. Placebokontrollierte Studien zu Sumatriptan (6mg s.c.)

<u>ERSTAUTOR</u>	<u>ZAHL DER PATIENTEN MIT ERFOLG BEI SUMATRIPTAN</u>	<u>ZAHL DER PATIENTEN MIT ERFOLG BEI PLACEBO</u>
Bousser (1993)	54 / 81 (67%)	14 / 81 (17%)
Cady (1991)	514 / 734 (70%)	81 / 370 (22%)
Facchinetti (1995)	54 / 76 (70%)	20 / 91 (22%)
Gross (1994)	42 / 48 (88%)	2 / 18 (11%)
Henry (1993)	22 / 37 (59%)	8 / 38 (21%)
Jensen (1995)	66 / 108 (61%)	6 / 108 (6%)
Mathew (1992)	22 / 30 (73%)	15 / 62 (24%)
Mushet ^a (1996)	28 / 40 (70%)	10 / 40 (25%)
Mushet ^b (1996)	30 / 39 (77%)	12 / 39 (31%)
Russell (1994)	102 / 183 (56%)	15 / 183 (8%)
SAISG (1991)	99 / 129 (77%)	17 / 65 (26%)
SSISG (1991)	304 / 422 (72%)	26 / 105 (25%)

Tab. 6: Placebokontrollierte Studien zu Sumatriptan (6mg s.c.)
(SAISG: Sumatriptan Auto-Injector Study Group; SSISG: Subcutaneous Sumatriptan International Study Group; modifiziert nach Tfelt-Hansen, 1998)

Die in Tabelle 6 (modifiziert nach Tfelt-Hansen, 1998) aufgeführten Studien zeigen jeweils eine deutliche signifikante Überlegenheit einer Behandlung mit Sumatriptan s.c. gegenüber einer mit Placebo. Die Untersuchungen sind alle placebokontrolliert und doppelblind durchgeführt worden. Als Erfolg wurde gemäß den Kriterien der International Headache Society die Rückführung eines starken oder mittelmäßigen auf einen leichten oder nicht mehr vorhandenen Schmerz („decrease in headache from severe or moderate to none or mild“) definiert, nach einer einmaligen Anwendung und einer Beobachtungszeit von einer Stunde. Beachtenswert ist auch die Tatsache, dass es für den Erfolg der Sumatriptan-Behandlung keine Rolle spielte, ob die Patienten die Therapie in einer Klinik erhielten (Cady, Mathew, Mushet, SSISG) oder sich selbst zu Hause verabreichten (Bousser, Facchinetti, Gross, Henry, Jensen, Russell, SAISG). Fasst man alle Studien zusammen, so ergibt sich eine Erfolgsrate der subcutanen Sumatriptan-Behandlung von 69% gegenüber der einer Placebo-Behandlung von 19%.

6.3. Placebokontrollierte Studien zu Akupunktur

<u>ERSTAUTOR</u>	<u>ZAHL DER PATIENTEN MIT ERFOLG BEI AKUPUNKTUR</u>	<u>ZAHL DER PATIENTEN MIT ERFOLG BEI SHAMAKUP.</u>
Baust (1978)	14 / 23 (61%)	14 / 21 (66%)
Ceccherelli (1987)	13 / 15 (87%)	5 / 15 (34%)
Dowson (1985)	11 / 25 (44%)	13 / 23 (56%)
Henry (1986)	11 / 20 (55%)	3 / 10 (30%)
Vincent (1989)	7 / 15 (47%)	6 / 15 (40%)
Weinschütz (1994)	13 / 20 (65%)	8 / 20 (40%)
Weinschütz (1996)	15 / 20 (75%)	8 / 21 (38%)

Tab. 7: Placebokontrollierte Studien zu Akupunktur (Shamakup.: Shamakupunktur; modifiziert nach Melchart et al., 1999)

In einer kürzlich veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit sind die oben aufgeführten Studien hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und ihrer Aussagen zur klinischen Wirksamkeit der Akupunktur im Vergleich zu einer Placebo- oder auch Shamakupunktur genannten Behandlung (Nadelung an nicht spezifischen, nicht definierten Akupunkturpunkten) untersucht worden (Melchart et al., 1999). Das Fazit der Autoren lautet, dass die Akupunktur zwar einen positiven Trend bei der Migränebehandlung im Vergleich zu Placebo-Akupunktur zeigt - zwei Studien erbrachten sogar ein Ergebnis zugunsten der Shamakupunktur (Baust, Dowson) - , dass sich jedoch letztendlich kein überzeugender Wirksamkeitsnachweis aus den bisherigen veröffentlichten Studien ableiten lässt. Als Gründe hierfür werden u.a. die mangelnde Größe der meisten Studien, die oftmals schlechte Darstellung, deutliche methodische Schwächen sowie eine durch die Akupunktur bedingte erhebliche Vielfalt der Studienkonzepte angeführt. Wie oben schon dargelegt gibt es bislang keine durch kontrollierte klinische Studien gewonnenen Erkenntnisse über die Wirksamkeit von Akupunktur im Sinne einer Anfallskupierung einer akuten Migräneattacke.

6.4. Studie

Nach unserer Kenntnis ist diese Studie die erste, die in einem randomisierten und kontrollierten Vergleich Akupunktur, in diesem Falle Akupunktur orientiert an der Lehre der traditionellen chinesischen Medizin, mit einem Medikament (Sumatriptan s.c.) und einem medikamentösen Placebo zur akuten Behandlung von Migräneattacken untersucht. Das Ziel der Studie lag dabei in der Beantwortung der Frage, inwieweit die Akupunktur und im Vergleich dazu die o.g. medikamentösen Therapeutika in der Lage sind, eine sich ankündigende Migräneattacke im Sinne einer Prophylaxe zu verhindern.

Bei den Studienteilnehmern, die eine Akupunktur-Behandlung erhielten, konnte in 35% der Fälle, bei denjenigen die Sumatriptan erhielten in 36% und bei denen, die ein medikamentöses Placebo erhielten, in nur 18% der Fälle eine Vollentwicklung der Migräneattacke verhindert werden. Mit diesem Ergebnis konnte gezeigt werden, dass zur Verhinderung der Vollentwicklung einer Migräneattacke eine an der Lehre der traditionellen chinesischen Medizin orientierte Akupunktur einer medikamentösen Placebo-Behandlung überlegen und einer Behandlung mit dem 5-HT_{1D}-Rezeptor-Agonist Sumatriptan zumindest unter den gegebenen Studienbedingungen annähernd gleichwertig ist.

