

# Effekte von Osteopathie auf Migräne

Eine systematische Literaturrecherche

## MASTER - THESIS

zur Erlangung des akademischen Grades

**Master of Science**

**im Universitätslehrgang Osteopathie MSc**

vorgelegt von

**Jürgen Pöchlauer-Schneck, BSc**

11940770

**Department für Gesundheitswissenschaften, Medizin und Forschung**

an der Donau-Universität Krems

Betreuerin 1: Mag. Dr. Astrid Grant Hay

Betreuer 2: Matthias Hovorka, MSc



10.06.2023

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Jürgen Pöchlauer-Schneck, BSc, geboren am 15.03.1978 in Steyr erkläre,

1. dass ich meine Master Thesis selbständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfen bedient habe,
2. dass ich meine Master Thesis bisher weder im In- noch im Ausland in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe,
3. dass ich, falls die Master Thesis mein Unternehmen oder einen externen Kooperationspartner betrifft, meinen Arbeitgeber über Titel, Form und Inhalt der Master Thesis unterrichtet und sein Einverständnis eingeholt habe.

## **Danksagungen**

Mit dem Verfassen dieser Masterthese geht ein langer, anstrengender, aber auch sehr schöner und lehrreicher Weg zu Ende. Als ich 2010 mit dem Physiotherapiestudium begann, war die Vorstellung eine Masterthese in Osteopathie zu verfassen noch in weiter Ferne. Doch im Laufe des Osteopathiestudium wurde diese Vorstellung immer präsenter und findet jetzt ihren finalen Abschluss. Ich möchte mich an dieser Stelle bei der IAO und WSO sowie bei Astrid und Matthias für die Unterstützung und aufbauenden Worte bedanken. Bei meinem Studienkollegen, Phillip möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit beim Journal Club und den regen Gedankenaustausch während des Verfassens dieser Arbeit bedanken. Danke auch an alle Kolleg\*innen und Vortragende für diese schöne und lehrreiche Zeit.

Ein besonderer Dank gehört meiner Frau Manuela sowie meinen 3 Töchtern Sarah, Jana und Nina. Danke für die Geduld, die aufbauenden Worte und das Korrekturlesen meiner Masterthese, ohne euch wäre das nicht möglich gewesen!

## KURZZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung:** Migräne führt bei den betroffenen Personen oft zu Arbeitsunfähigkeit, einem gesteigerten Gebrauch von Schmerzmitteln und Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens. Zudem verursacht Migräne erhebliche volkswirtschaftliche Kosten und belastet dadurch das Gesundheitssystem. Bei der Behandlung von Migräne wird eine multimodale Therapie angewendet, wobei die Osteopathie als eine mögliche Methode dafür eingesetzt werden kann.

**Ziel** dieser systematischen Übersichtsarbeit war es, anhand der vorhandenen Literatur die Effekte von Osteopathie und manualtherapeutischen Techniken auf die Kopfschmerzfrequenz und Kopfschmerzintensität bei Migränebetroffenen zu evaluieren.

**Methodik:** Von Juni bis Juli 2022 wurden in medizinischen Datenbanken und Zeitschriften nach Artikeln gesucht, welche den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Die qualitative Beurteilung der inkludierten Studien wurde mit Hilfe des Cochrane RoB2 Tool durchgeführt.

**Ergebnisse:** Von den insgesamt 502 gefundenen Studien konnten nach Anwendung der Ein-/Ausschlusskriterien 7 Studien in das *Systematic Review* aufgenommen werden. 4 Studien wurden mit moderatem Verzerrungsrisiko bewertet und in 3 Studien lag ein starkes Verzerrungsrisiko in einer oder mehreren Bewertungsdomänen vor. In allen Inkludierten Studien konnte Kopfschmerzfrequenz und -intensität in den Interventionsgruppen statistisch signifikant verbessert werden.

**Diskussion:** Aufgrund der hohen Heterogenität in den analysierten Studien, betreffend die Anzahl der Behandlungen (4-8), die Dauer der Interventionszeit (2-24 Wochen), sowie die Diversität im verwendeten Follow Up (0-6 Monate), kann von einem starken Hinweis auf die Wirksamkeit von Osteopathie oder Manualtherapie in Bezug auf die untersuchten Variablen Kopfschmerzfrequenz und -intensität ausgegangen werden. Es fällt jedoch schwer, eine generelle Verifizierung der Ergebnisse auszusprechen. Hierfür bedarf es weiterer Studien mit homogenerer Studiendesignausrichtung.

**Schlüsselwörter:** Migräne, Osteopathie, OMT, manuelle Therapie, Craniosacral Therapie

## ABSTRACT

**Introduction:** Migraine often causes incapacity to work, increased use of painkillers and restrictions in daily activities. Migraine also causes enormous economic costs and thus burdens the health care system. Migraine is generally treated with multimodal therapy, osteopathy can be one of these treatment methods. The aim of this systematic review was to evaluate the effects of osteopathy and manual therapy techniques on headache frequency and headache intensity in migraine sufferers based on the existing literature.

**Methods:** From June to July 2022, medical databases and journals were searched for articles that met the predefined inclusion and exclusion criteria. Qualitative assessment of included studies was performed using the Cochrane RoB2 tool.

**Results:** Of the total 502 studies found, 7 studies could be included in the systematic review after applying the inclusion/exclusion criteria. 4 studies were rated at moderate risk of bias and 3 studies had a high risk of bias in one or more assessment domains. In all included studies, headache frequency and intensity were statistically significantly improved in the intervention groups.

**Discussion:** Due to the high heterogeneity in the analyzed studies, concerning the number of treatments (4-8), the duration of the intervention period (2-24 weeks), as well as the diversity in the follow-up used (0-6 months), a strong indication for the efficacy of osteopathy or manual therapy can be assumed in relation to the investigated variables headache frequency and intensity. However, it is difficult to make a general verification of the results. Thus, further studies with a more homogeneous study design are needed.

**Keywords:** migraine, osteopathy, OMT, manual therapy, craniosacral therapy

# Inhaltsverzeichnis

<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>I</b>
<b>DANKSAGUNGEN .....</b>	<b>II</b>
<b>KURZZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>IV</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>8</b>
<b>2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN .....</b>	<b>11</b>
2.1 DEFINITION UND DIAGNOSEKRITERIEN .....	11
2.2 PATHOGENESE DER MIGRÄNE .....	14
2.2.1 THALAMUS-HYPOTHALAMUS-HIRNSTAMMKOMPLEX .....	15
2.2.2 TRIGEMINOVASKULÄRES SYSTEM .....	16
2.3 PATHOGENESE DER AURA.....	17
<b>3. BEHANDLUNGSMETHODEN .....</b>	<b>18</b>
3.1 KONVENTIONELLE MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNGSMETHODEN.....	18
3.2 NICHTMEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNGSMETHODEN .....	20
3.2.1 KOGNITIVE VERHALTENSTHERAPIE (KVT) .....	20
3.2.2 BIOFEEDBACK .....	20
3.2.3 PROGRESSIVE MUSKELRELAXATION (PMR) .....	21
3.2.4 AUSDAUERSPORT .....	21
3.2.5 AKUPUNKTUR .....	22
3.3 OSTEOPATHISCHE HERANGEHENSWEISE.....	22
<b>4. METHODIK.....</b>	<b>23</b>
4.1 FORSCHUNGSFRAGE UND ZIEL .....	23
4.2 EINSCHLUSSKRITERIEN .....	24
4.3 LITERATURERECHERCHE .....	25
4.4 SUCHERGEBNISSE .....	27

<b>4.5</b>	<b>BEWERTUNG DES VERZERRUNGSRISIKOS.....</b>	<b>27</b>
<b>5.</b>	<b><u>VORSTELLUNG, BEWERTUNG UND DISKUSSION DER EINZELNEN STUDIEN .....</u></b>	<b>29</b>
<b>5.1</b>	<b>BURMEISTER ET AL., 2012; OSTEOPATHISCHE THERAPIE IN DER MIGRÄNEBEHANDLUNG: EINE RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIE ÜBER DIE WIRKSAMKEIT.....</b>	<b>29</b>
5.1.1	BESCHREIBUNG DER STUDIE.....	29
5.1.2	STUDIENERGEBNISSE .....	30
5.1.3	DISKUSSION.....	30
5.1.4	ROB2-BEWERTUNG.....	31
<b>5.2</b>	<b>CERRITELLI ET AL., 2015; CLINICAL EFFECTIVENESS OF OSTEOPATHIC TREATMENT IN CHRONIC MIGRAINE: 3-ARMED RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL .....</b>	<b>32</b>
5.2.1	BESCHREIBUNG DER STUDIE.....	32
5.2.2	STUDIENERGEBNISSE .....	33
5.2.3	DISKUSSION.....	34
5.2.4	ROB2-BEWERTUNG.....	35
<b>5.3</b>	<b>ESPI-LOPEZ ET AL., 2018; EFFECT OF SOFT TISSUE TECHNIQUES ON HEADACHE IMPACT, DISABILITY, AND QUALITY OF LIFE IN MIGRAINE SUFFERERS: A PILOT STUDY .....</b>	<b>36</b>
5.3.1	BESCHREIBUNG DER STUDIE.....	36
5.3.2	STUDIENERGEBNISSE .....	37
5.3.3	DISKUSSION.....	38
5.3.4	ROB2-BEWERTUNG.....	38
<b>5.4</b>	<b>GHANBARI ET AL., 2015; MIGRAINE RESPONDS BETTER TO A COMBINATION OF MEDICAL THERAPY AND TRIGGER POINT MANAGEMENT THAN ROUTINE MEDICAL THERAPY ALONE. ....</b>	<b>39</b>
5.4.1	BESCHREIBUNG DER STUDIE.....	39
5.4.2	STUDIENERGEBNISSE .....	40
5.4.3	DISKUSSION.....	41
5.4.4	ROB2-BEWERTUNG.....	42
<b>5.5</b>	<b>MUNZO-GOMEZ ET AL., 2021; EFFECTIVENESS OF A MANUAL THERAPY PROTOCOL BASED ON ARTICULATORY TECHNIQUES IN MIGRAINE PATIENTS. A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL .....</b>	<b>43</b>
5.5.1	BESCHREIBUNG DER STUDIE.....	43
5.5.2	STUDIENERGEBNISSE .....	44
5.5.3	DISKUSSION.....	45
5.5.4	ROB2-BEWERTUNG.....	45
<b>5.6</b>	<b>MUNZO-GOMEZ ET AL., 2022; EFFECT OF A CRANIOSACRAL THERAPY PROTOCOL IN PEOPLE WITH MIGRAINE: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL .....</b>	<b>46</b>
5.6.1	BESCHREIBUNG DER STUDIE.....	46

