

**II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)**

**Die Erfassung der Beschwerdesymptomatik bei Migräne und  
Spannungskopfschmerzen -  
Korrelationsanalysen von Tagebuchparametern untereinander bzw. in Bezug  
zu generischen Maßen aus Schmerzfragebögen im Rahmen zweier  
randomisierter Studien**

**Andrea Hoppe**

**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. Priv.-Doz. Dr. K. Linde**
- 2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle**

**Die Dissertation wurde am 22.03.2007 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2007 angenommen.**



<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>Seite</b>
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	4
2. HINTERGRUNDINFORMATION ZU KOPFSCHMERZTAGEBÜCHERN	7
2.1 Kopfschmerztagebücher in der klinischen Versorgung	7
2.2 Kopfschmerztagebücher in klinischen Studien	8
2.3 Empirische Untersuchungen zu Kopfschmerztagebüchern	10
3. METHODEN	12
3.1 Design	12
3.2 Patienten	13
3.3 Intervention	14
3.4. Messmethoden	14
3.4.1 Studienablauf und Messzeitpunkte	14
3.4.2 Kopfschmerztagebuch	16
3.4.2.1 Dokumentation und Beurteilung der Kopfschmerz- Symptomatik	16
3.4.2.2 Auswertung der Kopfschmerztagebücher	17
3.4.3 Schmerzfragebögen	22
3.4.3.1 Schmerzempfindungsskala (SES)	22
3.4.3.2 Allgemeine Depressionsskala (ADS)	23
3.4.3.3 Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)	24
3.4.3.4 Pain Disability Index (PDI)	24
3.4.3.5 Allgemeine Frage zur Schmerzstärke	25
3.5 Auswertung/Statistik	25
3.5.1 Wirksamkeit (Haupt- und Nebenzielvariablen)	25
3.5.2 Korrelationsanalysen	26
3.5.2.1 Auswahl der Variablen	26
3.5.2.2 Statistische Methoden	27
4. ERGEBNISSE	29
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse der Migräne- und der Spannungskopfschmerzstudien zur Wirksamkeit der Akupunktur	29
4.1.1 Migränestudie	29
4.1.2 Spannungskopfschmerzstudie	31
4.2 Korrelationsanalysen	33
4.2.1 Korrelationen der einzelnen Kopfschmerzparameter untereinander	33

	Seite
4.2.1.1 Migränestudie	33
4.2.1.2 Spannungskopfschmerzstudie	34
4.2.1.3 Vergleich Migräne- vs. Spannungskopfschmerzstudie	34
4.2.2 Korrelationen zwischen Kopfschmerzparametern und generischen Maßen	34
4.2.2.1 Migränestudie	34
4.2.2.2 Spannungskopfschmerzstudie	36
4.2.2.3 Vergleich Migräne- vs. Spannungskopfschmerzstudie	36
4.2.3 Änderungen im Zeitverlauf	37
4.2.3.1 Migränestudie	37
4.2.3.2 Spannungskopfschmerzstudie	40
4.2.3.3 Vergleich Migräne- vs. Spannungskopfschmerzstudie	42
4.2.4 Änderungen im Gruppenvergleich	43
4.2.4.1 Migränestudie	43
4.2.4.2 Spannungskopfschmerzstudie	47
4.2.4.3 Vergleich Migräne- vs. Spannungskopfschmerzstudie	51
 5. DISKUSSION	 52
5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	52
5.2 Korrelationen der Kopfschmerz-Tagebuchparameter untereinander	53
5.3 Korrelationen der Tagebuchparameter zu generischen Maßen aus den Schmerzfragebögen	56
5.4 Schlussfolgerungen	59
 6. ZUSAMMENFASSUNG	 61
 7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	 63
 8. TABELLENVERZEICHNIS	 63
 9. LITERATURVERZEICHNIS	 66
 10. ANHANG	 71
Anleitung zum Ausfüllen der Kopfschmerztagebücher	
Auszug aus einem Kopfschmerztagebuch Phase 1	

## 1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

1988 publizierte die International Headache Society (IHS) die erste umfassende internationale Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 1988). Damit bestand zum ersten Mal eine Möglichkeit, Kopfschmerzen nach operationalen Kriterien differenziert einzuordnen.

Die Klassifikationen und diagnostischen Kriterien, die 1988 in den Leitlinien der IHS veröffentlicht wurden, spezifizieren die Charakteristika von Kopfschmerzerkrankungen unter unbehandelten Bedingungen. Anfang 2004 wurde die neueste Version der Klassifikation der Kopfschmerzen publiziert (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2004).

Die beiden häufigsten Formen der primären Kopfschmerzen sind Kopfschmerzen vom Spannungstyp und Migräne (Diener et al., 2004). Migräne ist eine Erkrankung, die mit intermittierenden Kopfschmerzattacken in Kombination mit neurologischen und vegetativen Funktionsstörungen einhergeht (Solomon, 1994). Bei der Migräne ohne Aura als der häufigsten Form einer Migräne kommt es zu wiederholten Kopfschmerzattacken, die 4 bis 72 Stunden andauern. Bei etwa 60% der Attacken ist die Lokalisation der Schmerzen einseitig. Der Schmerz ist von pulsierendem, pochendem Charakter von mittlerer bis starker Schmerzintensität und wird durch körperliche Aktivität verstärkt. Typische Begleiterscheinungen sind Übelkeit, Erbrechen, Photo- und Phonophobie. Bei der Migräne mit Aura kommt es zusätzlich zu neurologischen Reiz- und Ausfallerscheinungen, die sich meist in kortikalen Arealen, gelegentlich aber auch im Hirnstamm lokalisieren. Die neurologischen Ausfälle entwickeln sich innerhalb von 5 bis 30 Minuten und klingen typischerweise spätestens nach 60 Minuten wieder vollständig ab. Die Kopfschmerzphase schließt sich gewöhnlich daran an, kann aber auch völlig fehlen. Eine epidemiologische Studie von Göbel et al. (1994) zeigt die hohe Prävalenz von Migräne mit und ohne Aura in Deutschland. Etwa 15% der Frauen und 7% der Männer leiden unter Migränekopfschmerzen.

Spannungskopfschmerz zeichnet sich durch einen drückenden bis ziehenden, nicht pulsierenden Schmerz von leichter bis mäßiger Schmerzintensität aus. Er ist meist beidseitig lokalisiert und es kommt zu keiner Verstärkung durch körperliche Aktivitäten. Vegetative Begleitsymptome wie Übelkeit und Erbrechen, Phono- und Photophobie fehlen bzw. treten nicht kombiniert auf. Die Kopfschmerzdauer beträgt 30 Minuten bis 7 Tage. Bei Auftreten von  $\leq 15$  Kopfschmerztagen im Monat spricht man von episodischen, bei  $> 15$  Tagen von chronischen Spannungskopfschmerzen. Etwa 60% der Bevölkerung leiden unter episodischen Spannungskopfschmerzen, 2 bis 3% unter chronischen (Diener et al., 2004).

Während es bei einem Großteil der Patienten mit Migräne und Spannungskopfschmerzen ausreichend ist, ausschließlich die akuten Kopfschmerzen zu behandeln, ist bei einer relevanten Minderheit der Patienten aufgrund der Häufigkeit der Attacken oder wegen des unzureichenden Ansprechens auf die Akuttherapie eine prophylaktische oder Intervalltherapie notwendig. Standardtherapeutika für eine derartige Behandlung sind bei Migräne z.B. Betablocker oder Calciumantagonisten (Diener et al., 1997) und bei Spannungskopfschmerzen Amitriptylin (Pfaffenrath et al., 1998). Darüber hinaus werden auch kognitive Verfahren (z.B. Entspannung) empfohlen (Pfaffenrath et al., 1998). Akupunktur ist ebenfalls weit verbreitet, die Wirksamkeit jedoch umstritten (Linde et al., 2005).

Kopfschmerztagebücher stellen heute allgemein gebräuchliche Ansätze in Forschung und Klinik zur Diagnostik und Therapiebegleitung sowie zur Therapiebewertung dar. Das Prinzip der Tagebücher hat zwischenzeitlich in Form von Migräne- und Kopfschmerzkalendern, oft verbunden mit zusätzlichen Informationen für den Patienten, verbreitet Eingang in die schmerztherapeutische Praxis gefunden. Tagebücher erlauben dem Behandler einen schnellen und informativen Überblick über die Schmerzentwicklung (Niederberger et al., 1997). Für den klinischen Gebrauch zur Diagnostik der Kopfschmerzen und zur Beurteilung der Schmerzdynamik sind Tagebücher sehr gut geeignet. In klinischen Studien werden Tagebücher eingesetzt, um die Frequenz und Symptomatik der Schmerzattacken zu evaluieren bzw. um den Behandlungserfolg bei symptomatischen oder präventiven Behandlungen zu untersuchen. Die Form von Tagebüchern variiert je nach Fragestellung und Hypothesen der jeweiligen Untersuchung. Obwohl das Tagebuch von der International Headache Society in klinischen Studien gefordert wird (International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine, 1991, 2000; Schoenen, 1995) gibt es keine Empfehlung eines einheitlichen „Standardtagebuchs“.

Innerhalb eines Forschungsprogramms (Melchart et al., 2004) im Rahmen eines Modellvorhabens einer Gruppe von Ersatzkassen wurden vom Zentrum für naturheilkundliche Forschung (II. Med. Klinik und Poliklinik der TU München) zwei randomisierte Studien durchgeführt, in denen die Wirksamkeit einer Verumakupunktur-Behandlung mit einer Minimalakupunktur (oberflächliche Nadelung von Nichtakupunkturpunkten) und einer unbehandelten Kontrollgruppe (Warteliste) bei Patienten mit Migräne und Spannungskopfschmerzen verglichen wurde (Melchart et al., 2003, 2005; Linde et al., 2005). Bei der Planung der Studien wurde intensiv auf die Empfehlungen der International Headache Society für die Planung und Durchführung klinischer Studien (International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine, 1991, 2000; Schoenen, 1995) Bezug genommen. In diesen Empfehlungen finden sich u.a. sehr detaillierte Vorgaben zur Erfassung und Bewertung der Kopfschmerzsymptomatik. So soll z.B. die Dokumentation der Symptomatik mit einem

Kopfschmerztagebuch erfolgen. Empirische Belege für die zum Teil komplexen Empfehlungen werden jedoch nur in den wenigsten Fällen gegeben. Auch in der Forschungsliteratur finden sich nur wenige Veröffentlichungen, die sich z.B. mit den Zusammenhängen zwischen verschiedenen Kopfschmerzmaßen fundiert auseinandersetzen (z.B. Niere und Jerak (2004)). Darüber hinaus ist es wünschenswert neben der typischen Kopfschmerzsymptomatik auch Aspekte wie Lebensqualität, Funktionseinschränkungen oder Depressivität zu erfassen. Hier besteht aber ebenfalls weitgehend Unklarheit, inwieweit derartige Zielkriterien mit der Kopfschmerzsymptomatik korrelieren. Die beiden Studien boten die Gelegenheit in einer Sekundäranalyse folgenden Fragen nachzugehen:

1. In welchem Ausmaß korrelieren die einzelnen Parameter der Kopfschmerztagebücher untereinander?
2. In welchem Ausmaß korrelieren Tagebuchangaben zur Kopfschmerzsymptomatik und relevante andere Parameter wie Lebensqualität, Schmerzbedingte Behinderung im Alltag, subjektives Schmerzerleben und Depressivität?
3. Inwieweit unterscheiden sich die Korrelationen bei Migräne und Spannungskopfschmerzen?
4. Ändern sich die Korrelationen im Zeitverlauf bzw. unter Therapie?

## **2. HINTERGRUNDINFORMATION ZU KOPFSCHMERZTAGEBÜCHERN**

### **2.1 Kopfschmerztagebücher in der klinischen Versorgung**

Nappi et al. (2006) geben eine aktuelle Übersicht über den Einsatz von Tagebüchern. Schmerztagebücher dienen zur Beurteilung von Schmerzdynamik und Behandlungsverlauf. Man unterscheidet zwischen syndromspezifischen wie z.B. dem Migränetagebuch für Kinder (Pothmann et al., 1991) und syndromunspezifischen Schmerztagebüchern wie z.B. dem Bonner Schmerztagebuch (Scholz, 1994). Sie liegen als Papier- und Bleistiftversion (Göbel, 1994) oder als elektronische Tagebücher vor (Gerbershagen, 1991). Sie eignen sich besonders, um Schmerz unter Verlaufsaspekten zu beurteilen.

Russell et al. (1992) präsentierten 1992 das erste Kopfschmerztagebuch zu diagnostischen Zwecken. Das Hauptproblem bei der Diagnostik unterschiedlicher Formen des primären Kopfschmerzes ist, dass die Diagnose abhängig ist von der typischen Qualität des Kopfschmerzes und von typischen Begleitsymptomen. Die Informationen, die für die Diagnose herangezogen werden, sind aber immer subjektiv und beruhen hauptsächlich auf Angaben bzw. Interpretationen des Patienten bzw. Arztes. Zusätzlich gibt es dadurch Probleme, dass der Patient an unterschiedlichen Kopfschmerzformen gleichzeitig leiden kann. Übelkeit, Erbrechen, Einseitigkeit, Pochen, familiäre Anamnese, Photophobie, Phonophobie, Verstärkung bei körperlicher Tätigkeit sind einige Merkmale, die als typisch für Migräne deklariert wurden und als Migränekriterien in den Leitlinien der IHS definiert sind. Andererseits ist keines dieser typischen Merkmale spezifisch für Migräne. Migräne und Spannungskopfschmerzen überlappen in Bezug auf einige dieser Parameter (Metsähonkala 1999).

Harrigan et al. (1984) konnten anhand von Stimmungsänderungen, die Migränepatienten dreimal täglich in ihrem Tagebuch vermerkten, das Auftreten von Migräneattacken bereits 12-36 h vor dem Anfall vorhersagen. Sie demonstrierten damit, dass die Schmerzdynamik bei Migräne einen wesentlichen differentialdiagnostischen Prädiktor darstellt. Daraus resultieren vielfältige Einsatzgebiete, die sich u.a. auf die Topographie, Differentialdiagnostik, Therapiekontrolle, Klassifikation, Indikation und Effektivitätskontrolle erstrecken.

Der Vorteil der Tagebücher und die große Einsatzbreite begründen sich durch die Beschreibung der spezifischen Schmerzsituationen bzw. – attacken (Scholz, 1994). Man kann bestimmte Muster erkennen bzw. die Schmerzdynamik wird abgebildet. Demgegenüber ist oft nicht klar, worauf sich der Patient bezieht, wenn er einen Schmerzfragebogen ausfüllt oder sich in einem Interview zu seinen Schmerzen äußert. Meint er bei einer Angabe seinen Schmerz im Allgemeinen, seinen Schmerz während einer zurückliegenden Periode oder Begebenheit oder meint er den intensivsten Schmerz, an den er sich momentan erinnert? Diese Wahrnehmungs-, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisverzerrungen sind zumeist nicht bewusst. Man bezeichnet sie als krankheitsbezogene Schemata (Williams et al., 1988).

Weiterhin wird mittels des Tagebuches der Schmerz während eines definierten Zeitintervalls erfasst. Diese Angaben sind repräsentativer als so genannte Ein-Punkt-Erhebungen. Der

Patient dokumentiert prospektiv jede einzelne seiner Attacken, was die Genauigkeit der Beschreibung der Symptomatik erhöht. Gleichzeitig kann festgestellt werden, ob ein zeitlicher Zusammenhang mit bestimmten Begleitumständen besteht bzw. ob sich der Schmerzcharakter oder die Begleitsymptomatik im Laufe der Zeit verändern (Johannes et al., 1995).

Der Hauptnachteil von Tagebüchern für den Patienten ist der Dokumentationsaufwand. In den Tagebüchern werden viele einzelne Parameter erhoben. Dieses erfolgt meist über einen sehr langen Zeitraum.

## **2.2. Kopfschmerztagebücher in klinischen Studien**

Während in älteren Studien häufig globale schriftliche oder mündliche Befragungen in Form von Einmalbeurteilungen (Experten-Ratings) angewandt wurden (z.B. Solbach und Sargent, 1977; Wolff, 1982) ist heute die systematische, mehrdimensionale Verlaufsaufzeichnung mit Schmerztagebüchern die Methode der Wahl (Gerber et al., 1987; Seemann, 1987). Andrasik und Holroyd (1980) wiesen auf die geringen Übereinstimmungen zwischen globalen Einmalbeurteilungen und systematischen Verlaufsbeobachtungen hin. Globale Ratings sind u.a. aufgrund ihrer geringen Reliabilität für Kopfschmerzstudien wenig geeignet; ein einzelner Messwert (d.h. die einmalige Befragung des Patienten) kann einen zufällig erhöhten Extremwert darstellen und somit einen falschen Eindruck z.B. vom Behandlungseffekt vermitteln (Niederberger et al., 1997).

In klinischen Studien – u.a. Wirksamkeitsstudien – kommen Tagebücher zur Erfassung der Schmerzsymptomatik und Beurteilung der Wirksamkeit häufig zum Einsatz; dieses beinhaltet aber auch einige Probleme (Sandrini et al., 2002, Brandes et al., 2004). Was können diese Schmerztagebücher dort leisten bzw. was sind Probleme, die bei der Dokumentation auftreten? Baos et al. (2005) untersuchten den Benefit eines strukturierten Tagebuches während einer Therapiestudie mit Triptan an 97 Patienten von 22 Therapeuten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass das Tagebuch die Kommunikation bezüglich der Migräne zwischen Arzt und Patient wesentlich verbessert.

Wie bereits erwähnt, eignen sich Schmerztagebücher besonders, um Schmerz unter Verlaufsaspekten zu betrachten (Scholz, 1995; Niederberger et al., 1997). Die Quantifizierung der Kopfschmerzen in Tagebüchern ist dabei aufgrund der Fülle der erhobenen Parameter schwierig. In den Tagebüchern werden viele Parameter wie Häufigkeit der Kopfschmerzen, Dauer, Intensität, Medikamentenverbrauch, Begleitsymptome, Leistungseinschränkung sowie Parameter zur Lebensqualität dokumentiert.

Weiterhin sind im Rahmen von Langzeitstudien so genannte Baselinephasen notwendig, in denen der Patient seine Schmerzen vor dem endgültigen Einschluss in die Studie dokumentieren muss (u.a. zur Diagnosesicherung), ohne eine Garantie zur Aufnahme in die Studie zu haben. Die Tagebücher werden hier u.a. eingesetzt, um die Frequenz und die Symptomatik der Attacken zu evaluieren. Das Tagebuch führen stellt an den Patienten eine



gewisse Anforderung. Möglicherweise erlernt er den Umgang mit dem Tagebuch erst im Laufe der Zeit bzw. es überfordert ihn unter Umständen auch.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Compliance des Patienten. Gerade bei Langzeitstudien, in denen der Patient über mehrere Monate seine Schmerzen dokumentieren muss, ist zu befürchten, dass er dieses nicht regelmäßig tut, sondern z.B. nur einmal wöchentlich retrospektiv dokumentiert, um seinen Aufwand möglichst gering zu halten. Eventuell nehmen die Patienten ihre Eintragungen dann in Abhängigkeit von den vorangegangenen Eintragungen vor. Es besteht aber auch die Gefahr, dass sie irgendwann ganz mit der Dokumentation aufhören und die Studie somit möglicherweise frühzeitig beenden (Loss to Follow Up). Eine systematische Übersichtsarbeit zu randomisierten Studien zur Migräneprophylaxe mit Propranolol, Metoprolol und Flunarizin zeigt deutlich die hohen Abbruchraten (alle Studien zusammengefasst 40 %) bzw. einen Mangel an Langzeitbeobachtungen in Prophylaxestudien (Linde, 2002). Möglicherweise liegt dieses u.a. auch an dem monatelangen Dokumentationsaufwand durch Einsatz von Tagebüchern. Eine Vereinfachung der Dokumentation der Kopfschmerzsymptomatik könnte die Compliance eventuell deutlich steigern. Das Ausfüllen des Tagebuchs sollte deshalb für den Patienten keinen nennenswerten Aufwand bedeuten und die erhobenen Parameter sollten für ihn relevant sein.

Palermo et al. (2004) untersuchten, ob ein elektronisches Tagebuch die Compliance bei 60 Kindern gegenüber einer Papierversion eines Tagebuches erhöhen kann. Es zeigte sich, dass die elektronischen Tagebücher gewissenhafter geführt wurden und weniger fehlerhafte Angaben enthielten. Vergleichbare Ergebnisse zeigt auch eine Studie von Stone et al. (2003) bei Erwachsenen.

Collins und Thompson (1979) berichten, dass 24% der 124 Patienten, die an einer Studie zu Kopfschmerzen teilnahmen, ihre Kopfschmerzen zu einem späteren Zeitpunkt als gefordert dokumentiert haben.

Ob sich Patienten Schmerzereignisse, die in der Vergangenheit liegen, wieder genau ins Gedächtnis rufen können, ist Bestandteil vieler Publikationen (Hunter et al., 1979; Linton und Melin, 1982; Affleck et al., 1991, 1992, DeWit et al., 1999). Die Experten-Meinungen variieren dabei sehr. Die Fähigkeit ist u.a. abhängig vom Zeitraum der Beurteilung, von der Art der Messung, von Schmerzparametern und der Schmerzerfahrung. Psychologische Faktoren können ebenso Einfluss auf die Schmerzerinnerung haben. Migräne z.B. ist häufig begleitet von Depressivität und Ängsten (Breslau et al., 1994; Lipton und Stewart, 1998). Bei diesen Begleiterkrankungen ist es wichtig, geeignete Instrumente bzw. Fragen zu finden, die weniger fehleranfällig für den Einfluss des individuellen psychischen Status sind.

Schlussendlich muss man auch die Frage stellen, ob die regelmäßige Protokollierung des eigenen Schmerzes die Symptomwahrnehmung ungewollt trainiert und damit eine Chronifizierung der Erkrankung begünstigt bzw. das Schmerzerleben verändert (Chapman, 1978).

Wenn retrospektive Angaben der Patienten mittels Fragebögen oder Interview stark mit den Tagebucherhebungen korrelieren würden, könnte man auf die Baselinephasen vor Behandlungsbeginn in Studien verzichten und die Wirksamkeit der Behandlung sowohl in Studien als auch im täglichen Praxisalltag könnte weniger aufwendig erfasst werden.

Tagebücher sollten primär zur Kontrolle von Behandlungsverläufen und -wirkungen sowie zur Diagnostik eingesetzt werden, weil sie besser als andere Methoden den Verlauf des Schmerzgeschehens abbilden, und Ein- bzw. Zwei-Punktemessungen zum Teil unzureichend sind. Man sollte versuchen, geeignete Einzelpunktmessungen in Effektivitätsstudien einzusetzen, um den Dokumentationsaufwand für den Patienten dadurch zu minimieren. Weiterhin sollte der Ausfüllzeitraum auf das Notwendige beschränkt werden und Redundanzen sollten vermieden werden.

Letztendlich ist auch die Auswertung der Tagebücher nicht unproblematisch: es werden Tagebuchparameter analysiert, die im Zuge der Auswertung generiert werden. Das „Ur-Tagebuch“, das der Patient ausgefüllt hat, ist immer ein Einzelfall-Bild mit Dynamik und Mustern, welches bei der Auswertung verloren geht.

In den Empfehlungen zur Durchführung von Migräne-Studien der IHS wird insbesondere die Zahl der Migräneattacken als Hauptzielparameter gefordert, obwohl die zuverlässige Identifizierung und Trennung von Attacken in praxisnahen Multizenterstudien, in denen auch Patienten mit zusätzlichen Intervallkopfschmerzen einbezogen werden, schwierig ist und zusätzlich auch sehr aufwendig. Insgesamt betrachtet erfordert die Befundermittlung aus Schmerztagbuch-Daten einen erheblichen zeitlichen Arbeitsaufwand.

### **2.3 Empirische Untersuchungen zu Kopfschmerztagebüchern**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde versucht, Studien zu identifizieren, in denen folgende methodische Aspekte der Erhebung von Häufigkeitsmaßen aus Kopfschmerztagebüchern bei Migräne- und Spannungskopfschmerzpatienten empirisch untersucht wurden: Korrelationen zwischen verschiedenen Kopfschmerzparametern, Reliabilität und Validität von Maßen zur Frequenz bzw. symptombezogenen Gesamtbelastung der Patienten. Die Suche erfolgte zum einen elektronisch in der Datenbank Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>) der National Library of Medicine (NLM), zum anderen als „Handsuche“ in den Journals „Pain“, „Cephalalgia“ und „Headache.“

Trotz umfangreicher Literaturrecherche fanden sich nur sehr wenige Arbeiten, die sich mit Korrelationen zwischen einzelnen Kopfschmerzmaßen auseinandersetzen. Im Folgenden werden einige der gefundenen Studien kurz beschrieben. Weiterhin fand sich auch keine aussagekräftige Literatur, die Zusammenhänge zwischen Aspekten der Lebensqualität, Funktionseinschränkungen oder Depression und Kopfschmerzparametern analysiert. Das überrascht und bestätigt, dass die komplexen Empfehlungen der International Headache

Society für die Planung und Durchführung klinischer Studien empirisch offensichtlich sehr gering belegt sind.