Generell sind in dieser Studie relativ niedrige Erfolgsraten zu verzeichnen gewesen. Vergleicht man beispielsweise die Ansprechraten mit Daten aus anderen Migräne-Studien in denen Sumatriptan subcutan appliziert wurde, so liegt die Ansprechrate für Sumatriptan von 36% in dieser Studie deutlich niedriger (Schoenen et al., 1994: 82%; Winner et al., 1996: 85,3%; Göbel et al., 1999: 89,5%). An dieser Stelle muss jedoch betont werden, dass ein Vergleich mit anderen Sumatriptan-Studien nur eingeschränkt vorgenommen werden kann. Denn in den großen internationalen Studien liegt das Hauptzielkriterium Schmerzreduktion oder -freiheit gemäß den Leitlinien der „International Headache Society“ (International Headache Society Committee on Clinical Guidelines in Migraine, 1991) in der Regel bei dem Zeitpunkt eine oder zwei Stunden nach Intervention bei vollausgeprägter Attacke. Zu diesem Zeitpunkt ist auch eine maximale Wirkung des Sumatriptans zu erwarten (Mathew et al., 1992). Dies deckt sich trotz der vermeintlichen Widersprüchlichkeit gut mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Betrachtet man nämlich den Verlauf der Schmerzintensität in den drei Prüfgruppen nach der ersten Intervention, so zeigt sich, dass zu dem Dokumentationszeitpunkt ‚2 h‘ im Mittel der niedrigste Schmerzwert in der Sumatriptan-Gruppe mit 8,1 auf der Heller-Skala oder in Worten ein sehr niedriges („sehr schwach“) Schmerzniveau erreicht wurde.

Bei der vorliegenden Studie stand jedoch nicht die Reduktion eines bereits stark oder mittelmäßig ausgeprägten Schmerzes innerhalb von den oben beschriebenen zwei Stunden bzw. zum Zeitpunkt zwei Stunden nach Intervention im Vordergrund, sondern die Verhinderung der Entwicklung einer schwach ausgeprägten Schmerzsymptomatik zum Vollbild der Migräne, also einem stark ausgeprägten Schmerz. Dies dürfte vermutlich die Hauptursache für die generell niedrigen Ansprechraten auch in den anderen beiden Prüfgruppen, der Akupunktur- und der Placebo-Gruppe, sein. Denn eine erst kürzlich veröffentlichte Metaanalyse bei der Akuttherapie der Migräne, in der insgesamt über 800 mit einem subcutan appliziertem medikamentösen Placebo behandelte Patienten untersucht

wurden, zeigt beispielsweise eine Placebo-Ansprechrates von rund 32% zwei Stunden nach Intervention (De Craen et al., 2000).

Im Vergleich zu zwei kleineren Studien, in denen ebenfalls in einem frühen Stadium des Migränanfalles eine Therapie mit Sumatriptan subcutan (Bates et al., 1994) bzw. mit Zolmitriptan, einem Triptan der sog. zweiten Generation, per os (Dowson et al., 1996) untersucht wurde, waren die Ansprechrates in dieser Studie sogar höher. Erst kürzlich veröffentlichte Untersuchungen von Luciani et al. (2000) und Cady et al. (2000) an ebenfalls kleineren Studienpopulationen fanden hingegen relativ hohe Ansprechrates bei einer Therapie mit Naratriptan, wie Zolmitriptan ein Triptan der sog. zweiten Generation, bzw. mit Sumatriptan 50 mg per os. In der Studie von Luciani et al. zeigten sich die besten Ergebnisse, wenn Naratriptan erst ungefähr zwei Stunden nach den ersten Anzeichen der Migräneattacke eingenommen wurde. Dieses Resultat steht durchaus im Einklang mit den Beobachtungen von Visser und Kollegen (1996a), die versucht hatten, Prädiktoren für eine sog. Non-Response von Sumatriptan zu identifizieren. Sie kamen zu dem Schluss, dass der stärkste Prädiktor einer Non-Response eine zu frühe Gabe des Sumatriptans sei und deshalb eine zu frühe Applikation vermieden werden sollte.

Vergleichsdaten zur Akuttherapie der Migräne mit Akupunktur fehlen zwar, jedoch liegen Daten zur Akupunktur in der prophylaktischen Intervallbehandlung vor. Melchart und Kollegen (1999) kamen im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit bei der Gesamtanalyse von acht placebo-kontrollierten Akupunkturstudien auf eine Ansprechrates - allerdings bezogen auf unterschiedliche Erfolgskriterien - von ca. 62%.

Blickt man auf die Ergebnisse der zweiten Intervention, also einer Intervention bei vollentwickelter Migräne bzw. starkem Schmerz, so ergibt sich ein völlig anderes Bild, was die Erfolgsrates anbelangt. Der Bewertung liegt das Erfolgskriterium ‚Schmerzreduktion um mindestens 50%‘ zugrunde. Diejenigen Studienteilnehmer, die zunächst ein medikamentöses Placebo erhielten und bei der Zweit-Intervention nun das Sumatriptan, wiesen eine Ansprechrates von 84,4% auf. Diejenigen Patienten, die bei der Zweit-intervention ein zweites Mal Sumatriptan bekamen, wiesen immerhin noch eine Ansprechrates von 71% auf. Da sich das Kriterium ‚Schmerzreduktion um 50%‘ komplett von dem Kriterium ‚Verhinderung einer Migräneattacke‘ unterscheidet, aber die Leitlinien der „International Headache Society“ zur Durchführung kontrollierter Kopfschmerzstudien trifft, ist es nicht verwunderlich, dass sich die Ansprechrates für Sumatriptan bezogen auf eine 50%ige Schmerzreduktion nach der zweiten Intervention in hohem Maße denen in den bereits o.g. Studien (Schoenen et al., 1994; Winner et al., 1996; Göbel et al., 1999)

annähern. Hat sich die Migräne erst einmal voll entwickelt, so zeigt die Akupunktur zumindest in dieser Studie mit einer Ansprechrate von 30% im Vergleich zu Sumatriptan ein deutlich schlechteres Abschneiden.

Betrachtet man den Kopfschmerztyp etwas genauer, so zeigt sich, dass diejenigen Studienteilnehmer, die an einer „reinen Form“ der Migräne leiden, in einem höheren Maße von einer Behandlung mit Akupunktur oder mit Sumatriptan profitierten als diejenigen, bei denen die Migräne von einem anderen Kopfschmerztyp, vermutlich dem chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp, im Sinne einer „Mischform“ überlagert wird. Bei der Akupunktur-Behandlung waren es 40,5% der „reinen Migräne“ gegenüber 26,1% der „Mischform“ und bei Sumatriptan 39,5% gegenüber 26,7%, bei denen eine Vollentwicklung der Migräneattacke verhindert werden konnte. In der Placebo-Gruppe waren bei Ansprechraten von 17,6% bzw. 20% keine wesentlichen Unterschiede zu sehen. Ginge man davon aus, dass der in der Studie identifizierten „Mischform“ kein Schmerz vom Typ Spannungskopfschmerz zugrunde lag, so stünde dieses Ergebnis in einem gewissem Widerspruch zu den Daten einer Akuttherapie-Studie, in der Migräniker Attacken, die in einer nachträglichen Analyse des Schmerztyps weder Migräne noch dem Kopfschmerz vom Spannungstyp gemäss den „IHS“-Kriterien zuzuordnen waren, mit Sumatriptan subcutan behandelten und Ansprechraten von 97% bzw. 95% erzielten (Cady et al., 1997).