5.6.2	STUDIENERGEBNISSE .....	48
5.6.3	DISKUSSION.....	48
5.6.4	ROB2-BEWERTUNG.....	49
<b>5.7</b>	<b>REZAEIAN ET AL., 2019; THE IMPACT OF SOFT TISSUE TECHNIQUES IN THE MANAGEMENT OF MIGRAINE HEADACHE: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL .....</b>	<b>50</b>
5.7.1	BESCHREIBUNG DER STUDIE.....	50
5.7.2	STUDIENERGEBNISSE .....	51
5.7.3	DISKUSSION.....	51
5.7.4	ROB2-BEWERTUNG.....	52
<b>6.</b>	<b><u>DATENSYNTHESE UND ERGEBNISSE .....</u></b>	<b><u>53</u></b>
6.1	AUSWAHL UND MERKMALE DER STUDIEN .....	53
6.2	VERGLEICH DER STUDIENERGEBNISSE, MEDIKAMENTENEINNAHME UND NEBENWIRKUNGEN.....	54
6.3	ROB2-ANALYSE.....	58
<b>7.</b>	<b><u>DISKUSSION.....</u></b>	<b><u>59</u></b>
<b>8.</b>	<b><u>LIMITATIONEN.....</u></b>	<b><u>63</u></b>
<b>9.</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....</u></b>	<b><u>65</u></b>
	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>68</u></b>
	<b><u>TABELLENVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>73</u></b>
	<b><u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>74</u></b>
	<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>74</u></b>
	<b><u>ANHANG A: SUCHPROTOKOLL.....</u></b>	<b><u>76</u></b>
	<b><u>ANHANG B: ROB 2 BEWERTUNGSPROTOKOLLE .....</u></b>	<b><u>81</u></b>

## 1. Einleitung

Chronische Schmerzzustände gehören weltweit zu einem weitverbreiteten gesundheitlichen Phänomen. 2,2 Millionen Österreicher\*innen fühlen sich durch chronische Schmerzen in ihren Alltagstätigkeiten eingeschränkt. Davon gaben im Jahr 2019 9,3% der männlichen und 8,6% der weiblichen Betroffenen an, durch gesundheitliche Probleme stark eingeschränkt zu sein. Betrachtet man in Österreich die 12-Monats-Prävalenz chronischer Erkrankungen, nimmt chronischer Kopfschmerz mit 7,1% Platz 3 bei Menschen im Alter zwischen 15 und 29 Jahren und Platz 5 mit 8% bei Personen zwischen dem 30. und 44. Lebensjahr ein (Holzer, 2019). 11% aller Frauen und 5,6% aller Männer unter 60 Jahren geben an, in den letzten 12 Monaten an chronischem Kopfschmerz gelitten zu haben. Weiters räumt Holzer der Migräne einen hohen Stellenwert in Bezug auf die verloren gegangenen Lebensjahre durch gesundheitliche Beeinträchtigungen (= *disability-adjusted life-years* = DALYs) ein (Holzer, 2019).

Migräne, Spannungskopfschmerz und Cluster Kopfschmerz gehören zu den primären Kopfschmerzformen und werden als eigenständige Erkrankung definiert. Hierbei zeichnet sich Migräne durch einseitigen pulsierenden oder pochenden Schmerz, welcher durch körperliche Aktivität verstärkt wird und von den betroffenen Personen als moderat bis stark empfunden wird, aus. Weiters leiden die Betroffenen häufig an vegetativen Begleiterscheinungen, wie Übelkeit/Erbrechen und/oder Geräusch- und Lichtempfindlichkeit. Kommt es zusätzlich noch zu sensorischen Störungen im Bereich des visuellen, akustischen, olfaktorischen Systems werden diese als Migräne Aura bezeichnet (Porst et al., 2020).

2010 wurden im Rahmen des *Eurolight Projects* europaweit Daten zur Kopfschmerzprävalenz erhoben. Dies zeigte, dass mindestens 50% der Bevölkerung innerhalb eines Jahres an Kopfschmerz litten. Den höchsten Anteil stellte Spannungskopfschmerz mit 60%, gefolgt von Migräne mit 15%, medikamenteninduziertem Kopfschmerz mit 1-2% und Clusterkopfschmerz mit 0,2 - 0,3% dar (Stovner & Andree, 2010).

In den Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie berichten Diener et al. (2018, S.7-8) ebenfalls, dass Migräne eine der häufigsten Kopfschmerzformen ist. Die 1-Jahres-Prävalenz bei Erwachsenen beträgt zwischen 10% und 15% und bei Menschen vor der Pubertät 7%, wobei Jungen und Mädchen gleich betroffen sind. Die höchste Prävalenz wird zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr berichtet, hierbei sind Frauen dreimal häufiger betroffen als Männer. Porst et al. (2020) berichten im Rahmen der Studie BURDEN 2020, dass 57,5% der Frauen und 44,4% der Männer innerhalb eines Jahres mindestens einmal an Kopfschmerzen gelitten haben. Bezogen auf die Dauer, Häufigkeit und Eigenschaften der Begleiterscheinungen erfüllen 14,8% der Frauen und 6,0% der Männer die diagnostischen

Kriterien der *International Headache Society* (IHS) für Migräne. Weiters leiden 13,7% der Frauen und 12% der Männer an einer wahrscheinlichen Migräne (Porst et al., 2020).

Stovner et al. (2018) untersuchten die globalen Auswirkungen durch Migräne und Spannungskopfschmerz. Die vorliegenden Daten deuten auf enorme ökosoziale sowie globalwirtschaftliche Auswirkungen hin. Fast 3 Milliarden Menschen litten 2016 an Kopfschmerzen, wobei zwischen Spannungskopfschmerz und Migräne unterschieden wurde. 1,89 Milliarden der Betroffenen litten unter Spannungskopfschmerz und 1,04 Milliarden an Migräne. In Bezug auf die mit Beeinträchtigungen gelebten Lebensjahre (= *years of life lived with disability* = YLDs) wird durch die zugrundeliegenden Zahlen deutlich sichtbar, dass Patienten mit Migräne dahingehend stärker betroffen sind. Global wurden 45,1 Millionen YLDs aufgrund von Migräne und 7,2 Millionen YLDs aufgrund von Spannungskopfschmerz 2016 dokumentiert. Dabei kam es im Zeitraum von 1990 bis 2016 zu einem Anstieg um 52,1%, in Zahlen bedeutet dies einen Anstieg von 29,8 Millionen auf 45,1 Millionen YLDs. Auch Zebenholzer et al. (2015) berichten in ihrer österreichischen Prävalenzstudie über die enormen Auswirkungen auf das Leben der betroffenen Menschen in Bezug auf die verlorenen Arbeitstage, sowie über starke Auswirkungen auf familiäre, soziale und/oder Freizeitaktivitäten. Loder et al. (2012) schreiben über die Besorgnis der Migräneauswirkung auf das Leben von Migränebetroffenen. 54% machen sich Sorgen, dass andere Leute denken sie seien faul, weil Migräne ihr Leben und ihre Fähigkeiten, Aufgaben zu erledigen, beeinträchtigt. 40% berichteten über ein soziales Umfeld, das die Auswirkung eines Migräneanfalls bagatellisiert. 29% der Betroffenen fürchten um ihren Job, 28% geben an, bereits mit Spott konfrontiert gewesen zu sein.

Kopfschmerzen belasten das Gesundheitssystem auch in finanzieller Hinsicht. 2010 belegte Kopfschmerz Platz 7 in der Rangliste der Hirnerkrankungen in Bezug auf die verursachenden Gesundheitskosten mit einer Summe von rund 45 Milliarden Euro in Europa. Die indirekten Kosten durch Produktionsausfall der betroffenen Personen übertreffen die direkten Kosten jedoch um ein Vielfaches (Göbel, H. & Heinze, A. 2015, S. 18).

Zur Standardbehandlung von Migräne gehört die medikamentöse Therapie als erste Wahl. Sie beinhaltet Nicht-steroidale Antirheumatika, Paracetamol und Acetylsalicylsäure Präparate, bei therapieresistenter mittelschwerer und schwerer Migräne werden Medikamente der Triptangruppe empfohlen (Diener et al., 2018). Bei Personen mit Zusatzerkrankungen treten jedoch relative Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie auf. Häufig korreliert Migräne mit Depression, arterieller Hypertonie, Asthma bronchiale und Schilddrüsenerkrankungen (Malone et al., 2015).

Whalen et al. (2018) sehen durch eine übermäßige oder tägliche Analgetikaeinnahme ein erhebliches Risiko, einen medikamenteninduzierten Kopfschmerz auszulösen und schlagen deshalb Osteopathie als eine schonende und nebenwirkungsarme Therapiemethode vor. Mithilfe osteopathischer Behandlungstechniken können laut Whalen et al. (2018) somatische Dysfunktionen in den skelettalen, vaskulären, lymphatischen, myofaszialen und neuralen Strukturen behandelt werden. Die am häufigsten betroffenen Regionen hierbei sind vor allem der Kopf und die Nackenregion. Durch Behandlungen dieser Regionen kann auf das parasympathische System, insbesondere den Nervus Vagus, sowie auf die lymphatisch - zirkulatorischen Systeme der Kopfregion Einfluss genommen werden.

Im Bereich der manuellen Medizin gibt es jüngste Übersichtsarbeiten von Cerritelli et al. (2017) und eine Metaanalyse von Rist et al. (2019), welche den Effekt von *osteopathic manipulative treatment* bzw. Wirbelsäulenmanipulation auf Migräne und andere Kopfschmerzformen untersuchten. Es konnten in beiden Arbeiten positive Effekte auf Kopfschmerzfrequenz und Kopfschmerzintensität festgestellt werden. Als limitierend sahen die Autor\*innen die methodischen Mängel der inkludierten Studien und die daraus abgeleitete geringe Evidenz für die gewählten Berghandlungsinterventionen.

Dem Autor ist keine Übersichtsarbeit bekannt, welche die Auswirkung von manuelltherapeutischen, osteopathischen und chiropraktischen Behandlungstechniken auf die primäre Kopfschmerzform der Migräne bei erwachsenen Personen in deutsch- und englischsprachiger Literatur mit dem von Sterne et al. (2019) empfohlenen Cochrane RoB 2.0 Tool bewertete. Diese Übersichtsarbeit hat das Ziel, *randomized controlled trials* (RCT's) einzuschließen, in denen sowohl männliche als auch weibliche Probanden ab dem 18. Lebensjahr mit einer diagnostizierten Migräne vertreten sind. Anhand der Empfehlung von Armijo-Olivo et al. (2015) werden in dieser Masterthese neueste, noch nicht bewertete, und ältere, von anderen Autoren mittels anderer Tools bewertete Studien, einheitlich mittels der aktuellen Version des Cochrane RoB2.0 Tool auf ihre Qualitätskriterien überprüft, um eine breitere Aussagekraft der Studienergebnisse gewährleisten zu können.

Die vorliegende Übersichtsarbeit könnte dazu beitragen, die positiven Effekte der Osteopathie mit ihrer therapeutischen Vielfalt an Behandlungstechniken aufzuzeigen und eine schonende Ergänzung zu bereits etablierten Therapieverfahren in der Migränebehandlung darstellen.

## 2. Theoretische Grundlagen

### 2.1 Definition und Diagnosekriterien

Die Weltgesundheitsorganisation führt Migräne an 19. Stelle unter allen Erkrankungen an, die Beeinträchtigungen bedingen (Göbel 2012, S.19).