Niere und Jerak (2004) verglichen in einer Studie mit 41 Patienten die Erhebung von Patientenangaben bezüglich Kopfschmerzhäufigkeit, –dauer und Schmerzintensität – Parameter, die häufig zur Messung des Behandlungseffektes herangezogen und mittels Interview oder Fragebogen erhoben werden – durch einen Fragebogen bzw. durch ein Kopfschmerztagebuch. Die Patienten dokumentierten über einen 4-wöchigen Zeitraum ihre Kopfschmerzsymptomatik und erhielten am Ende einen Fragebogen. Während die Angaben zu Dauer und Frequenz hoch korrelierten (Korrelationskoeffizienten 0,72 und 0,80), korrelierte die Angabe zur Intensität weniger hoch (Korrelationskoeffizient 0,51). Dies zeigt, dass die Patienten retrospektiv die Schmerzdauer und Frequenz sehr gut beurteilen können. Die Schmerzintensität scheint dagegen schwieriger erinnerlich und beurteilbar zu sein. Der Einfluss affektiver und kognitiver Faktoren erschwert möglicherweise die Wiedergabe der Intensität. Es zeigte sich weiterhin, dass die Patienten dazu tendierten, die Kopfschmerzfrequenz zu unterschätzen und die Dauer und Intensität (75% der Patienten) zu überschätzen.

Van den Brink et al. (2001) führten eine vergleichbare Studie an 181 Kindern im Alter von 9-16 Jahren durch. Kopfschmerzintensität und –dauer wurden im Vergleich zum Tagebuch überschätzt. Die Frequenz stimmte in beiden Instrumenten überein. Das Alter der Kinder und der Kopfschmerzschweregrad beeinflussten die fehlerhafte Wiedergabe von Intensität und Frequenz im Fragebogen. Ältere Kinder neigten zur Unterschätzung der Kopfschmerzhäufigkeit und zur Überschätzung der Intensität im Rahmen der Fragebogenerhebung im Gegensatz zu jüngeren Kindern. Weiterhin war die Kopfschmerzschwere mit einer Überschätzung der Kopfschmerzhäufigkeit, aber mit einer genaueren Wiedergabe der Kopfschmerzintensität assoziiert.

Eich et al. (1985) zeigten auf, dass bei Patienten mit Migräne die retrospektive Angabe zur Schmerzintensität stark von der letzten/aktuellen Schmerzstärke abhängig war.

Stewart et al. (2000) verglichen Angaben aus einer 3-monatigen Tagebucherhebung mit Daten, die bei 132 Patienten mit Migräne durch den „Headache Impact Questionnaire“ (Stewart et al., 1999) erhoben wurden. Die Korrelationen für Frequenz bzw. Intensität lagen retrospektiv bei 0,67 bzw. 0,74.

Angesichts der geringen Zahl aussagekräftiger Studien, die sich mit Korrelationen zwischen einzelnen Kopfschmerzparametern bzw. mit Zusammenhängen zwischen Kopfschmerzmaßen und Aspekten wie z.B. Lebensqualität auseinandersetzen, wurde die vorliegende Arbeit durchgeführt, um u.a. Häufigkeitsmaße aus Kopfschmerztagebüchern und generische Maße aus Schmerzfragebögen zu untersuchen. Die komplexen Empfehlungen der IHS zur Durchführung und Planung klinischer Studien und die offensichtlich geringen empirischen Belege unterstreichen die Notwendigkeit der vorliegenden Arbeit.

### 3 METHODEN

#### 3.1 Design

In den Abschnitten 3.1 bis 3.3 wird ein kurzer Überblick zu Design, Patienten und Interventionen der beiden Kopfschmerz-Studien gegeben, in deren Rahmen die Fragestellungen dieser Dissertation bearbeitet wurden. Detaillierte Beschreibungen hierzu wurden publiziert (Melchart et al., 2003 & 2005; Linde et al., 2005). In den Abschnitten 3.4 und 3.5 werden die für diese Dissertation relevanten Mess- und Auswertungsmethoden ausführlich beschrieben.

Ziel der Studien war zu überprüfen, ob und in welchem Ausmaß eine Verumakupunktur bei der prophylaktischen Behandlung von Patienten mit Migräne bzw. Spannungskopfschmerzen a) wirksamer ist als eine oberflächliche Nadelung an Orten, an denen keine Akupunkturpunkte beschrieben sind (Minimalakupunktur) und b) wirksamer ist als keine prophylaktische Behandlung.

Es handelte sich um randomisierte, teils einfachblinde (Verum- vs. Minimalakupunktur) teils offene (Vergleich mit Wartelistengruppe), multizentrische (18 Zentren in der Migränestudie vs. 28 Zentren in der Spannungskopfschmerzstudie) Studien Verumakupunktur vs. Minimalakupunktur vs. unbehandelte Kontrollgruppe (Wartelistenkontrollgruppe, siehe Abb.1).

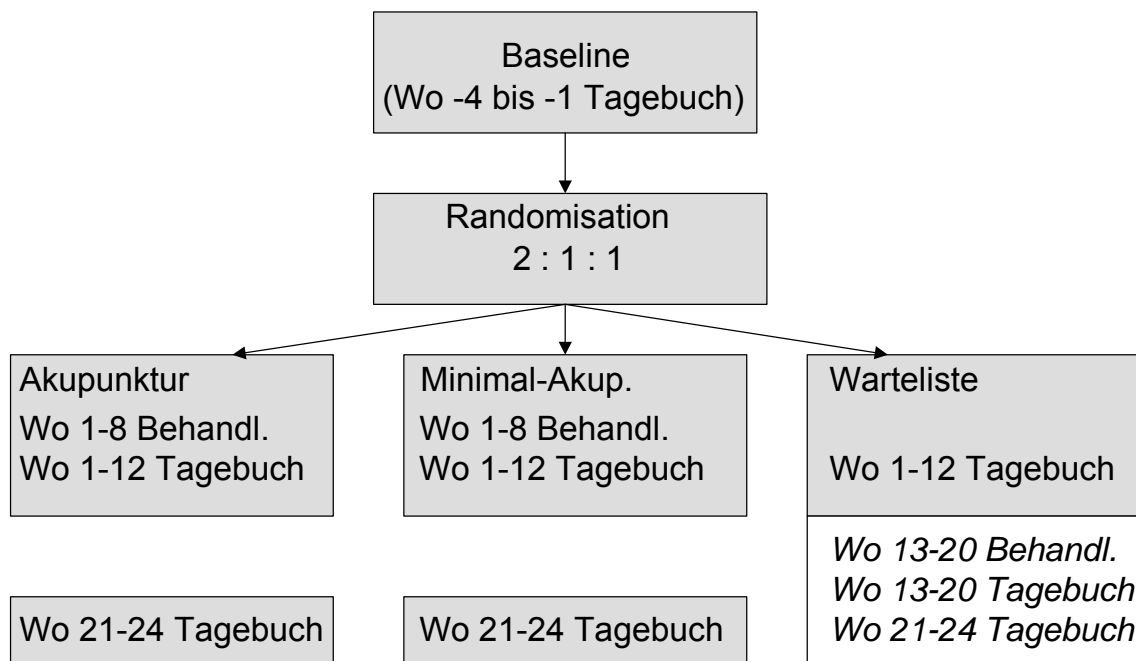


Abbildung 1

Studiendesign Migräne- und Spannungskopfschmerzstudien

Für den Vergleich von Verum- und Minimalakupunktur waren die Personen, die die Kopfschmerztagebücher auswerteten, verblindet. Die Studiendauer betrug für alle Behandlungsgruppen 28 Wochen. Alle drei Gruppen durchliefen zunächst eine 4-wöchige Baselinephase. Es folgte die Randomisation und im Anschluss für die Verum- und Minimalakupunkturgruppen eine 8-wöchige Behandlungsphase; in Woche 9-12 erfolgte nur noch die Dokumentation der Kopfschmerzen in den Tagebüchern, aber keine Behandlung mehr. Die Patienten der Wartelistengruppe erhielten in den 12 Wochen nach Randomisation zunächst keine Behandlung; danach schloss sich eine Verumakupunktur an.

Die Länge der Beobachtungsdauer von 28 Wochen (incl. 4 Wochen Baseline) wurde gewählt, um evtl. Langzeiteffekte beurteilen zu können. In der Wartelistengruppe wurde aus Compliance- und ethischen Gründen eine Beobachtungszeit von lediglich 12 Wochen (plus 4 Wochen Baseline) vor Beginn der Akupunkturbehandlung gewählt.

### **3.2 Patienten**

In die Migränestudie wurden Patienten im Alter von 18-65 Jahren mit Migräne, ggf. gemeinsam mit episodischem Spannungskopfschmerz (Diagnose entsprechend den Kriterien der International Headache Society), seit mehr als einem Jahr bestehend und zwei bis acht Migräneattacken pro Monat in den vergangenen drei Monaten sowie mindestens zwei Migräneattacken in der Baselineperiode, eingeschlossen. Patienten, die häufiger als an 10 Tagen unter Spannungskopfschmerzen litten, wurden ausgeschlossen.

In die Spannungskopfschmerzstudie wurden Patienten im Alter von 18-65 Jahren mit episodischen oder chronischen Spannungskopfschmerzen, die seit mehr als einem Jahr bestanden und an mindestens acht Tagen pro Monat in den letzten drei Monaten (bei der Erstuntersuchung retrospektiv beurteilt) und in der Baselineperiode (bei endgültiger Aufnahme in die Studie beurteilt aufgrund des Kopfschmerztagebuchs) auftraten, eingeschlossen. Patienten mit Spannungskopfschmerzen, die gleichzeitig an Migräneattacken litten, wurden ausgeschlossen.

Für beide Studien traf zu: Die Patienten hatten zuvor schriftlich ihr Einverständnis erklärt. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit anderen Kopfschmerzdiagnosen (insbesondere sekundäre Kopfschmerzformen), Verdacht auf medikamenteninduzierten Schmerz oder Schmerzmittelabusus, Patienten, bei denen die ersten Kopfschmerzen nach dem 50sten Lebensjahr auftraten, Patienten mit medikamentöser Migräneprophylaxe in den letzten 4 Wochen, Patienten, die bei dem teilnehmenden Prüfarzt bereits früher Akupunktur erhielten oder in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn bei einem anderen Arzt Akupunktur erhielten, Patienten mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen, Patienten, die nicht geschäftsfähig bzw. in ihrer Geschäftsfähigkeit eingeschränkt waren sowie Patienten, bei denen aus sprachlichen oder anderen Gründen zu befürchten war, dass sie Sinn und Ablauf der Studie nicht verstehen, Patienten mit schwerwiegenden Gerinnungsstörungen oder gerinnungshemmender Medikation

(mit Ausnahme von Acetylsalicylsäure), Patienten mit einer schwerwiegenden und/oder akuten organischen und/oder psychischen Erkrankung, Schwangere oder stillende Patientinnen, Patienten mit laufendem Rentenantrag, Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängige Patienten.

### **3.3 Interventionen**

Die Studienintervention umfasste entweder Akupunktur (Akupunktur- und Wartelistengruppe) oder Minimalakupunktur (Minimalakupunkturgruppe).

Die Patienten der Verumakupunkturgruppe erhielten 12 Akupunkturbehandlungen innerhalb von 8 Wochen. Die Verumakupunktur erfolgte teilstandardisiert, d.h. es wurde ein Katalog von Punkten vorgegeben, aus dem die Behandler nach bestimmten Kriterien (z.B. Hauptlokalisierung des Schmerzes) auswählen konnten. Das genaue Vorgehen wurde von einem beratenden Akupunktur-Expertengremium festgelegt (Melchart et al., 2003).

Die Patienten der Minimalakupunkturgruppe erhielten ebenfalls 12 Akupunkturbehandlungen innerhalb von 8 Wochen mit gleicher Behandlungsfrequenz und –dauer. Die Nadelung erfolgte mit 10-12 Nadeln oberflächlich an Armen und Beinen an Punkten, die mindestens 3 cm von bekannten Körperakupunkturpunkten entfernt waren.

Die Patienten der Wartelistengruppe erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen nach Randomisation keinerlei Behandlung. Nach Ablauf der 12 Wochen erhielten die Patienten die Verumakupunkturbehandlung.

Im Rahmen der Kopfschmerzstudien konnten die Patienten akute Kopfschmerzen mit medikamentösen und nichtmedikamentösen Maßnahmen (Entspannungsmaßnahmen u.ä.) behandeln, auf die sie seit mindestens 3 Monaten (vor Beginn der Baselinephase) zurückgreifen konnten. Nach der Baselinephase durfte die Begleitbehandlung nicht mehr verändert werden. Alle Akutmaßnahmen wurden im Tagebuch dokumentiert und wurden als Nebenzielkriterium (Anzahl der Tage mit medikamentösen bzw. nichtmedikamentösen Maßnahmen) ausgewertet.

### **3.4 Messmethoden**

Für die Erhebung der Zielparameter wurden Kopfschmerztagebücher und Schmerzfragebögen eingesetzt.

#### **3.4.1 Studienablauf und Messzeitpunkte**

Nach Erhebung der Kopfschmerzsymptomatik und Klassifizierung durch den Prüfarzt wurden die Patienten gebeten, in den 4 Wochen vor Randomisation (Baselinephase), sowie in den Wochen 1 bis 12 (Behandlungsphase für die Verum- und Minimalakupunkturgruppe) und 21 bis 24 nach Randomisation (Nachbeobachtungsphase), Kopfschmerztagebücher zu führen. Zusätzlich führten die Patienten der Wartelistengruppe in den Wochen 13 bis 20 (während sie

die Akupunktur erhielten) Kopfschmerztagebücher. Alle Patienten wurden außerdem gebeten, am Tag der Randomisation, sowie nach 12 und 24 Wochen standardisierte Fragebögen

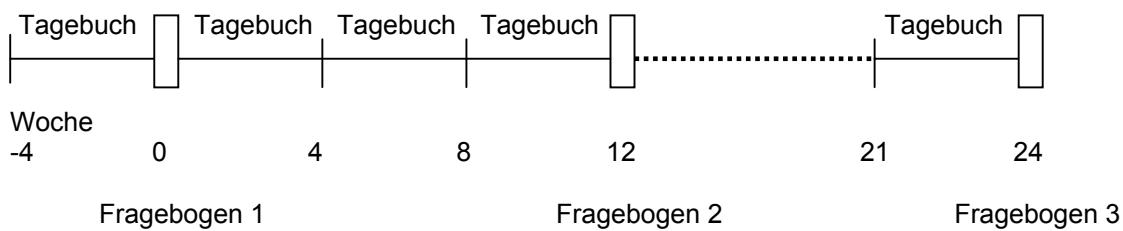


Abbildung 2

Zeiten der Tagebuchführung und Erhebung der Fragebögen

Woche	Randomisation																												
	Baseline- phase ↓				Woche 1-12								Woche 13-24																
	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
<b>Akupunktur- und Minimalakupunkturgruppe</b>																													
Arztbesuche	1				2	2	2	2	1	1	1	1																	
Behandlung					2	2	2	2	1	1	1	1																	
Aufklärung/Einwilligung	x																												
Screeningbogen	x																												
Erstuntersuchung	x																												
Aufnahmebogen					x																								
Akupunkturdokumentation					x	x	x	x	x	x	x	x																	
Kopfschmerztagebuch	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x									x	x	x	x	
Befragung zur Akupunktur						x																							
Schmerzfragebogen					x								x															x	
<b>Wartelistengruppe</b>																													
Arztbesuche	1				1								2	2	2	2	1	1	1	1									
Behandlung													2	2	2	2	1	1	1	1									
Aufklärung/Einwilligung	x																												
Screeningbogen	x																												
Erstuntersuchung	x																												
Aufnahmebogen					x																								
Akupunkturdokumentation													x	x	x	x	x	x	x	x									
Kopfschmerztagebuch	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Befragung zur Akupunktur																					x								
Schmerzfragebogen					x								x																x

Abbildung 3

Schematische Darstellung des Studienablaufs beider Studien

auszufüllen (siehe Abbildungen 1,2 und 3). Es handelte sich hierbei um eine modifizierte Version des von der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) empfohlenen Fragebogens für Schmerzpatienten.

Die Wochen 13-20 bzw. 21-24 (Nachbeobachtung) wurden nicht für die Sekundäranalysen der hier vorliegenden Arbeit herangezogen.

Der Fragebogen 1 (SFB 1), der zum Zeitpunkt der Randomisation und vor Beginn der Behandlung erhoben wurde, und der Fragebogen 2 (SFB 2), der 12 Wochen nach Randomisation ausgefüllt wurde, gingen in die Sekundäranalysen ein. Die Ausgabe der Schmerzfragebögen incl. adressierten Rückantwortkuverts erfolgte durch den behandelnden Arzt (vor der 1. Akupunktursitzung bzw.) am Tag der Randomisation (SFB 1) bzw. der Schmerzfragebogen wurde den Patienten der Verum- bzw. Minimalakupunkturgruppe am Tag der letzten Behandlung in Woche 8 mitgegeben (SFB 2), mit der Bitte, diesen am Ende der Woche 12 nach Randomisation auszufüllen und zusammen mit dem Tagebuch an das Studienzentrum zu schicken. Die Patienten der Wartelistengruppe erhielten den SFB 2 am Tag der 1. Akupunkturbehandlung. Die Patienten wurden gebeten, die Fragebögen vor der 1. Akupunktursitzung auszufüllen. Die Patienten wurden angehalten, die Bögen möglichst komplett zu beantworten. Der Bogen sollte selbständig und ohne fremde Hilfe ausgefüllt werden. Zur Wahrung der Diskretion wurde ein Umschlag mit ausgeteilt. Die Bögen sollten möglichst schnell nach Ausfüllen an das Studienzentrum in München zurückgeschickt bzw. beim Prüfarzt im verschlossenen Umschlag abgegeben werden.

### 3.4.2 Kopfschmerztagebuch

#### *3.4.2.1 Dokumentation und Beurteilung der Kopfschmerzsymptomatik*

Die Dokumentation und Beurteilung der Kopfschmerzsymptomatik erfolgte primär mit Hilfe eines Kopfschmerztagebuches, das auf Basis gängiger Tagebücher selbst erstellt wurde. Eine Vorversion war in einer vorangehenden Studie (Melchart et al., 2004) eingesetzt worden. Das „Kopfschmerztagebuch Baseline“ diente zur Diagnosesicherung und als Einschlusskriterium, bevor die endgültige Aufnahme in die Studie erfolgte. Das „Kopfschmerztagebuch Phase I“ (Akupunkturgruppe oder Wartelistengruppe) wurde in den Wochen 1 bis 12 nach Randomisation geführt. Zur Erfassung des Langzeiteffektes führten die Patienten nochmals in den Wochen 21 bis 24 nach Randomisation ein Tagebuch. Hinsichtlich des Aufbaues und der zu dokumentierenden Parameter waren die Tagebücher identisch. Lediglich die Dauer der Dokumentation war unterschiedlich. Im Anhang werden Auszüge der Kopfschmerztagebücher dargestellt.

Der Patient erhielt innerhalb des Tagebuches eine Anleitung und Hilfestellung zum korrekten Ausfüllen. Er wurde angehalten, täglich zu dokumentieren, ob er Kopfschmerzen hatte oder nicht. Wenn er Schmerzen hatte, sollte er den genauen Zeitverlauf (Uhrzeit und Dauer), die Kopfschmerzstärke (leicht, mittel, stark), die Lokalisation (einseitig, zweiseitig) und Art des



Schmerzcharakters (pulsierend/pochend bzw. drückend, dumpf, ziehend), seine Beeinträchtigung im Alltag durch die Schmerzen, Verstärkung der Schmerzen bei körperlicher Betätigung, die Begleitsymptomatik wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Lärm- oder Lichtscheu sowie seine eingenommenen Medikamente dokumentieren. Pro Tagebuchseite waren jeweils 2 Wochen abgebildet. Nach Möglichkeit sollte das Tagebuch immer zur selben Zeit, bevorzugt am Abend, ausgefüllt werden.

#### *3.4.2.2 Auswertung der Kopfschmerztagebücher*

Die Auswertung der einzelnen Kopfschmerztagebücher sollte möglichst bald nach Eingang der Tagebücher erfolgen. Es wurden eine Anleitung und ein Formular zur Auswertung der Tagebücher entwickelt (Abbildung 4). Im weiteren Verlauf werden die einzelnen Parameter, die ausgezählt wurden, erläutert. Es wird darauf hingewiesen, dass für die weiterführenden Korrelationsanalysen der Tagebuchparameter nicht alle Parameter herangezogen wurden, sondern es wurde im Vorfeld eine Auswahl getroffen (siehe hierzu auch 3.5.2.1). Die im weiteren Verlauf mit einem Sternchen (\*) versehenen Parameter wurden nicht für die Sekundäranalysen herangezogen.

Die Auswertung erfolgte jeweils für 4-Wochenzeiträume. Bei allen relevanten Variablen war anzugeben, ob die Auswertung entsprechend den unten aufgeführten Vorgaben problemlos möglich war oder ob „Probleme beim Auswerten“ auftraten.

Traten gravierende Probleme auf, wurde von zwei im Vorfeld bestimmten, zuständigen Entscheidungsträgern ein gemeinsamer Konsens über die weitere Vorgehensweise getroffen. Die Tagebücher wurden von zwei Personen zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit demselben Auswertungsformular ausgewertet. Auswerter 2 kontrollierte dabei die Einträge von Auswerter 1. Bei Diskrepanzen prüfte Auswerter 2 mögliche Ursachen und legte den endgültigen Wert fest, solange eindeutig erkennbar war, woher die Diskrepanz kam und welches der richtige Wert ist. In Zweifelsfällen mussten beide Auswerter die Diskrepanz diskutieren und gemeinsam den finalen Wert festlegen. Der finale Wert wurde zwischen bzw. neben den eigentlichen Auswertefeldern auf dem Formular eingetragen und mit einem Kürzel des Auswerter versehen und datiert.

Bei der Auswertung einiger Variablen (z.B. Kopfschmerzstunden) war es zur Arbeitserleichterung und Vermeidung von Fehlern sinnvoll, in den Kopfschmerztagebüchern Einträge vorzunehmen (z.B. Zwischensummen eintragen). Alle Einträge wurden vom Auswerter 1 in roter Farbe und vom Auswerter 2 (der z.B. die Richtigkeit der gebildeten Summen überprüfte) in grüner Farbe vorgenommen. Waren die Tagebucheinträge des Patienten in rot oder grün erfolgt, wurde eine andere Farbe gewählt. Auf dem Deckblatt des Kopfschmerztagebuchs gab der Auswerter sein Kürzel und das Datum an.

Am Ende jedes Auswertungsformulars befand sich ein Kalenderblatt. Hier wurden die Zeiträume, in denen das Tagebuch geführt wurde, eingetragen und die Plausibilität geprüft

(Dokumentationszeiträume 4 bzw. 12 Wochen). Wenn auffällige Abweichungen auftraten, wurde dies auf dem Kalenderblatt vermerkt. Wenn zwischen Ende des Baselinetagebuches und Beginn des Phase-I-Tagebuchs mehr als 2 Wochen lagen, wurde dies als Protokollverletzung festgehalten.

Die insgesamt 8 Auswerter waren bezüglich der Gruppeneinteilung der Patienten verblindet. Tagebücher, die vom Auswerter bereits beim sogenannten Monitoring (Kontrolle und Einsicht der Unterlagen im Prüfzentrum) eingesehen wurden, wurden von diesem nicht ausgezählt.

Nach dem Auswerten wurden Namens Kürzel (erster Buchstabe Vorname/Nachname) und Datum eingetragen und der Bogen unterschrieben.

Zur Abklärung von Unstimmigkeiten wurden die Patienten zum Teil schriftlich kontaktiert.

### **Einzelvariablen**

- *Dokumentierte Tage*

Hier wurde die Anzahl der dokumentierten Tage (Tage mit mindestens einem Eintrag in einer Zeile) pro 4-Wochenzeitraum festgehalten.