Was die Zeitdauer bis zur Vollentwicklung der Migräneattacke anbelangt, ist in der Sumatriptan-Gruppe ein deutlicher Vorteil gegenüber den beiden anderen Prüfgruppen zu verzeichnen. Die Sumatriptan-Behandelten waren gemäß der Studiendefinition im Mittel 25,8 Stunden attackenfrei, d.h. sie blieben in diesem Zeitraum unter dem Wert 30 auf der Heller-Skala, während die Akupunktur-Behandelten nur 21,2 Stunden und die Placebo-Behandelten mit deutlichem Abstand nur 13,4 Stunden attackenfrei blieben.

Auffällig sind die doch recht deutlichen Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse des Hauptzielkriteriums in den beiden Prüfzentren TCM Klinik und Migräneklinik Dr. Brand. In der TCM-Klinik Kötzing war in allen drei Prüfgruppen ein deutlich höherer Therapieerfolg (keine Vollentwicklung unter Akupunktur: 45,7%; Placebo: 28,6%; Sumatriptan: 50%) zu verzeichnen als in der Migräneklinik Dr. Brand (Akupunktur: 20%; Placebo: 3,8%; Sumatriptan: 16,7%). Da es gelungen ist, bei der Durchführung die reinen Prüfbedingungen in beiden Kliniken vergleichbar zu gestalten, d.h. dass in beiden Prüfzentren jeweils ein chinesischer Akupunkteur die Akupunktur durchführte, während ein deutscher Kollege neben der generellen Dokumentation des Patienten i. d. R. auch die Sumatriptan-Injektion vornahm, scheint dies nicht für die unterschiedlichen Erfolgsraten verantwortlich zu sein.

Da sich auch die eingesetzten ärztlichen Therapeuten während der Laufzeit der Studie änderten und die Ansprechraten der Patienten der Migräneklinik Dr. Brand durchgängig in allen drei Prüfgruppen in der Relation zu Kötzing gleich schlecht waren, ist eine tendentielle Beeinflussung durch die Akteure nicht zu unterstellen.

Bleiben letztendlich die patientenbedingten Faktoren als mögliche Ursache für die Unterschiede übrig. Betrachtet man die demographischen und die kopfschmerzspezifischen Kriterien, so weisen die beiden Patientenklientele auf den ersten Blick keine nennenswerten Unterschiede auf. Einzig die mittlere Anfallsdauer gibt einen kleinen Hinweis darauf, dass die Patienten in der Migräneklinik Dr. Brand scheinbar schwerere Anfälle haben oder die Migräne in höherem Maße zusätzlich von einer anderen Form des Kopfschmerzes überlagert wird. Eine etwas differenziertere Analyse des Kopfschmerztyps ergab jedoch ein nahezu identisches Verteilungsmuster für die beiden Prüfzentren. Auch hinsichtlich der Vorerfahrungen mit Akupunktur, Medikamenten und anderen Therapieverfahren unterschieden sich die Patienten nicht wesentlich. In der TCM Klinik hatten zwar mehr Studienteilnehmer bereits Erfahrung mit Triptanen gesammelt, in der Migräneklinik war dafür der Anteil derjenigen, die bereits mit alternativmedizinischen Verfahren Erfahrungen gemacht hatten, höher. Dies kann jedoch auch nicht zur Erklärung der unterschiedlichen Erfolgsraten beitragen, so dass es nach Ansicht des Autors letztlich keine schlüssige Erklärung für die Unterschiede in den beiden Prüfzentren gibt.

Das Ergebnis der Beeinflussung der vier „klassischen“ Begleitsymptome der Migräne - Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit - durch die drei Prüfinterventionen zeigt mit Ausnahme des Erbrechens einen deutlichen Trend zugunsten des Sumatriptans im Vergleich zur Placebo-Medikation und weniger deutlich im Vergleich zur Akupunktur. Mehrere internationale Untersuchungen bei subcutaner Applikation von Sumatriptan zur Therapie akuter Migräneattacken wie z. B. von Akpunonu et al. (1995) und Cady et al. (1993) bestätigen diese Beobachtung zumindest was den Vergleich mit einer Placebothherapie angeht. Vergleiche mit der Akupunkturtherapie können keine gezogen werden, da es hierzu bislang keine Daten aus anderen Untersuchungen gibt. Die Lichtempfindlichkeit zeigt sich in allen drei Prüfgruppen in dieser Studie als das Begleitsymptom mit der höchsten Ausprägung. Auch diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen anderer, beispielsweise o.g. Untersuchungen.

Das Ausmaß der sozialen Beeinträchtigung stellt sich bei den Patienten in der Akupunktur-Gruppe am günstigsten dar, im Vergleich zur Placebo-Gruppe ist sogar eine statistisch signifikante Überlegenheit feststellbar. In allen drei Prüfgruppen war jedoch das mittlere

Ausmaß der sozialen Beeinträchtigung in der Kategorie ‚schwer‘ angesiedelt. Erwähnenswert ist dabei, dass der Anteil derjenigen, bei denen Bettruhe erforderlich war, in der Akupunktur-Gruppe am geringsten war.

Wie auch in dieser Studie speziell anhand der Zweit-Intervention dargestellt werden konnte, weist Sumatriptan bei bereits entwickeltem Schmerz vor allem in den ersten zwei Stunden nach Applikation eine sehr hohe Ansprechrate auf. Sumatriptan war diesbezüglich der Akupunktur zumindest in dieser Untersuchung deutlich überlegen. Ebenso konnte aber auch gezeigt werden, dass die Wirkung des Sumatriptans im weiteren Verlauf innerhalb von 8 – 24 Stunden nach Applikation bei einer nicht geringen Anzahl von Patienten stark nachließ (nach erstmaliger Gabe des Sumatriptans bei annähernd 48%, nach zweiter Anwendung immerhin noch bei fast 19% der Patienten) und infolge eines Wiederauftretens oder eines Stärkerwerdens der Kopfschmerzen eine zweite Gabe des Sumatriptans oder eine „Escape-Medikation“ erforderlich wurde. Diese doch recht hoch erscheinende Anzahl an erforderlicher Zweit-Medikation wurde jedoch auch bereits in mehreren Studien mit großen Patientenkollektiven beobachtet, beispielsweise berichten Dahlöf (1992) und Rapoport und Mitarbeiter (1995) über Wiederauftreten der Kopfschmerzen bei 53% bzw. 39% der untersuchten Patienten nach subcutaner Sumatriptan-Applikation.

Die Erfolgsrate der Akupunktur war zwar beim voll entwickelten Schmerzbild der Migräne deutlich niedriger als die von Sumatriptan, jedoch scheint bei den erfolgreich Behandelten nach den Ergebnissen dieser Studie die Wirkung der Akupunktur nachhaltiger zu sein.