Eine Klassifizierung des Kopfschmerzes erfolgt durch die *International Headache Society* (IHS) mit Hilfe der *International Classification of Headache Disorders* 3. Auflage (ICHD-3). Darin werden Kopfschmerzen in drei übergeordnete Gruppen aufgeteilt (IHS, 2018):

1. **primäre Kopfschmerzerkrankungen:** Migräne, Kopfschmerz vom Spannungstyp, Trigeminoautonome Kopfschmerzerkrankung und andere primäre Kopfschmerzformen
2. **sekundäre Kopfschmerzerkrankungen:** Kopfschmerzen ausgelöst durch: Traumata oder Verletzungen der Kopf-/ Nackenregion, kraniale oder cervicale Gefäßstörungen, nichtvaskuläre intrakranielle Störung, Substanzen oder deren Entzug, Infektionen, Störung der Homöostase, Erkrankungen im Bereich der Gesichts-, Hals- und Nackenstrukturen, sowie psychiatrische Störungen
3. **schmerzhafte Läsionen der Hirnnerven und andere Gesichts-/ Kopfschmerzen**

Haag und Kolleg\*innen empfehlen bei auftretenden Kopfschmerzen initial einen Arzt aufzusuchen. Eine erweiterte ärztliche diagnostische Abklärung wird empfohlen, wenn Kopfschmerzen über 10 Tage/Monat auftreten, Begleitsymptome der Muskelschwäche, sensorische oder visuelle Störungen vorhanden sind, Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten bemerkt werden, bei erstmaligem Auftreten über dem 40. Lebensjahr, ungewöhnlicher Kopfschmerzlokalisierung und ungewöhnlich starker Kopfschmerzintensität, Auftreten der Kopfschmerzen nach körperlicher Belastung, hohem Fieber oder nach Unfällen, und/oder Kopfschmerzen, die sich durch medikamentöse und/oder anderwärtige Behandlungen verschlechtern, oder mit anderen neurologischen Erkrankungen auftreten (Haag et al., 2011). Weiters wird das Führen eines Kopfschmerztagebuchs empfohlen, mit dem sich Kopfschmerzfrequenz und Kopfschmerzintensität dokumentieren lassen und das bei der Suche nach den individuellen Migräneauslösern behilflich sein kann (Göbel 2012, S.183).

Diener et al. (2018) definieren Migräne in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft durch heftigen anfallartigen, häufig einseitig pulsierenden, pochenden Kopfschmerz, der bei körperlicher Belastung zunimmt. Bei einem Drittel der Betroffenen besteht ein solcher

hemicranialer Kopfschmerz, die einzelnen Attacken sind häufig begleitet von Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80%), Erbrechen (40-50%), Lichtscheu (60%), Lärmempfindlichkeit (50%) und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10%). Laut Diener et al. (2018, S.7) finden sich bei bis zu 82% der Patient\*innen Zeichen der Aktivierung des Parasympathikus, am häufigsten in Form von leichtem Augentränen. Die Dauer einer Migränekopfschmerzattacke beträgt laut den Definitionskriterien zwischen 4 und 72 Stunden (IHS, 2018).

Die IHS (2018) unterteilt Migräne mit Hilfe des ICHD-3 in mehrere Haupttypen: Migräne mit und ohne Aura, chronische Migräne, Migränekomplikationen, wahrscheinliche Migräne und episodische Syndrome, die mit einer Migräne einhergehen können.

Aufgrund der Fokussierung dieser Masterthese auf den primären Kopfschmerz durch Migräne mit und ohne Aura, werden diese Beschwerdebilder in weiterer Folge genauer erläutert:

### **Migräne ohne Aura**

Migräne ohne Aura wurde früher auch mit den Begriffen der einfachen Migräne oder Hemikranie bezeichnet. Dies ist eine wiederkehrende Kopfschmerzerkrankung mit Attacken von 4 bis 72 Stunden Dauer. Typische Kopfschmerzcharakteristika sind einseitige Lokalisation, pulsierender Charakter, mäßige bis starke Intensität, Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten und das begleitende Auftreten von Übelkeit und/oder Licht- und Lärmüberempfindlichkeit. Mit einer Migräneattacke können bestimmte Symptome, sogenannte Prodromalsymptome, einhergehen, die Stunden bis Tage vor einer Migräneattacke auftreten können. Beschrieben werden Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Nackensteifigkeit, Licht- und Geräuschempfindlichkeit, Übelkeit, verschwommenes Sehen, Gähnen und Blässe. Treten Symptome nach der Attacke auf bezeichnet man diese als Postdromalsymptome. In der Postdromalphase herrschen Stimmungsschwankungen am häufigsten vor und können bis zu 48 Stunden nach einer Migräneattacke anhalten (IHS, 2018)

Folgende Kriterien werden durch die IHS anhand des ICHD-3 festgelegt (IHS, 2018):

- a) Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien b bis d erfüllen
- b) Kopfschmerzattacken, die unbehandelt oder erfolglos behandelt 4 bis 72 Stunden anhalten
- c) Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf:

1. Einseitige Lokalisation
  2. Pulsierender Charakter
  3. Mittlere bis starke Schmerzintensität
  4. Verstärkung durch körperliche Aktivitäten
- d) Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:
1. Übelkeit und/oder Erbrechen
  2. Photophobie und Phonophobie
- e) Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3 Diagnose

### **Migräne mit Aura**

Migräne mit Aura wurde früher mit den Begriffen der klassischen Migräne, ophthalmische, hemiplegische oder aphasische Migräne, sowie mit *migraine accompagnee* und komplizierte Migräne bezeichnet. Sie beinhaltet wiederkehrende, für Minuten anhaltende Attacken mit einseitigen, komplett reversiblen visuellen, sensorischen oder sonstigen Symptomen des Zentralnervensystems, die sich typischerweise allmählich entwickeln und denen in der Regel Kopfschmerzen und damit verbundene Migränesymptome folgen. Charakteristisch für dieses Kopfschmerzbild sind auch Begleiterscheinungen, woraus ein klinisches Syndrom resultiert, das vorübergehende fokale neurologische Symptome, die dem Kopfschmerz meist vorangehen oder ihn begleiten, beinhaltet. Weiters wird über eine Vorbotenphase, welche dem Kopfschmerz Stunden oder Tage vorausgeht und einer Erholungsphase nach Verschwinden des Kopfschmerzes, berichtet. Zu den Symptomen zählen Hyper- und Hypoaktivität, Depression, Heißhunger auf bestimmte Nahrungsmittel, wiederholtes Gähnen, Müdigkeit und Nackensteifigkeit und/oder -schmerzen. Dieser neurologische Symptomkomplex der Migräne mit Aura tritt in der Regel unmittelbar vor einer Kopfschmerzattacke auf und kann sich in der Kopfschmerzphase fortsetzen. Die visuelle Aura bildet das häufigste Symptom der Auratypen und tritt bei mehr als 90% der Betroffenen auf. Beschrieben werden visuelle Sensationen durch Zickzack-Figuren nahe dem Fixationspunkt, die sich allmählich seitlich ausbreiten und eine lateralkonvexe Form annehmen. Hierbei entstehen gezackte flimmernde Randzonen, welche im Zentrum ein absolutes oder relatives Skotom hinterlassen, wobei ein Skotom auch ohne positive visuelle Phänomene auftreten kann. Sensibilitätsstörungen in Form von nadelstichartigen Parästhesien bilden die zweithäufigsten Begleitsymptome. Diese breiten sich langsam aus und können Gesicht und/oder Zunge erfassen. Daraus können mögliche Sensibilitätsstörungen mit einhergehenden sensiblen Defiziten persistieren. In seltenen Fällen können auch Sprachstörungen auftreten, welche jedoch schwer einzuordnen sind. In der Regel treten diese multiplen Aurasymptome beginnend mit visuellen Symptomen gefolgt

von Sensibilitätsstörungen und gegebenenfalls der Aphasie auf. Für gewöhnlich können diese Symptome einige Stunden andauern, motorische Störungen halten jedoch häufig länger an (IHS, 2018).

Folgende Kriterien werden durch die IHS anhand des ICHD-3 festgelegt (IHS, 2018):

- a) Mindestens zwei Attacken, die das Kriterium b und c erfüllen
- b) Eine oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen Aurasymptome
  1. Visuell
  2. Sensorisch
  3. Sprechen und/oder Sprache
  4. Motorisch
  5. Hirnstamm
  6. Retinal
- c) Mindestens drei der folgenden sechs Merkmale sind erfüllt:
  1. Wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über 5 Minuten hinweg
  2. Zwei oder mehrere Aurasymptome treten nacheinander auf
  3. Jedes Aurasymptom hält 5 bis 60 Minuten an
  4. Mindestens ein Aurasymptom ist einseitig
  5. Mindestens ein Aurasymptom ist positiv
  6. Die Aura wird von Kopfschmerz begleitet, oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten
- d) Nicht besser erklärt durch eine andere ICDH-3 Diagnose.

## 2.2 Pathogenese der Migräne

Federführend in der Erforschung der Entstehung von Migräne war Thomas Willis im 17. Jahrhundert. Willis forschte im Bereich der Neuroanatomie und der Begriff „*Circulus arteriosus Willisii*“ geht auf ihn zurück. In Bezug auf Kopfschmerzen postulierte Willis, dass der Schmerz von den Meningen ausgeht. In den 1930er Jahren stellten Harald G. Wolff und Kollegen in Anlehnung an Wilkes erstmalig die vaskuläre Kopfschmerztheorie auf. Diese Theorie bildete über viele Jahrzehnte die Erklärungsgrundlage von Migräne (Qubty & Patniyot, 2020). Das pathophysiologische Konzept der vaskulären Kopfschmerzen basiert auf der Vorstellung, dass Änderungen des Gefäßdiameters und somit Änderungen des zerebralen Blutflusses den Kopfschmerz auslösen (May 2003). Die Arbeit von Ashgar und Kolleg\*innen unterstützte die Aussage, dass der cerebrovaskuläre Mechanismus kranialer Blutgefäße einen wichtigen Einfluss auf die Pathophysiologie von Migräne hat. Es wurde

festgestellt, dass Migräneattacken mit intracraniellen Gefäßdilataationen assoziiert waren. Eine Vasodilatation im Bereich der Arteria meningea media und Arteria cerebri media konnte bei Patient\*innen mit einseitiger Migräne beobachtet werden. Auf der schmerzfreien Seite blieb dieses Phänomen aus. Bis heute bilden diese Erkenntnisse zum Teil die Grundlage zur Erklärung der therapeutischen Wirkung von vasokonstriktorischnen Substanzen auf Migräne (Asghar et al., 2011).

Charles, (2018) beschreibt Migräne eher als komplexe, variable Störung der Funktion des Nervensystems, als eine reine vaskuläre Störung bestimmter Hirnarterien. Es kommt zu einer gleichzeitigen Funktionsstörung mehrerer Komponenten des Zentralnervensystems (ZNS) und des peripheren Nervensystems (PNS). Daraus resultieren für Charles spezifische Behandlungsansätze in den primären Entstehungsorten des Thalamus-Hypothalamus-Hirnstamm Komplexes (THH), Trigeminoaskulären Komplexes (TVK) und/oder Trigeminozervikalen Komplexes (TZK).

Laut Göbel (2012, S. 95) und Loder et al. (2012) besteht Konsens, dass es zu einer Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren kommt, welche eine aseptische, neurogene Entzündung mit darauffolgender Vasodilatation induzieren. Zur Ausschüttung der Peptide kommt es laut Loder et al. (2012) durch Aktivierung des trigeminoaskulären Komplexes, welcher das System bildet, das nozizeptive Signale aus den meningealen Blutgefäßen zu höheren Zentren des ZNS weiterleitet und in Folge zur Ausschüttung der Substanz P, Neurokinin A und *calcitonin gene related peptide* (=CGRP) führt. Die Attacke läuft so lange ab, bis körpereigene Kompensationsmechanismen durch die Neubildung von Neurotransmittern greifen. Die Länge einer Migräneattacke orientiert sich daran, wie lange der Ausgleich der Dysregulation des ZNS durch die beschriebenen Mechanismen dauert. Das Persistieren der Attacke begünstigt eine Sensibilisierung des Nucleus Caudalis sowie der höheren Zentren und kann sich negativ auf die Häufigkeit der Anfälle, sowie die Chronifizierung der Migräne auswirken.