- *Tage mit Kopfschmerzen*

Die „Tage mit Kopfschmerzen“ entsprechen der Anzahl der Tage mit „ja“ bei der Frage „Hatten Sie heute Kopfschmerzen?“ pro 4-Wochenzeitraum. Fehlte hier ein Eintrag, so wurde der entsprechende Tag als „nein“ gezählt (entsprechendes Kreuz eingetragen in rot bzw. grün), es sei denn, es ging aus den übrigen Einträgen in der Zeile (z.B. Dauer der Schmerzen etc. angekreuzt) eindeutig hervor, dass das Kreuz vergessen wurde. Wenn ein „ja“ angekreuzt wurde, sonst aber keine weiteren Einträge in der Zeile erfolgten, wurde der Tag als Kopfschmerztag gezählt. Lag eine eindeutige Zeilenverwechslung vor (z.B. an Tag 6 „ja“ angekreuzt, aber keinerlei weitere Einträge in dieser Zeile, dagegen „nein“ an Tag 7 angekreuzt, aber Angaben zu Dauer, Intensität etc.), so erfolgte eine Korrektur und zwar immer so, dass das „ja“ an dem Tag mit den Einträgen in den übrigen Spalten lag und der Tag ohne sonstige Einträge zu „nein“ wurde.

- *Kopfschmerzstunden*

Entspricht der Summe der angekreuzten Felder bei „Bitte Uhrzeit und Dauer der Kopfschmerzen ankreuzen“ pro 4-Wochenzeitraum. Zur Vermeidung von Rechenfehlern wurde in jeder Zeile, in der ein Patienteneintrag erfolgte (möglichst bei Stunde 24), eine Zwischensumme eingetragen. Die Zwischensummen wurden dann für den 4-Wochenzeitraum zusammengezählt. Fanden sich keine Einträge bei der Dauer der Kopfschmerzen, aber Angaben zu Schmerzstärke, Lokalisation, Medikation etc., wurde als Kopfschmerzdauer 1 Stunde ergänzt (Kreuz ergänzt bei 1 Uhr).

<b>Kopfschmerztagebuch „Baseline“</b>			
Zentrum:	[ ][ ] [ ][ ]	Initialen:	[ ][ ] [ ][ ]
Datum Ausgabe	[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] [ ][ ]	Screening-Nr.	[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] [ ][ ]
Tagebuch beginnt	[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] [ ][ ]	Rückgabe	[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] [ ][ ]
		Tagebuch endet	[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] [ ][ ]

Dokumentierte Tage	[ ][ ]	[ ][ ]		
			Probleme beim Auswerten?	
Tage mit Kopfschmerzen	[ ][ ]	[ ][ ]	nein	ja: _____
Kopfschmerzstunden	[ ][ ][ ]	[ ][ ][ ]	nein	ja: _____
Tage Stärke mittel/stark	[ ][ ]	[ ][ ]	nein	ja: _____
Tage Stärke stark	[ ][ ]	[ ][ ]	nein	ja: _____
Summe Stärke	[ ][ ]	[ ][ ]	nein	ja: _____
Tage übl. Tätigkeit beh.	[ ][ ]	[ ][ ]	nein	ja: _____
Tage mit Übelkeit	[ ][ ]	[ ][ ]	nein	ja: _____
Tage mit Erbrechen	[ ][ ]	[ ][ ]	nein	ja: _____
Tage mit Lichtscheu	[ ][ ]	[ ][ ]	nein	ja: _____
Tage mit Lärmscheu	[ ][ ]	[ ][ ]	nein	ja: _____
Tage mit ≥1 Begleitsy.	[ ][ ]	[ ][ ]	nein	ja: _____
Tage mit Medikation	[ ][ ]	[ ][ ]	nein	ja: _____
Tage mit Schmerzmittel	[ ][ ]	[ ][ ]	nein	ja: _____
	[ ][ ][ ] [ ][ ][ ]	[ ][ ][ ] [ ][ ][ ]	[ ][ ][ ] [ ][ ][ ]	[ ][ ][ ] [ ][ ][ ]
	Triptane	Ergotamine	Analg/Antiphlog	
	[ ][ ][ ] [ ][ ][ ]	[ ][ ][ ] [ ][ ][ ]	[ ][ ][ ] [ ][ ][ ]	[ ][ ][ ] [ ][ ][ ]
	Kombination	Phytotherapie	andere:	_____
<b>Nur bei Migräne</b>				
Tage mit Migränesympt.	[ ][ ]	[ ][ ]	nein	ja: _____
Migräneattacken	[ ][ ]	[ ][ ]	nein	ja: _____
TB auswertbar bzgl. Hauptzielkriterium?			ja	nein (bitte Gründe in Kasten angeben)
TB auswertbar bzgl. Nebenzielkriterien?			ja	nein (bitte Gründe in Kasten angeben)

Kürzel Auswerter 1:	[ ][ ]	Datum:	[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] [ ][ ]	Unterschrift: _____
Kürzel Auswerter 2:	[ ][ ]	Datum:	[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] [ ][ ]	Unterschrift: _____

Abbildung 4  
Auswertungsförmular für Kopfschmerztagebücher

- *Tage Stärke mittel/stark*

Hier wurde die Anzahl der Tage pro 4-Wochenzeitraum, bei denen im Feld „Schmerzstärke“ mittel oder stark angekreuzt war, ausgezählt. Waren an einem Tag mehrere „Stärken“ angekreuzt, zählte immer die größte „Stärke.“ Fehlte bei einem Kopfschmerztag ein Eintrag zur Stärke, wurde der Tag als „leicht“ bzgl. der Schmerzstärke gewertet. Der entsprechende Eintrag wurde durch den Auswerter ergänzt.

- *Tage Stärke stark \**

Entspricht der Anzahl der Tage pro 4-Wochenzeitraum bei denen im Feld „Schmerzstärke“ stark angekreuzt war. Waren an einem Tage mehrere „Stärken“ angekreuzt, zählte immer die größte „Stärke.“

- *Summe Stärke (Sumenscore)*

Hierfür wurden die Schmerzstärkeeinträge in einem 4-Wochenzeitraum auf folgende Weise summiert: leicht = 1, mittel = 2, stark = 3. Waren an einem Tage mehrere „Stärken“ angekreuzt, zählte nur die größte „Stärke“ (d.h. pro Tag durfte nur ein „Eintrag“ gezählt werden). Im weiteren Verlauf wird die Variable als „Summenscore“ bezeichnet.

- *Tage übliche Tätigkeit behindert (Tätigkeitseinschränkung)*

Die Einträge in der entsprechenden Spalte wurden pro 4-Wochenzeitraum ausgezählt.

- *Tage mit Übelkeit/Erbrechen \**

Die Einträge in den entsprechenden Spalten wurden pro 4-Wochenzeitraum ausgezählt.

- *Lichtscheu/Lärmscheu \**

Die Einträge in den entsprechenden Spalten wurden pro 4-Wochenzeitraum ausgezählt.

- *Tage mit  $\geq 1$  Begleitsymptom \**

Es wurde die Anzahl der Tage, an denen mindestes eines der Begleitsymptome Übelkeit, Erbrechen, Licht- oder Lärmscheu aufgetreten ist, ausgezählt.

- *Tage mit Schmerzmitteln*

Hier wurde die Anzahl der Tage, an denen ein Schmerzmittel eingenommen wurde, festgehalten. Nicht berücksichtigt wurden Medikamente, die gegen Begleitsymptome (wie Erbrechen) wirken wie z.B. Antiemetika.

- *Tage mit Medikation \**

Entspricht der Anzahl der Tage, an denen ein Medikament gegen Kopfschmerzen eingenommen wurde. Nicht berücksichtigt wurden Medikamente, die eindeutig nicht gegen Kopfschmerzen oder deren Begleitsymptome (wie Erbrechen) wirken, sondern die offensichtlich fälschlich eingetragen wurden (z.B. tägliche Einnahme eines Diuretikums).

- *Tage mit Einnahme von Triptanen, Ergotaminen\*, Analgetika/Antiphlogistika, Kombinationen\*, Phytotherapie\* bzw. anderen Medikationen\* (z.B. Antiemetika)*

Entspricht der Anzahl der Tage, an denen eine der folgenden Substanzen gegen Kopfschmerzen pro 4-Wochenzeitraum eingenommen wurde: Analgetika, nichtsteroidale Antiphlogistika, Triptane oder Ergotamine sowie Kombinationen, die einen der genannten Wirkstoffe enthielten, Phytotherapeutika wie Pfefferminzöl sowie unter „anderen“ z.B. Antiemetika.

In den beiden folgenden Zeilen war anzugeben, an wie vielen Tagen jeweils Präparate der einzelnen Substanzklassen eingenommen wurden. „00“ wurde eingetragen, wenn keine entsprechende Substanz eingenommen wurde.

Konnte bei einer Substanz auch nach Prüfung in der Roten Liste und im Internet keine Zuordnung erfolgen, wurde sie unter „andere“ vermerkt und nicht als Tag mit Schmerzmittel gewertet. Zur Erleichterung wurde eine Liste mit häufig eingenommenen Präparaten und deren Zuteilung zu den einzelnen Substanzklassen erstellt.

- *Tage mit Migränesymptomatik (wurden in der Spannungskopfschmerzstudie nicht ausgezählt)*

Hier wurde die Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen, an denen mindestens 3 der folgenden Bedingungen erfüllt waren, ausgezählt:

- Intensität mittel oder stark
- einseitige Lokalisation
- pulsierend/pochender Charakter
- übliche Tätigkeiten erheblich beeinträchtigt oder Verstärkung bei körperlicher Arbeit
- zusätzlich Übelkeit/Erbrechen/Lichtscheu/Lärmscheu

- *Migräneattacken (wurden in der Spannungskopfschmerzstudie nicht ausgezählt)*

Tage mit Migränesymptomatik wurden als separate Attacken gezählt, wenn mindestens 48 schmerzfreie Stunden (ersichtlich aus Angaben zur Kopfschmerzdauer; gleichgültig welche Art von Kopfschmerzen) dazwischen lagen.

- *Tagebuch auswertbar bzgl. des Hauptzielkriteriums?*

Für die Migränestudie: Antwort „ja“ wurde angekreuzt, wenn bei Patienten mit Migräne die Anzahl „Tage Stärke mittel/stark“ eindeutig auszählbar war. Bei Antwort „nein“ wurden entsprechende Gründe dokumentiert (z.B. schlechte Dokumentation).

Für die Spannungskopfschmerzstudie: Antwort „ja“ wurde angekreuzt, wenn bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen die Frage „Hatten Sie heute Kopfschmerzen“ eindeutig auszählbar war. Bei Antwort „nein“ wurden entsprechende Gründe dokumentiert (z.B. schlechte Dokumentation).

- *Tagebuch auswertbar bzgl. Nebenzielkriterien?*

Für beide Studien: Antwort „ja“ wurde angekreuzt, wenn die übrigen Variablen auszählbar waren. Bei Antwort „nein“ wurden entsprechende Gründe festgehalten (z.B. schlechte Dokumentation).

### 3.4.3 Schmerzfragebögen

Neben der Beurteilung und Erfassung der typischen Kopfschmerzsymptomatik wurden am Tag der Randomisation, nach 12 und 24 Wochen zusätzlich auch Aspekte wie Lebensqualität, Schmerzempfinden, Funktionseinschränkungen im Alltag bzw. Depressivität mit Hilfe von Schmerzfragebögen erfasst.

Die Schmerzfragebögen setzen sich aus unterschiedlichen Messinstrumenten zusammen. Die Messinstrumente, die für die Sekundäranalysen herangezogen wurden, werden im Folgenden beschrieben.

#### *3.4.3.1 Schmerzempfindungsskala SES (Teil des SFB1 und 2)*

Die SES ist ein validiertes Untersuchungsinstrument zur Erfassung subjektiv erlebter chronischer und akuter Schmerzen. Geissner et al. (1996) entwickelten dieses Instrument zur Erfassung von affektiven und sensorischen Schmerzempfindungen. Hierbei wird nicht nur die differenzierte Beschreibung des Schmerzempfindens ermöglicht, sondern vor allem auch die Darstellung von Veränderungen aufgrund schmerztherapeutischer Maßnahmen. Die SES umfasst einen aus 24 Items bestehenden Fragebogen. Unter den affektiven Items befinden sich die den Gefühls- oder Leidensaspekt des Schmerzes betonenden Eigenschaften und unter den sensorischen Anteilen die physikalischen Reizcharakteristika wie Rhythmik-, Hitze- und Druckeigenschaften.

Die affektive Schmerzempfindung wird aufgeteilt in eine allgemeine affektive Schmerzangabe (grausam, heftig, mörderisch, schauerhaft, scheußlich, schwer, furchtbar, unerträglich) und in die Schmerzangabe der Hartnäckigkeit (quälend, erschöpfend, elend, entnervend, marternd, lähmend).

Die sensorische Schmerzempfindung wird gebildet durch die sensorische Schmerzangabe der Rhythmik (pochend, hämmernd, stampfend), die sensorische Schmerzangabe des lokalen Eindringens (schneidend, reißend, stechend, durchstoßend) und durch die sensorische Schmerzangabe der Temperatur (brennend, glühend, heiß).

Die Patienten beurteilen ihre Schmerzen so, wie sie in letzter Zeit typisch gewesen sind. Die Schmerzeinschätzung erfolgte auf einer 4-Punkte-Skala mit 3 = „trifft genau zu“, 2 = „trifft weitgehend zu“, 1 = „trifft ein wenig zu“ und 0 = „trifft nicht zu“.

Es werden 2 Teilsummenwerte gebildet: ein Wert für affektives (Addition von 14 Items) und ein Wert für sensorisches Schmerzempfinden (Addition von 10 Items). Die Spannweiten der erhaltenen Werte (abhängig von der Itemzahl) betragen für das affektive Schmerzempfinden 14-56 und für das sensorische Schmerzempfinden 10-40. Alle Items sind in gleicher Richtung gepolt, d.h., ein numerisch hoher Wert bedeutet „hohe Schmerzausprägung“. Die ermittelten Rohwerte werden in einem letzten Schritt in t-Werte transformiert. Die Interpretation der erhaltenen Werte erfolgt anhand von Vergleichswerten relevanter Patientengruppen (Schmerzpatienten).

#### *3.4.3.2 Allgemeine Depressionsskala (ADS) (Teil des SFB1 und 2)*

Chronische Schmerzpatienten leiden in hohem Maße unter depressiven Verstimmungen und zeigen Rückzugstendenzen, die insgesamt in negativer Weise auf das Schmerzgeschehen zurückwirken (Haythornthwaite et al., 1991). Daher gilt die Depressivität als die bedeutsamste schmerzassoziierte Störung der Befindlichkeit und sollte im Rahmen der Schmerzdiagnostik erfasst werden.

Die Allgemeine Depressionsskala ist ein häufig eingesetztes, vom Patienten auszufüllendes, validiertes Instrument zur Erfassung depressiver Stimmungen und Symptome (Denecke et al., 1995). Sie ist die deutsche Version des CES-D (Center of Epidemiological Studies Depression Scale) (Radloff, 1977).

Der Fragebogen setzt sich aus 20 Items zusammen, die depressive Symptome wie Apathie, Angst, Traurigkeit, Appetitmangel, Kraftlosigkeit, Hoffnungslosigkeit, Schlafstörungen, Antriebsmangel, Zukunftsängste, Konzentrationsprobleme, Misserwartungen und Rückzug auflisten.

Der Bezugszeitraum des Fragebogens beinhaltet die letzte Woche. Jedem der 20 Items ist eine 4- stufige Skala zugeordnet (0 = „selten“, 1 = „manchmal“, 2 = „öfter“ und 3 = „meistens“), wobei jede vierte Frage umgekehrt gepolt ist. Die Zahlenwerte werden zu einem Summen-Rohwert addiert. Im Anschluss erfolgt eine t-Transformation der Rohwerte getrennt nach Geschlecht. Der Summenwert wird als Kennwert aktueller depressiver Symptomatik interpretiert. Er kann zwischen 0 und 60 Punkten liegen. Die individuellen Summenwerte werden mit den Befunden einer Bevölkerungsstichprobe verglichen (Gesunde). Werte > 23 Punkte geben einen Hinweis

auf eine mögliche depressive Störung, Werte  $\leq 23$  Punkte gelten als unauffällig (Hautzinger und Bailer, 1993).

#### *3.4.3.3 Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36) (Teil des SFB1 und 2)*

Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder subjektiven Gesundheit (Ware, 1992). Die deutsche Version dieses Fragebogens wurde im Rahmen des IQOLA-Projekts (International Quality of Life Assessment) entwickelt und validiert (Bullinger und Kirchberger, 1998).

Der SF-36 erfasst 8 Dimensionen der Gesundheit: Körperliche Funktionsfähigkeit (Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand grundlegende körperliche Alltagsaktivitäten beeinträchtigt wie z.B. gehen, Treppen steigen, bücken), Körperliche Rollenfunktion (Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt), Körperliche Schmerzen (Ausmaß und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit), Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (persönliche Beurteilung der Gesundheit), Vitalität (sich Energie geladen fühlen versus müde bzw. erschöpft), Soziale Funktionsfähigkeit (Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme soziale Aktivitäten beeinträchtigen), Emotionale Rollenfunktion (Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen) und Psychisches Wohlbefinden (allgemeine psychische Gesundheit). Vier der acht Skalen sind körperlich orientierte Skalen, die übrigen vier psychisch orientierte Skalen. Aus den acht Dimensionen wurden letztendlich zwei Skalen gebildet: Körperliche Gesundheit bzw. Psychische Gesundheit.

Der Bezugszeitraum der Fragen beinhaltet die vergangenen vier Wochen bzw. betrachtet den aktuell vorliegenden Gesundheitszustand.

Die erhaltenen Werte stellen eine Quantifizierung der subjektiven Gesundheit aus Sicht des Patienten dar (Bullinger und Kirchberger, 1998).

#### *3.4.3.4 Pain Disability Index (PDI) (Teil des SFB1 und 2)*

Der Begriff Behinderung/Beeinträchtigung kennzeichnet einen Aspekt zur Beschreibung von Krankheits- und Verletzungsfolgen, der sich auf eine fehlende oder eingeschränkte Fähigkeit bezieht, funktionale Verhaltensweisen und Aktivitäten auszuüben. Die Wahrnehmung und Bewertung von somatischen Schädigungen und Schmerz ist eine subjektive Leistung, die bei vergleichbaren Ausgangsbedingungen zu erheblichen interindividuellen Unterschieden in der erlebten Behinderung führt. Als Konsequenz wird die Forderung gestellt, Behinderung/Beeinträchtigung mit speziellen Messinstrumenten zu erfassen und bei der Beurteilung des Schweregrades von Schmerz neben der Intensität, die Behinderung/Beeinträchtigung als eigenständigen Faktor mit einzubeziehen (Haythornthwaite et al., 1991).



Der PDI wurde von Tait et al. (1990) als vollstandardisiertes Verfahren zur Selbstbeurteilung der Behinderung/Beeinträchtigung entworfen. Die deutsche Übersetzung und Validierung erfolgte durch Dillmann et al. (1994).

Der Fragebogen dient zur Einschätzung der schmerzbedingten Behinderung/Beeinträchtigung in 7 verschiedenen Lebensbereichen: familiäre und häusliche Verpflichtungen, Erholung, soziale Aktivitäten, Beruf, Sexualleben, Selbstversorgung und lebensnotwendige Tätigkeiten. Die Patienten sollen angeben, in welchem Ausmaß sie in den verschiedenen Bereichen ihres Lebens durch die Schmerzen derzeit beeinträchtigt sind.

Die Beeinträchtigung der jeweiligen Lebensbereiche soll der Patient mit Hilfe einer 11-stufigen Ratingskala von 0 = „keine Behinderung“ bis 10 = „völlige Behinderung“ abschätzen. Es wird ein Gesamtscore berechnet. Die ermittelten Werte liegen zwischen 0 und 70. Es gibt keine Normwerte.

#### *3.4.3.5 Allgemeine Frage zur Schmerzstärke (Teil des SFB1 und 2)*

Die Patienten sollen Angaben zur durchschnittlichen Schmerzstärke während der letzten vier Wochen machen. Die Codierung der Schmerzstärke reicht von 0 = kein Schmerz bis 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz.

### **3.5 Auswertung/Statistik**

#### 3.5.1 Wirksamkeit (Haupt- und Nebenzielvariablen)

- *Migränestudie*

Die Hauptzielvariable zur Beurteilung der Wirksamkeit (konfirmatorische Testung) für die Migränestudie war die Differenz der Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen mittlerer oder starker Intensität zwischen den 4 Wochen vor Randomisation (Baseline) und den Wochen 9 bis 12 nach Randomisation.

Die Anzahl der Kopfschmerztage wurde mithilfe des Kopfschmerztagebuchs ermittelt und ist bei der Beurteilung der Effektivität einer Kopfschmerztherapie von zentraler Bedeutung. Da die Akupunkturbehandlung nicht nur auf eine Reduzierung der Migräneattacken, sondern auch auf eine Reduzierung der häufig ebenfalls bei Migränepatienten bestehenden Begleitkopfschmerzen zielt, wurde dieses Maß als Hauptzielvariable der in Studien zur medikamentösen Migräneprophylaxe häufig verwendeten Attackenfrequenz (die hier als Nebenzielvariable bestimmt wurde) vorgezogen.

- *Spannungskopfschmerzstudie*

Die Hauptzielvariable zur Beurteilung der Wirksamkeit (konfirmatorische Testung) für die Spannungskopfschmerzstudie war die Differenz der Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen in den vier Wochen vor Randomisation und den Wochen 9 bis 12 nach Randomisation. Die Anzahl der Kopfschmerztage wurde ebenfalls mithilfe des Kopfschmerztagebuchs ermittelt.

- *Nebenzielvariablen*

Zu den Nebenzielvariablen in beiden Studien gehörten u. a. weitere Parameter aus dem Kopfschmerztagebuch, das Ausmaß der Beeinträchtigung im Alltag (gemessen mit dem Pain Disability Index, PDI), die Lebensqualität (gemessen mit dem SF-36), Depressivität (gemessen mit der Allgemeinen Depressionsskala, ADS), die sensorische Schmerzbewertung (sensorische Subskala der Schmerzempfindungsskala, SES), die Globalbewertung der Veränderung und des Therapieerfolgs durch den Arzt mit dem Clinical Global Impression Index (CGI; AMDP & CIPS, 1990), die Anzahl von Patienten mit unerwünschten Therapiewirkungen und die Anzahl der Abbrüche aufgrund von unerwünschten Therapiewirkungen und Unwirksamkeit.

Auf eine genaue Darstellung der Nebenzielkriterien wird an dieser Stelle verzichtet. Es wird hier auf die Veröffentlichung der Studienprotokolle verwiesen (Melchart D et al., 2003).

### 3.5.2 Korrelationsanalysen

#### *3.5.2.1 Auswahl der Variablen*

Im Rahmen der beiden Studien wurde eine Vielzahl von Tagebuchparametern erfasst und ausgewertet. Für die Sekundäranalysen wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit und Gewichtung der Relevanz eine Vorauswahl getroffen. Einbezogen wurden wichtige Tagebuchparameter, die die Schmerzintensität und Häufigkeit, die Beeinträchtigung im Alltag, die Einnahme von Schmerzmedikation sowie die Tage mit Migränesymptomatik bzw. Migräneattacken in der Migränestudie betrafen (siehe hierzu auch 3.4.2.2, Auswertung der Kopfschmerztagebücher). Da die Schmerzbewertung ein multifaktorielles Geschehen ist, wurden zusätzlich wesentliche Aspekte wie Lebensqualität, Schmerzempfinden, Funktionseinschränkungen und Depressivität als Parameter aus den Schmerzfragebögen ausgewählt, um zu beurteilen, inwieweit derartige Zielkriterien mit der Kopfschmerzsymptomatik korrelieren. Im Folgenden werden die einzelnen Variablen aufgelistet:

#### **Kopfschmerztagebuch:**

- Tage mit Kopfschmerz
- Kopfschmerzstunden
- Tage mit mittlerer/starker Intensität
- Summenscore (Stärke)
- Tage mit Einschränkung der üblichen Tätigkeit (Tätigkeitseinschränkung)
- Tage mit Einnahme von Analgetika
- Tage mit Einnahme von Triptanen (Migränestudie) bzw. Tage mit Einnahme von Schmerzmitteln (Spannungskopfschmerzstudie)
- Tage mit Migränesymptomatik (Migränetag; nur in der Migränestudie)
- Migräneattacken (nur in der Migränestudie)

### **Schmerzfragebogen:**

- Durchschnittliche Schmerzstärke der letzten 4 Wochen
- Summenscore PDI (Pain Disability Index) zur Einschätzung der schmerzbedingten Beeinträchtigung
- SES-Subskala affektiv als Maß für das affektive Schmerzempfinden
- SES-Subskala sensorisch als Maß für das sensorische Schmerzempfinden
- Summenwert ADS (Allgemeine Depressionsskala) als Maß depressiver Symptome
- Summenskala Körperliche Gesundheit (SF-36) zur Quantifizierung der körperlichen Gesundheit
- Summenskala Psychische Gesundheit (SF-36) zur Quantifizierung der psychischen Gesundheit

#### *3.5.2.2 Statistische Methoden*

Die anonymisierten Daten wurden in einer Access-Datenbank erfasst. Es erfolgte eine Doppeleingabe. Nach Prüfung auf Korrektheit und Plausibilität wurden die Daten in das SPSS-Datenformat übertragen. Alle erhobenen Daten wurden einer deskriptiv (arithmetisches Mittel, Standardabweichung, absolute und relative Häufigkeiten) statistischen Analyse zugeführt. Alle Analysen wurden mit dem Programmpaket SPSS (SPSS für Windows, Version 11.5) durchgeführt.