Die Anzahl unerwünschter Ereignisse (UE) nach der Anwendung von subcutan appliziertem Sumatriptan unterliegt in bislang veröffentlichten Studien einer großen Schwankungsbreite. So reichen die relativen Anteile von Patienten mit unerwünschten Ereignissen von 27% (Henry et al., 1993) über 55% (Gross et al., 1994) bis sogar 85% (Cady et al., 1991), von denen die meisten UE jedoch leicht ausgeprägt und von kurzer Dauer waren. In der vorliegenden Studie wurden bei 23 von 58 Patienten, die mit Sumatriptan behandelt worden waren, unerwünschte Ereignisse registriert, was einer Quote von annähernd 40% entspricht. Deutlich niedriger liegen die prozentualen Anteile für die Akupunktur-Gruppe mit 23% und für die mit Placebo Behandelten mit 16%. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums machten in allen drei Gruppen erhöhte systolische und / oder diastolische Blutdruckwerte zahlenmäßig den größten Anteil an unerwünschten Ereignissen aus. Diese waren jedoch alle bis auf einen mit Sumatriptan behandelten Patienten nicht interventionsbedürftig und entwickelten sich im Verlauf der Beobachtung spontan wieder zurück. Oben genanntem Patienten aus der Sumatriptan-Gruppe wurde symptomatisch das Antihypertonikum Nifedipin in einer Dosis von 10 mg verabreicht. Hinweise auf eine vorübergehende Blutdruckerhöhung nach

subcutaner Applikation von Sumatriptan finden sich auch in den Arbeiten von MacIntyre et al. (1993) und Paterna et al. (1995). In beiden Untersuchungen kam es jeweils zu einem signifikanten Anstieg des systolischen und des diastolischen Blutdrucks.

Bei vier Patienten, die mit Sumatriptan behandelt worden waren, traten darüber hinaus Angina pectoris ähnliche Symptome wie Druck- oder Engegefühl im Brustbereich auf. Dies ist bei einer Anwendung von Sumatriptan zwar nicht ungewöhnlich, beispielsweise klagten in einer schwedischen Studie 62 von insgesamt 295 Patienten (21%), die mit Sumatriptan s.c. behandelt worden waren über eine ähnliche Symptomatik (Dahlöf et al., 1994). Doch stellt dies für einen Migränepatienten eine zumindest vorübergehende erhebliche Belastung dar, die in einer Untersuchung von Visser und Mitarbeitern (1996b) immerhin 10% der Studienpopulation veranlasste, Sumatriptan nicht mehr einzunehmen. Gerade weil auch der Mechanismus für diese Angina pectoris ähnliche Schmerzsymptomatik bislang nicht hinreichend geklärt ist, bleibt nicht zuletzt deshalb eine Erkrankung im kardiovaskulären Bereich eine der wesentlichen Kontraindikationen für die Gabe von Sumatriptan (O'Quinn et al., 1999; Rote Liste 2000).

In der Akupunktur-Gruppe kam es ebenfalls zu einem interventionspflichtigen unerwünschten Ereignis. Eine Nadel verursachte bei einem Patienten nicht tolerierbare Schmerzen, so dass sie umgesetzt werden musste. Aufgrund der vorliegenden Daten ist die Akupunktur jedoch verglichen mit einer subcutan applizierten Sumatriptan-Therapie als sichere und risikoarme Behandlungsmethode anzusehen. Diese Studie kann somit auch als Beweis dafür dienen, dass mit der Akupunktur, sofern sie von gut ausgebildeten Akupunkteuren durchgeführt wird, keine wesentlichen Risiken verbunden sind (Ernst 1995, Vincent 2001). Die Intensität und die Häufigkeit der in dieser Studie beobachteten Nebenwirkungen der Akupunktur passen darüber hinaus sehr gut zu den in jüngster Zeit erschienen Untersuchungsergebnissen zu möglichen Nebenwirkungen der Akupunktur von Yamashita et al. (1999, 2000), White et al. (2001) sowie MacPherson et al. (2001). Bei den beiden letztgenannten, prospektiv und systematisch angelegten Untersuchungen zu Nebenwirkungen der Akupunktur, war es beispielsweise bei insgesamt mehreren zehntausend Akupunkturbehandlungen zu keinem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis gekommen.

Ein wesentliches Ziel des Förderprogramms ‚Unkonventionelle medizinische Richtungen‘ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, innerhalb dessen diese klinische Studie durchgeführt wurde, war der Vergleich „unkonventioneller“ mit „konventionellen“ medizinischen Methoden. Dies, und die Komplexität der Studie waren die Gründe dafür, dass in diesem Vorhaben kein - wie ursprünglich einmal geplant - Therapiearm mit einer

Placebo-Akupunktur mitgeführt wurde. Mit dieser Studie läßt sich folglich keine Aussage zur spezifischen Effektivität der TCM-Akupunktur machen. Der fehlende Placebo-Akupunktur-Arm und damit die fehlende Verblindung der TCM-Akupunktur könnte eine gewisse soziale Erwünschtheit bei den Patienten, die eine Akupunktur im Rahmen der Studie erhielten, zur Folge gehabt haben. Diese Vermutung und eine mögliche Kritik an der Studie, das Ergebnis der Akupunktur sei deshalb mit einem Bias, also einer eventuell systematischen Verzerrung belegt, ist aus diesem Grund nicht völlig von der Hand zu weisen. Bei Betrachtung der Studienergebnisse speziell der Ergebnisse der Zweit-Intervention, erscheint jedoch ein möglicher Vorteil der Akupunktur nicht sehr wahrscheinlich zu sein.

Bei der Behandlung bzw. Verhinderung sich entwickelnder akuter Migräneanfälle wird die Akupunktur vermutlich auch in Zukunft aus rein praktischen Erwägungen - i. d. R. wird immer ein Therapeut notwendig sein - keine große Rolle spielen. Das Ergebnis dieser Studie gibt jedoch Anlass zu berechtigter Hoffnung, dass mit der Akupressur möglicherweise ein therapeutisches Instrumentarium zur Verfügung steht, mit dessen Hilfe von Migräne Betroffene ohne fremde Unterstützung in der Lage sein könnten, nebenwirkungsfrei eine Migräneattacke zu verhindern oder zumindest deren Ausprägung, d.h. die Intensität wie auch die Begleiterscheinungen, günstig zu beeinflussen. Wie bei der Planung dieses Studienvorhabens bereits angedacht, sollte deshalb in einer Nachfolgeuntersuchung die Effektivität der Akupressur in der Behandlung akuter Migräneanfälle überprüft werden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

7.1. Deutsch

Während eine Reihe von Untersuchungen zur Effektivität der Akupunktur bei einer prophylaktischen Behandlung der Migräne vorliegen, gibt es bislang keine zur Akuttherapie. In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie wurde deshalb die Frage überprüft, ob traditionelle chinesische Akupunktur als therapeutisches Verfahren zur Anfallskupierung, d.h. Verhinderung oder Abkürzung von akuten Migräneanfällen (mit oder ohne Aura) gegenüber einer konventionellen medikamentösen Behandlung mit einem hochselektiven 5-HT_{1D}-Rezeptor-Agonisten (Sumatriptan) gleichwertig oder zumindest einem medikamentösen Placebo überlegen ist. In zwei Prüfzentren wurden von Dezember 1996 bis März 1999 insgesamt 179 Patienten, die in der Lage waren, anhand individueller zuverlässiger Prodromalsymptome einen beginnenden Migräneanfall zu erkennen, entweder mit Akupunktur, mit Sumatriptan (6mg s.c.) oder mit einem medikamentösen Placebo (6mg s.c.) behandelt. Hauptzielkriterium war die Anzahl von Patienten, bei denen es in einem Beobachtungszeitraum von maximal 48 Stunden zu einer Vollentwicklung einer Migräneattacke kam.