### 2.2.1 Thalamus-Hypothalamus-Hirnstammkomplex

Charles (2018) berichtet in seiner Übersichtsarbeit über den Thalamo-Kortikalen Schaltkreis. Studien mit struktureller und funktioneller Bildgebung zeigten Unterschiede in der thalamischen und thalamo-kortikalen Aktivität bei Migränepatient\*innen im Vergleich zur Kontrollgruppe, sowohl während als auch zwischen Migräneattacken. Weiters wird dem Thalamus eine zentrale Rolle bei der Entstehung der kutanen Allodynie und Kopfschmerzen durch Licht zugesprochen. Dies liefert deutliche Hinweise darauf, dass Veränderungen der thalamischen und thalamo-kortikalen Aktivität eine Schlüsselrolle bei der abnormen

sensorischen Verarbeitung spielen und ein zentrales Merkmal einer Migräneattacke darstellen. Auch Qubty & Patniyot (2020) nehmen an, dass der Hypothalamus ein Schlüsselgenerator in der Migränepathologie ist. Verhaltensänderungen, die Stimmung, Appetit und Energie betreffen, weisen auf eine Beteiligung des Hypothalamus während der Frühwarnphase hin. Weiters konnte anhand funktioneller Magnetresonanztomographie-Untersuchungen eine deutlich gesteigerte funktionelle Konnektivität zwischen Hypothalamus und anderen Gehirnregionen festgestellt werden. Daraus kann abgeleitet werden, dass der Hypothalamus eine wesentliche Rolle bei der Schmerzverstärkung während einer Migräneattacke spielt. Vom Thalamus aus besteht eine bidirektionale Kommunikation mit kortikalen Bereichen, wie dem somatosensorischen Kortex, der Amygdala, der Insel und den limbischen Regionen sowie dem Hypothalamus. Es wird vermutet, dass der vordere Hypothalamus die Migräneattacke initiiert, während der hintere Hypothalamus als Generator der Kopfschmerzphase wirkt. Dies lässt Qubty & Patniyot (2020) schlussfolgern, dass diese Schmerzmatrix Aufschluss gibt über die kognitiven, affektiven, endokrinen und autonomen Störungen, welche mit der Migräne einhergehen.

Evers (2006, S.33) berichtet über einen sogenannten „Migränegenerator“ im Hirnstamm, welcher während der gesamten Attacke aktiv ist. Dies führt in weiterer Folge zu einer Überempfindlichkeit trigeminaler Neurone im Nucleus Caudalis, der affärente Fasern aus fast allen intrakraniellen Strukturen enthält. Ebenfalls kommt es zu einer Hemmung antinozizeptiver Neuronen im präaquaduktalen Grau und im Locus caeruleus.

### 2.2.2 Trigemino-vaskuläres System

Das Trigemino-vaskuläre System (TVS) spielt laut May (2003) eine besondere Rolle in der zerebrovaskulären Physiologie. Es ist die einzige sensorische Innervation der zerebralen Gefäße. Das TVS bildet sich aus den Nerven des trigeminalen Ganglions sowie den trigeminal innervierten Blutgefäßen. Nervenfasern aus dem trigeminalen Ganglion enthalten sensorische Zellen mit pseudounipolaren Fortsätzen. Diese sind durch synaptische Verbindungen mit den peripheren Gefäßen und anderen kranialen Strukturen, sowie perivaskulären Nozizeptoren der großen Gefäße und der Dura mater verbunden, deren zentral projizierende Fasern mit ihren Synapsen im kaudalen Hirnstamm oder hohen Zervikalmark enden. Heymann (2015) berichtet über die neuroanatomischen funktionellen und klinisch relevanten Zusammenhänge der oberen Halswirbelsäule mit ihren Segmenten Occiput (C0) bis zum 3. Halswirbel (C3). Begründet wird dies dadurch, dass Informationen der oberen HWS-Segmente ungefiltert in die Medulla oblongata afferenzieren. Dies führt in der Region der Formatio Reticularis zu Konvergenzen mit verschiedenen Hirnnerven, im Besonderen mit den spinalen Kernen des Nervus trigeminus. Durch diese

Konvergenzsituation im Bereich des Hirnstamms ergibt sich, dass nozizeptive Afferenzen auch aus Strukturen außerhalb der oberen HWS Migränesymptome auslösen können. Qubty & Patniyot (2020) beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit, dass die afferenten Fasern des Ganglion Trigeminale mit den oberen zervikalen Afferenzen von C1-C2 im Nucleus caudalis trigeminalis (NCT) konvergieren. Der NCT mit den C1-C2 Afferenzen wird deshalb als TZK bezeichnet.

Die trigeminale Innervation versorgt einen großen Teil der Gefäße des Frontalhirns, aber erstreckt sich posterior bis zum rostralen Anteil der Basilararterien, während die mehr kaudalen intrakraniellen Gefäße von den dorsalen Nervenwurzeln aus C2-C3 innerviert werden, die wiederum mit den zentralen trigeminalen Neuronen synaptische Verbindungen unterhalten. Hierbei kann bei der Schmerzqualität zwischen den langsam leitenden C - Fasern, welche den drückenden, brennenden Schmerz zu den Neuronen des Nucleus caudalis leiten, und den schnellen A - Delta Fasern, welche den scharfen, spitzen Schmerz vermitteln, unterschieden werden (Evers 2006, S.33).

### 2.3 Pathogenese der Aura

Der Mechanismus, welcher zur Entstehung der Migräneaura führt, ist laut Evers (2006, S.38) noch nicht eindeutig geklärt. Qubty & Patniyot (2020) erklären die Pathogenese der Migräneaura mit der sogenannten „cortical spreading depression“ (CSD). Hierbei kommt es zu einer Depolarisationswelle mit einer Geschwindigkeit von 3 mm/min durch den Kortex. Als Resultat zeigt sich eine vorübergehende Störung der Ionenhomöostase, welche zu einer sich ausbreitenden neuronalen Dysfunktion, sowie einer regionalen Hyperämie, gefolgt von einer reversiblen und nicht pathogenen Oligämie, führt. Dabei handelt es sich um einen Verlust des Membranpotentials, welcher durch einen Glutamatüberschuss getriggert wird und zu einem Kaliumüberschuss in der betroffenen Region führt. Als Folge kommt es zur Freisetzung vasoaktiver Substanzen, z.B.: Stickstoff und Arachidonsäure, welche vasodilatatorische Eigenschaften besitzen und somit eine Stabilisierung der Gefäßdiameter herbeiführen können. Diese passagere Perfusionsstörung führt laut Qubty & Patniyot (2020) und Evers (2006, S.36) zu keinen nachweisbaren strukturellen Schäden der Neuronen. Daraus kann abgeleitet werden, dass die temporäre Perfusionsstörung keine eigene klinische Bedeutung hat, sondern ein Epiphänomen darstellt. Woods et al. (1994) konnten erstmalig mittels Positronen-Emissions-Tomographie (=PET) eine bilaterale, sich ausbreitende Hypoperfusion des regionalen zerebralen Blutflusses (eCBF= *external carotid blood flow*) bei einer spontanen Migräne messen. Die Hypoperfusion, welche sich auf ca. 40% reduzierte, fand ausschließlich in den Gefäßterritorien der Arteria cerebri posterior, sowie der Arteria cerebri media statt. Diese Reduktion des eCBF wurde kurzzeitig (12-15

min) und temporär beobachtet und war nach Ablauf der Migräneattacke vollständig reversibel. Evers (2006, S.36-37) beschreibt charakteristische Symptome der Aura und bezeichnet diese als Negativ- und Positivsymptome. Zu den Negativsymptomen gehören unter anderem Skotome, Hypästhesie und Plegie, welche durch den pathologisch verlängerten Depolarisationsblock entstehen. Positivsymptome wären Lichtblitze oder Kribbelparästhesien, welche durch die Depolarisation der Neurone verursacht werden. Ein weiteres charakteristisches Merkmal der CSD ist die unabhängige Ausbreitung vom Versorgungsgebiet der zerebralen Arterien, ebenso der Beginn am Occipitalpol mit der einseitigen Ausbreitung nach parietal oder temporal, welche sich zu Beginn der Schmerzattacke nach frontal verlagert. Die Dauer von ca. 4-5 Stunden, sowie topographische Assoziationen mit dem entsprechenden kontralateralen visuellen, somatosensorischen oder motorischen Reiz bzw. Ausfallserscheinungen bilden ebenfalls charakteristische Merkmale.

### **3. Behandlungsmethoden**

#### **3.1 Konventionelle medikamentöse Behandlungsmethoden**

Nach derzeitigem Forschungsstand besteht eine hohe Evidenz zur Behandlung der akuten Migräne durch das Einnehmen von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Acetylsalicylsäure und Ibuprofen. Loder et al. (2012) und Antonaci et al. (2010) empfehlen diesbezüglich einen stratifizierten Stufenplan. Den Patient\*innen sollen Medikamente für leichte, mittelschwere und schwere Migräne verschrieben werden. Es wurde festgestellt, dass durch eine stratifizierte Behandlung ein rascheres Abklingen der Symptome, geringere Behandlungskosten und eine signifikant kürzere Dauer der Einschränkung durch eine Migräneattacke einhergeht (Loder et al., 2012; Antonaci et al., 2010).

Auch die medikamentöse Migräneprophylaxe hat einen wesentlichen Stellenwert in der Migränetherapie. Diese wird täglich angewandt, um die Häufigkeit, Schwere und Dauer von Migräneanfällen zu reduzieren. Eine prophylaktische Migränetherapie sollte für Patient\*innen in Betracht gezogen werden, die an mehr als 6 Anfällen pro Monat leiden und/oder durch einen Migräneanfall stark beeinträchtigt sind, wenn schwerwiegende Nebenwirkungen bei den Akutmedikamenten auftreten und wenn es von Patient\*innen gewünscht wird (Loder et al., 2012). Die vorliegenden Daten beschreiben die hohe Wirksamkeit von Betablocker, Ca-Antagonisten, Antikonvulsiva und Antidepressiva. Der Therapieeinsatz richtet sich nach der wissenschaftlichen Evidenz unter Berücksichtigung der Empfehlungsstärke, möglichen Nebenwirkungen, sowie der Komorbidität (Diener et al., 2018; Sprenger & Goadsby, 2009). 80% der betroffenen Migränepatient\*innen behandeln sich selbst mit Medikamenten. Dieser Umstand beinhaltet potenzielle Gefahren. Die Schwelle für die Entstehung von

Kopfschmerzen durch Medikamentenübergebrauch liegt bei über 10 Einnahmetagen von Kombinationsanalgetika pro Monat. Der übermäßige Analgetikagebrauch gilt als einer der stärksten Risikofaktoren für das Fortschreiten einer Migräne. Die Wirkung von NSAR kann variieren und ist unter anderem von der Häufigkeit der Kopfschmerzen abhängig. Bei Patient\*innen mit einer hohen Grundfrequenz von Kopfschmerzen kann dies daher zu einer Migräneproggression führen (Jay & Barkin, 2017).