Die Korrelationsanalysen wurden mithilfe des SPSS-Befehls „Korrelation bivariat“ berechnet. Da die Voraussetzung normalverteilter Werte in der Grundgesamtheit nicht angenommen werden konnte, wurden Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Weiterhin wurde hierdurch auch die Wirkung von Extremwerten der Verteilung abgeschwächt, die bei der Berechnung von Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten mit zu starker Gewichtung eingehen. Berechnet wurden zunächst die Korrelationskoeffizienten der Tagebuchparameter untereinander in Baseline und Woche 9-12, in weiteren Analysen auch für Woche 1-4 und 5-8. Zusätzlich wurden Korrelationen der Tagebuchparameter mit ausgesuchten Parametern (u.a. PDI, SF36, ADS, Fragen zur Schmerzstärke und zum Schmerzempfinden) aus den Schmerzfragebögen (SFB 1 und 2) berechnet (Baseline, Woche 9-12). Die Korrelationen wurden tabellarisch dargestellt. Weiterhin wurden Analysen auf Gruppenunterschiede (Verumakupunktur, Minimalakupunktur und Warteliste) durchgeführt.

Ziel war es, die einzelnen Korrelationen der verschiedenen Gruppen (Phasen) miteinander zu vergleichen. Es war also teststatistisch zu prüfen, ob sich die Korrelationen signifikant unterscheiden bzw. ob die Stichproben aus derselben Grundgesamtheit stammen. Die Korrelationswerte wurden dazu zunächst in Fishers Z-Werte transformiert. Die Fishers Z-Transformation wurde durchgeführt, um eine annähernde Normalverteilung der Werte zu erzielen, da davon ausgegangen wird, dass sich die Korrelationen bei (unendlich) vielen

Stichproben links ( $<0$ ) oder rechtssteil ( $>0$ ) verteilen (Annahme: Zusammenhang der Korrelationen beider Koeffizienten ungleich 0). Die Werte mussten dabei nicht berechnet werden, sondern konnten aus Tabellen entnommen werden (Clauß und Ebner, 1991).

Die Differenz der beiden Z-Werte wurde durch einen Schätzwert für die Streuung dividiert. Die so erhaltenen z-Werte konnten mit den kritischen Grenzen der z-Verteilung (kritischer z-Wert  $>\pm 1,96$  entspricht 5%-Signifikanzniveau, kritischer z-Wert  $>\pm 2.58$  entspricht 1%-Signifikanzniveau) verglichen werden.

Die berechneten z-Werte bzw. Signifikanzen wurden tabellarisch dargestellt.

## **4. ERGEBNISSE**

### **4.1. Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse der Migräne- und Spannungskopfschmerzstudien zur Wirksamkeit der Akupunktur**

#### 4.1.1 Migränestudie

In die Migränestudie wurden insgesamt 302 Patienten im Alter von 18-65 Jahren (88% Frauen, Alter (Mittelwert und Standardabweichung)  $43 \pm 11$  Jahre) mit Migräne eingeschlossen.

In der Akupunkturgruppe der Migränestudie ging die Anzahl der Tage mit mittelstarken oder starken Kopfschmerzen zwischen Baseline und Woche 9 bis 12 um  $2,5 \pm 2,7$  Tage zurück, in der Minimalakupunkturgruppe um  $2,4 \pm 2,7$  Tage und in der Wartelistengruppe um  $0,9 \pm 2,2$  Tage (Tabelle 1). Der Unterschied zwischen Akupunkturgruppe und Wartelistengruppe ist statistisch hochsignifikant (mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen 1,5 Tage, 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) 0,8 bis 2,3 Tage,  $p < 0,001$ , einseitige Testung konfirmatorisch), der Unterschied zwischen Akupunktur und Minimalakupunkturgruppe ist nicht signifikant (0,1 Tage, 95%-KI  $-0,7$  bis 0,9 Tage,  $p = 0,405$ , einseitige Testung konfirmatorisch). Auch bezüglich der Gesamtzahl von Kopfschmerztagen (unabhängig von der Intensität), der Anzahl der Migräneattacken und der Tage mit Medikation ergaben sich beim Vergleich von Akupunktur- und Wartelistengruppe nach Behandlung (in den Wochen 9 bis 12) statistisch signifikante Unterschiede. Beim Vergleich von Akupunktur- und Minimalakupunktur traten dagegen keine signifikanten Unterschiede auf. Mit Ausnahme der Tage mit Akutmedikation waren die Werte in der Minimalakupunkturgruppe signifikant besser als in der Wartelistengruppe.

Die Einschätzung der schmerzbedingten Behinderung in verschiedenen Lebensbereichen mit dem PDI (Pain Disability Index) zeigt, dass die Patienten vor Therapie unter deutlichen Einschränkungen litten. Wie bei den Tagebuchparametern ergab sich auch hier in Akupunktur- und Minimalakupunkturgruppe eine deutliche und klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Wartelistengruppe, bei der lediglich ein leichter Rückgang der Werte beobachtet wurde. Ähnliche Ergebnisse wie beim PDI fanden sich auch bei der Schmerzempfindungsskala SES. Die Veränderungen auf der Subskala affektiver Schmerz waren dabei deutlicher ausgeprägt als auf der Subskala sensorischer Schmerz. Die Anzahl der Tage, an denen sich die Patienten wegen ihrer Schmerzen in ihren alltäglichen Verrichtungen eingeschränkt fühlten, nahm unter bzw. nach der Akupunkturbehandlung gegenüber dem Zeitraum vor der Studie deutlich ab.

Tabelle 1

Migränestudie: Zusammenfassende Darstellung der wichtigsten Zielparameter. Dargestellt werden Mittelwerte und Standardabweichungen

<b>Tagebuch</b>	Gesamt	Akupunktur mw±sd	Minimalakupunktur mw±sd	Warteliste mw±sd
Tage mit Kopfschmerz				
- Baseline	8,2±3,7	8,3±3,4	8,3±3,6	8,0±4,3
- Woche 9-12	5,2±3,5	4,9±3,4	4,7±3,4	6,3±3,6
Kopfschmerzstunden				
- Baseline	69±40	68±34	69±39	72±52
- Woche 9-12	44±35	40±32	40±30	58±42
KS-Tage Intens. m/s				
- Baseline	5,2±2,6	5,2±2,5	5,0±2,4	5,4±3,0
- Woche 9-12	3,1±2,4	2,8±2,3	2,6±2,4	4,3±2,2
Summenscore				
- Baseline	15,6±7,2	15,6±6,7	15,3±6,6	15,9±8,7
- Woche 9-12	9,5±6,7	8,6±6,4	8,3±6,6	12,8±6,7
Tage mit Behinderung				
- Baseline	2,8±2,2	2,7±2,2	3,0±2,1	2,9±2,5
- Woche 9-12	1,5±1,8	1,2±1,6	1,3±1,8	2,3±1,9
Tage mit Akutmedikat.				
- Baseline	4,9±2,8	5,0±2,8	4,8±2,6	4,9±2,8
- Woche 9-12	3,5±3,2	3,2±3,0	3,4±2,9	4,4±3,6
Tage mit Analgetika				
- Baseline	3,2±2,8	3,2±2,9	3,3±2,8	2,9±2,7
- Woche 9-12	2,2±2,6	2,0±2,6	2,4±2,7	2,5±2,2
Tage mit Triptan				
- Baseline	1,2±2,1	1,0±2,1	1,2±2,1	1,4±2,2
- Woche 9-12	1,0±1,7	0,8±1,7	0,9±1,8	1,4±2,1
Migränetage				
- Baseline	4,8±2,6	4,8±2,5	4,8±2,7	4,9±2,8
- Woche 12	2,9±2,4	2,4±2,3	2,6±2,4	4,2±2,3
Migräneattacken				
- Baseline	2,8±1,2	2,8±1,2	2,8±1,2	2,8±1,2
- Woche 12	1,7±1,3	1,5±1,2	1,6±1,3	2,3±1,1
<b>Schmerzfragebogen</b>				
PDI				
- Baseline	34,4±16,6	32,8±15,5	35,8±17,9	36,2±16,9
- Woche 12	23,4±17,2	20,7±16,6	20,2±15,7	32,9±17,1
SES affektiv (transf.)				
- Baseline	55,9±8,8	55,4±9,0	56,5±8,9	56,1±8,3
- Woche 12	50,6±10,7	49,3±10,9	49,6±10,7	54,6±9,6
SES sensorisch (tranf.)				
- Baseline	55,1±8,7	54,7±8,7	54,8±8,2	56,2±9,2
- Woche 12	52,3±10,5	51,5±10,4	50,7±10,0	56,1±10,5
ADS				
- Baseline	49,4±8,9	50,3±8,6	48,5±9,0	48,6±9,5
- Woche 12	47,1±9,6	46,4±8,6	47,2±10,9	48,4±9,8
SF-36 körperl. Gesund.				
- Baseline	42,1±7,5	41,6±7,7	44,0±6,6	41,2±7,8
- Woche 12	46,0±7,4	46,7±7,5	47,5±7,0	42,5±6,6
SF-36 psych. Gesund.				
- Baseline	47,5±9,9	47,6±10,1	47,2±10,0	47,5±9,5
- Woche 12	48,1±9,4	48,6±8,8	47,6±9,6	47,7±10,6

KS-Tage = Kopfschmerztage, m/s = mittel/stark Intens = Intensität

#### 4.1.2 Spannungskopfschmerzstudie

In die Spannungskopfschmerzstudie wurden insgesamt 270 Patienten im Alter von 18 - 65 Jahren (74% Frauen, Alter (Mittelwert und Standardabweichung)  $42,7 \pm 13,2$  Jahre) mit episodischen oder chronischen Spannungskopfschmerzen (52,7% mit episodischen, 47,3% mit chronischen Spannungskopfschmerzen) eingeschlossen.

In der Akupunkturgruppe ging die Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen zwischen Baselinephase (Woche -4 bis -1) und Woche 9 bis 12 um  $7,2 \pm 6,5$  Tage zurück, in der Minimalakupunkturgruppe um  $6,6 \pm 6,0$  Tage und in der Wartelistengruppe um  $1,5 \pm 3,7$  Tage. Der Unterschied zwischen Akupunktur- und Wartelistengruppe ist statistisch hochsignifikant (mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen 5,7 Tage,  $p < 0,001$ , einseitige Testung konfirmatorisch), der Unterschied zwischen Akupunktur- und Minimalakupunkturgruppe ist nicht signifikant (0,6 Tage,  $p = 0,288$ , einseitige Testung konfirmatorisch).

Bezüglich der Tage mit Medikation ergaben sich beim Vergleich von Akupunktur- und Wartelistengruppe sowie von Minimalakupunktur- und Wartelistengruppe nach Behandlung (in den Wochen 9 bis 12) statistisch signifikante Unterschiede. Beim Vergleich von Akupunktur und Minimalakupunktur traten dagegen keine signifikanten Unterschiede auf. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch für die übrigen für die Auswertung vordefinierten wichtigen Nebenzielvariablen (SES affektiv, Pain Disability Index, SF-36-Summenskala Körperliche Gesundheit).

In der Akupunkturgruppe waren in den Wochen 9 bis 12 die Werte für Kopfschmerzstunden, Kopfschmerzscore und Tage mit mittleren oder starken Kopfschmerzen hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) günstiger als in der Wartelistengruppe, zwischen Akupunktur- und Minimalakupunkturgruppe gab es dagegen nur geringe und nichtsignifikante Unterschiede. In der Wartelistengruppe wurde in den ersten 12 Wochen bei der Mehrzahl der Parameter ein leichter Rückgang gegenüber der Baselinephase beobachtet. Im Follow-up blieben die nach der Behandlung beobachteten Verbesserungen weitgehend erhalten. Die Verbesserungen in der nun behandelten Wartelistengruppe sind weniger deutlich ausgeprägt als bei den sofort behandelten Gruppen in den Wochen 9-12.

Die Anzahl der Tage, an denen sich die Patienten wegen ihrer Schmerzen in ihren alltäglichen Verrichtungen eingeschränkt fühlten, nahm unter bzw. nach der Akupunkturbehandlung gegenüber dem Zeitraum vor der Studie ab.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die in beiden Studien untersuchten Akupunkturinterventionen signifikant wirksamer waren als keine Akupunkturbehandlung, jedoch nicht signifikant wirksamer als Minimalakupunktur.

Tabelle 2

Spannungskopfschmerzstudie: Zusammenfassende Darstellung der wichtigsten Zielparameter.  
Dargestellt werden Mittelwerte und Standardabweichungen

<b>Tagebuch</b>	<b>Gesamt</b>	<b>Akupunktur mw±sd</b>	<b>Minimalakupunktur mw±sd</b>	<b>Warteliste mw±sd</b>
Tage mit Kopfschmerz				
- Baseline	17,5±6,8	17,5±6,9	17,7±6,7	17,3±6,9
- Woche 9-12	11,8±8,7	9,9±8,7	10,8±8,3	16,3±7,4
Kopfschmerzstunden				
- Baseline	161±138	153±131	167±148	169±144
- Woche 9-12	114±144	88±128	111±162	164±145
KS-Tage Intens. m/s				
- Baseline	9,7±6,3	9,8±6,5	10,0±5,8	9,4±6,3
- Woche 9-12	5,7±6,3	4,8±6,2	4,6±5,3	8,4±6,8
Summenscore				
- Baseline	30,0±13,5	29,9±14,1	30,9±12,8	29,3±13,0
- Woche 9-12	18,9±15,4	15,8±15,3	17,2±14,4	26,4±14,3
Tage mit Behinderung				
- Baseline	2,9±5,2	2,8±5,6	3,0±4,6	3,2±5,1
- Woche 9-12	1,4±3,3	1,1±3,6	1,1±2,3	2,2±3,4
Tage mit Akutmedikat.				
- Baseline	4,3±4,0	4,0±3,7	4,2±4,2	4,7±4,2
- Woche 9-12	2,7±3,3	1,9±2,9	2,4±2,6	4,4±4,1
Tage mit Schmerzmittl				
- Baseline	4,1±3,9	4,0±3,8	4,1±4,2	4,4±3,8
- Woche 9-12	2,6±3,3	1,9±2,9	2,4±2,6	4,2±4,1
Tage mit Analgetika				
- Baseline	3,6±3,7	3,5±3,7	3,6±4,1	3,8±3,4
- Woche 9-12	2,2±2,9	1,5±2,3	2,3±2,5	3,4±3,7
<b>Schmerzfragebogen</b>				
PDI				
- Baseline	22,4±11,4	21,4±11,3	22,0±11,4	24,6±11,3
- Woche 12	15,3±11,6	12,2±10,8	13,5±11,5	22,8±9,7
SES affektiv (transf.)				
- Baseline	49,3±7,8	47,5±7,3	50,6±8,0	51,5±7,9
- Woche 12	45,4±9,1	42,9±8,3	45,3±9,4	50,1±8,4
SES sensorisch (trf.)				
- Baseline	47,1±7,5	45,8±6,3	50,2±8,6	46,7±7,9
- Woche 12	45,7±8,0	44,3±7,4	47,1±8,6	47,0±8,2
ADS				
- Baseline	52,4±9,0	51,9±8,3	52,2±10,7	53,6±8,6
- Woche 12	49,5±10,1	47,4±9,1	49,0±11,5	53,9±9,3
Psychische Gesund.				
- Baseline	44,2±11,2	45,6±10,5	44,1±12,1	41,4±11,3
- Woche 12	45,6±10,8	47,4±9,8	46,1±11,8	41,9±10,9
Körperliche Gesund.				
- Baseline	43,2±7,2	42,9±7,2	44,3±6,8	43,0±7,5
- Woche 12	46,9±7,6	48,2±7,5	49,0±6,1	42,5±7,2

KS-Tage = Kopfschmerztag, m/s = mittel/stark, Intens = Intensität, Gesund = Gesundheit



## 4.2. Korrelationsanalysen

### 4.2.1 Korrelationen der einzelnen Kopfschmerzparameter untereinander

#### 4.2.1.1 Migränestudie

In Tabelle 3 sind die Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) der im Vorfeld ausgewählten, im Kopfschmerztagebuch in der Baselinephase in der Migränestudie erhobenen Parameter zusammengefasst. Mit Ausnahme des Parameters Tage, an denen Triptane eingenommen wurden, zeigen sich zwischen allen Parametern statistisch hochsignifikante Korrelationen. Die Korrelationskoeffizienten zwischen dem Hauptzielparameter der Migräne Studie – Tage mit Kopfschmerzen mittlerer oder starker Intensität – und den übrigen Parametern betragen zwischen 0,497 und 0,929. Lediglich mit den Tagen, an denen Triptane eingenommen wurden, ist die Korrelation deutlich geringer (0,182), jedoch immer noch statistisch hochsignifikant. Die in den Leitlinien (International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine, 1991, 2000) als Hauptzielparameter empfohlenen Migräneattacken korrelieren in etwas geringerem Ausmaß mit den anderen Parametern (auch im Vergleich zu dem in den Empfehlungen alternativ als Hauptzielkriterium empfohlenen Parameter Migränetage). Besonders deutliche Korrelationen finden sich zwischen dem Summenscore Kopfschmerz-Stärke und den Kopfschmerztagen (0,915) bzw. den Tagen mit Kopfschmerzen mittlerer oder starker Intensität (0,929).

Tabelle 3

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in der Migränestudie, Baseline (n = 301)

	Tage mit Kopfsch	Kopfsch stunden	M/S Intens.	Summe nscore	Tätigkeit einschr.	Analgetika	Triptan	Migräne -tage	Migräne -attacke
Tage mit Kopfschmerz									
Kopfschmerz-stunden	,727**								
Tage mittlere /starke Intens.	,774**	,612**							
Summenscore Stärke	,915**	,711**	,929**						
Tätigkeitseinschränkung	,346**	,449**	,497**	,499**					
Tage mit Analgetika	,453**	,343**	,515**	,499**	,355**				
Tage mit Triptan	,026	,028	,182**	,111	,230**	,285**			
Migränetage	,598**	,617**	,715**	,695**	,608**	,412*	,197**		
Migräne-attacken	,414**	,358**	,518**	,486**	,427**	,279*	,066	,728**	

\*signifikante Korrelation (p < 0,05), \*\*hochsignifikante Korrelation (p < 0,01)

Intens.= Intensität, Tätigkeitseinschr.= Tätigkeitseinschränkung, Kopfsch= Kopfschmerz,

M/S= mittlere/starke

#### 4.2.1.2. Spannungskopfschmerzstudie

Der Hauptzielparameter der Spannungskopfschmerzstudie, die Kopfschmerzstage, korreliert in hohem Maße mit den Kopfschmerzstunden (0,763), den Tagen mit Kopfschmerzen mittlerer und starker Intensität (0,584) sowie dem Summenscore (0,891; siehe Tab. 4). Mit den Tagen, an denen die übliche Tätigkeit eingeschränkt war, ist die Korrelation nur mäßig (0,141), mit den Tagen mit Einnahme von Schmerzmitteln bzw. Analgetika sogar negativ (-0,199 und -0,190).

Tabelle 4

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in der Spannungskopfschmerzstudie, Baseline (n = 270)

	Tage mit Kopfsch	Kopfschstunden	M/S Intensität	Summenscore	Tätigkeitseinschränk.	Schmerzmittel	Tage mit Analgetika
Tage mit Kopfschmerz							
Kopfschmerzstunden	,763**						
Tage mittlere /starke Inten.	,584**	,457**					
Summenscore Stärke	,891**	,704**	,850**				
Tätigkeitseinschränkung	,141*	,190**	,191**	,226**			
Tage mit Schmerzmitt.	-,199**	-,173**	,115*	-,032	,059		
Tage mit Analgetika	-,190**	-,176**	,069	-,057	,021	,896**	

\*signifikante Korrelation (p < 0,05), \*\*hochsignifikante Korrelation (p < 0,01)

Inten.= Intensität, Kopfsch.= Kopfschmerz, Kopfschmerzst.= Kopfschmerzstunden, M/S= mittlere/starke

#### 4.2.1.3 Vergleich Migräne- vs. Spannungskopfschmerzstudie

Vergleicht man beide Studien in der Baselinephase, so sieht man, dass in der Migränestudie nahezu alle Kopfschmerzparameter untereinander hoch bis sehr hoch miteinander korrelieren. In der Spannungskopfschmerzstudie zeigt sich dieses nicht so deutlich. Ein Teil der Parameter korreliert sehr hoch untereinander, ein Teil mäßig, andere dagegen sogar negativ.

### 4.2.2 Korrelationen zwischen den Kopfschmerzparametern und den generischen Maßen

#### 4.2.2.1. Migränestudie

Im Folgenden werden die Korrelationen der Tagebuchparameter mit den generischen Maßen aus den Schmerzfragebögen in der Migränestudie in der Baselinephase dargestellt (Tab. 5). Die Tagebuchparameter der Migränestudie korrelieren mit den generischen Maßen aus den Schmerzfragebögen zum großen Teil deutlich geringer als die Tagebuchparameter untereinander (s. hierzu auch Tab. 3).

Ausnahme hiervon bildet der Parameter „Körperliche Gesundheit“ – gemessen mit dem SF-36 – der vergleichsweise mäßig mit allen Parametern aus dem Kopfschmerztagebuch korreliert (Korrelationskoeffizienten liegen zwischen -0,153 und -0,286).

Weiterhin korreliert der Hauptzielparameter, die Kopfschmerztage mit mittlerer/starker Intensität mäßig hoch – jedoch statistisch hochsignifikant – mit depressiven Merkmalen, die mittels der ADS erfragt wurden (0,178), der Körperlichen Gesundheit (-0,273), der durchschnittlichen Schmerzstärke der letzten 4 Wochen (0,164) und dem affektiven Schmerzempfinden (0,141). Er korreliert nur gering mit dem PDI (0,063).

Tabelle 5

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) - Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 in der Migränestudie, Baseline; die Stichprobenumfänge variieren zwischen N=247 und N=293.

	Durchschn. Schmerzstk.	PDI	SES affektiv	SES sensor.	ADS	SF 36 Körperlich	SF 36 Psychisch
Tage mit Kopfschmerzen	,029	-,117*	,016	,093	,204**	-,213**	-,103
Kopfschmerzstunden	,087	,090	,183**	,124*	,190**	-,239**	-,134*
Tage mittlere/ starke Intens.	,164**	,063	,141*	,117*	,178**	-,273**	-,064
Summenscore Stärke	,135*	,016	,119*	,120*	,211**	-,269**	-,096
Tätigkeitseinschränkung	,199**	,285**	,295**	,169**	,128*	-,208**	-,136*
Tage mit Analgetika	,045	-,058	,069	,083	,096	-,220**	-,031
Tage mit Triptan	,114	,142*	,175**	-,025	-,053	-,153**	,085
Migränetage	,127*	,133*	,227**	,258**	,142*	-,286**	-,059
Migräneattcken	,079	,014	,137*	,224**	,056	-,153**	-,013

\*signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ), \*\*hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,01$ )

Intens.= Intensität, SES = Schmerzempfindungsskala (affektiv bzw. sensorisch transformiert), ADS = Allgemeine Depressionsskala, PDI = Pain Disability Index, SF36 = Lebensqualität (Körperliche bzw. Psychische Gesundheit), durchschn. Schmerzstk.= durchschnittliche Schmerzstärke in den letzten 4 Wochen), transform = transformiert

Deutlich höhere Korrelationen fanden sich zwischen „Tagen mit üblicher Tätigkeit eingeschränkt“ und den Parametern aus den Fragebögen PDI (0,285), affektiver Schmerz (0,295) bzw. durchschnittliche Schmerzstärke (0,199).