In der Akupunktur-Gruppe kam es bei 39 von 60 (65%) der Patienten zu einer Vollentwicklung der Migräneattacke, in der Sumatriptan-Gruppe bei 37 von 58 (64%) und in der Placebo-Gruppe kam es bei 50 von 61 (82%) der Patienten zu einer Vollentwicklung. Die Akupunktur war aufgrund dieses Ergebnisses der Placebo-Therapie statistisch signifikant überlegen und der Sumatriptan-Therapie unter den Studienbedingungen zumindest annähernd gleichwertig. Das relative Risiko, eine Vollentwicklung einer Migräneattacke zu erleiden, betrug für Akupunktur verglichen mit Placebo 79% (95% KI: 0,64-0,99), für Sumatriptan verglichen mit Placebo 78% (95% KI: 0,62-0,98). War aufgrund fehlenden Therapieerfolgs eine Zweit-Intervention notwendig, zeigte sich eine signifikante Überlegenheit des Sumatriptans gegenüber der Akupunktur. 17 von 31 Patienten, die Sumatriptan zum zweiten Mal, und 37 von 46 Patienten, die Sumatriptan zum ersten Mal erhielten, profitierten von der Therapie mit Sumatriptan im Vergleich zu 4 von 31 mit Akupunktur. Bei 47 Patienten (14 in der Akupunktur-, 23 in der Sumatriptan- und 10 in der Placebo-Gruppe) traten insgesamt 62 unerwünschte Ereignisse auf.

Die TCM-Akupunktur und eine Therapie mit Sumatriptan s.c. erwiesen sich bei der Verhinderung der Vollentwicklung einer Migräneattacke einer medikamentösen Placebo-Therapie als signifikant überlegen. Weiter zeigte sich die Akupunktur als sichere und risikoarme Methode bei der Behandlung von Migränikern.

7.2. Englisch

While there are a number of randomized trials investigating the effectiveness of acupuncture for the prophylactic treatment of migraine, its effects on acute migraine attacks have rarely been studied. We investigated whether acupuncture is superior to placebo and equivalent to sumatriptan for the early treatment of an acute migraine attack.

In a two-center study 179 migraineurs experiencing the first symptoms of a developing migraine attack were allocated randomly to acupuncture, sumatriptan (6 mg subcutaneously) or placebo (6 mg subcutaneously) injection. The main outcome measure was the number of patients in whom a full migraine attack (defined as severe migraine headache) within 48 hours was developed. In patients who developed a migraine attack in spite of early treatment, acupuncture and sumatriptan were applied a second time, while patients initially randomized to placebo received sumatriptan.

A full migraine attack developed in 39 of 60 (65%) patients receiving acupuncture, 37 of 58 (64%) patients receiving sumatriptan and 50 of 61 (82%) patients receiving placebo. Relative risk of having a full attack was 0.79 [95% CI, 0.64-0.99] for acupuncture vs. placebo, and 0.78 [95% CI, 0.62-0.98] for sumatriptan vs. placebo. Response to the second intervention in patients who developed a full attack was better with sumatriptan (17/31 patients who received sumatriptan twice and 37/46 patients who had had placebo first) than with acupuncture (4/31). The number of patients reporting side effects was 14 in the acupuncture group, 23 in the sumatriptan group and 10 in the placebo group; in total 62 adverse events were registered.

In this trial acupuncture and sumatriptan were significantly more effective than placebo in the early treatment of an acute migraine attack. When an attack could not be prevented, sumatriptan was more effective than acupuncture at relieving headache pain. Acupuncture appeared in this trial as a safe method without serious adverse events.

8. LITERATURVERZEICHNIS

Akpunonu, B.E., Mutgi, A.B., Federman, D.J., Volinsky, F.G., Brickman, K., Davis, R.L., Gibert, C., Asgharnejad, M.

Subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine in patients admitted to the emergency department: a multicenter study.

Ann Emerg Med 25 (1995) 464-469

Bates, D., Ashford, E., Dawson, R., Ensink, F.B.M., Gilhus, N.E., Olesen, J., Pilgrim, A.J., Shevlin, P., for the Sumatriptan Aura Study Group.

Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura.

Neurology 44 (1994) 1587-1592

Baust, W., Stürtzbecher, H.

Akupunkturbehandlung der Migräne im Doppelblindversuch.

Med Welt 29 (1978) 669-673

Becker, R.O., Reichmanis, M.

Electrophysiological correlates of acupuncture points and meridians.

Psychoenergetic Systems 1 (1976) 195-212

Berman, B.M., Singh, B.K., Lao, L., Singh, B.B., Ferentz, K.S., Hartnoll, S.M.

Physicians' attitudes toward complementary or alternative medicine: a regional survey.

J Am Board Fam Pract 8 (1995) 361-366

Bousser, M.G., d'Allens, H., Richard, A., and the Early-Morning Migraine Sumatriptan Study Group.

Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early-morning migraine: a placebo-controlled study.

J Intern Med 234 (1993) 211-216

Breu, M.

persönliche Mitteilung, Institut für Gesundheitsökonomik München.

Daten unveröffentlicht, 2000

Buzzi, M.G., Moskowitz, M.A.

Evidence for 5-HT_{1B/1D} receptors mediating the antimigraine effect of sumatriptan and dihydroergotamine.

Cephalalgia 11 (1991) 165-168

Cady, R.K., Wendt, J.K., Kirchner, J.R., Sargent, J.D., Rothrock, J.F., Skaggs, H.

Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan.

JAMA 265 (1991) 2831-2835

Cady, R.K., Dexter, J., Sargent, J.D., Markley, H., Osterhaus, J.T., Webster, C.J.

Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine.

Neurology 43 (1993) 1363-1368

Cady, R.K., Gutterman, D., Saiers, J.A., Beach, M.E.

Responsiveness of non-IHS migraine and tension-type headache to sumatriptan.

Cephalalgia 17 (1997) 588-590

Cady, R.K., Lipton, R.B., Hall, C., Stewart, W.F., O'Quinn, S., Gutterman, D.

Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers: results of the Spectrum Study.