In Forschungsergebnissen wurde aufgezeigt, dass eine häufige und wiederkehrende Stimulation durch absteigende schmerzmodulierende Bahnen im periaquaduktalen Grau die Häufigkeit der Migräneanfälle fördert. Dies führt zu einer erhöhten Empfindlichkeit, die eine Reduktion der Migränereizschwelle herbeiführt. Folglich wird das trigeminovaskuläre System aktiviert und sensibilisiert und führt zu Schmerzen, sowie erhöhter Spiegelkonzentration der vasodilatatorischen Substanz P und *calitonin gene related peptide* (CGRP) (Loder et al., 2012).

Neueste Therapiemedikamente basieren auf der Pathogenese der Migräne. Als Medikation kommen hochselektive 5-HT-Rezeptorantagonisten aus der Klasse der Ditane oder Medikamente der Triptangruppe zum Einsatz. Ditane unterscheiden sich von Triptanen unter anderem durch eine fehlende vasokonstriktorische Eigenschaft. Durch ihre nicht vasoaktive Eigenschaft besteht für diese Medikamentengruppe eine Präferenz bei Patient\*innen mit kardiovaskulären Grunderkrankungen. Der Wirkmechanismus basiert auf der Blockierung der Trigeminusneuronen, wodurch der Weg der akuten Migräne gehemmt wird (Loder et al., 2012).

Die Gruppe der Triptane gehört zu der CGRP-Rezeptor-Antagonisten. Exogenes CGRP kann beim Menschen Migräneattacken auslösen und ihre Wirkung beruht somit auf der CGRP-Hemmung. Die thalamische Aktivität als Reaktion auf den trigeminalen nozizeptiven Input wird durch CGRP-Antagonisten kontrolliert. Die CGRP-Antagonisten hemmen die Vasodilatation sowie die neurogene Entzündung, indem sie die Freisetzung von CGRP an allen Stellen innerhalb des Migräneweges blockieren. Folglich ist CGRP zu einem Hauptziel in der medikamentösen Migränetherapie, sowohl für akute Attacken als auch für die Prävention geworden. Loder et al. (2012) und Limmroth et al. (1996) konnten anhand von Studienergebnissen belegen, dass der Wirkmechanismus der Migränemittel nicht auf dem alleinigen vasokonstriktorischen Effekt beruht. In der Studie von Limmroth et al. (1996) wurde die intrakranielle Blutflussgeschwindigkeit vor und nach spontanen Migräneattacken mittels extrakranieller und transkranialer Dopplermessungen durch eine subcutane Verabreichung von Sumatriptan versus Placebo Medikamenten gemessen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass lediglich in der Arteria cerebri media und Arteria basilaris eine leichte

Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit durch Vasokonstriktion nach der Injektion von Sumatriptan stattgefunden hat, wobei hierbei jedoch keine signifikante Korrelation zwischen Besserung der Kopfschmerzen und Änderung der Strömungsgeschwindigkeiten bestand (Limmroth et al., 1996).

### 3.2 Nichtmedikamentöse Behandlungsmethoden

In der nichtmedikamentösen Behandlung von Migräne muss unterschieden werden zwischen den Ergebnissen von Evidenz basierten Studien und Behandlungsmethoden, welche als unwirksame Therapiemethoden zur Migränebehandlung eingestuft werden (Evers 2006, S.67-73).

Im folgenden Abschnitt werden Therapiemethoden aufgelistet, bei denen ausreichende Evidenz über die Wirksamkeit der Therapiemaßnahmen vorliegt. Die Ziele dieser Behandlungsmethoden bestehen im Allgemeinen darin, die Migränetage pro Monat um 50% zu reduzieren, die Attacken auf unter 72 Stunden zu verkürzen und eine Abschwächung der einzelnen Attacken, sowie die Reduktion der Migräneaura zu erreichen (Diener et al., 2018; Evers 2006, S. 67-73; Göbel 2012, S. 179-206).

#### 3.2.1 Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

Für die Wirksamkeit der KVT liegen gute und kostengünstige Programme vor, die sich in Einzel- oder Gruppensitzungen durchführen lassen. Empfohlen wird die KVT besonders bei Patient\*innen welche an chronischer Migräne leiden, da diese Patientengruppe in der Regel unter einer hohen Komorbidität leidet. Die Grundlage dafür bildet das Biopsychosoziale Schmerzmodell, das besagt, dass neben den biologischen Pathomechanismen auch psychologische und soziale Faktoren für die Schmerzaufrechterhaltung und gesteigertes Schmerzempfinden verantwortlich sind. In den vorliegenden Daten wird eine Verbesserung der Migräneaktivität von 35-49% bei einer Effektstärke von 0,44 berichtet (Evers, 2006, S. 69). Im Vergleich dazu kommt es unter der Prophylaxe mit Propranolol zu einer 44%-igen Verbesserung (Diener et al., 2018; Evers 2006, S. 67-73; Göbel 2012, S. 179-206).

#### 3.2.2 Biofeedback

Biofeedback gehört zu den unipolaren Verfahren. Es weist in der Migräneprophylaxe eine hohe Effektivität auf und kann als Alternative zur medikamentösen Prophylaxe eingesetzt werden. Das Wirkprinzip beruht auf dem Erlernen normalerweise unbewusster Körperfunktionen durch apparative Rückmeldung. In der Regel werden mit einem Gerät bestimmte Körperfunktionen gemessen und die Information über visuelle, haptische oder akustisch aufbereitete Signale den Patient\*innen zurückgemeldet. Durch diese Echtzeit-

Rückmeldung können die Patient\*innen sofort ihre Veränderungen in der untersuchten Region wahrnehmen und diese Körperfunktion durch therapeutisch geführte Übungen direkt und gezielt willentlich beeinflussen. Zur Anwendung gelangen thermale, muskuläre oder elektrodermale Biofeedbackmethoden mit dem Ziel, bereits entstandene Fehlfunktionen sichtbar zu machen und willentlich in den Griff zu bekommen (Diener et al., 2018; Evers 2006, S. 67-73; Göbel 2012, S. 179-206).

Evers (2006, S. 69) berichtet von einer Verbesserung der Migränefrequenz und -intensität zwischen 35-37% bei einer Effektstärke von 0,38.

### 3.2.3 Progressive Muskelrelaxation (PMR)

Entspannungstraining kann vielfältig sein – PMR oder Autogenes Training sind zwei Beispiele dafür. PMR wird besonders bei Kopfschmerzpatient\*innen eingesetzt und ist bei diesen eines der am besten untersuchten Entspannungsverfahren. Es ist besonders leicht zu erlernen und hat sich als sehr effektiv in der Migräneprophylaxe erwiesen. Das Verfahren basiert auf der aktiven intensiven Wahrnehmung kontrahierter Muskelgruppen und der anschließenden willkürlich ausgelösten Entspannung. Die Patient\*innen sollen erlernen, wie sich der Unterschied zwischen Anspannung und Entspannung anfühlt und daraus eine bessere Körperwahrnehmung generieren. In weiterer Folge führt es dazu, dass die Patient\*innen aktiv im Alltag auf angespannte Körperregionen einwirken und so rechtzeitig möglichen Verspannungen entgegenwirken können (Diener et al., 2018; Evers 2006, S. 67-71; Göbel 2012, S. 179-206).

Auch der PMR wird laut Evers (2006, S.69) eine Verbesserung der Migränefrequenz und -intensität von 32-37% bei einer Effektstärke von 0,55 zugeschrieben.

### 3.2.4 Ausdauersport

Aerober Ausdauersport ist in den meisten multimodalen Therapieansätzen enthalten. Unklar ist jedoch die genaue Wirkungsweise und, ob die spezifischen Effekte durch eine Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit hervorgerufen werden. Empfohlene Sportarten sind Schwimmen, Radfahren und Wandern. Diese sollen mindesten 1-2 mal pro Woche für eine Stunde durchgeführt werden. Exzessive Sporteinheiten sollten hingegen vermieden werden, da diese einerseits Kopfschmerzen durch den zusätzlichen Stress auslösen und andererseits zu einem starken Abfall des Blutzuckerspiegels führen können (Diener et al., 2018; Evers 2006, S. 67-71; Göbel 2012, S. 179-206).

### 3.2.5 Akupunktur

Auch die Akupunktur nach dem Prinzip der Traditionellen Chinesischen Medizin wird in der Migräneprophylaxe angewandt und kann als mindestens so wirksam eingestuft werden wie medikamentöse Prophylaxen. Moderne Erklärungsmodelle beruhen auf einer Modellierung der Schmerzwahrnehmung. Es wird vermutet, dass durch das Einstechen mit Akupunkturnadeln das endogene Opioidsystem stimuliert wird und somit die körpereigenen Schmerzabwehrsysteme aktiviert werden, was zu einer Reduktion der Migräneattacken führen kann (Göbel 2012, S. 330-331). Studien zum Einsatz von Akupunktur im Vergleich zum Arzneistoff Topiramate konnten eine signifikante Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage (10,4 vs. 7,6) bei geringeren Nebenwirkungen (6% vs. 66%) nachweisen (Diener et al., 2018). Laut den jüngsten Positionsberichten von Birch et al. (2021) wurde Akupunktur 2019 in Großbritannien als primärerer Behandlungsansatz bei chronischen Schmerzen aufgenommen, was auch den klinischen Leitempfehlungen der USA, Australien, Kanada, Neuseeland, Deutschland und Österreich sowie der *European Pain Federation* entspricht.

Verfahren ohne Wirksamkeitsnachweis sind laut Ergebnisanalysen der Deutschen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft, nach Sichtung der publizierten Literatur, physiotherapeutische Verfahren, die Manualtherapie, zervikale Manipulationen oder chiropraktische Therapien (Diener et al., 2018). Desweiteren fallen darunter psychotherapeutische Verfahren wie Hypnose und klassische Psychoanalyse, zahnmedizinische Verfahren durch Aufbisschienen, Zahnextraktionen, Gebisskorrekturen oder das Entfernen von Amalgamfüllungen. Ebenso werden Homöopathie, Neuraltherapie, TNS, Reizstrom, Magnetfeldtherapie, Fußreflexzonenmassage als unwirksam zur Behandlung der Migräne eingestuft (Evers 2006, S. 71-73).

### 3.3 Osteopathische Herangehensweise

Im Rahmen der Recherche zu dieser Masterthese konnte festgestellt werden, dass sich eine Vielzahl an Studien mit osteopathischen, chiropraktischen oder manualtherapeutischen Behandlungsansätzen und deren Auswirkung auf Kopfschmerzintensität, Kopfschmerzfrequenz sowie auf die Einschränkungen durch Migräne im täglichen Leben bei den betroffenen Personengruppen beschäftigt.