Die Tage mit Kopfschmerzen mittlerer/starker Intensität bzw. die Tage mit Migräne korrelieren ebenfalls deutlich höher mit den übrigen Parametern aus den Schmerzfragebögen als die Migräneattacken. Betrachtet man den Summenscore, der mit den übrigen Parametern aus dem Tagebuch sehr gut korrelierte, zeigen sich auch hier deutlich geringere Korrelationen zu den Parametern aus dem Schmerzfragebogen (PDI 0,016, affektiver Schmerz 0,119, durchschnittliche Schmerzstärke der letzten 4 Wochen 0,199).

#### 4.2.2.2 Spannungskopfschmerzstudie

Vergleichbar der Migränestudie korrelieren die Tagebuchparameter der Spannungskopfschmerzstudie mit den generischen Maßen aus den Schmerzfragebögen in der Baselinephase deutlich geringer als die Tagebuchparameter untereinander (s. hierzu auch Tab. 4).

Tabelle 6

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) - Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 in der Spannungskopfschmerzstudie, Baseline; die Stichprobenumfänge variieren zwischen N=244 und N=270.

	Durchsch. Schmerzst	PDI	SES affektiv	SES sensorisch	ADS	SF 36 Körperlich	SF 36 Psychisch
Tage mit Kopfschmerz	-,041	-,026	-,038	-,103	,201**	-,062	-,137*
Kopfschmerzstunden	,062	,082	,050	-,170**	,151*	-,124*	-,091
Tage mittlere/ starke Intens.	,302**	,157**	,213**	,005	,250**	-,105	-,149*
Summenscore Stärke	,174**	,102	,120*	-,005	,255**	-,102	-,168**
Tätigkeitseinschränkung	,099	,251**	,284**	,008	,174**	-,165**	-,172**
Tage mit Schmerzmittel	,092	,101	,139*	,083	,040	-,141*	-,002
Tage mit Analgetika	,030	,045	,063	,087	,022	-,120*	,013

\*signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ), \*\*hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,01$ )

Legende s. Tabelle 5

Der Hauptzielparameter der Spannungskopfschmerzstudie, die Kopfschmerztage, korreliert eher gering mit den übrigen Parametern. Die Korrelationskoeffizienten betragen zwischen -0,026 und 0,201. Deutlich höhere Korrelationen zeigen sich zwischen dem Tagebuchparameter Kopfschmerztage mit mittlerer/starker Intensität und den generischen Maßen durchschnittliche Schmerzstärke (0,302), affektiver Schmerz (0,213) und depressiven Merkmalen (0,250) sowie „Tage übliche Tätigkeit eingeschränkt“ und dem PDI (0,251) - als Maß für die Beeinträchtigung - und dem affektivem Schmerzempfinden (0,284). Diese sind statistisch hoch signifikant.

#### 4.2.2.3 Vergleich Migräne- vs. Spannungskopfschmerzstudie

In beiden Studien zeigen sich in der Baselinephase deutlich niedrigere Korrelationen zwischen den Kopfschmerzparametern und den generischen Maßen als zwischen den Kopfschmerzparametern untereinander. Die Tage mit Kopfschmerzen mittlerer/starker Intensität korrelieren in der Spannungskopfschmerzstudie deutlich höher mit der durchschnittlichen Schmerzstärke.

## 4.2.3 Änderungen im Zeitverlauf

### 4.2.3.1 Migränestudie

Anschließend werden die Korrelationen der Tagebuchparameter bzw. die z-Werte/Signifikanzen (zur Bestimmung von Unterschieden zwischen zwei Korrelationskoeffizienten) im zeitlichen Verlauf – Baseline (Woche -4 bis Woche 0), Woche 1-4, Woche 5-8 und Woche 9-12 – dargestellt (siehe Tab. 7 und 8). Mit Ausnahme des Parameters Tage, an denen Triptane

Tabelle 7

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) - Parameter des Kopfschmerztagebuchs im Zeitverlauf in der Migränestudie; Baseline (Zeile1), Woche 1-4 (Zeile2), Woche 5-8 (Zeile3), Woche 9-12 (Zeile4); die Stichprobenumfänge variieren zwischen N=301 (Baseline) N=276 (Woche 1-4) N=275 (Woche 5-8) und N=271 (Woche 9-12)

	Tage m Kopfsch	Kopfsch stunden	M/S Intens.	Summe nscore	Tätigk. einsch.	Anal- getika	Triptan	Migräne- tage
Tage mit Kopfschmerz								
Kopfschmerz- stunden	,727** ,781** ,822** ,774**							
Tage mittlere /starke Inten.	,774** ,792** ,750** ,758**	,612**_ ,675** ,660** ,676**						
Summen- score Stärke	,915** ,926** ,902** ,917**	,711** ,774** ,782** ,780**	,929** ,938** ,918** ,926**					
Tätigkeitsein- schränkung	,346** ,420** ,410** ,352**	,449** ,470** ,474** ,454**	,497**_ ,522** ,543** ,485**	,499** ,528** ,539** ,490**				
Tage mit Analgetika	,453** ,541** ,635** ,673**	,343** ,434** ,519** ,552**	,515** ,596** ,569** ,624**	,499** ,599** ,624** ,677**	,355** ,377** ,324** ,344**			
Tage mit Triptan	,026 ,205** ,214** ,183**	,028 ,179** ,142* ,149**	,182** ,263** ,218** ,227**	,111 ,254** ,224** ,216**	,230** ,285** ,180** ,170**	,285** ,455** ,412** ,385**		
Migränetage	,598** ,676** ,606** ,628**	,617** ,634** ,594** ,585**	,715** ,747** ,764** ,766**	,695** ,751** ,729** ,742**	,608** ,670** ,667** ,616**	,412** ,511** ,455** ,567**	,197** ,290** ,225** ,276**	
Migräne- attacken	,414** ,493** ,513** ,508**	,358** ,399** ,444** ,439**	,518** ,581** ,661** ,627**	,486** ,576** ,620** ,596**	,427** ,551** ,557** ,538**	,279** ,420** ,420** ,512**	,066 ,216** ,201** ,200**	,728** ,802** ,883** ,847**

\*signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ), \*\*hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,01$ )

Kopfsch= Kopfschmerz, M/S Intens.= mittlere/starke Intensität, Tätigkeinsch.=Tätigkeitseinschränkung  
Inten.= Intensität

Tabelle 8

Signifikanzen auf Basis der z-Werte - Parameter des Kopfschmerztagebuches im Zeitverlauf in der Migränestudie (Baseline/Woche 1-4 (Zeile1), Baseline/Woche 5-8 (Zeile2), Baseline/Woche 9-12 (Zeile3))

	Tage m Kopfsch	Kopfsch stunden	M/S Intens.	Summe Score	Tätigk. einsch.	Anal- getika	Triptan	Migräne- Tage
Tage mit Kopfschmerz								
Kopfschmerz- stunden	- ** -							
Tage mittel /starke Intens.	- - -	- - -						
Summenscore Stärke	- - -	- - -	- - -					
Tätigkeits- einschränkung	- - -	- - -	- - -	- - -				
Tage mit Analgetika	- ** **	- ** **	- - -	- * **	- - -			
Tage mit Triptan	* * -	- - -	- - -	- - -	- - -	* - -		
Migränetage	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - *	- - -	
Migräne- attacken	- - -	- - -	- ** -	- * -	- - -	- - **	- - -	* ** **

\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 1.96$  (5%-Signifikanzniveau), \*\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 2.58$  (1%-Signifikanzniveau)

- kein signifikanter Unterschied Legende s. Tabelle 7

eingenommen wurden, zeigen sich zwischen allen Parametern in allen Zeitabschnitten statistisch hoch signifikante Korrelationen. Dabei korrelieren die einzelnen Parameter in Woche 9-12 z.T. höher als in der Baselinephase. Dieses beobachtet man u.a. bei den Korrelationen der Tage mit Analgetika und den Kopfschmerztagen (Baseline: 0,453 vs. Woche 9-12: 0,673), den Kopfschmerzstunden (0,343 vs. 0,552), dem Summenscore (0,499 vs. 0,677), den Migränetagen (0,412 vs. 0,567) und den Migräneattacken (0,279 vs. 0,512). Diese Unterschiede sind z.T. hoch signifikant (siehe hierzu Tabelle 8). Eine konstante Zunahme der Korrelationen im zeitlichen Verlauf tritt auch zwischen den Migräneattacken und den übrigen Parametern des Tagebuchs insbesondere bei den Korrelationen mit den Migränetagen auf. Diese ist z.T. ebenfalls hochsignifikant. Im Folgenden werden die Korrelationen bzw. z-Werte/Signifikanzen zwischen Parametern aus dem Tagebuch und den generischen Maßen

Tabelle 9

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) - Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 bzw. 2 in der Migränestudie im Zeitverlauf; Baseline (Zeile 1), Woche 9-12 (Zeile 2); die Stichprobenumfänge variieren zwischen N=293 (Baseline) N=247 (Woche 9-12)

	Durchsch Schmerzst	PDI	SES affektiv	SES sensorisch	ADS transform	SF 36 Körperlich	SF 36 Psychisch
Tage mit Kopfschmerz	,029 ,354**	-,117* -,261**	,016 ,185**	,093 ,087	,204** ,184**	-,213** -,358**	-,103 -,163**
Kopfschmerz- stunden	,087 ,418**	,090 ,340**	,183** ,295**	,124* ,154*	,190** ,190**	-,239** -,414**	-,134* -,174**
Tage mittel/ starke Intens.	,164** ,525**	,063 ,368**	,141* ,330**	,117* ,195**	,178** ,259**	-,273** -,470**	-,064 -,193**
Summen Score Stärke	,135* ,500**	,016 ,345**	,119* ,295**	,120* ,164**	,211** ,233**	-,269** -,441*	-,096 -,187**
Tätigkeits- einschränkung	,199** ,355**	,285** ,283**	,295** ,280**	,169** ,192**	,128* ,098	-,208** -,255**	-,136* -,075
Tage mit Analgetika	,045 ,329**	-,058 ,243**	,069 ,184**	,083 ,068	,096 ,085	-,220** -,314**	-,031 -,108
Tage mit Triptan	,114 ,209**	,142* ,292**	,175** ,162**	-,025 ,041	-,053 -,037	-,153** -,162**	,085 -,003
Migränetage	,127* ,496**	,133* ,344**	,227** ,350**	,258** ,307**	,142* ,256**	-,286** -,358**	-,059 -,218**
Migräne- attacken	,079 ,415**	,014 ,304**	,137* ,315**	,224** ,287**	,056 ,220**	-,153** -,338**	-,013 -,146*

\*signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ), \*\*hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,01$ )

s. Legende Tabelle 5

Tabelle 10

Signifikanzen auf Basis der z-Werte - Parameter des Kopfschmerztagebuches in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 bzw. 2 im Zeitverlauf in der Migränestudie, Baseline/Woche 9-12

	Durchsch Schmerzst	PDI	SES affektiv	SES sensorisch	ADS transform	SF 36 Körperlich	SF 36 Psychisch
Tage mit Kopfschmerz	**	-	*	-	-	-	-
Kopfschmerz- stunden	**	**	-	-	-	*	-
Tage mittlere/ starke Intens.	**	**	*	-	-	**	-
Summen Score Stärke	**	**	*	-	-	*	-
Tätigkeits- einschränkung	*	-	-	-	-	-	-
Tage mit Analgetika	**	**	-	-	-	-	-
Tage mit Triptan	-	-	-	-	-	-	-
Migränetage	**	**	-	-	-	-	-
Migräne- attacken	**	**	*	-	-	*	-

\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 1.96$  (5%-Signifikanzniveau), \*\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 2.58$  (1%-Signifikanzniveau)

- kein signifikanter Unterschied Legende s. Tabelle 5

aus den Schmerzfragebögen im zeitlichen Verlauf beschrieben (siehe Tabelle 9 und 10). Bei nahezu allen Parametern beobachtet man z.T. deutliche Anstiege der Korrelationen von Baseline zur Woche 9-12. Dieses zeigt sich z.B. zwischen der Korrelation der Kopfschmerztage mit mittlerer/starker Intensität und der durchschnittlichen Schmerzstärke (0,164 Baseline, 0,525 in Woche 9-12), dem PDI (0,063 vs. 0,368), dem affektiven Schmerz (0,141 vs. 0,330) bzw. der Körperlichen Gesundheit (-0,273 vs. -0,470). Diese Unterschiede sind hochsignifikant (siehe hierzu auch Tabelle 10). Vergleichbar hohe Anstiege treten auch bei den Korrelationen der Migränetage, den Tagen mit Analgetika, dem Summenscore, den Kopfschmerzstunden bzw. den Migräneattacken mit der durchschnittlichen Schmerzstärke und dem PDI auf. Ausnahmen bilden das sensorische Schmerzempfinden und depressive Merkmale. Hier zeigen sich nur geringfügige Änderungen.

#### 4.2.3.2 Spannungskopfschmerzstudie

Der Parameter Kopfschmerztage - als Hauptzielkriterium in der Spannungskopfschmerzstudie -

Tabelle 11

Korrelationskoeffizienten (Spearman) Parameter des Kopfschmerztagebuchs im Zeitverlauf in der Spannungskopfschmerzstudie; Baseline (Zeile 1), Woche 1-4 (Zeile 2), Woche 5-8 (Zeile 3), Woche 9-12 (Zeile 4); N=270 (Baseline) N=262 (Woche 1-4) N=258 (Woche 5-8) und N=246 (Woche 9-12)

	Tage mit Kopfsch	Kopfschstunden	M/S Intensität	Summen Score	Tätigkeits-einschränk	Schmerzmittel
Tage mit Kopfschmerz						
Kopfschmerzstunden	,763** ,787** ,833** ,880**					
Tage mittlere/ starke Intens.	,584** ,590** ,629** ,716**	,457** ,508** ,591** ,660**				
Summen Score Stärke	,891** ,924** ,944** ,961**	,704** ,770** ,817** ,859**	,850** ,819** ,819** ,854**			
Tätigkeits- einschränkung	,141* ,109 ,215** ,262**	,190** ,185** ,223** ,250**	,191** ,195** ,250** ,303**	,226** ,192** ,260** ,304**		
Tage mit Schmerzmittel	-,199** -,134* ,069 ,141*	-,173** -,056 ,079 ,152*	,115* ,168** ,282** ,361**	-,032 ,016 ,157* ,226**	,059 ,188** ,199** ,267**	
Tage mit Analgetika	-,190** -,163** ,022 ,090	-,176** -,079 ,047 ,114	,069 ,109 ,217** ,308**	-,057 -,045 ,095 ,171**	,021 ,094 ,128* ,231**	,896** ,891** ,893** ,908**

\*signifikante Korrelation (p < 0,05), \*\*hochsignifikante Korrelation (p < 0,01)

Kopfsch = Kopfschmerz, Intens= Intensität, M/S= mittlere/starke Legende s. Tabelle 4



Tabelle 12

Signifikanz auf Basis der z-Werte - Parameter des Kopfschmerztagebuches im Zeitverlauf in der Spannungskopfschmerzstudie (Baseline/Woche 1-4 (Zeile 1), Baseline/Woche 5-8 (Zeile 2), Baseline/Woche 9-12 (Zeile 3); die Stichprobenumfänge variieren zwischen N=291 und N=246

	Tage mit Kopfsch	Kopfschstunden	M/S Intensität	Summen Score	Tätigkeits-einschränk	Schmerzmittel
Tage mit Kopfschmerz						
Kopfschmerzstunden	- * **					
Tage mittlere/ starke Intens.	- - **	- * **				
Summen Score Stärke	* ** **	- ** **	- - -			
Tätigkeits- einschränkung	- - -	- - -	- - -	- - -		
Tage mit Schmerzmittel	- ** **	- ** **	- * **	- * **	- - *	
TG mit Analgetika	- * **	- ** **	- - **	- - **	- - *	- - -

\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 1.96$  (5%-Signifikanzniveau), \*\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 2.58$  (1%-Signifikanzniveau)

- kein signifikanter Unterschied

KS= Kopfschmerz TG = Tage Legende s. Tabelle 4

zeigt signifikant höhere Korrelationen in Woche 9-12 in Bezug auf Kopfschmerzstunden (0,763 Baseline vs. 0,880 in Woche 9-12), Tage mit mittlerer/starker Intensität (0,584 vs. 0,716), Summenscore (0,891 vs. 0,961) und Tage mit Analgetika (-0,190 vs. 0,090) (s. hierzu auch Tabelle 12); keine signifikanten Veränderungen im Zeitverlauf findet man bei den Korrelationen der Tage mit Einschränkung der üblichen Tätigkeit und den restlichen Parametern aus dem Tagebuch (siehe hierzu auch Tabelle 12).

Tabelle 13 stellt die Korrelationen zwischen Tagebuchparametern und den generischen Maßen im zeitlichen Verlauf dar. Die Kopfschmerztage korrelieren in der Baselinephase gering mit den Parametern aus dem Schmerzfragebogen und es treten deutlich höhere Korrelationen in Woche 9-12 auf. Dieses zeigt sich bei den Korrelationen der Kopfschmerztage mit der durchschnittlichen Schmerzstärke (-0,041 Baseline, 0,433 Woche 9-12), dem PDI (-0,026 vs. 0,361), dem affektivem Schmerz (-0,038 vs. 0,267), dem sensorischen Schmerzempfinden (-0,103 vs. 0,199) und der Körperlichen Gesundheit (-0,062 vs. -0,372). Diese Unterschiede sind statistisch hoch signifikant (s. Tabelle 14). Ähnlich hohe Anstiege beobachtet man auch bei nahezu allen anderen Parametern. Ausnahmen bilden hierbei die Psychische Gesundheit und depressive Merkmale (ADS). Hier finden sich nur geringfügige Änderungen der Korrelationen im Zeitverlauf.

Tabelle 13

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) - Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 bzw. 2 in der Spannungskopfschmerzstudie im Zeitverlauf; (Baseline (Zeile 1), Woche 9-12 (Zeile 2)); die Stichprobenumfänge variieren zwischen N=270 (Baseline) N=231 (Woche 9-12).

	Durchsch schmerzst	PDI	SES affektiv	SES sensorisch	ADS transform	SF 36 Körperlich	SF 36 Psychisch
Tage mit Kopfschmerz	-,041 ,433**	-,026 ,361**	-,038 ,267**	-,103 ,199**	,201** ,283**	-,062 -,372**	-,137* -,212**
Kopfschmerz- stunden	,062 ,472**	,082 ,409**	,050 ,299**	-,170** ,180**	,151* ,259**	-,124* -,333**	-,091 -,174**
Tage mittlere/ starke Intens.	,302** ,575**	,157** ,414**	,213** ,349**	,005 ,236**	,250** ,285**	-,105 -,386**	-,149* -,218**
Summen Score Stärke	,174** ,516**	,102 ,400**	,120* ,309**	-,005 ,233**	,255** ,292**	-,102 -,398**	-,168** -,221**
Tätigkeits- einschränkung	,099 ,368**	,251** ,412**	,284** ,343**	,008 ,206**	,174** ,313**	-,165 -,371**	-,172** -,262**
Tage mit Schmerzmittel	,092 ,330**	,101 ,312**	,139* ,287**	,083 ,277**	,040 ,143*	-,141 -,285**	-,002 -,041
Tage mit Analgetika	,030 ,249**	,045 ,259**	,063 ,272**	,087 ,278**	,022 ,118	-,120* -,241**	,013 -,018

\*signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ), \*\*hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,01$ ) Legende siehe Tabelle 5

Tabelle 14

Signifikanz auf Basis der z-Werte - Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 bzw. 2 im Zeitverlauf in der Spannungskopfschmerzstudie, Baseline/Woche 9-12, die Stichprobenumfänge variieren zwischen N=231 und N=270

	Durchsch schmerzst	PDI	SES affektiv	SES sensorisch	ADS transform	SF 36 Körperlich	SF 36 Psychisch
Tage mit Kopfschmerz	**	**	**	**	-	**	-
Kopfschmerz- Stunden	**	**	**	**	-	*	-
Tage mittlere/ starke Intens.	**	**	-	**	-	**	-
Summen Score Stärke	**	**	*	**	-	**	-
Tätigkeits- einschränkung	**	*	-	*	-	*	-
Tage mit Schmerzmittel	**	*	-	*	-	-	-
Tage mit Analgetika	*	*	*	*	-	-	-

\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 1.96$  (5%-Signifikanzniveau), \*\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 2.58$  (1%-Signifikanzniveau)

- kein signifikanter Unterschied Legende siehe Tabelle 5

#### 4.2.3.3 Vergleich Migräne- vs. Spannungskopfschmerzstudie

In beiden Studien treten deutliche Anstiege der Korrelationen der Tagebuchparameter untereinander im zeitlichen Verlauf auf. Die Unterschiede sind vor allem in der Spannungskopfschmerzstudie z.T. hoch signifikant. Zieht man die Korrelationen der Tagebuchparameter mit den generischen Maßen hinzu, so sieht man ebenfalls in beiden Studien geringe Korrelationen der Parameter in der Baselinephase und deutliche Anstiege der

Korrelationen im zeitlichen Verlauf. Diese sind z.T. hoch signifikant und zeigen sich noch stärker in der Spannungskopfschmerzstudie bei nahezu allen Parametern.

#### 4.2.4 Änderungen im Gruppenvergleich

##### 4.2.4.1 Migränestudie

Im nächsten Abschnitt werden die Korrelationen der Kopfschmerzparameter der Migränestudie im Gruppenvergleich in der Baselinephase und in Woche 9-12 dargestellt (s. Tab. 15 und 16). Es fällt auf, dass die Korrelationen in der Wartelistengruppe in der Baselinephase höher sind

Tabelle 15

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) - Parameter des Kopfschmerztagebuchs im Gruppenvergleich in der Migränestudie; unteres Dreieck: Baseline, oberes Dreieck: Woche 9-12 (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL) N=145 VA; N=81 MA; N=75 WL in Baseline ; N=132 VA; N=76 MA; N=65 WL in Woche 9-12

	Tage m Kopfsch	Kopfsch stunden	M/S Intens	Summe Score	Tätigk einschr	Anal- getika	Triptan	Migräne tage	Migräne attacken
Tage mit Kopfschmerz		,802** ,773** ,697**	,759** ,713** ,739**	,931** ,887** ,907**	,225** ,419** ,355**	,662** ,726** ,518**	,130 ,353** ,033	,580** ,707** ,515**	,457** ,626** ,332**
Kopfschmerz- stunden	,680** ,698** ,817**		,661** ,716** ,629**	,777** ,818** ,745**	,344** ,541** ,472**	,529** ,636** ,392**	,122 ,313** ,063	,512** ,657** ,614**	,381** ,537** ,339**
Tage mittlere/ starke Intens.	,777** ,717** ,852**	,571** ,569** ,746**		,921** ,919** ,914**	,373** ,556** ,402**	,639** ,604** ,505**	,219* ,322** ,015	,769** ,778** ,641**	,648** ,646** ,425**
Summen Score Stärke	,904** ,921** ,940**	,660** ,690** ,815**	,936** 889** ,954**		,344** ,576** ,445**	,693** ,699** ,506**	,186* ,354** ,033	,715** ,780** ,602**	,577** ,659** ,379**
Tätigkeits- einschränkung	,350** ,300** ,405**	,400** ,471** ,535**	,484** ,547** ,504**	,519** ,488** ,502**		,300** ,405** ,133	,128 ,261* ,031	,505** ,673** ,561**	,433** ,588** ,469**
Tage mit Analgetika	,331** ,351** ,500**	,340** ,296** ,409**	,576** ,390** ,536**	,576** ,353** ,527**	,369** ,380** ,318**		,360** ,456** ,325**	,612** ,559** ,378**	,565** ,556** ,206
Tage mit Triptan	-,019 ,077 ,093	-,065 ,122 ,068	,140 ,188 ,249**	,077 ,145 ,157	,216** ,305** ,178	,271** ,257** ,349**		,300** ,335** ,101	,245** ,290* ,047
Migränetage	,519** ,568** ,736**	,498** ,668** ,741**	,681** ,659** ,818**	,639** ,653** ,819**	,582** ,655** ,620**	,448** 370** ,412**	,190** ,270** ,126*		,871** ,872** ,685**
Migräne- attacken	,346** ,371** ,568**	,261** ,348** ,516**	,486** ,495** ,599**	,444** ,456** ,588**	,370** ,518** ,450**	,304** ,222* ,313**	,030 ,134 ,062	,721** ,718** ,735**	

\*signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ), \*\*hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,01$ )

Legende s. Tabelle 7 VA: Verumakupunktur MA: Minimalakupunktur WL: Wartelistengruppe

als in den beiden anderen Behandlungsgruppen. In den Wochen 9-12 zeigt sich dieser Trend nicht. Hier liegen die Korrelationen der Kopfschmerzparameter untereinander in der Minimal-Akupunkturgruppe tendenziell am höchsten, in der Wartelistengruppe korrelieren die

Tabelle 16

Signifikanzen auf Basis der z-Werte - Parameter des Kopfschmerztagebuches im Gruppenvergleich in der Migränestudie; Baseline und Woche 9-12; (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL) N=132 VA; N=76 MA; N=65 WL

	Tage m Kopfsch	Kopfsch stunden	M/S Intens.	Summe score	Tätigkeit einsch.	Anal- getika	Triptan	Migräne tage	Migräne attacken
Tage mit Kopfschmerz									
Kopfschmerz stunden	*								
	-								
	-								
Tage mittlere /starke Inten.	-	-							
	-	-							
	-	-							
Summen Score Stärke	-	*	-						
	-	-	-						
	-	-	-						
Tätigkeitsein- schränkung	-	-	-	-					
	-	-	-	-					
	-	-	-	-					
Tage mit Analgetika	-	-	-	-	-				
	**	**	-	**	-				
	-	-	-	-	-				
Tage mit Triptan	-	-	-	-	-	-			
	-	-	-	-	-	-			
	-	-	-	-	-	-			
Migränetage	-	-	-	-	-	-	-		
	-	-	-	-	-	-	-		
	*	-	*	**	-	-	-		
Migräne- attacken	-	-	*	-	-	**	-	**	
	*	-	-	-	-	*	-	**	
	-	-	-	-	-	-	-	-	

\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 1.96$  (5%-Signifikanzniveau), \*\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 2.58$  (1%-Signifikanzniveau)

- kein signifikanter Unterschied Legende s. Tabelle 7 und 15

Tagebuchparameter deutlich geringer als in der Baselinephase (s. Tabelle 16).