Headache 40 (2000) 792-797

Ceccherelli, F., Ambrosio, F., Avila, M., Duse, G., Munari, A., Giron, G.P.
Acupuncture vs. Placebo in the common migraine: a double blind study (abstract).
Cephalalgia 7Suppl. (1987) 499-500

Dahlöf, C.
Headache recurrence after subcutaneous sumatriptan.
Lancet 339 (1992) 323-331

Dahlöf, C., Ekblom, K., Persson, L.
Clinical experiences from Sweden on the use of subcutaneously administered sumatriptan in migraine and cluster headache.
Arch Neurol 51 (1994) 1256-1261

De Craen, A.J., Tijssen, J.G., de Gans, J., Kleijnen, J.
Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos.
J Neurol 247 (2000) 183-188

Diehl, D.L., Kaplan, G., Coulter I., Glik, D., Hurwitz, E.L.
Use of acupuncture by American physicians.
J Altern Comp Med 3 (1997) 119-126

Diener, H.
Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik und Differentialdiagnostik der Migräne. In „Migräne – Aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens“, Ensink, F.B.M., Soyka, D. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1994

Diener, H.C., Brune, K., Gerber, W.D., Pfaffenrath, V., Straube, A.
Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe - Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG).
Schmerz 14 (2000) 269-283

Dowson, A.
Can oral 311C90, a novel 5-HT_{1D} agonist, prevent migraine headache when taken during an aura?
Eur Neurol 36Suppl. 2 (1996) 28-31

Dowson, D.I., Lewith, G.T., Machin, D.
The effects of acupuncture versus placebo in the treatment of headache.
Pain 21 (1985) 35-42

Eisenberg, D.M., Davis, R.B., Ettner, S.L., Appel, S., Wilkey, S., van Rompay, M., Kessler, R.C. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey.
JAMA 280 (1998) 1569-1575

Ensink, F.B.M., Bautz, M., Brüggjenjürgen, B., Hanekop, G.G.
Migräneprävalenz in Deutschland.
Schmerz 8 (1994) 155-161

Ernst, E.
The risks of acupuncture.
Int J Risk Safety Med 6 (1995) 179-186

- Facchinetti, F., Nappi, G.
Primary headaches: reduced circulating beta-lipotropin and beta-endorphin levels with impaired reactivity to acupuncture.
Cephalalgia 1 (1981) 195-201
- Facchinetti, F., Bonellie, G., Kangasneimi, P., Pascual, J., Shuaib, A., for the Sumatriptan Menstrual Migraine Study Group.
The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine.
Obstet Gynecol 86 (1995) 911-916
- Fisher, P., Ward, A.
Complementary medicine in Europe.
BMJ 309 (1994) 107-111
- Gendolla, A., Pageler, L., Diener, H.C.
Migräne - Kosten und Erfolg nicht-medikamentöser Therapieverfahren. Häufigkeit diagnostischer Maßnahmen.
Schmerz 13 (1999) 196-200
- Goadsby, P.J., Edvinsson, L., Ekman, R.
Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache.
Ann Neurol 28 (1990) 183-187
- Goadsby, P.J., Edvinsson L.
The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats.
Ann Neurol 33 (1993) 48-56
- Göbel, H.
„Schmerzmessung. Theorie-Methodik-Anwendung bei Kopfschmerz“.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1992
- Göbel, H., Petersen-Braun, M., Soyka, D.
Die Prävalenz von Kopfschmerzen in Deutschland.
Schmerz 7 (1993) 287-297
- Göbel, H., Krapat, S., Dworschak, M., Heuss, D., Ensink, F.B., Soyka, D.
Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity during migraine attack and migraine interval before and after treatment with sumatriptan.
Cephalalgia 14 (1994)143-148
- Göbel, H.
„Die Kopfschmerzen. Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis“.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1996
- Göbel, H., Heinze, A., Stolze, H., Heinze-Kuhn, K., Lindner, V.
Open-labeled long-term study of the efficacy, safety, and tolerability of subcutaneous sumatriptan in acute migraine treatment.
Cephalalgia 19 (1999) 676-683
- Gross, M.L.P., Kay, J., Turner, A.M., Hallett, K., Cleal, A.L., Hassani, H., on behalf of the United Kingdom study group.
Sumatriptan in acute migraine using a novel cartridge system self-injector.
Headache 34 (1994) 559-563

Han, C.S., Chou, P.H., Lu, C.C., Lu, L.H.
The role of central 5-HT in acupuncture analgesia.
Sci Sin 22 (1979) 91-104

Headache Classification Committee of the International Headache Society.
Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain.
Cephalalgia 8 (1988) 1-96

Heine, H.
Akupunkturtherapie: Perforationen der oberflächlichen Körperfazien durch kutane Gefäß-Nerven-Bündel.
Therapeutikon 4 (1988) 238-244

Heller, O.
Theorie und Praxis des Verfahrens der Kategorienunterteilung (KU). In: „Forschungsbericht 1981“, Heller, O. (Hrsg.), Würzburger Psychologisches Institut, 1982

Hempfen, C.H.
„Die Medizin der Chinesen. Erfahrungen mit fernöstlicher Heilkunst“.
C. Bertelsmann Verlag, München, 1989, 2. Auflage

Henry, P., Baille, H., Dartigues, F., Jogeix, M.
Traitement de la maladie par acupuncture: étude contrôlée.
Premières Rencontres Médecines Alternatives, Bordeaux. 12 and 13 April (1986) 209-216

Henry, P., d'Allens, H., and the French migraine network Bordeaux - Lyon - Grenoble.
Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine in patients using dihydroergotamine as prophylaxis.
Headache 33 (1993) 432-435

Hesse, J., Mogelvang, B., Simonsen, H.
Acupuncture versus metoprolol in migraine prophylaxis: a randomized trial of trigger point inactivation.
J Int Med 235 (1994) 451-456

Heydenreich, A., Thiessen, M.
Effektivitätsvergleich zwischen medikamentöser Therapie, invasiver und nichtinvasiver Akupunktur bei der Migräne.
Z Ärztl Fortbild 83 (1989) 877-879

Honkasalo, M.L., Kaprio, J., Winter, T., Heikkilä, K., Sillanpää, M., Koskenvuo, M.
Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs.
Headache 35 (1995) 70 – 78

Humphrey, P.P., Feniuk, W., Perren, M.J., Connor, H.E., Oxford, A.W.
The pharmacology of the novel 5HT₁-like receptor agonist, GR43175.
Cephalalgia 9Suppl 9 (1989) 23-33

Hu, X.H., Markson, L.E., Lipton, R.B., Stewart, W.F., Berger, M.L.
Burden of migraine in the United States: disability and economic costs.
Arch Intern Med 159 (1999) 813-818

International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine.
Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. First edition.
Cephalalgia 11 (1991) 1-12