Whalen et al. (2018) berichten in ihrer Übersichtsarbeit, dass *Osteopathic manipulation treatment* (OMT) als eine nützliche und praktikable Behandlungsoption anzusehen ist, die nicht invasiv durchgeführt wird und geringe bis keine Nebenwirkungen mit sich bringt. Besonders die Patientengruppen, welche durch Nebenwirkungen oder Kontraindikationen für

die medikamentöse Therapie limitiert sind, könnten von dieser schonenden Behandlungsform profitieren. Hierbei kann der Kopfschmerz durch verschiedene Mechanismen beeinflusst werden. Es können gestörte oder funktionell veränderte Funktionen der entsprechenden Komponenten des somatischen Systems korrigiert werden. Der osteopathische Therapieansatz ist besonders in den Skelett-, Gelenk- und myofaszialen Strukturen, sowie den entsprechenden vaskulären, lymphatischen und neuralen Bestandteilen verwurzelt. Durch Behandlungen im Bereich der Faszien, die die Schädelknochen umgeben, sehen Whalen et al. (2018) einen weiteren Behandlungsansatz für Migräne. Dabei werden Spannungszustände des Nervensystems reguliert, was sich insgesamt positiv auf das Nervensystem insbesondere dem Nervus trigeminus und Nervus vagus auswirken kann. Daraus abgeleitet machen Cerritelli et al. (2017) eine Dysregulation des autonomen Nervensystems (ANS) für die Kopfschmerzen bei Migränepatient\*innen verantwortlich. Hierbei kommt es zur Freisetzung proinflammatorischer Substanzen, welche eine periphere und zentrale Sensibilisierung hervorrufen und Veränderungen im ANS begünstigen. Nachgewiesen ist, dass OMT das ANS beeinflusst, den parasympathischen Tonus erhöht und dadurch die Freisetzung proinflammatorischer Substanzen senken kann. OMT kann eine ausgleichende Wirkung auf die abnormale Aktivierung der Sensibilisierungsmechanismen haben und so zu einer allgemeinen Verbesserung führen (Cerritelli et al., 2017).

#### **4. Methodik**

##### **4.1 Forschungsfrage und Ziel**

Diese systematische Literaturarbeit hat das Ziel, einen Überblick über die Wirksamkeit osteopathischer Behandlungsansätze mit ihren parietalen, viszeralen und craniosacralen Techniken in Bezug auf Migräne zu schaffen. Die Forschungsfrage lautet: „Vermindert die Anwendung von Osteopathie, osteopathischen oder manualtherapeutischen Behandlungstechniken die Frequenz und/oder Intensität von Migräne, als Ergänzung oder im Vergleich zur Standardbehandlung, im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung oder einer medikamentösen Behandlung“

Es werden aktuelle RCT's miteinbezogen, welche in den bestehenden Übersichtsarbeiten nicht analysiert oder mit anderen Bewertungstools geprüft wurden. Weiters werden durch die vorhandenen Überschneidungen in den Berufsgruppen von Physiotherapie, Osteopathie und Chiropraktik, chiropraktische und manualtherapeutische Interventionen inkludiert.

Aufgrund der in der Einleitung erörterten vorliegenden Zahlen wird der enorme Bedarf an medikamentöser Therapie zur Migränebehandlung ersichtlich. Die medikamentöse Therapie

bleibt der Goldstandard in der Migränebehandlung, unterliegt jedoch teilweise limitierenden Faktoren durch bestehende Kontraindikationen und/oder potenziell gefährlichen Nebenwirkungen. Weiters besteht auch bei den betroffenen Personen der Wunsch, alternative Therapiemöglichkeiten in Anspruch nehmen zu können (Porst et al., 2020).

Ziel dieser Arbeit ist es, die osteopathische Medizin anhand der derzeitigen, wissenschaftlichen Daten in Bezug auf eine Migränetherapie zu evaluieren, um mögliche komplementäre Therapiemöglichkeiten für die betreuenden Ärzte und Ärztinnen, sowie für die betroffenen Personen aufzuzeigen. In dieser Übersichtsarbeit wurde die Datenlage auf neueste Studien in deutscher und englischer Sprache überprüft. Es wurden sowohl die in aktuellen Übersichtsarbeiten bemängelten methodischen Schwächen als auch die Heterogenität der herangezogenen Studien mit dem dafür vorgesehenen Cochrane RoB2 Tool einheitlich methodisch bewertet (Armijo-Olivo et al., 2015; Moseley et al., 2019; Sterne et al., 2019).

#### 4.2 Einschlusskriterien

- Es werden ausschließlich publizierte randomisierte, kontrollierte Humanstudien in englischer oder deutscher Sprache mit vorhandenem Volltext eingeschlossen. Weiters werden Informationen aus grauer Literatur mit einbezogen.
- Inkludiert werden ausschließlich Studien, in welchen Proband\*innen mit diagnostizierter Migräne untersucht werden.
- Da sich das klinische Bild der kindlichen Migräne in Hinblick auf die adulte Migräne in der klinischen Darstellung unterscheiden kann werden ausschließlich Personen über 18 Jahre mit diagnostizierter Migräne inkludiert (IHS, 2018).
- Als Intervention müssen osteopathische Techniken, dazu zählen alle Techniken aus den craniosacralen, viszeralen und strukturellen Bereichen der Osteopathie sowie Techniken aus der Chiropraktik und manuellen Medizin, verwendet werden. Diese dürfen eigenständig oder in Kombination mit medikamentöser Therapie durchgeführt werden. In der Kontrollgruppe müssen entweder Shame-Behandlungen und/oder konventionelle manualtherapeutische Behandlungen und/oder medikamentöse Therapie eigenständig oder in Kombination durchgeführt werden mit dem Ziel, den Effekt der osteopathischen Intervention untersuchen zu können.
- Um Homogenität zu gewährleisten, müssen beide Geschlechter in den inkludierten Studien vertreten sein.
- Die Richtlinien der IHS für RCT's von Migräne empfehlen Kopfschmerzfrequenz als primären, sowie die Intensität als sekundären Outcomeparameter (Silberstein et al., 2008).

### 4.3 Literaturrecherche

Um die Forschungsfrage zu beantworten, wurden im Zeitraum von 01.06.2022 bis 21.09.2022 folgende Datenbanken und Journals mit folgenden Suchbegriffen, sowie mit den Bool'schen Operatoren „AND“ und „OR“ verknüpft und nach publizierten Volltexten in englischer und deutscher Sprache durchsucht.

Folgende medizinisch relevanten Datenquellen wurden inkludiert:

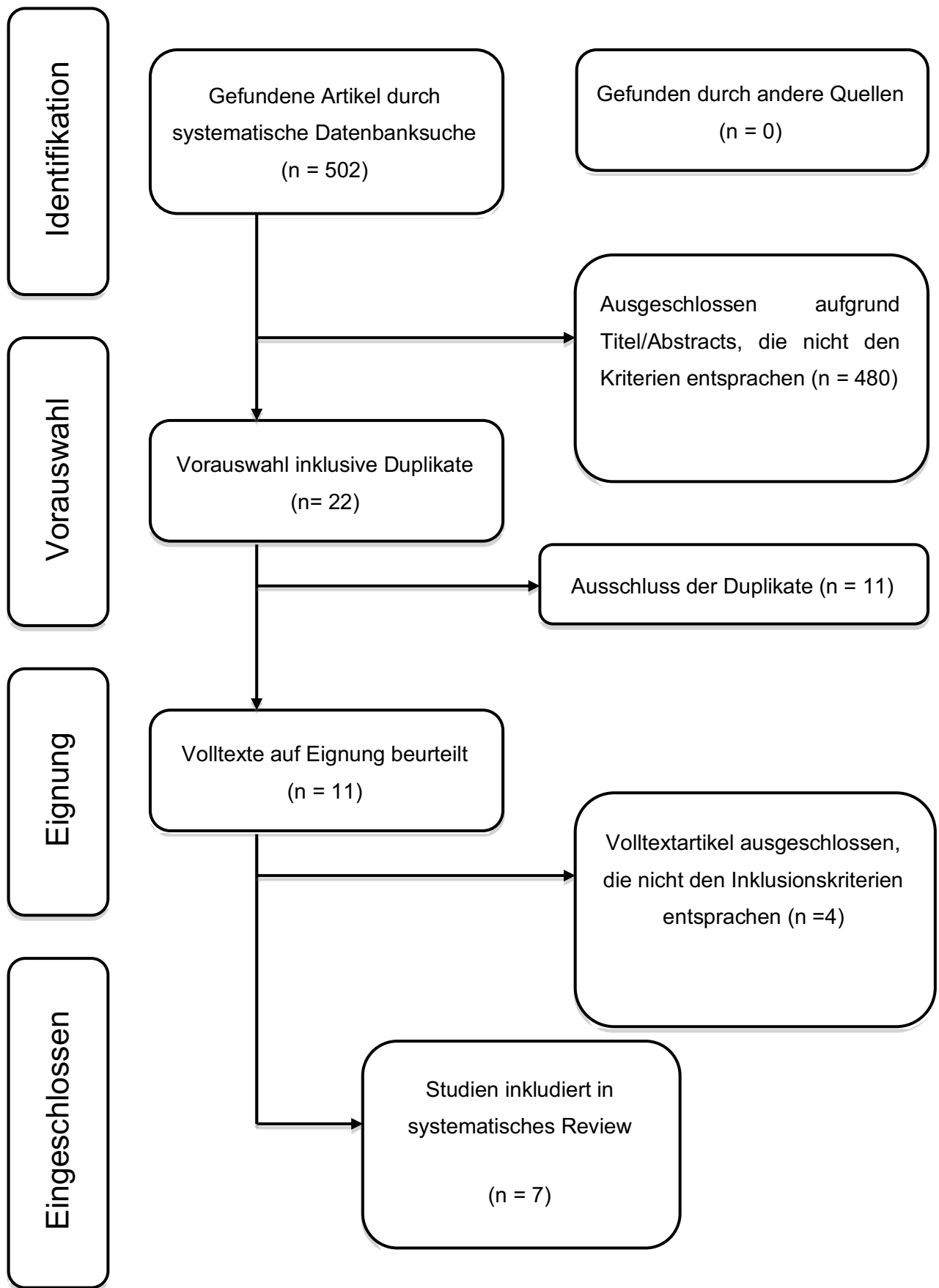
- Pubmed, ScienceDirect, Cochrane Library, Research Gate, Osteopathic Research, PEDro sowie die online Journals Chiropractic & Manual Therapies, International Journal of Osteopathic Medicine, Journal of Osteopathic Medicine, Manuelle Medizin, Osteopathische Medizin und der Universitätsbibliothek Donau Universität Krems.

Mit folgenden Suchbegriffen wurde in den oben genannten Datenbanken gesucht:

- Osteopathy, migraine, cranial osteopathic treatment, cranial manipulation, osteopathic manipulation treatment, OMT, manual therapy, chiropractic, spinal manipulation, myofascial release, soft tissue treatment, craniosacral therapy.

Weiters wurde graue Literatur und Publikationen, welche über researchgate.net gefunden wurden in die Arbeit inkludiert. Die Literatursuche wurde exakt und nachvollziehbar dokumentiert und gemäß einem Flow Diagramm in Abbildung 1 auf Seite 26 dargestellt. Eine genaue Dokumentation der Suchstrategie befindet sich im Anhang A.

Abbildung 1: Flow Diagramm nach PRISMA (adaptiert) Studiensuche und -selektion



#### 4.4 Suchergebnisse

Die primäre Literatursuche mit den angeführten Suchtermi in den oben genannten Datenbanken ergab insgesamt 502 Treffer.

Nach dem Screening der gefundenen Treffer auf deren Relevanz im Titel oder Abstract verblieben 22 potenziell relevante Studien. Viele der mit Hilfe der abgebildeten Suchstrategie ermittelten, relevanten Studien, waren in mehreren Datenbanken gelistet, somit schied 11 Duplikate aus und 11 Studien verblieben. Von diesen 11 verbliebenen Studien lag der Volltext vor und sie wurden auf die angewandten Einschlusskriterien überprüft.