Bei den Korrelationen der Kopfschmerzparameter mit den generischen Maßen im Gruppenvergleich (s. Tabelle 17) beobachtet man in der Baselinephase, dass die niedrigsten Korrelationen in der Minimalakupunkturgruppe vorliegen. Hier zeigen sich z.T. deutliche Unterschiede zu den beiden anderen Gruppen.

Im zeitlichen Verlauf findet man, dass die Parameter zum großen Teil hochsignifikant korrelieren, dabei am wenigsten deutlich in der Wartelistengruppe. Man sieht teilweise einen deutlichen Anstieg der Korrelationen zwischen den Tagebuchparametern und den generischen

Tabelle 17

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) - Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 in der Migränestudie im Gruppenvergleich; Baseline (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL); N= 134-144 VA; N= 73-80 MA; N= 63-69 WL

	Durchsch Schmerzst	PDI	SES affektiv	SES sensorisch	ADS transform.	SF 36 Körperlich	SF 36 Psychisch
Tage mit Kopfschmerz	,056 -,073 ,138	-,104 -,070 -,202	,050 -,079 ,077	,106 -,012 ,177	,290** ,059 ,172	-,217* -,091 -,376**	-,158 -,090 -,021
Kopfschmerz- stunden	,162 -,012 ,093	,189* ,068 -,074	,220** ,094 ,229	,101 ,018 ,277*	,232** ,100 ,175	-,209* -,165 -,398**	-,170* -,171 -,016
Tage mittlere/ starke Intens.	,153 ,123 ,211	,095 ,023 ,021	,246** -,052 ,163	,155 -,070 ,215	,204* ,096 ,193	-,240** -,145 -,459**	-,082 -,076 -,016
Summen Score Stärke	,151 ,038 ,208	,062 ,007 -,079	,199* -,023 ,141	,143 -,027 ,215	,278** ,087 ,193	-,229** -,149 -,475**	-,150 -,067 -,019
Tätigkeitsein- schränkung	,228** ,137 ,204	,381** ,121 ,270*	,329** ,249* ,261*	,209* ,073 ,190	,202* ,053 ,076	-,113 -,364** -,317**	-,251** -,016 -,013
Tage mit Analgetika	,130 -,100 ,031	-,025 -,012 -,182	,138 ,098 -,074	,121 ,107 -,021	,121 ,055 ,038	-,193* -,151 -,369**	-,019 -,081 -,036
Tage mit Triptan	,141 ,078 ,084	,210 ,120 ,023	,226 -0,25 ,005	,074 -,067 -,165	,062 -,264 -,101	-,170 -,170 -,071	,018 ,179 ,123
Migränetage	,178* ,051 ,099	,161 ,118 ,077	,305** ,121 ,201	,293** ,072 ,378**	,145 ,155 ,133	-,256** -,266* -,389**	-,070 -,113 ,030
Migräne- attacken	,077 ,110 ,061	,029 ,012 -,034	,132 ,113 ,191	,243** ,069 ,350**	,056 ,090 ,037	-,128 -,064 -,307*	,014 -,146 ,085

\*signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ), \*\*hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,01$ )

Legende s. Tabelle 5 und 15

Maßen in den Wochen 9-12 in der Migränestudie vor allem in der Verum- und Minimalakupunkturgruppe. Dieser ist z.T. statistisch signifikant (siehe hierzu auch Tabelle 19). Die Anstiege in der Wartelistengruppe sind deutlich geringer und bei keinem der vorliegenden Parameter signifikant.

Tabelle 18

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) - Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 2 in der Migränestudie im Gruppenvergleich; Woche 9-12 (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL); N=124-144 VA; N=65-80 MA; N=55-69 WL

	Durchsch Schmerzst	PDI	SES affektiv	SES sensorisch	ADS transform.	SF 36 Körperlich	SF 36 Psychisch
Tage mit Kopfschmerz	,323** ,403** ,110	,200* ,353** ,070	,112 ,230* ,156	,006 ,125 ,127	,202* ,096 ,206	-,372** -,307** -,264*	-,219* -,039 -,131
Kopfschmerz- stunden	,373** ,487** ,248	,301** ,456** ,102	,232** ,350** ,260*	,069 ,211 ,170	,180* ,227 ,120	-,366** -,422** -,335**	-,247** -,175 -,020
Tage mittlere/ starke Intens.	,436** ,605** ,323*	,296** ,399** ,231	,206* ,433** ,357**	,083 ,238* ,223	,255** ,196 ,318*	-,474** -,452** -,261*	-,249** -,123 -,196
Summen Score Stärke	,413** ,584** ,288*	,253** ,411** ,207	,193* ,354** ,299*	,052 ,202 ,225	,246** ,175 ,252	-,446** -,409** -,303*	-,257** -,093 -,154
Tätigkeitsein- schränkung	,345** ,252* ,191	,246** ,202 ,203	,232** ,235* ,311*	,090 ,155 ,305*	,035 ,079 ,122	-,120 -,196 -,335**	-,220* ,024 ,005
Tage mit Analgetika	,374** ,318** ,010	,251** ,264* ,032	,207* ,192 ,011	,129 ,086 -,187	,043 ,023 ,190	-,338** -,281* -,128	-,159 ,074 -,256
Tage mit Triptan	,286** ,233* -,199	,308** ,336** ,073	,185* ,296** -,169	,103 ,177 -,358**	,043 -,026 -,213	-,252** -,188 ,209	-,083 ,146 -,032
Migränetage	,501** ,427** ,300*	,305** ,327** ,230	,293** ,349** ,380**	,226** ,352** ,266*	,251** ,232 ,270*	-,401** -,231* -,208	-,302** -,120 -,265*
Migräne- attacken	,479** ,308** ,204	,366** ,206 ,062	,306** ,271* ,273*	,263** ,270* ,218	,235** ,112 ,297*	-,352** -,174 -,358**	-,236** -,033 -,204

\*signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ), \*\*hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,01$ )

Legende s. Tabelle 5 und 15

Tabelle 19

Signifikanzen auf Basis der z-Werte - Parameter des Kopfschmerztagebuches in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 bzw. 2 im Gruppenvergleich in der Migränestudie Baseline/ Woche 9-12 (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL); N=124-144 VA N=65-80 MA N=55-69 WL

	Durchsch schmerzst	PDI	SES affektiv	SES sensorisch	ADS transform.	SF 36 Körperlich	SF 36 Psychisch
Tage mit Kopfschmerz	* ** -	* ** -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
Kopfschmerz- stunden	- ** -	- ** -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
Tage mittlere/ starke Intens.	* ** -	- * -	- ** -	- - -	- - -	* * -	- - -
Summen Score Stärke	* ** -	- ** -	- * -	- - -	- - -	* - -	- - -
Tätigkeitsein- schränkung	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
Tage mit Analgetika	* ** -	* - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
Tage mit Triptan	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
Migränetage	** * -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
Migräne- attacken	** - -	** - -	- - -	- - -	- - -	- - -	* - -

\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 1.96$  (5%-Signifikanzniveau), \*\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 2.58$  (1%-Signifikanzniveau)

- kein signifikanter Unterschied siehe Legende Tabelle 5 und 15

#### 4.2.4.2. Spannungskopfschmerzstudie

Tabelle 20 stellt die Korrelationen der Kopfschmerzparameter untereinander im Gruppenvergleich in der Spannungskopfschmerzstudie im zeitlichen Verlauf (Baseline/Woche 9-12) dar. In der Baselinephase zeigen sich in den drei Behandlungsgruppen im Gegensatz zur Migränestudie kaum Unterschiede der Korrelationen der Parameter untereinander.

Im zeitlichen Verlauf ändert sich dies deutlich. Die Unterschiede der Korrelationen sind vor allem in den beiden Behandlungsgruppen Verum- und Minimalakupunktur signifikant (siehe hierzu auch Tabelle 21). Es treten deutliche Anstiege der Korrelationen in beiden Gruppen auf. Ausnahme hiervon bildet die Wartelistengruppe, in der die Unterschiede zwischen Baselinephase und Woche 9-12 nur gering sind. Bei den Tagen mit Einschränkung der üblichen Tätigkeit kommt es in keiner der drei Gruppen zu signifikanten Veränderungen im Zeitverlauf.

Tabelle 20

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) - Parameter des Kopfschmerztagebuchs im Gruppenvergleich in der Spannungskopfschmerzstudie; unteres Dreieck: Baseline, oberes Dreieck: Woche 9-12; (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL); N=143 VA; N=68 MA; N=80 WL für Baseline, N=128 VA; N=62 MA; N=67 WL für Woche 9-12

	Tage m Kopfsch	Kopfsch Stunden	M/S Intensität	Summen Score	Tätigkeits einschr.	Schmerz- mittel	Tage mit Analgetika
Tage mit Kopfschmerz		,886**	,737**	,970**	,230**	,065	,013
		,876**	,671**	,944**	,231	,235	,240
		,792**	,596**	,915**	,166	-,045	-,067
Kopfschmerz- Stunden	,733**		,658**	,865**	,241**	,088	,049
	,773**		,752**	,901**	,235	,281*	,278*
	,789**		,424**	,718**	,160	-,071	-,084
Tage mittlere /starke Intens.	,602**	,441**		,850**	,296**	,294**	,251**
	,546**	,424**		,837**	,224	,422**	,404**
	,566**	,506**		,822**	,277*	,283*	,213
Summen Score Stärke	,909**	,668**	,844**		,284**	,153	,099
	,851**	,695**	,860**		,244	,341**	,330**
	,887**	,765**	,843**		,229	,079	,038
Tätigkeitsein- schränkung	,108	,123	,175*	,176*		,263**	,246**
	-,007	,115	,172	,200		,202	,142
	,316**	,345**	,208	,324**		,203	,186
Tage mit Schmerzmittel	-,250**	-,214*	,047	-,112	,011		,900**
	-,210	-,179	,126	-,013	,178		,975**
	-,138	-,100	,213	,059	,031		,841**
Tage mit Analgetika	-,253**	-,228**	-,015	-,150	,014	,896**	
	-,154	-,112	,128	-,004	,072	,903**	
	-,142	-,144	,161	,031	-,025	,874**	

\*signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ), \*\*hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,01$ )

Legende s. Tabelle 4 und 15

Die Korrelationen der Kopfschmerzparameter mit den generischen Maßen im Gruppenvergleich in der Spannungskopfschmerzstudie zeigen in der Baselinephase keine eindeutigen Unterschiede (siehe hierzu Tab. 22).



Tabelle 21

Signifikanz auf Basis der z-Werte - Parameter des Kopfschmerztagebuches im Gruppenvergleich in der Spannungskopfschmerzstudie; Baseline und Woche 9-12; (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL) N=143 VA; N=68 MA; N=80 WL

	Tage m Kopfsch	Kopfschstunden	M/S Intensität	Summen Score	Tätigkeits einschränk	Schmerzmittel	Tage mit Analgetika
Tage mit Kopfschmerz							
Kopfschmerztunden	** - -						
Tage mittlere /starke Intens.	* - -	** ** -					
Summen Score Stärke	** ** -	** ** -	- - -				
Tätigkeitseinschränkung	- - -	- - -	- - -	- - -			
Tage mit Schmerzmittel	** * -	* ** -	* - -	* * -	* - -		
Tage mit Analgetika	* * -	* * -	* - -	* - -	- - -	- ** -	

\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 1.96$  (5%-Signifikanzniveau), \*\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 2.58$  (1%-Signifikanzniveau)

- kein signifikanter Unterschied Legende s. Tabelle 4 und 15

Tabelle 22

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) - Parameter des Kopfschmerztagebuches in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 in der Spannungskopfschmerzstudie im Gruppenvergleich; Baseline (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL); N=143 VA; N=68 MA; N=80 WL

	Durchschschmerzst	PDI	SES affektiv	SES sensorisch	ADS transform.	SF 36 Körperlich	SF 36 Psychisch
Tage mit Kopfschmerz	-,073 ,102 -,132	-,036 -,096 ,028	-,037 -,013 -,077	-,106 ,047 -,229	,174* ,218 ,245*	,019 -,096 -,177	-,149 -,095 -,153
Kopfschmerztunden	0,38 ,164 -,027	,109 -,047 ,059	,009 ,060 ,097	-,178* -,050 -,261*	,177* ,085 ,173	-,057 -,199 -,226	-,120 ,007 -,072
Tage mittlere/ starke Intens.	,299** ,244* ,350**	,167* ,056 ,210	,253** ,222 ,118	,027 ,217 -,268*	,269** ,217 ,187	-,121 -,081 -,120	-,122 -,104 -,201
Summen Score Stärke	,114 ,283* ,174	,060 ,094 ,181	,117 ,189 ,046	-,014 ,186 -,188	,232** ,268* ,266*	-,036 -,143 -,211	-,141 -,142 -,226
Tätigkeitseinschränkung	-,016 ,202 ,136	,232** ,357** ,145	,316** ,251* ,233	,046 ,118 -,174	,144 ,143 ,185	-,097 -,162 -,352**	-,165 -,228 -,099
Tage mit Schmerzmittel	-,006 -,030 ,380**	,079 -,044 ,285*	,067 ,086 ,349**	,137 -,030 ,067	,093 -,169 ,113	-,141 -,134 -,151	,004 ,037 -,027
Tage mit Analgetika	-,056 -,161 ,358**	,081 -,172 ,187	,005 ,020 ,240*	,166 -,072 ,077	,072 -,155 ,092	-,159 -,082 -,076	,026 ,039 -,038

\*signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ), \*\*hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,01$ ) Legende s. Tabelle 6;15

Im zeitlichen Verlauf findet man einen hohen Anstieg der Korrelationen bei fast allen Parametern (s. Tab. 23). Hierbei zeigen sich z.T. deutliche Unterschiede in den einzelnen Behandlungsgruppen. In der Wartelistengruppe sind die Anstiege wesentlich geringer. Vor allem in der Verumgruppe zeigen sich z.T. signifikante Unterschiede der Korrelationen im Zeitverlauf (siehe hierzu auch Tabelle 24). Beispiele hierfür sind die Korrelationen der Kopfschmerzstage, der Kopfschmerzstunden, der Tage mit mittlerer/starker Intensität, des Summenscores bzw. der Tage mit Einschränkung der üblichen Tätigkeit und der durchschnittlichen Schmerzstärke bzw. dem PDI.

Tabelle 23

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) - Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 2 in der Spannungskopfschmerzstudie im Gruppenvergleich Woche 9-12; (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL); N=128 VA; N=62 MA; N=67 WL

	Durchsch schmerzst	PDI	SES affektiv	SES sensorisch	ADS transform.	SF 36 Körperlich	SF 36 Psychisch
Tage mit Kopfschmerz	,488** ,265* ,074	,433** ,122 ,169	,239** ,282* ,070	,194* ,283* ,003	,346** ,009 ,274*	-,177 ,252 0	-,326** ,143 ,226
Kopfschmerz- stunden	,473** ,469** ,161	,463** ,244 ,263*	,248** ,368** ,047	,141 ,313* ,046	,341** ,012 ,234	-,254* ,286* 0,17	-,300** ,151 ,154
Tage mittlere/ starke Intens.	,588** ,529** ,359**	,427** ,264* ,365**	,274** ,381** ,196	,240** ,233 ,109	,384** ,034 ,251	-,256* ,322* 0,79	-,320** ,101 ,225
Summen Score Stärke	,540** ,415** ,216	,451** ,178 ,305*	,267** ,321* ,031	,233* ,284* ,044	,374** ,048 ,288*	-,250* ,288* 0,23	-,347** ,158 ,246
Tätigkeitsein- schränkung	,414** ,213 ,156	,330** ,346** ,363**	,314** ,310* ,230	,255** ,181 ,071	,342** ,200 ,206	-,564 ,221 ,564**	-,329** ,181 ,096
Tage mit Schmerzmittel	,201* ,236 ,419**	,216* ,185 ,316*	,159 ,246 ,388**	,227* ,271* ,288*	,130 ,077 ,172	-,235** ,344** ,148	,004 ,164 ,199
Tage mit Analgetika	,167 ,188 ,238	,229* ,137 ,202	,190* ,196 ,388**	,229* ,220 ,334**	,178 ,110 ,074	-,221* ,290* ,064	-,040 ,185 ,092

\*signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ), \*\*hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,01$ )

Legende s. Tabelle 6 und 15

Tabelle 24

Signifikanzen auf Basis der z-Werte - Parameter des Kopfschmerztagebuches in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 bzw. 2 im Gruppenvergleich in der Spannungskopfschmerzstudie Baseline/Woche 9-12; (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL)

	Durchsch. Schmerzst	PDI	SES affektiv	SES sensorisch	ADS transform.	SF 36 Körperlich	SF 36 Psychisch
Tage mit Kopfschmerz	** - -	** - -	* - -	* - -	- - -	** - -	- - -
Kopfschmerzstunden	** - -	** - -	- - -	* * -	- - -	- - -	- - -
Tage mittlere/ starke Intens.	* - -	* - -	- - -	- - *	- - -	* - -	- - -
Summen Score Stärke	** - -	** - -	- - -	* - -	- - -	** - -	- - -
Tätigkeitseinschränkung	** - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
Tage mit Schmerzmittel	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
Tage mit Analgetika	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -

\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 1.96$  (5%-Signifikanzniveau), \*\* Kritischer z-Wert  $\geq \pm 2.58$  (1%-Signifikanzniveau)

- kein signifikanter Unterschied Legende s. Tabelle 6 und 15

#### 4.2.4.3 Vergleich Migräne- vs. Spannungskopfschmerzstudie

Im Gegensatz zur Spannungskopfschmerzstudie fallen die Baselineunterschiede in der Migränestudie bei den Korrelationen der Tagebuchparameter untereinander auf. Die Korrelationen in der Wartelistengruppe liegen dabei deutlich höher als in den beiden anderen Behandlungsgruppen. Im zeitlichen Verlauf korrelieren die Parameter in der Wartelistengruppe deutlich geringer in den Wochen 9-12 als in der Baselinephase.

In der Spannungskopfschmerzstudie zeigen sich deutliche Anstiege im zeitlichen Verlauf vor allem in den beiden Behandlungsgruppen Verum- und Minimalakupunktur. Die Korrelationen in der Wartelistengruppe ändern sich hier nur geringfügig.

Im zeitlichen Verlauf findet man in beiden Studien, dass die Parameter zum großen Teil hochsignifikant korrelieren, dabei am wenigsten deutlich in der Wartelistengruppe. Man sieht teilweise einen deutlichen Anstieg der Korrelationen zwischen den Tagebuchparametern und den generischen Maßen in den Wochen 9-12 - in der Migränestudie vor allem in der Verum- und Minimalakupunkturgruppe, in der Spannungskopfschmerzstudie vor allem in der Verumgruppe. Die Anstiege sind z.T. statistisch signifikant. Die Anstiege in der Wartelistengruppe sind deutlich geringer und bei keinem der vorliegenden Parameter in beiden Studien signifikant.

## **5. DISKUSSION**

### **5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die wichtigsten Ergebnisse der durchgeführten Korrelationsanalysen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Bei Migränepatienten korrelieren die einzelnen mit dem Tagebuch erhobenen Kopfschmerzparameter in aller Regel bereits während der Baselinephase in hohem Maße. Der Hauptzielparameter, die Tage mit Kopfschmerzen mittlerer oder starker Intensität, korreliert dabei höher mit den übrigen Parametern als die in den Leitlinien für klinische Studien (International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine, 1991, 2000) empfohlenen Migräneattacken bzw. Migränetage. Bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen zeigt sich ein weniger einheitliches Bild: einige Parameter korrelieren hoch, bei anderen ergeben sich sogar negative Korrelationskoeffizienten. Im zeitlichen Verlauf steigen in beiden Studien die Korrelationen tendenziell an. Teilweise sind diese Veränderungen statistisch hoch signifikant. Insgesamt betrachtet liegen die Korrelationen in der Spannungskopfschmerzstudie in Woche 9-12 deutlich höher als in der Migränestudie.

2. Im Gegensatz zu den hohen Korrelationen der Tagebuchparameter untereinander korrelieren die Tagebuchparameter zu den generischen Maßen aus den Schmerzfragebögen in der Baselinephase deutlich niedriger. Dieses zeigt sich in beiden Studien. Im zeitlichen Verlauf findet man deutliche - zum Teil hoch signifikante - Anstiege der Korrelationen in Woche 9-12 ebenfalls in beiden Studien.

3. Der Vergleich der Korrelationskoeffizienten in den einzelnen Gruppen (Verumakupunktur, Minimalakupunktur, Warteliste) ist schwer zu interpretieren. Die zum Teil deutlich höheren Korrelationen der Tagebuchparameter untereinander bei den Wartelistenpatienten der Migränestudie in der Baselinephase sind als Zufallsergebnis zu interpretieren. Bei den Patienten mit Spannungskopfschmerzen zeigen sich diese Baselineunterschiede nicht. Im zeitlichen Verlauf steigen in beiden Studien die Korrelationen der Tagebuchparameter vor allem in der Verum- und der Minimalakupunkturgruppe an. Diese Veränderungen sind z.T. signifikant. In der Wartelistengruppe der Patienten mit Spannungskopfschmerzen sind die Unterschiede der Korrelationskoeffizienten zwischen Baseline und Woche 9-12 gering, bei den Patienten mit Migräne korrelieren die Kopfschmerzparameter in Woche 9-12 deutlich niedriger als in der Baselinephase.

## 5.2 Korrelationen der Kopfschmerz-Tagebuchparameter untereinander

Die Kopfschmerzparameter in der Migräne-Studie korrelieren untereinander sehr gut (Korrelationskoeffizienten 0,279 - 0,929) - sowohl in der Baselinephase als auch im weiteren Studienverlauf. Eine Ausnahme sind die vergleichsweise geringen Korrelationen zwischen den Tagen mit Einnahme von Triptanen und den übrigen Parametern in der Migränestudie (Korrelationskoeffizienten 0,026 – 0,285). Dies könnte möglicherweise mit der guten Wirksamkeit der Triptane und dem relativ selektiven Einsatz bei schweren Attacken zusammenhängen. Die Annahme wird unterstützt durch die deutlich höhere Korrelation des Parameters Tage mit Einnahme von Analgetika und den übrigen Tagebuchparametern (0,279 – 0,515). Die Patienten können offensichtlich ihre Beschwerdesymptomatik gut einschätzen und greifen bei leichten Formen der Migräne bzw. bei leichter Schmerzsymptomatik zu „üblichen“ Schmerzmedikamenten und nehmen erst bei schweren Verläufen mit häufigen Attacken bzw. unzureichender Wirksamkeit der Akuttherapie hoch wirksame Medikamente ein.