- Jensen, K., Tfelt-Hansen, P., Hansen, E.W., Krøis, E.H., Pedersen, O.S.
Introduction of a novel self-injector for sumatriptan using an auto-injector device. A controlled clinical trial in general practice.
Cephalalgia 15 (1995) 423-429
- Kellner, G.
Bau und Funktion der Haut.
Dtsch Zschr Akup 15 (1966) 1
- Lauritzen, M.
Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory.
Brain 117 (1994) 199-210
- Lehmann, V., Banzhaf, E., Kunze, E., Stübe, G., Theil, G., Schilling, C., Möbius, M., Wenzel, K.P., Hahn, D.
Randomized clinically controlled of the efficacy of acupuncture in comparison with electroacupuncture as well as drug therapy with propranolol in patients with recurrent migraine.
Dtsch Z Akupunktur 34 (1991) 27-30
- Luciani, R., Carter, D., Mannix, L., Hemphill, M., Diamond, M., Cady, R.
Prevention of migraine during prodrome with naratriptan.
Cephalalgia 20 (2000) 122-126
- MacIntyre, P.D., Bhargava, B., Hogg, K.J., Gemmill, J.D., Hillis, W.S.
Effect of subcutaneous sumatriptan, a selective 5HT₁ agonist, on the systematic, pulmonary, and coronary circulation.
Circulation 87 (1993) 401-405
- Maciocia, G.
"The foundations of Chinese Medicine, a comprehensive text for acupuncturists and herbalists".
Churchill Livingstone, Edinburgh, 1989
- MacPherson, H., Thomas, K., Walters, S., Fitter, M.
The York acupuncture safety study: prospective survey of 34.000 treatments by traditional acupuncturists.
BMJ 323 (2001) 486-487
- Marcus, R.
On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance.
Biometrika 63 (1976) 655-660
- Mathew, N.T., Dexter, J., Couch, J., Flamenbaum, W., Goldstein, J., Rapoport, A., Sheftell, F., Saper, J., Silberstein, S., Solomon, S., Welch, K., on behalf of the US Sumatriptan Research Group.
Dose ranging efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine.
Arch Neurol 49 (1992) 1271-1276
- Melchart, D., Linde, K., Fischer, P., White, A., Allais, G., Vickers, A., Berman, B. Acupuncture for recurrent headaches: a systematic review of randomized controlled trials.
Cephalalgia 19 (1999) 779-786

- Melzack, R., Stillwell, D.M., Fox, E.J.
Trigger points and acupuncture points for pain: correlations and implications.
Pain 3 (1977) 3-23
- Moskowitz, M.A.
Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine.
Trends Pharmacol Sci 13 (1992) 307-312
- Mushet, G.R., Cady, R.K., Baker, C.C., Clements, B., Gutterman, D.L., Davis, R.
Efficacy and tolerability of subcutaneous sumatriptan administered using the IMITREX®
STATdose system.
Clin Ther 18 (1996) 687-699
- NIH. NIH Consensus Conference: acupuncture.
JAMA 280 (1998) 1518-1524
- O'Quinn, S., Davis, R.L., Gutterman, D.L., Pait, G.D., Fox, A.W.
Prospective large-scale study of the tolerability of subcutaneous sumatriptan injection for
acute treatment of migraine.
Cephalalgia 19 (1999) 223-231
- Osterhaus, J.T., Gutterman, D.L., Plachetka, J.R.
Health care resource and lost labor costs of migraine headache in the US.
Pharmacoeconomics 2 (1992) 67-76
- Osterhaus, J.T., Townsend, R.J., Gandek, B., Ware, J.E.
Measuring the functional status and well being of patients with migraine headache.
Headache 34 (1994) 337-343
- Paterna, S., Parrinello, G., Pinto, A., Arrostuto, A., Cottone, C., Di Silvestre, G., Maniscalchi,
T., Licata, G.
Effect of sumatriptan on facial temperature variations, blood pressure and electrocardiogram
in healthy subjects and patients with migraine without aura.
Clin Ter 146 (1995) 469-476
- Perkin, M.R., Pearcy, R.M., Fraser, J.S.
A comparison of the attitudes shown by general practitioners, hospital doctors and medical
students towards alternative medicine.
J R Soc Med 87 (1994) 523-525
- Pomeranz, B., Chiu, D.
Naloxone blocks acupuncture analgesia and causes hyperalgesia: endorphin is implicated.
Life Sci 19 (1976) 1757-1762
- Rapoport, A.M., Visser, W.H., Cutler, N.R., Alderton, C.J., Paulsgrove, L.A., Davis, R.L.,
Ferrari, M.D.
Oral sumatriptan in preventing headache recurrence after treatment of migraine attacks with
subcutaneous sumatriptan.
Neurology 45 (1995) 1505-1509
- Rasmussen, B.K.
Epidemiology of headache.
Cephalalgia 15 (1995) 45-68

Rote Liste 2000.

„Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen)“.

Hrsg.: Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt. Editio Cantor Verlag GmbH, Aulendorf, 2000

Roth, L.U., Maret-Maric, A., Adler, R.H., Neuenschwander, B.E.

Acupuncture points have subjective (needling sensation) and objective (serum cortisol increase) specificity.

Acupunct Med 5 (1997) 2-5

Russell, M.B., Holm-Thomsen, O.E., Nielsen, M.R., Cleal, A., Pilgrim, A.J., Olesen, J.

A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of subcutaneous sumatriptan in general practice.

Cephalalgia 14 (1994) 291-296

Russell, M.B., Rasmussen, B.K., Thornvaldesen, P., Olesen, J.

Prevalence and sex ratio of the subtypes of migraine.

Int J Epidemiol 24 (1995) 612- 618

Russell, M.B., Olesen, J.

A nosographic analysis of the migraine aura in a general population.

Brain 119 (1996) 355-361

Schoenen, J., Bulcke, J., Caekebeke, J., Dehaene, I., De Kayser, J., Hildebrand, G., Joffroy, A., Laloux, P., Louis, P., Monseu, G., Pierre, P., Vanderlinden, C., Sautois, D., Vandenberghe, A.

Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device: comparison with customary treatment in an open, longitudinal study.

Cephalalgia 14 (1994) 55-63

Shepherd, S.L., Williamson, D.J., Beer, M.S., Hill, R.G., Hargreaves, R.J.

Differential effects of 5-HT_{1B/1D} receptor agonists on neurogenic dural plasma extravasation and vasodilation in anaesthetized rats.

Neuropharmacology 36 (1997) 525-533

Stux, G., Stiller, N., Pomeranz, B.

„Akupunktur – Lehrbuch und Atlas“.

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1999, 5. Auflage

Subcutaneous Sumatriptan International Study Group.

Treatment of migraine attacks with sumatriptan.

N Engl J Med 325 (1991) 316-321

Sumatriptan Auto-Injector Study Group.

Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device.

Eur Neurol 31 (1991) 323-331

Terwindt, G.M., Ophoff, R.A., Haan, J., Sandkuijl, L.A., Frants, R.R., Ferrari, M.D. for the Dutch Migraine Genetics Research Group.

Migraine, ataxia, and epilepsy: a challenging spectrum of genetic determined calcium channelopathies.

Eur J Hum Genet 6 (1998) 297-307

Terwindt, G.M., Ferrari, M.D., Tijhuis, M., Groenen, S.M.A., Picavet, H.S.J., Launer, L.J.

The impact of migraine on quality of life in the general population. The GEM study.