Daraus ergab sich, dass zwei Studien ausgeschlossen werden mussten, da sie nur Frauen enthielt (Rist et al., 2020; Voigt et al., 2011). Eine weitere Studie wurde ausgeschlossen, weil die Kontrollgruppe ein physikalisches Therapieverfahren erhielt, welches den Einschlusskriterien nicht entsprach (Gandolfi et al., 2018). Eine weitere Studie musste ausgeschlossen werden, da einige Teilnehmer\*innen unter 18 Jahren waren (Parker et al., 1978).

Somit verblieben 7 Studien, die in der Übersichtsarbeit bearbeitet wurden.

#### 4.5 Bewertung des Verzerrungsrisikos

Für die Bewertung des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studien wurde auf das *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* – RoB2 zurückgegriffen. Zur Studienbewertung werden anhand einer Checkliste 5 Domänen befragt, welche durch systematische Fragstellungen das Risiko für Verzerrungen der bearbeiteten Studie aufzeigen soll (Sterne et al., 2019).

Domäne 1 betrifft den Randomisierungsprozess, sowie die Baselineunterschiede der Ausgangswerte und Risikofaktoren, welche aus einer zufälligen Gruppenzuteilung resultieren (Sterne et al., 2019).

Domaine 2 befasst sich mit der Verzerrung durch Abweichungen der vorgesehenen Intervention. Dies wird unter anderem mit Fragen der Verblindung der Proband\*innen und Therapeut\*innen bewertet. Viele Patient\*innen haben mit manualtherapeutischen Interventionen schon Erfahrungen gemacht, was sich auf eine Shame- oder Placebobehandlung auswirken kann. Daraus resultierend ist oft nur eine teilweise Verblindung der Proband\*innen möglich. Die Verblindung der behandelnden Therapeut\*innen ist grundsätzlich schwer zu gewährleisten. Dieser Umstand stellt in

osteopathischen und manualtherapeutischen Studien eine große Herausforderung dar (Sterne et al., 2019).

In Domäne 3 wird die Verzerrung durch fehlende Ergebnisdaten, die durch Abbruch oder Ausschluss von Studienteilnehmer\*innen entstanden, untersucht. Durch eine geringe Probandenanzahl kann bei Ausscheiden von Teilnehmer\*innen bzw. nicht analysierten Daten ein Verzerrungsrisiko in dieser Domäne entstehen (Sterne et al., 2019).

In der Domäne 4 werden die angewandten Messverfahren und -vorgänge der Outcome Parameter beurteilt (Sterne et al., 2019).

Die 5. Domäne beurteilt den Vorgang der Analyse und möglichen Selektion der berichteten Ergebnisdaten (Sterne et al., 2019).

Die Bewertung der einzelnen Fragen führt zu einer Gesamtbewertung in der zugehörigen Domäne. Dabei gibt es 3 mögliche Ergebnisse (Sterne et al., 2019):

- *Low risk*: niedriges bzw. geringes Verzerrungsrisiko
- *Some concerns*: einige Bedenken bzw. mittleres Verzerrungsrisiko
- *High risk*: hohes Verzerrungsrisiko

Die Gesamtbewertung der Studie richtet sich nach der am schlechtesten bewerteten Domäne. Eine mit hohem Verzerrungsrisiko bewertete Domäne hat damit zur Folge, dass die gesamte Studie mit eben diesem beurteilt wird (Sterne et al., 2019).

Alle Bewertungsprotokolle der jeweiligen Studien werden im Anhang B präsentiert.

## 5. Vorstellung, Bewertung und Diskussion der einzelnen Studien

### 5.1 Burmeister et al., 2012; Osteopathische Therapie in der Migränebehandlung: eine randomisierte kontrollierte Studie über die Wirksamkeit

#### 5.1.1 Beschreibung der Studie

Burmeister et al. untersuchten in ihrer klinisch randomisierten kontrollierten Studie im Follow Up Design, wie sich eine osteopathische Behandlung zusätzlich zu medikamentöser Therapie bei Migränapatient\*innen auf Kopfschmerzfrequenz und -intensität, Analgetikaverbrauch und Lebensqualität auswirkt. Die Rekrutierung der Patient\*innen erfolgte zwischen 2007 und 2008 über ausliegende Flyer bei Ärzte/Ärztinnen in Deutschland und einen Informationsartikel in der Lokalzeitung von Dresden. In einem telefonischen Interview wurden die Interessent\*innen auf ihre Eignung überprüft. Den Einschlusskriterien entsprachen weibliche und männliche Personen zwischen 18 und 65 Jahren, die mindestens dreimal im Monat an einer Migräneattacke litten.

Ausgeschlossen wurden Patient\*innen mit anderen neurologischen Erkrankungen, schwangere und stillende Frauen, und auch Personen, welche in den vergangenen acht Wochen vor Studienbeginn zusätzlich zu ihrer standardisierten medikamentösen Therapie andere Therapieverfahren in Anspruch genommen hatten.

Insgesamt erfüllten 45 Personen die erforderlichen Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen. Mittels Randomisierung wurden 22 Proband\*innen der Interventionsgruppe und 23 Proband\*innen der Kontrollgruppe zugeteilt. Insgesamt wurden 4 Drop Outs, 2 in der Interventionsgruppe und 2 in der Kontrollgruppe, verzeichnet. Die Blockrandomisierung erfolgte anhand einer Liste des Institutes für Medizinische Informatik und Biometrie der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Universität Dresden. Die Patient\*innen der Interventionsgruppe wurden neben ihrer Medikation in einem Zeitraum von zehn Wochen fünfmal durch einen Osteopathen/eine Osteopathin mittels einer befundorientierten osteopathischen Behandlung behandelt. Die Proband\*innen der Kontrollgruppe erhielten weiterhin ihre Medikamente ohne osteopathische Behandlung. Der Outcomeparameter Schmerzintensität wurde mittels des Schmerzfragebogens des Schmerztherapeutischen Kolloquium e.V. Dr. Fritz Löwendorf ermittelt. Hierbei wurden Fragen über Schmerzverlauf, Schmerzcharakteristika, Schmerzintensität, Schmerzlokalisierung, Medikamenteneinnahme und bisherige Therapie erhoben. Für die Bewertung der Schmerzintensität wurde eine Skala von 0 = kein Schmerz bis 100 = stärkster vorstellbarer Schmerz verwendet. Der Outcomeparameter Schmerzdauer in Tagen bezogen auf die letzten 3 Monate wurden mittels MIDAS- Fragebogen (*Migraine Disability*

*Assessment*) erhoben und spiegelte die Kopfschmerzfrequenz wider. Durch das Ausfüllen der Fragebögen wurden die Outcomeparameter vor Beginn der Studie (t1), nach Abschluss der Behandlung (nach zehn Wochen für die Interventionsgruppe = t2) und sechs Monate nach der Behandlung (t3) ermittelt.

### 5.1.2 Studienergebnisse

Diese Studie zeigte, dass eine Serie von befundorientierten osteopathischen Behandlungen einen positiven Einfluss auf die Schmerzintensität und Schmerzdauer hat. In Bezug auf die Schmerzintensität konnte in der Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion zwischen t1=70 und t2=57,75 ( $\pm 14,73$ ) ( $p < 0,01$ ) festgestellt werden. Zum Zeitpunkt (t3) betrug der durchschnittliche Wert bei der Interventionsgruppe (n=20) 51,67 ( $\pm 23,20$ ) und bei der Kontrollgruppe (n=21) 65,48 ( $\pm 12,74$ ). Daraus resultiert, dass die Schmerzintensität von t1 zu t3 in der Interventionsgruppe signifikant ( $p < 0,01$ ) im Gegensatz zur nicht signifikanten Kontrollgruppe ( $p > 0,05$ ) sank. Ebenso verringerte sich auch die Schmerzdauer in der Interventionsgruppe von t1 37,68 ( $\pm 23,70$ ) signifikant zu t2 auf 22,90 ( $\pm 24,18$ ) ( $p < 0,05$ ) sowie zu t3 auf 24,00 ( $\pm 26,46$ ) ( $p < 0,05$ ). Keine signifikante Veränderung ( $p > 0,05$ ) konnte jedoch in der Kontrollgruppe zwischen den Zeitpunkten t1 bis t3 festgestellt werden.

### 5.1.3 Diskussion

Der Hauptkritikpunkt der Studie von Burmeister et al. bezieht sich auf methodische Mängel. Die Integration der 4 Dropouts in die Datenanalyse durch die Anwendung einer *intention to treat* Methode (ITT) kann nicht klar bestätigt werden. Auch die mangelnde Dokumentation der Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen lässt keine Interpretation eines geschlechtsspezifischen Effekts zu. Es wurde außerdem auf eine Intergruppenvergleichsanalyse verzichtet.

Positiv anzumerken ist, dass in dieser randomisierten kontrollierten Studie praxisrelevante Daten für Schmerzintensität und -häufigkeit lückenlos vorhanden sind. Weiters konnten durch den angesetzten Follow Up von 6 Monaten auch langfristige Behandlungseffekte aufgezeigt werden. Somit konnte eine positive Beeinflussung einer osteopathischen Behandlungsserie auf Kopfschmerzfrequenz und -intensität von Migränepatient\*innen bestätigt werden.

#### 5.1.4 RoB2-Bewertung

Insgesamt erhält die Studie von Burmeister et al. (2012) in Tabelle 1 ein hohes Verzerrungsrisiko, welches auf methodischen Mängeln in der Studienaufführung basiert.

*Tabelle 1: Bewertung Burmeister et al., (2012) nach RoB2*

	Domäne 1	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Gesamt
Risiko	some concerns	high risk	high risk	high risk	high risk	high risk

Der Randomisierungsprozess erfolgte mittels Liste als Blockrandomisierung. Vor Beginn der Studie gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied in den Messparametern Schmerzintensität und Schmerzdauer ( $p < 0,05$ ). Dass die Proband\*innen die Zuteilungsreihenfolge zur Intervention gewusst haben, kann nicht ausgeschlossen werden und führt in der Domäne 1 zu einigen Bedenken. Die Domäne 2 wird mit einem hohem Verzerrungsrisiko bewertet, da sowohl Behandler\*innen als auch Proband\*innen ihre Gruppenzuweisung wussten und somit eine Ergebnisbeeinflussung nicht ausgeschlossen werden kann. Die nicht angewandte ITT führte bei den Ergebnisdaten in Bezug auf die vorhandenen 4 Dropouts zu fehlenden Daten. Ein weiterer Kritikpunkt besteht in der mangelnden Information über den Ausscheidungsgrund bei den 4 Dropouts. Daraus resultiert in der Domäne 3 ein hohes Verzerrungsrisiko. Laut den Autor\*innen birgt die Auswahl der verwendeten Fragebögen ein hohes Verzerrungsrisiko und wird in dieser Studie, wie auch für weitere Studien hinterfragt. Aus diesen Gründen ergibt sich in der Domäne 4 ebenfalls ein hohes Verzerrungsrisiko. Durch die schon erwähnten methodischen Mängel in dieser Studie konnte der primäre Outcomeparameter – Analgetikaverbrauch - nicht untersucht werden. Durch das Fehlen dieser Variablen und dem nicht vorhandenen Studienanalyseplan (SAP) wird auch die Domäne 5 mit einem hohen Verzerrungsrisiko bewertet.