Die höchsten Korrelationen finden sich zwischen dem Summenscore – ein zusammengesetzter Parameter der Tage unterschiedlicher Schmerzintensität – und den übrigen Parametern in den Tagebüchern. Der Summenscore korreliert dabei wesentlich höher mit den übrigen Tagebuchparametern als der für die vorliegende Studie gewählte Hauptzielparameter bzw. die in den Leitlinien empfohlenen Migräneattacken bzw. Tage mit Migräne (International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine 1991, 2000). Besonders deutliche Korrelationen finden sich zwischen dem Summenscore und den Kopfschmerztagen (0,915) bzw. den Tagen mit Kopfschmerzen mittlerer oder starker Intensität (0,929). Dies legt nahe, dass der Summenscore gut geeignet ist, die komplexe klinische Migränesymptomatik zu erfassen. Allerdings sind die hohen Korrelationskoeffizienten wenig überraschend, da sich der Summenscore aus Häufigkeits- und Intensitätsangaben berechnet. Scoremaße werden heute in der Migränerforschung nicht mehr empfohlen (International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine 1991, 2000). Vermutlich liegt dieses an der geringen Differenzierung bzw. Transparenz und der damit verbundenen schweren Interpretierbarkeit der Ergebnisse.

Bei der Planung der Migränestudie wurde anstelle der in den Leitlinien (International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine 1991, 2000) empfohlenen Migräneattacken die Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen mittlerer/starker Intensität als Hauptzielparameter gewählt, da deren Ermittlung einfacher und zuverlässiger erschien. Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen bestätigen, dass dies ein sehr gut geeigneter Zielparameter ist, da er sehr hoch mit den übrigen Tagebuchparametern korreliert (0,497 - 0,929). Die in den Leitlinien als Hauptzielparameter empfohlenen Migräneattacken korrelieren dagegen in geringerem Ausmaß mit den anderen Parametern (0,279 – 0,518), auch im Vergleich zu dem in den Empfehlungen alternativ als Hauptzielkriterium empfohlenen Parameter Migränetag (0,412 – 0,728). Es ist zu hinterfragen, ob die Anzahl der Migräneattacken tatsächlich ein geeigneter primärer Zielparameter für Wirksamkeitsstudien ist. Die vergleichsweise niedrigen Korrelationen spiegeln

möglicherweise die Komplexität des zusammengesetzten Parameters „Migräneattacke“ und die schwierigere Beurteilung wieder. Die zuverlässige Identifizierung und Trennung von Attacken bei Patienten mit zusätzlichen Intervallkopfschmerzen ist nicht einfach und aufwendig.

Ein konstanter Anstieg der Korrelationskoeffizienten im zeitlichen Verlauf zeigt sich u.a. bei den Korrelationen der Migräneattacken mit den übrigen Parametern des Tagebuchs. Das Führen des Tagebuchs stellt an den Patienten eine gewisse Anforderung. Möglicherweise ergibt sich im Laufe der Zeit ein „Lerneffekt“, der dazu führt, dass die Beurteilung konsistenter und differenzierter erfolgt.

Im Gruppenvergleich (Verumakupunktur, Minimalakupunktur, Warteliste) fallen bei den Wartelistenpatienten der Migränestudie deutlich höhere Korrelationen der Tagebuchparameter untereinander in der Baselinephase auf als in den beiden anderen Interventionsgruppen. Dieses kann nur als Zufallsergebnis interpretiert werden, das heißt, es zeigen sich sehr große Schwankungen der Korrelationen, da zu diesem Zeitpunkt noch keine Randomisation mit Gruppenzuteilung erfolgt ist. Im zeitlichen Verlauf fällt auf, dass die Korrelationen der Tagebuchparameter bei den Patienten der Verum- und Minimalakupunkturgruppe im Gegensatz zu den Patienten der Wartelistengruppe deutlich zunehmen. In der Wartelistengruppe sind sie in den Wochen 9-12 niedriger als in der Baselinephase. Möglicherweise spricht dieses für einen „Lerneffekt“, der sich in den drei Interventionsgruppen unterscheidet. D.h., es zeigt sich ein Einfluss durch eine sofortige Behandlung in der Verum- bzw. Minimalakupunkturgruppe bzw. durch ein Unterbleiben der Behandlung in der Wartelistengruppe.

Der Hauptzielparameter der Spannungskopfschmerzstudie, die Anzahl an Kopfschmerztagen, korreliert in hohem Maße mit den Kopfschmerzstunden (0,763), den Tagen mit Kopfschmerzen mittlerer und starker Intensität (0,584) sowie dem Summenscore (0,891). Die vergleichsweise mäßige Korrelation mit den Tagen, an denen die übliche Tätigkeit eingeschränkt war (0,141) liegt vermutlich daran, dass die Patienten – im Gegensatz zu Migränepatienten – zwar Kopfschmerzen haben, aber davon in ihrer täglichen Aktivität nicht besonders eingeschränkt sind. Die Schmerzintensität ist eher geringer und die Patienten „arrangieren“ sich mit dem Schmerz aufgrund der häufigeren Frequenz der Tage mit Kopfschmerzen im Gegensatz zur Migräne. Die negativen Korrelationen des Hauptzielparameters mit den Tagen mit Einnahme von Schmerzmitteln bzw. Analgetika (-0,199 und -0,190) lassen sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen, um einen Medikamentenmissbrauch zu vermeiden bzw. aufgrund anderer Bewältigungsmechanismen, tendenziell weniger Schmerzmittel einnehmen als Patienten mit episodischen Spannungskopfschmerzen. Allerdings wurde hierauf durch die Einschlusskriterien Einfluss genommen (Patienten mit Medikamenteneinnahme an >15 Tagen wurden ausgeschlossen).

Die deutlich höheren Korrelationen in der Spannungskopfschmerzstudie im Gegensatz zur Migränestudie in den Wochen 9-12 lassen sich durch die unterschiedlichen Kopfschmerzformen erklären. Der Spannungskopfschmerz hat einen eher „gleichförmigen“ Verlauf teilweise über viele Tage bis täglich bei chronischen Spannungskopfschmerzen im Gegensatz zum episodischen Schmerzverlauf der Migräne (Solomon, 1994). Die Symptome der Spannungskopfschmerzen lassen sich leichter beurteilen, da das Krankheitsbild nicht so komplex ist wie die Migräne, bei der häufig noch Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Licht- oder Lärmscheu vorliegen, die zusätzlich beurteilt werden müssen und der Schmerzcharakter und die Intensität häufig wechseln. Der Spannungskopfschmerz dagegen wechselt seinen Schmerzcharakter und die Intensität eher seltener (Diener et al., 2004). Weiterhin kann der Verlauf der Migräneattacken stark variieren (Johannes et al., 1995). Sie beginnen oft mit leichten Schmerzen, die sich dann bis zu einem z.T. unerträglichen Maß steigern können. Das macht die Beurteilung für den Patienten schwierig. Ebenfalls muss beachtet werden, dass die Migräne häufig nicht allein auftritt, sondern begleitet wird von Intervallkopfschmerzen. Das erschwert die Beurteilung noch zusätzlich. Möglicherweise zeigt sich aufgrund des „gleichförmigen“ Verlaufs“ der Schmerzsymptomatik bei den Spannungskopfschmerzpatienten auch ein größerer Lerneffekt im Umgang mit den Tagebüchern, weil die Dokumentation für sie leichter ist als für die Migränepatienten.

Im Gegensatz zu den Migränepatienten zeigen sich bei den Patienten mit Spannungskopfschmerzen in der Baselinephase keine Unterschiede der Korrelationskoeffizienten im Gruppenvergleich. Dies unterstützt zusätzlich, dass die höheren Korrelationen in der Wartelistengruppe in der Migränestudie zufällig sind.

In beiden Studien fällt auf, dass die Korrelationen in den beiden Behandlungsgruppen Verumbzw. Minimalakupunktur deutlich ansteigen. Diese unterscheiden sich in der Spannungskopfschmerzstudie deutlich von der Wartelistengruppe. Die Beurteilung der Wartelistengruppe in der Migränestudie ist wegen der Baselineunterschiede schwierig. Die Unterschiede der Korrelationen im Gruppenvergleich im zeitlichen Verlauf begründen sich eventuell dadurch, dass die Patienten motivierter sind, ihr Tagebuch zu führen, wenn eine Behandlung erfolgt, als die Patienten der Wartelistengruppe, die das Tagebuch – möglicherweise weniger genau – dokumentieren, während sie auf die Behandlung warten. Die Compliance des Patienten ist vor allem in Langzeitstudien nicht unproblematisch (Linde, 2002). Man könnte vermuten, dass die Patienten der Wartelistengruppe nicht mehr regelmäßig, d.h. täglich, ihre Symptomatik dokumentieren, sondern z.B. nur noch wöchentlich, was zu einer Verzerrung der Beurteilung (Williams et al., 1988) - wie bereits unter 2.1 erläutert - führen könnte. Eventuell nehmen die Patienten ihre Eintragungen dann in Abhängigkeit von den vorangegangenen Eintragungen vor.

### **5.3 Korrelationen der Tagebuchparameter zu generischen Maßen aus den Schmerzfragebögen**

Für die Migräne- und die Spannungskopfschmerzstudie wurde eine modifizierte Version des von der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) entwickelten Fragebogens für Schmerzpatienten herangezogen, der u.a. den PDI, den SF-36, die ADS, die SES sowie eine Frage zur durchschnittlichen Schmerzstärke der letzten vier Wochen beinhaltet. Dieser wurde gewählt, um ein einheitliches Vorgehen in insgesamt vier randomisierten, kontrollierten Studien zur Wirksamkeit der Akupunktur mit jeweils 300 Patienten mit Migräne, Spannungskopfschmerzen, chronischen LWS- (Brinkhaus et al., 2006) bzw. Gonarthroseschmerzen (Witt et al., 2005) zu gewährleisten und die Ergebnisse untereinander zu vergleichen.

Die Tagebuchparameter sowohl der Migräne- als auch der Spannungskopfschmerzstudie korrelieren zu den generischen Maßen aus den Schmerzfragebögen in der Baselinephase deutlich geringer als die Tagebuchparameter untereinander.

Vergleichsweise hohe Korrelationen im Gegensatz zu den übrigen Parametern fanden sich in beiden Studien in der Baselinephase zwischen „Tagen mit üblicher Tätigkeit eingeschränkt“ und den Parametern aus den Fragebögen PDI (0,285) in der Migränestudie und (0,251) in der Spannungskopfschmerzstudie und affektiver Schmerz (0,295) in der Migränestudie und (0,284) in der Spannungskopfschmerzstudie. Im PDI dokumentieren die Patienten, in welchem Ausmaß sie in den verschiedenen Bereichen ihres Lebens (bezogen auf familiäre und häusliche Verpflichtungen, Erholung, soziale Aktivitäten, Beruf, Sexualleben, Selbstversorgung und lebensnotwendige Tätigkeiten) durch die Schmerzen derzeit beeinträchtigt sind. D.h., dass die Erfassung der Funktionsbeeinträchtigung im täglichen Leben sowohl im Rahmen einer Fragebogenerhebung als auch durch einen einfachen deskriptiven Parameter innerhalb der Tagebucherfassung relativ gut wiedergegeben wird. Die Kopfschmerzstage korrelieren in beiden Studien nur gering mit dem PDI und dem sensorischem Schmerz, das bedeutet, dass nicht die Kopfschmerzstage an sich für den Patienten entscheidend sind, sondern die Beeinträchtigung im Alltag durch die Schmerzen.

Hinsichtlich der Korrelationen der Tage mit Kopfschmerzen mittlerer/starker Intensität und der durchschnittlichen Schmerzstärke finden sich in der Baselinephase Unterschiede in den Studien. Bei den Patienten mit Spannungskopfschmerzen zeigen sich deutlich höhere Korrelationen als bei den Patienten mit Migräne. Dieses liegt vermutlich an der unterschiedlichen Krankheitssymptomatik und die schwierige Beurteilung der typischen Qualität des Kopfschmerzes über einen größeren Zeitraum. Die Fähigkeit ist weiterhin abhängig vom Zeitpunkt der Beurteilung, von Schmerzparametern und der Schmerzerfahrung (Hunter et al., 1979; Linton und Melin, 1982; Affleck et al., 1991, 1992; DeWit et al., 1999). Gerade bei der Migräne ist es für den Patienten schwierig, die durchschnittliche Schmerzstärke aufgrund des episodischen Verlaufs zu beurteilen, da sich diese im Rahmen einer Migräneattacke bzw. von



Attacke zu Attacke verändern kann und im schmerzfreien Intervall null ist. Einen Einfluss hat dabei sicherlich auch der Zeitpunkt der Fragebogenerhebung in Bezug zum Auftreten der letzten Attacke und deren Schweregrad. Möglichweise beurteilt der Patient seine durchschnittliche Schmerzstärke höher, wenn er kurz vorher eine schwere Attacke durchgemacht hat. Bei den Spannungskopfschmerzpatienten ist die Beurteilung eventuell leichter, weil sich hier der Schmerzcharakter nicht wesentlich im Laufe der Zeit verändert.

In der Migränestudie fällt weiterhin auf, dass der Parameter Körperliche Gesundheit – gemessen mit dem SF-36 – relativ hoch mit den übrigen Parametern korreliert. Dies bedeutet, dass das Ausmaß der Migräne gemessen durch ein Tagebuch gut mit dem Zustand der Körperlichen Gesundheit gemessen im Rahmen einer Fragebogenerhebung übereinstimmt. Je schwerer der Verlauf der Migräne ist, desto mehr sind die Patienten beeinträchtigt.

Ein weiterer Aspekt, der bereits in der Migränestudie bei den Korrelationen der Tagebuchparameter aufgefallen ist, ist die deutlich geringere Korrelation der Migräneattacken mit den üblichen Parametern aus dem Schmerzfragebogen im Gegensatz zu den Tagen mit Kopfschmerzen mittlerer/starker Intensität. Hier stellt sich nochmals die Frage, ob der Einsatz der in den Leitlinien empfohlenen Migräneattacken als primärer Zielparameter im Rahmen von klinischen Studien wirklich sinnvoll ist (International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine 1991, 2000).

Im zeitlichen Verlauf sieht man – wie auch bereits bei den Korrelationen der Tagebuchparameter untereinander beschrieben – sowohl in der Migräne – als auch in der Spannungskopfschmerzstudie einen deutlichen Anstieg der Korrelationen der Kopfschmerzparameter zu den generischen Maßen aus den Fragebögen. Dieses zeigt sich bei nahezu allen Parametern. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme eines Lerneffekts auch im Umgang mit den Schmerzfragebögen. Die Patienten lernen im Verlauf der Zeit besser mit den Instrumenten umzugehen und reflektieren – unterstützt durch die Dokumentation ihrer Schmerzsymptomatik in den Tagebüchern – genauer bzw. lernen besser zu beurteilen.

Im Gruppenvergleich zeigt sich in beiden Studien im zeitlichen Verlauf – wie bereits auch bei den Korrelationen der Tagebuchparameter untereinander beschrieben – ein deutlicher Anstieg der Korrelationen in den beiden Behandlungsgruppen (Verum- bzw. Minimalakupunktur) im Gegensatz zur Wartelistengruppe. Der Abfall der Korrelationen in der Wartelistengruppe könnte rein zufällig sein oder eventuell auch für eine nachlassende Motivation der Patienten sprechen, die die Bögen dann willkürlich ausfüllen im Gegensatz zu den Patienten der beiden Behandlungsgruppen, die durch die Behandlung eventuell gewissenhafter dokumentieren. Wie bereits auch schon bei den Korrelationen der Tagebuchparameter untereinander beschrieben hat möglicherweise eine sofortige Behandlung bzw. das Unterbleiben einer Behandlung einen Einfluss auf einen Lerneffekt im Umgang mit den Instrumenten.

Vergleicht man die Dokumentation in den Tagebüchern mit den Erhebungen in den Schmerzfragebögen, ist das Tagebuch vielleicht zu „einfach“. Es reicht möglicherweise nicht

aus, nur Zeit und Intensität anzugeben. Einzelne Parameter wie z.B. die Erfassung der Funktionsbeeinträchtigung im täglichen Leben werden sowohl im Rahmen einer Fragebogenerhebung als auch durch einen einfachen deskriptiven Parameter innerhalb der Tagebucheintragung gut wiedergegeben. Teilweise bilden das Tagebuch bzw. der Schmerzfragebogen aber auch andere Aspekte ab. Ein einfacher deskriptiver Parameter aus dem Tagebuch gibt wahrscheinlich die Komplexität einer Erkrankung wie z.B. der Migräne nicht wieder. Der Vorteil der Tagebücher und die große Einsatzbreite begründen sich durch die Beschreibung der spezifischen Schmerzsituationen bzw. -attacken (Scholz, 1995). Der Schmerzfragebogen ist aufgrund der Beurteilung der Symptomatik über einen größeren Zeitraum im Gegensatz dazu weniger zur Beurteilung der Attacken geeignet. Der Patient kann hier nur Durchschnittsangaben über alle Attacken machen. Der Schmerz wird im Tagebuch während eines definierten Zeitintervalls erfasst (Johannes et al., 1995). Es handelt sich bei den Kopfschmerzerkrankungen aber nicht nur um ein einfaches Schmerzgeschehen, sondern die Erkrankung hat auch starken Einfluss auf die Lebensqualität und die Beeinträchtigung im Alltag. Die gesamte „psychische Komponente“ der Erhebung der Migräne wird besser durch die Fragebögen erfasst, die diese Aspekte stärker berücksichtigen. Der Spannungskopfschmerz ist als Krankheitsbild mit seiner Symptomatik einfacher als die Migränesymptomatik.

Wie bereits erwähnt ist die Beurteilung der Kopfschmerzsymptomatik und die damit verbundene Beeinträchtigung im Alltag bzw. beeinflusste Lebensqualität gemessen mit dem PDI und dem SF-36 schwierig, da der direkte Bezug zur Erkrankung fehlt. Es wird häufig ein Globalurteil der Beschwerdesymptomatik abgegeben. Sinnvoller wären Instrumente, die u.a. den Einfluss der spezifischen Schmerzsymptomatik direkt abfragen. Man sollte z.B. fragen, ob sich die akute Migräneattacke auf die Lebensqualität des Betroffenen auswirkt bzw. ob die Attacke auch einen Einfluss auf die Lebensqualität in kopfschmerzfreen Intervallen hat.

Stewart und Lipton stellten 1988 den MIDAS-Erhebungsbogen (Migraine Disability Assessment) vor, der erstellt wurde, um die kopfschmerzbedingte soziale Beeinträchtigung über einen Drei-Monatszeitraum zu messen. Dieser einfache Fragebogen besteht aus fünf Fragen zu Arbeitsunfähigkeit, eingeschränkter Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz um die Hälfte, Unfähigkeit zum Verrichten der Hausarbeit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit im Haushalt um die Hälfte oder mehr und Unfähigkeit soziale Kontakte wahrzunehmen. Zusätzlich wird nach Kopfschmerztagen und Schmerzintensität gefragt. Der Patient beantwortet die Fragen über alle Kopfschmerzattacken, die er in den letzten drei Monaten hatte und dokumentiert die Anzahl der Kopfschmerztage. Die Summe der Tage wird anschließend zu einem MIDAS-Score (Summe der Tage aufgrund von Arbeitsunfähigkeit und reduzierter Leistungsfähigkeit in den 5 Domänen) zusammengefasst und es erfolgt eine Beurteilung in Grad I-IV. Die Validierung dieses Instruments erfolgte im Vergleich zu einem 90-tägigen Kopfschmerztagebuch. Es zeigte sich, dass der MIDAS-Summenscore mit einem äquivalenten Tagebuchscore sehr gut korrelierte (0,63). Die Korrelationen zwischen einzelnen Fragen aus dem MIDAS und Parametern aus den

Tagebüchern lagen zwischen 0,41 und 0,76. Hohe Korrelationen fanden sich bei der Anzahl der Kopfschmerztag (0,68) und der Schmerzintensität (0,76) sowie Einschränkung sozialer Kontakte (0,62) und Tage, an denen die Leistungsfähigkeit im Haushalt um die Hälfte oder mehr eingeschränkt war (0,60). Geringere Übereinstimmungen gab es bei der Frage nach der Arbeitsunfähigkeit (0,42) und bei der Frage „An wie vielen Tagen konnten Sie Ihre Hausarbeit nicht verrichten“ (0,48).

Aufgrund der hohen Korrelationen zu Parametern aus den Tagebüchern und der einfachen Erhebung des Fragebogens mittels fünf Fragen könnte der MIDAS Fragebogen den PDI bzw. SF-36 möglicherweise ergänzen.

Fuh und Wang (2006) verglichen den Zusammenhang des MIDAS Fragebogens mit dem SF-36 bei 231 Migräne-Patienten. Es zeigte sich, dass die beiden Instrumente hoch miteinander korrelierten, die Überschneidungen sich aber hauptsächlich auf die Bereiche „körperliche Verfassung“ und „soziale Beziehungen“ bezogen, während die „emotionale Komponente“ schlecht abgedeckt wurde. Aus diesem Grund kann der MIDAS den SF-36 nicht ersetzen, sondern man benötigt einen weiteren Fragebogen neben dem MIDAS zur Erhebung der „Emotionalen Rollenfunktion und des Psychischen Wohlbefindens“.

Der MIDAS-Fragebogen, der ebenfalls häufig in Studien zum Einsatz kommt, hilft dabei, die Auswirkungen der Kopfschmerz assoziierten Beeinträchtigung zu quantifizieren (Schweregrad der Erkrankung), den Arzt-Patienten-Kontakt zu verbessern, Behandlungsbedürftige Patienten zu ermitteln und unterstützt den Arzt dabei, eine geeignete Therapie zu finden (Stewart et al., 1999).

Weitere Forschungen im Bereich der Schmerzfragebögen sind erforderlich, um geeignete Instrumente zu finden, die das spezifische Krankheitsgeschehen im Rahmen von Kopfschmerz-erkrankungen optimal abbilden. Berücksichtigung finden sollte hier z.B. eine Mitbeurteilung der Migräneattacken im Rahmen der Fragebogenerhebung, vorliegende Komorbidität - wie z.B. Depressivität und Ängste, die gerade bei Migräne nicht selten sind und Einfluss auf die Beurteilung der Lebensqualität haben (Breslau et al., 1994; Lipton und Stewart, 1998) - sowie eine genauere Unterscheidung bei der Migräne zwischen schmerzfreien Intervallen und akutem Schmerzgeschehen.

#### **5.4 Schlussfolgerungen**

Tagebücher und Fragebögen sind für den Einsatz in klinischen Studien bei Migräne- und Spannungskopfschmerz-Patienten wichtig. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass sowohl das Führen des Tagebuchs als auch die Beurteilung der Schmerzsymptomatik in den Fragebögen an den Patienten eine gewisse Anforderung stellt. Möglicherweise ergibt sich im Laufe der Zeit ein „Lerneffekt“, der dazu führt, dass die Beurteilung konsistenter und differenzierter erfolgt, vor allem wenn der Patient zusätzlich noch eine Behandlung erhält.

Geeignete Schmerzfragebögen zur Erfassung der Kopfschmerzsymptomatik sind rar. Sowohl der SF-36 als auch der PDI erscheinen nicht optimal geeignet, um die spezifische krankheitsbezogene Situation des Patienten genau abzubilden. Gerade beim Verlauf der Migräne ist es wichtig, zwischen schmerzfreien Intervallen und akutem Schmerzgeschehen zu unterscheiden, da diese wesentlichen Einfluss u.a. auf die Beurteilung der Lebensqualität der Patienten haben. Hier bedarf es noch weiterer Forschung, um geeignete Instrumente zu finden. Tagebücher werden von der International Headache Society bei der Durchführung klinischer Studien empfohlen. Sie werden in Studien je nach Fragestellung modifiziert und sind damit nicht einheitlich gestaltet. Die Empfehlung eines standardisierten Tagebuches in Wirksamkeitsstudien erscheint aber sinnvoll, um u.a. eine einheitliche Auswertung zu gewährleisten und Studienergebnisse besser vergleichen zu können. In diesem Zusammenhang muss deutlich gemacht werden, dass die für diese Arbeit durchgeführten Analysen und Ergebnisse sich nur auf das hier entwickelte und eingesetzte Tagebuch beziehen. Weiterhin ist zu beachten, dass in der vorliegenden Arbeit zahlreiche p-Werte berechnet wurden und nicht für multiples Testen adjustiert wurde. Alle p-Werte sind daher als exploratorisch zu interpretieren.