Neurology 55 (2000) 624-629

- Tfelt-Hansen, P.
Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat.
Cephalalgia 18 (1998) 532-538
- Trampisch, H.J., Windeler, J. (Hrsg.)
„Medizinische Statistik“.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 2., überarb. u. aktualisierte Auflage
- Ulrich, V., Gervil, M., Kyvik, K.O., Olesen, J., Russell, M.B.
Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based danish twin study.
Ann Neurol 45 (1999) 242-246
- Vincent, C.A.
A controlled trial of treatment of migraine by acupuncture.
Clin J Pain 5 (1989) 305-312
- Vincent, C.A.
The safety of acupuncture. Acupuncture is safe in the hands of competent practitioners.
BMJ 323 (2001) 467-468
- Visser, W.H., de Vriend, R.H., Jaspers, N.H., Ferrari, M.D.
Sumatriptan-nonresponders: a survey in 366 migraine patients.
Headache 36 (1996a) 471-475
- Visser, W.H., Jaspers, N.M.W.H., de Vriend, R.H.M., Ferrari, M.D.
Chest symptoms after sumatriptan: a two-year clinical practice review in 735 consecutive migraine patients.
Cephalalgia 16 (1996b) 554-559
- Wellek, S.
„Statistische Methoden zum Nachweis von Äquivalenz“.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1994
- Weinschütz, T., Niederberger, U., Johnsen, S., Schreiber, J., Kropp, P.
Zur neuroregulativen Wirkung der Akupunktur bei Kopfschmerzpatienten.
Dtsch Zschr Akup 37 (1994) 106-117
- Weinschütz, T.
Akupunktur bei Kopfschmerzen. Methodische Grundlagen und Ergebnisse klinischer Untersuchungen.
Schmerz 10 (1996) 149-155
- White, A.R., Resch, K-L., Ernst, E.
Complementary medicine: use and attitudes among GP's.
Fam Pract 14 (1997) 302-306
- White, A., Hayhoe, S., Hart, A., Ernst, E.
Adverse events following acupuncture: prospective survey of 32.000 consultations with doctors and physiotherapists.
BMJ 323 (2001) 485-486
- Winner, P., Ricalde, O., Le Force, B., Saper, J., Margul, B.
A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine.
Arch Neurol 53 (1996) 180-184

Witte, P.U., Schenk, J., Schwarz, J.A., Kori-Lindner, C. (Hrsg.).
„Ordnungsgemäße klinische Prüfung (Good Clinical Practice)“.
E. Habrich Verlag, Berlin, 1995, vierte, aktualisierte und erweiterte Auflage.

Yamashita, H., Tsukayama, H., Tanno, Y., Nishijo, K.
Adverse events in acupuncture and moxibustion treatment: a six year survey at a national clinic in Japan.
J Altern Complement Med 5 (1999) 229-236

Yamashita, H., Tsukayama, H., Hori, N., Kimura, T., Tanno, Y.
Incidence of adverse reactions associated with acupuncture.
J Altern Complement Med 4 (2000) 345-350

9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

9.1. Tabellen

Tabelle 1: Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Studie

Tabelle 2: Variablen für die Testung auf Homogenität zwischen den Therapiegruppen

Tabelle 3: Wichtige demographische und kopfschmerzspezifische Charakteristika

Tabelle 4: Vergleich der beiden Prüfzentren hinsichtlich demographischer und kopfschmerzspezifischer Charakteristika

Tabelle 5: Übersicht über die registrierten unerwünschten Ereignisse

Tabelle 6: Placebokontrollierte Studien zu Sumatriptan (6mg s.c.)

Tabelle 7: Placebokontrollierte Studien zu Akupunktur

9.2. Abbildungen

Abbildung 1: Studiendesign

Abbildung 2: Schematische Darstellung des Studienablaufs bei einem Patienten

Abbildung 3: Hypothesen und statistisches Auswertungsmodell

Abbildung 4: Übersicht über die Zahl der pro Monat und Prüfzentrum in die Studie aufgenommenen Patienten

Abbildung 5: Entwicklung der Teilnehmerzahlen im Studienverlauf

Abbildung 6: Häufigkeiten der verschiedenen Schmerztypen

Abbildung 7: Häufigkeiten der klassischen Begleitsymptome

Abbildung 8: Zeiträume der Akupunktur-Erfahrungen

Abbildung 9: Erfolgseinschätzung bisheriger Akupunkturbehandlung

Abbildung 10: Bisherige medikamentöse und sonstige Therapieverfahren

Abbildung 11: Erfolgseinschätzung bisheriger medikamentöser und sonstiger Therapieverfahren

Abbildung 12: Erfolgseinschätzung bisheriger medikamentöser und sonstiger Therapieverfahren differenziert nach den drei Prüfgruppen in der Kategorie ‚gut‘

Abbildung 13: Vergleich der beiden Prüfzentren hinsichtlich der Vorerfahrungen mit Akupunktur sowie medikamentöser bzw. sonstiger Therapieverfahren

- Abbildung 14: Vergleich der beiden Prüfzentren hinsichtlich des Kopfschmerztyps der Studienteilnehmer
- Abbildung 15: Anzahl der Patienten mit Vollentwicklung einer Migräneattacke
- Abbildung 16: Vergleich der beiden Prüfzentren bezüglich des Hauptzielkriteriums ‚Vollentwicklung einer Migräneattacke‘
- Abbildung 17: Vollentwicklung einer Migräneattacke differenziert nach Patienten nur mit Migräne und zusätzlich Spannungskopfschmerz zur Migräne
- Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse mit dem Zielereignis Migräneattacke
- Abbildung 19: Dauer bis zum Eintreten einer voll entwickelten Migräneattacke
- Abbildung 20: Verlaufsdarstellung der mittleren Schmerzintensität bei allen Patienten nach erster Intervention („last value carried forward“)
- Abbildung 21: Verlaufsdarstellung der mittleren Schmerzintensität bei Patienten mit Vollentwicklung einer Migräneattacke
- Abbildung 22: Verlaufsdarstellung der mittleren Schmerzintensität bei erfolgreicher Verhinderung einer Migräneattacke
- Abbildung 23: Maximale Ausprägung der Begleitsymptomatik in der Gesamtdarstellung
- Abbildung 24: Maximale Ausprägung des Begleitsymptoms Übelkeit
- Abbildung 25: Maximale Ausprägung des Begleitsymptoms Erbrechen
- Abbildung 26: Maximale Ausprägung des Begleitsymptoms Lichtempfindlichkeit
- Abbildung 27: Maximale Ausprägung des Begleitsymptoms Lärmempfindlichkeit
- Abbildung 28: Maximale Ausprägung der sozialen Beeinträchtigung nach der ersten Intervention
- Abbildung 29: Maximale Ausprägung des Ausmaßes der sozialen Beeinträchtigung
- Abbildung 30: Therapieerfolg nach der zweiten Intervention

10. ERLÄUTERUNG DER AKUPUNKTURPUNKTE

10.1. Hauptakupunkturpunkte

- Gb = Gallenblasen-Meridian
- Di = Dickdarm-Meridian
- Le = Leber-Meridian
- 3E = Drei Erwärmer-Meridian
- Ni = Nieren-Meridian
- Taiyang = Extrapunkt

10.2. Individuelle Akupunkturpunkte nach Begleitsymptomatik

- Ma = Magen-Meridian
- KS = Kreislauf-Sexualität (Kreislauf-Meridian)
- Kg = Konzeptionsgefäß (Ren-Meridian)
- MP = Milz-Pankreas-Meridian
- He = Herz-Meridian