Die Migräneattacken bzw. alternativ die Migränetage werden als Hauptzielkriterien in klinischen Studien empfohlen. Zieht man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit heran, sollte man fragen, ob dieses wirklich sinnvoll ist oder ob nicht z.B. der Hauptzielparameter der vorliegenden Migränestudie, die Tage mit Kopfschmerzen mittlerer/starker Intensität, geeigneter ist.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

In den Empfehlungen der International Headache Society (IHS) finden sich sehr detaillierte Vorgaben zur Erfassung und Bewertung der Kopfschmerzsymptomatik für die Planung und Durchführung klinischer Studien. So soll z.B. die Dokumentation der Symptomatik mit einem Kopfschmerztagebuch erfolgen. Empirische Belege für die zum Teil komplexen Empfehlungen können jedoch nur in den wenigsten Fällen gegeben werden. Darüber hinaus ist es wünschenswert neben der typischen Kopfschmerzsymptomatik auch Aspekte wie Lebensqualität, Funktionseinschränkungen oder Depressivität zu erfassen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Erfassung der Beschwerdesymptomatik in Tagebüchern und Schmerzfragebögen im Rahmen zweier randomisierter, kontrollierter Studien zur Akupunktur bei Migräne und Spannungskopfschmerzen. Bei der Planung der Studien wurde intensiv auf die Empfehlungen der IHS Bezug genommen. Folgende Fragen sollten im Rahmen von Sekundäranalysen geklärt werden: in welchem Ausmaß korrelieren die einzelnen Parameter der Kopfschmerztagebücher untereinander, in welchem Ausmaß korrelieren Tagebuchangaben zur Kopfschmerzsymptomatik und relevante andere Parameter (wie Lebensqualität, schmerzbedingte Behinderung im Alltag, subjektives Schmerzerleben und Depressivität), inwieweit unterscheiden sich die Korrelationen bei Migräne und Spannungskopfschmerzen bzw. ändern sich die Korrelationen im Zeitverlauf bzw. unter Therapie?

Es wurden Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt. Berechnet wurden zunächst die Korrelationskoeffizienten der Tagebuchparameter untereinander in Baseline und Woche 9-12, in weiteren Analysen auch für Woche 1-4 und 5-8. Es wurden außerdem Korrelationen der Tagebuchparameter mit ausgesuchten Parametern aus den Schmerzfragebögen berechnet. Weiterhin wurden die Korrelationen getrennt nach Gruppen (Verumakupunktur, Minimalakupunktur und Warteliste) analysiert.

Bei Migränepatienten korrelieren die einzelnen mit dem Tagebuch erhobenen Kopfschmerzparameter in aller Regel bereits während der Baselinephase in hohem Maße. Der Hauptzielparameter, die Tage mit Kopfschmerzen mittlerer oder starker Intensität, korreliert dabei höher mit den übrigen Parametern als die in den Leitlinien empfohlenen Migräneattacken bzw. Migränetage. Bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen zeigt sich ein weniger einheitliches Bild: einige Parameter korrelieren hoch, bei anderen ergeben sich sogar negative Korrelationskoeffizienten. Im zeitlichen Verlauf steigen in beiden Studien die Korrelationen tendenziell an. Teilweise sind diese Veränderungen statistisch hoch signifikant. Insgesamt betrachtet liegen die Korrelationen in der Spannungskopfschmerzstudie in Woche 9-12 deutlich höher als in der Migränestudie. Im Gegensatz zu den hohen Korrelationen der Tagebuchparameter untereinander korrelieren die Tagebuchparameter zu den generischen Maßen aus den Schmerzfragebögen in der Baselinephase deutlich niedriger. Dieses zeigt sich sowohl bei den Migränepatienten als auch den Patienten mit Spannungskopfschmerzen. Im

zeitlichen Verlauf findet man deutliche - zum Teil hoch signifikante - Anstiege der Korrelationen in Woche 9-12 ebenfalls in beiden Studien. Der Vergleich der Korrelationskoeffizienten in den einzelnen Gruppen (Verumakupunktur, Minimalakupunktur, Warteliste) ist schwer zu interpretieren. Die zum Teil deutlich höheren Korrelationen der Tagebuchparameter untereinander bei den Wartelistenpatienten der Migränestudie in der Baselinephase sind als Zufallsergebnis zu interpretieren. Bei den Patienten mit Spannungskopfschmerzen zeigen sich diese Baselineunterschiede nicht. Im zeitlichen Verlauf steigen in beiden Studien die Korrelationen der Tagebuchparameter vor allem in der Verum- und der Minimalakupunkturgruppe an. Diese Veränderungen sind z.T. signifikant. In der Wartelistengruppe der Patienten mit Spannungskopfschmerzen sind die Unterschiede der Korrelationskoeffizienten zwischen Baseline und Woche 9-12 gering, bei den Patienten mit Migräne korrelieren die Kopfschmerzparameter in Woche 9-12 deutlich niedriger als in der Baselinephase.

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass sowohl das Führen des Tagebuchs als auch die Beurteilung der Schmerzsymptomatik in den Fragebögen an den Patienten eine gewisse Anforderung stellt. Möglicherweise ergibt sich im Laufe der Zeit ein „Lerneffekt“, der dazu führt, dass die Beurteilung konsistenter und differenzierter erfolgt, vor allem wenn der Patient zusätzlich noch eine Behandlung erhält. Geeignete Schmerzfragebögen zur Erfassung der Kopfschmerzsymptomatik sind rar. Sowohl der SF-36 als auch der PDI erscheinen nicht optimal geeignet, um die spezifische Krankheitsbezogene Situation des Patienten genau abzubilden.

Migräneattacken bzw. alternativ die Migränetage werden als primäre Hauptzielkriterien in klinischen Studien empfohlen. Zieht man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit heran, ist zu hinterfragen, ob dieses wirklich sinnvoll ist oder ob nicht z.B. der Hauptzielparameter der vorliegenden Migränestudie, die Tage mit Kopfschmerzen mittlerer/starker Intensität, geeigneter ist.

## **7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

### **Abbildungen**

Abbildung 1:  
Studiendesign Migräne- und Spannungskopfschmerzstudien

Abbildung 2:  
Zeiten der Tagebuchführung und Erhebung der Fragebögen

Abbildung 3:  
Schematische Darstellung des Studienablaufs beider Studien

Abbildung 4:  
Auswertungsformular für Kopfschmerztagebücher

## **8. TABELLENVERZEICHNIS**

### **Tabellen**

Tabelle 1:  
Migränestudie: Zusammenfassende Darstellung der wichtigsten Zielparameter. Dargestellt werden Mittelwerte und Standardabweichungen

Tabelle 2  
Spannungskopfschmerzstudie: Zusammenfassende Darstellung der wichtigsten Zielparameter. Dargestellt werden Mittelwerte und Standardabweichungen

Tabelle 3:  
Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in der Migränestudie, Baseline

Tabelle 4:  
Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in der Spannungskopfschmerzstudie, Baseline

Tabelle 5:  
Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 in der Migränestudie, Baseline

Tabelle 6:  
Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 in der Spannungskopfschmerzstudie, Baseline

Tabelle 7:  
Korrelationskoeffizienten (nach Spearman), – Parameter des Kopfschmerztagebuchs im Zeitverlauf in der Migränestudie; Baseline (Zeile1), Woche 1-4 (Zeile2), Woche 5-8 (Zeile3), Woche 9-12 (Zeile4)

Tabelle 8:  
Signifikanzen auf Basis der z-Werte – Parameter des Kopfschmerztagebuchs im Zeitverlauf in der Migränestudie (Baseline/Woche 1-4 (Zeile1), Baseline/Woche 5-8 (Zeile2), Baseline/Woche 9-12 (Zeile3)

Tabelle 9:

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 bzw. 2 in der Migränestudie im Zeitverlauf; Baseline (Zeile 1), Woche 9-12 (Zeile 2)

Tabelle 10:

Signifikanzen auf Basis der z-Werte – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 bzw. 2 im Zeitverlauf in der Migränestudie, Baseline/Woche 9-12

Tabelle 11:

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) – Parameter des Kopfschmerztagebuchs im Zeitverlauf in der Spannungskopfschmerzstudie; Baseline (Zeile 1), Woche 1-4 (Zeile 2), Woche 5-8 (Zeile 3), Woche 9-12 (Zeile 4)

Tabelle 12:

Signifikanzen auf Basis der z-Werte – Parameter des Kopfschmerztagebuchs im Zeitverlauf in der Spannungskopfschmerzstudie (Baseline/Woche 1-4 (Zeile 1), Baseline/Woche 5-8 (Zeile 2), Baseline/Woche 9-12 (Zeile 3)

Tabelle 13:

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 bzw. 2 in der Spannungskopfschmerzstudie im Zeitverlauf; (Baseline (Zeile 1), Woche 9-12 (Zeile 2)

Tabelle 14:

Signifikanzen auf Basis der z-Werte – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 bzw. 2 im Zeitverlauf in der Spannungskopfschmerzstudie, Baseline/Woche 9-12

Tabelle 15:

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) – Parameter des Kopfschmerztagebuchs im Gruppenvergleich in der Migränestudie; unteres Dreieck: Baseline, oberes Dreieck: Woche 9-12 (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL)

Tabelle 16:

Signifikanzen auf Basis der z-Werte – Parameter des Kopfschmerztagebuchs im Gruppenvergleich in der Migränestudie; Baseline und Woche 9-12; (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL)

Tabelle 17:

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 in der Migränestudie im Gruppenvergleich; Baseline; (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL)

Tabelle 18:

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 2 in der Migränestudie im Gruppenvergleich; Woche 9-12; (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL)

Tabelle 19:

Signifikanzen auf Basis der z-Werte – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 bzw. 2 im Gruppenvergleich in der Migränestudie Baseline/Woche 9-12; (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL)



Tabelle 20:

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) – Parameter des Kopfschmerztagebuchs im Gruppenvergleich in der Spannungskopfschmerzstudie; unteres Dreieck: Baseline, oberes Dreieck: Woche 9-12; (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL)

Tabelle 21:

Signifikanzen auf Basis der z-Werte – Parameter des Kopfschmerztagebuchs im Gruppenvergleich in der Spannungskopfschmerzstudie; Baseline und Woche 9-12; (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL)

Tabelle 22:

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 in der Spannungskopfschmerzstudie im Gruppenvergleich; Baseline; (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL)

Tabelle 23:

Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 2 in der Spannungskopfschmerzstudie im Gruppenvergleich Woche 9-12; (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL)

Tabelle 24:

Signifikanzen auf Basis der z-Werte – Parameter des Kopfschmerztagebuchs in Korrelation zu Parametern aus dem Schmerzfragebogen 1 bzw. 2 im Gruppenvergleich in der Spannungskopfschmerzstudie Baseline/Woche 9-12; (Zeile 1 VA, Zeile 2 MA, Zeile 3 WL)

## 9 LITERATURVERZEICHNIS

Affleck, G., Tennen, H., Urrows, S., Higgins, P. Individual differences in the day-to-day experience of chronic pain: a prospective daily study of rheumatoid arthritis patients. *Health Psychol.* 10 (1991) 419-426

Affleck, G., Tennen, H., Urrows, S., Higgins, P. Neuroticism and the pain-mood relation in rheumatoid arthritis: insights from a prospective daily study. *J Consult Clin Psychol.* 60 (1992) 119-126

AMDP and CIPS. Rating scales of psychiatry. 2.7. CGI. Beltz Verlag, Weinheim, 1990

Andrasik, F., Holroyd, A. Reliability and concurrent validity of headache questionnaire data. *Headache.* 20 (1980) 44-46

Baos, V., Ester, F., Castellanos, A., Nocea, G., Caloto, MT., Gerth, WC., I-Max Study Group. Use of a structured migraine diary improves patient and physician communication about migraine disability and treatment outcomes. *Int J Clin Pract.* 59 (2005) 281-286

Bortz, J. "Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaftler". Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 1989, 3. Auflage, 264

Brandes, J.L., Saper, JR., Diamond, M., Couch, JR., Lewis, DW., Schmitt, J. et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 291 (2004) 965-973

Breslau, N., Merikangas, K., Bowden, C.L. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology.* 44 (Suppl 7) (1994) S17-22

Brinkhaus, B., Witt, C.M., Jena, S., Linde, K., Streng, A., Wagenpfeil, S. et al. Acupuncture in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 166 (2006) 450-457

Bullinger, M., Kirchberger, I. "Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF36). Handanweisung". Hogrefe Verlag, Göttingen, 1998

Chapman, C. Pain: the perception of noxious events. In: „The psychology of pain“, Sternbach R (Hrsg.), Raven, New York, 1978

Clauß, G. Ebner, H. "Statistik für Soziologen, Pädagogen, Psychologen und Mediziner - Band1", Grundlagen. Harri Deutsch Verlag, Frankfurt am Main, 1991, 493

Denecke, H., Glier, B., Klinger, R., Kröner-Herwig, B., Nilges, P., Redegeld, M. et al. Qualitätssicherung in der Therapie chronischen Schmerzes. *Der Schmerz.* 9 (1995) 299-304

Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes DGSS. ([http://www.dgss.org/pdf/060925Schmerzfragebogen\\_alle%20Module.pdf](http://www.dgss.org/pdf/060925Schmerzfragebogen_alle%20Module.pdf)) Stand: 30.11.2006

DeWit, R., van Dam, F., Hannemann, M., Zandbelt, L., van Buuren, A., van der Heijden, K. et al. Evaluation of the use of pain diary in chronic cancer pain patients at home. *Pain*. 79 (1999) 89-99

Diener, H., Kavuk, I., Katsarava, Z., Stang, A., Agelink, M. Neues zur Epidemiologie von Kopfschmerzen. *Fortschr Neurol Psychiat*. 72 (2004) 184-191

Diener, H. Kopfschmerzen; Was gibt es 2004 Neues? *Arzneimitteltherapie*. 22 (2004) 239-245

Diener, H., Brune, K., Gerber, W., Göbel, H., Pfaffenrath, V. Behandlung der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. *Dtsch Ärztebl*. 94 (1997) A3092-3102

Dillmann, U., Nilges, P., Saile, H., Gerbershagen, H.U. Behinderungseinschätzung bei chronischen Schmerzpatienten. *Schmerz*. 8 (1994) 100-110

Eich, E., Reeves, J.L., Jaeger, B., Graff-Radford, S.B. Memory for pain: relation between past and present pain intensity. *Pain*. 23 (1985) 375-380

Geissner, E. "Die Schmerzempfindungs-Skala (SES). Handanweisung". Hogrefe Verlag, Göttingen, 1996

Gerber, W.D., Soyka, D., Niederberger, U., Haag, G. Probleme und Ansätze zur Anlage und Bewertung von Therapiestudien bei Kopfschmerzpatienten. *Der Schmerz*. 1 (1987) 81-91

Gerbershagen, H.U. Schmerzverlauf mit elektronischen Tagebüchern, Realzeitmessungen und Zeitreihenanalysen. *Z Rheumatol*. 50 (1991) 29

Göbel, H., Petersen-Braun, M., Soyka, D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalgia*. 14 (1994) 97-106

Göbel, H. Paper-pencil tests for retrospective and prospective evaluation of primary headaches on the basis of the IHS criteria. *Headache*. 34 (1994) 564-568

Harrigan, J.A., Kues, J.R., Ricks, D.F., Smith, R. Moods that predict coming migraine headaches. *Pain*. 20 (1984) 385

Hautzinger, M., Bailer, M. "Allgemeine Depressionsskala (ADS). Manual". Beltz Verlag, Weinheim, 1993

Haythornthwaite, J.A., Sieber, W.J., Kerns, R.D. Depression and the chronic pain experience. *Pain*. 46 (1991) 77

Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia*. 8 (Suppl 7) (1988) 1-96

Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2<sup>nd</sup> Edition. *Cephalgia*. 24 (Suppl 1) (2004) 1-160

Hunter, M., Philips, C., Rachman, S. Memory for pain. *Pain*. 6 (1979) 35-46

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

International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalgia*. 20 (2000) 765-786

Johannes, C.B., Linet, M.S., Stewart, W.F., Celentano, D.D., Lipton, R.B., Szklo, M. Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: a daily diary study. *Neurology*. 45 (1995) 1076-1082

Linde, K., Streng, A., Jürgens, S., Hoppe, A., Brinkhaus, B., Witt, C. et al. Acupuncture for patients with migraine. A randomized controlled trial. *JAMA*. 293 (2005) 2118-2125

Linde, K. (2002) Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen – Anwendungsbeispiele und empirisch-methodische Untersuchungen, Habilitationsschrift (<http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/linde-klaus-2002-12-03/PDF/Linde.pdf>) Stand: 30.01.2007

Linton, S.J., Melin, L. The accuracy of remembering chronic pain. *Pain*. 13 (1982) 281-285

Lipton, R.B., Stewart, W.F. Migraine headaches: epidemiology and comorbidity. *Clin Neurosci*. 5 (1998) 2-9

Melchart, D., Linde, K., Streng, A., Reitmayr, S., Hoppe, A., Brinkhaus, B. et al. Acupuncture Randomized Trials (ART) in patients with migraine or tension-type headache – design and protocols. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd*. 10 (2003) 179-184

Melchart, D., Hager, S., Hager, U., Liao, J., Weidenhammer, W., Linde, K. Treatment of patients with chronic headaches in a hospital for traditional Chinese medicine in Germany. A randomised, waiting list controlled trial. *Complement Ther Med*. 12 (2004) 71-78

Melchart, D., Streng, A., Reitmayr, S., Hoppe, A., Weidenhammer, W., Linde, K. Programm zur Evaluation der Patientenversorgung mit Akupunktur (PEP-AC) - Die wissenschaftliche Begleitung des Modellvorhabens der Ersatzkassen. *Z ärztl Fortbild Qual Gesundheitswes*. 98 (2004) 471-473

Melchart, D., Streng, A., Hoppe, A., Brinkhaus, B., Witt, C., Wagenpfeil, S. et al. Acupuncture in patients with tension-type headache - a randomised trial. *BMJ*. 331 (2005) 376-379

- Metsahonkala, L. Migraine and nonmigrainous headache--how to distinguish them. *Cephalalgia*. 19 (Suppl 25) (1999) 53-55
- Nappi, G., Jensen, R., Nappi, R.E., Sances, G., Torelli, P., Olesen, J. Diaries and calendars for migraine. A review. *Cephalalgia*. 26 (2006) 905-916
- Niederberger, U., Weinschütz, T., Gerber, W.D. Methoden der klinischen Kopfschmerzforschung zur Evaluation der Akupunktur: Migräne-Kopfschmerz-Tagebücher. *AKU*. 25 (1997) 190-197
- Niere, K., Jerak, A. Measurement of headache frequency, intensity and duration: comparison of patient report by questionnaire and headache diary. *Physioth Res Internat*. 9 (2004) 149-156
- Palermo, T.M., Valenzuela, D., Stork, P.P. A randomized trial of electronic versus paper pain diaries in children: impact on compliance, accuracy, and acceptability. *Pain*. 107 (2004) 213-219
- Pfaffenrath, V., Brune, K., Diener, H., Gerber, W., Göbel, H. Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp. *Schmerz*. 12 (1998) 156-170
- Pothmann, R., Plump, U., Maibach, G., Frankenberg, S., Besken, E., Kröner-Herwig, B. „Migränetagebuch für Kinder“, Arcis-Verlag, München, 1991
- Radloff, L. The CES-D scale. A self report depression scale for research in the general population. *J Appl Psychol Measurement*. 1 (1977) 385-3401
- Russell, M.B., Rasmussen, B.K., Brennum, J., Iversen, H.K., Jensen, R.A., Olesen, J. Presentation of an new instrument: the diagnostic headache diary. *Cephalalgia*. 12 (1992) 369-374
- Sandrini, G., Farkkila, M., Burgess, G., Forster, E., Haughie, S., Eliptran Steering Committee. Eliptran vs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *Neurology*. 59 (2002) 1210-1217
- Seemann, H. Anamnesen und Verlaufsprotokolle chronischer Schmerzen für die Praxis - ein Überblick. *Der Schmerz*. 1 (1987) 3-12
- Schoenen, J. Guidelines for trials of drug treatments in tension-type headache. *Cephalalgia*. 15 (1995) 165-179
- Scholz, O.B. Was leisten Schmerztagebücher? *Der Schmerz*. 9 (1995) 107-116
- Solbach, P., Sargent, J. A follow-up evaluation of the Menninger pilot migraine study using thermal training. *Headache*. 17 (1977) 198-202
- Solomon, S. Migraine diagnosis and clinical symptomatology. *Headache*. 34 (1994) S8-S12

Stewart, W.F., Lipton, R.B., Kolodner, K.B., Sawyer, J., Lee, C., Liberman, J.N. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain*. 88 (2000) 41-52

Stewart, W.F., Lipton, R.B., Simon, D., Liberman, J., Von Korff, M. Validity of an illness severity measure for headache in a population sample of migraine sufferers. *Pain*. 79 (1999) 291-301

Stone, A.A., Shiffman, S., Schwartz, J.E., Broderick, J.E., Hufford, M.R. Patient compliance with paper and electronic diaries. *Control Clin Trials*. 24 (2003) 182-199

Tait, R., Chibnall, J., Krause, S. The Pain Disability Index. Psychometric properties. *Pain*. 40 (1990) 171-182

Thompson, J., Collins, L. Reliability of headache questionnaire data. *Headache*. 19 (1979) 97-101

van den Brink, M., Bandell-Hoekstra, E.N., Abu-Saad, H.H. The occurrence of recall bias in pediatric headache: a comparison of questionnaire and diary data. *Headache*. 41 (2001) 11-20

Ware, J., Sherbourne, C.D. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 30 (1992) 473-483

Williams, J.M., Watts, F.N., MacLeod, C., Methews, A. "Cognitive psychology and emotional disorders". John Wiley & Sons, Chichester, 1997, 2. Auflage

Witt, C., Brinkhaus, B., Jena, S., Linde, K., Streng, A., Wagenpfeil, S. et al. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee – a randomised trial. *Lancet*. 366 (2005) 136-143

Wolff, B. „Die Messung von Schmerz beim Menschen“. In: "Schmerz", Keeser, W., Pöppel, E., Mittenhusen, P. (Hrsg.), Urban und Schwarzenberg Verlag, München, 1982, 113-148

## **10. ANHANG**

- Anleitung zum Ausfüllen der Kopfschmerztagebücher
- Auszug aus einem Kopfschmerztagebuch Phase 1







## LEBENS LAUF

Name	Andrea Hoppe
Geburtsdatum	10.07.1966
Geburtsort	Kiel
1972 – 1985	Grundschule und Gymnasium in Elmshorn; Abschluss: Abitur
1985 – 1987	Ausbildung zur MTA, Institut für Med. Mikrobiologie in Kiel
1987 – 1988	Tätigkeit als MTA in der Universitäts-Kinderklinik in Kiel
1988 – 1995	Studium der Humanmedizin an der CAU, Kiel
02/96 – 05/98	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Abteilung für pädiatrische Infektiologie der CAU Kiel Prüfarztstätigkeit: Planung, Organisation und Durchführung von Impf-Studien, Einführung serologischer Untersuchungsverfahren
05/98 – 11/98	Dozententätigkeit pädiatrische Infektiologie beim DRK, Kiel
12/98 – 05/99	Medical Adviser Klinische Forschung Antiinfektiva, SmithKline Beecham Pharma, München Planung, Initiierung und Durchführung von klinischen Prüfungen, Monitoring klinischer Prüfungen
11/99 – 11/00	Seminar „Fachfrau für moderne Informationstechnologien“ Bereich Medizinische Informatik am Systemhaus München, Abschluss: sehr gut
11/01 – 12/06	Wissenschaftliche Angestellte beim Zentrum für naturheilkundliche Forschung, II. Med. Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München Wissenschaftliche Begleitung des Modellvorhabens der Ersatzkassen zur Akupunktur: Planung und Durchführung randomisierter kontrollierter Studien, Unterlagenerstellung, Monitoring, Kontaktpflege mit Prüfzentren, Hotlinebetreuung Mitentwicklung und Implementierung elektronischer Dokumentations-systeme u.a eines Webbasierten Gesundheitsportals; Mitbetreuung der Pilotierungen in München, Duisburg und Bad Füssing Konzepterarbeitung eines strukturierten Gesundheitstrainings im Rahmen der Gesundheitsförderung
Seit 01/07	Fachreferentin bei der Technikerkrankenkasse in Hamburg, Abteilung innovative Versorgungsansätze

## **Danke**

Mein besonderer Dank gilt meinem Kollegen, Herrn PD Dr. Klaus Linde, Zentrum für naturheilkundliche Forschung der TU München, für die fachliche Betreuung der Doktorarbeit, die konstruktive Zusammenarbeit und Beratung sowie für die Ratschläge bei der Fertigstellung der Arbeit.

Meinen Kollegen im Zentrum für naturheilkundliche Forschung, insbesondere Herrn Dr. Dr. Wolfgang Weidenhammer, danke ich für die hilfreichen Tipps bei Fragen aller Art und die angeregten Diskussionen.

Frau Dr. Anja Haniel danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei Fehlerkorrekturen und inhaltlichem Verständnis.