## 5.2 Cerritelli et al., 2015; *Clinical effectiveness of osteopathic treatment in chronic migraine: 3-Armed randomized controlled trial*

### 5.2.1 Beschreibung der Studie

Cerritelli et al. (2015) untersuchten bei diagnostizierten chronischen Migränepatient\*innen die Auswirkungen von 8 osteopathischen Behandlungen im Rahmen eines 6-monatigen Studienzeitraumes. Primäres Ziel dieser Studie war es, die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert im HIT 6 Fragebogen zu evaluieren. Weiters wurden auch Veränderungen in den Bereichen Schmerzintensität, Migränetage pro Monat, Medikamenteneinnahme und funktionelle Behinderung im Alltag und Beruf gemessen.

Die Studie wurde mit Patient\*innen der Neurologie der Vereinigten Krankenhäuser von Ancona im Zeitraum zwischen März 2010 und November 2011 durchgeführt. Als Einschlusskriterium galt eine bei Personen zwischen dem 18. und 60. Lebensjahr nach den ICHD-II-Kriterien diagnostizierte chronische Migräne mit einer Dauer von 15 oder mehr Tagen pro Monat seit über 3 Monaten, ohne Medikamentenübergebrauch und Kopfschmerzen, die nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen waren. Weitere Einschlusskriterien waren Kopfschmerzen, die auf präventive Medikamente nicht ansprachen und Kopfschmerzmuster, welche seit 12 Monaten oder länger bestanden. Als Ausschlusskriterien galten sekundäre Kopfschmerzformen, andere chronische Erkrankungen, psychiatrische Störungen, sowie Personen mit psychologischen Auffälligkeiten oder bedenklichen Gewohnheiten bei der Medikamenteneinnahme, Frauen in der Menopause, alternative Behandlungsmethoden zur Behandlung von Migräneschmerzen (z.B.: Akupunktur, Massagen, Biofeedback) und frühere Erfahrungen mit osteopathischen Behandlungen.

Von den 225 möglichen Teilnehmer\*innen erfüllten 105 Personen die Einschlusskriterien. Die Stichprobe in dieser 3-armigen kontrollierten randomisierten Studie wurde nach dem Zufallsprinzip mittels der Software „R“ als Zufallsgenerator in 3 Gruppen aufgeteilt. Jeweils 35 Personen (n=35) wurden somit in die Gruppen OMT + medikamentöse Therapie (OMT-Gruppe), Scheinbehandlung + medikamentöse Therapie (Scheingruppe) und nur medikamentöse Therapie (Kontrollgruppe) zugeteilt. Die OMT-Gruppe erhielt 8 osteopathische Sitzungen während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums. Bei den dabei angewandten Techniken handelte es sich um myofasziale Entspannungstechniken, Balance Ligament Techniken (BLT), Balance Membranöse Techniken (BMT) und Craniosakrale Therapie. Die Behandlung wurde von 6 Osteopath\*innen, die ihren Abschluss an derselben italienischen Osteopathieschule absolviert hatten, unter den Gesichtspunkten einer

befundorientierten Behandlung durchgeführt. Jede/r Osteopath\*in war von der Einschreibung bis zum Ende des Studienzeitraums für dieselben Patient\*innen zuständig. Die Behandlung der Scheingruppe erfolgte ebenfalls durch zertifizierte Osteopath\*innen (n=6). Diese führten im Rahmen der Untersuchung konventionelle manuelle osteopathische Tests durch, ohne damit eine beabsichtigte Diagnose zu erstellen und als Behandlung wurden leichte manuelle Berührungen ohne Ziel einer Behandlung appliziert. Weiters wurden die Osteopath\*innen aufgefordert, sich während der Scheinbehandlung durch Subtrahieren von Zahlen abzulenken. Die OMT-Gruppen- und Scheingruppensitzungen dauerten 30 Minuten und waren wie folgt geplant: wöchentlich für die ersten beiden Sitzungen, zweiwöchentlich für die folgenden zwei, dann monatlich für die verbleibenden vier Sitzungen. Die Kontrollgruppe durfte im Gegensatz zur OMT-Gruppe und Scheingruppe nach Anweisungen eines Arztes/einer Ärztin das medikamentöse Therapieregime ändern und optimieren. Nach Abschluss der Studie erhielten alle Teilnehmer\*innen der Schein- und der Kontrollgruppe 8 zusätzliche echte osteopathische Behandlungen.

Primäres Ziel dieser Studie war es, die Veränderung des HIT-6-Scores im Vergleich zum Ausgangswert zu ermitteln. Dafür wurden der Fragebogen zu Beginn der Studie (t0) und nach 24 Wochen (t1) ausgefüllt und anschließend unter Anwendung einer ITT durch eine/n externe/n Statistiker\*in ausgewertet. Sekundäre Parameter wurden anhand eines standardisierten Migränetagebuchs entnommen. Darin wurden die Kopfschmerztage pro Monat, sowie die Schmerzintensität mittels 4 Punkt Likert Skala (0 = kein Schmerz, 1 = mild, 2 = moderat, 4 = stark) ermittelt. Die Baseline betrug 4 Wochen, um die Daten der Schmerzstärke, Tage mit Migräne pro Monat, Menge der Notfallmedikamente und die funktionelle Beeinträchtigung vor t0 zu erfassen. Im Rahmen der Studiendauer von 24 Wochen führten die Proband\*innen das Tagebuch weiter und dokumentierten auch mögliche unerwünschte Nebenwirkungen.

### 5.2.2 Studienergebnisse

Die Datenanalyse konnte bei allen Teilnehmer\*innen der Studie (n=105) durchgeführt werden. Es wurden keine Proband\*innen von der Analyse ausgeschlossen und keine Ausfälle oder fehlende Daten erfasst. Zu Studienbeginn konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden, mit Ausnahme der Schmerzintensität.

In Bezug auf die berichteten Migränetage pro Monat unterschieden sich die drei Gruppen am Ende des Studienzeitraums signifikant ( $F=314,1$ ;  $p<0,001$ ). Anhand der Tukey-Post-Hoc-Analyse konnte gezeigt werden, dass die Migränehäufigkeit in der OMT-Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe ( $M=-21,06$ ; 95% CI  $-23,19, -18,92$ ;  $p<0,001$ ) und OMT-Gruppe im

Vergleich zur Scheingruppe (-17,43; -19,57; -15,29;  $p < 0,001$ ) signifikant reduziert werden konnte. Auch in den Migränetagen pro Monat gab es zugunsten der Scheingruppe signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe (-3,63; -5,77; -1,49;  $p < 0,001$ ). Signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den Gruppen konnten auch in der Schmerzintensität festgestellt werden. Die paarweisen Vergleiche zeigten signifikante Unterschiede zwischen allen Gruppen ( $p < 0,001$ ), OMT-Gruppe zur Kontrollgruppe 3(0-3), OMT-Gruppe zur Scheingruppe 2(0-2) und Scheingruppe zur Kontrollgruppe 1(0-2). Auch die Anzahl der schmerzfreien Personen unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen, ebenso die Wahrnehmung von Schmerzen im Gruppenvergleich ( $p < 0,001$ ), OMT-Gruppe zur Scheingruppe (RR=0,42, 0,24-0,69) und OMT-Gruppe zur Kontrollgruppe (RR=0,31, 0,19-0,49).

Die Analyse der Messwiederholung anhand der ANOVA innerhalb der Gruppen zeigte in der OMT-Gruppe signifikante Unterschiede auf die Migränetage ( $F=25,38$ ;  $p < 0,001$ ) und Schmerzintensität ( $p < 0,001$ ). In der Scheinbehandlung blieb der Gesamttrend unverändert ( $F=1,02$ ;  $p=0,41$ ), obwohl in den ersten 3 Monaten ein Rückgang zu verzeichnen war. Die Kontrollgruppe wies in den 6 Monaten keine Veränderung auf ( $F=0,14$ ;  $p=0,99$ ). Während der gesamten Studiendauer wurden keine Nebenwirkungen der Behandlung berichtet und keine der  $n=35$  Patient\*innen in der Scheinbehandlungsgruppe konnte die Art der Behandlung richtig einschätzen.

### 5.2.3 Diskussion

Cerritelli et al. führten bis dato die größte randomisierte kontrollierte 3-armige Studie bei chronischen Migränepatient\*innen durch. Die wichtigsten Ergebnisse zeigten, dass eine OMT-Behandlung bei Patient\*innen mit chronischer Migräne eine signifikante Reduktion im HIT-6 Score im Vergleich zur Kontroll- und Scheinbehandlungsgruppe erzielte. Auch die Migränehäufigkeit, Analgetikaverbrauch, Schmerzintensität und die Einschränkungen im täglichen Leben konnten in der OMT-Gruppe signifikant verringert werden. Die Stärken dieser Studie liegen in der Verblindung der Ergebnisbeurteiler\*innen, versteckten Zuteilung, lückenlosen Berichterstattung der Ergebnisse, hohen Therapietreue sowie der klinischen Interpretation der Ergebnisse.

#### 5.2.4 RoB2-Bewertung

Das Gesamtverzerrungsrisiko dieser Studie wird, wie in der Tabelle 2 ersichtlich, mit einigen Bedenken bewertet.

*Tabelle 2: Bewertung Cerritelli et al., (2015) nach RoB2*

	Domäne 1	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Gesamt
Risiko	low	some concerns	low	low	some concerns	some concerns

Der Randomisierungsprozess wurde durch eine externe Person des Koordinationszentrums durchgeführt. Gewählt wurde eine Blockrandomisierung mittels Zufallsgenerator im Verhältnis 1:1:1. Zu Studienbeginn wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt, mit Ausnahme der Schmerzintensität. Dies führt zu einem niedrigen Verzerrungsrisiko in der Domäne 1. Die Verblindung inkludierte sowohl die an der Studie teilnehmenden Patient\*innen, die zuweisenden Neurolog\*innen, die die Untersuchungen der Proband\*innen zum Zeitpunkt t0 und t1 durchführten, sowie das Personal an den neurologischen Abteilungen. Die Proband\*innen der Scheinbehandlungsgruppe blieben bezüglich der Behandlung, die sie erhielten, ebenfalls verblindet, was durch eine telefonische Umfrage einer Neurologin/eines Neurologen nach der Behandlung überprüft wurde. Keiner der 35 Patient\*innen in der Scheinbehandlungsgruppe konnte die richtige Gruppenzuteilung einschätzen. Für die hohe Qualität der Studie spricht das Anwenden einer Placebogruppe und einer Kontrollgruppe. Besonders das ausgewählte Ausschlusskriterium, dass keiner der Studienteilnehmer\*innen jemals eine osteopathische Behandlung erhalten haben durfte, führte zu einer Reduktion einer möglichen Erwartungshaltung. Die einzigen Personen, die aufgrund des gewählten Settings nicht verblindet werden konnten, waren die behandelnden Osteopath\*innen. Dies wird jedoch immer einen limitierenden Faktor bei der RoB2 Bewertung in klinischen Osteopathiestudien darstellen und führt somit in der Domäne 2 zu einigen Bedenken. Das Verzerrungsrisiko in Domäne 3 ist gering zu bewerten, da alle Daten vorhanden und keine Drop Outs zu verzeichnen waren. Zur Datenerfassung wurden valide Messinstrumente verwendet. Weiters konnte keiner der Teilnehmer\*innen in der Scheinbehandlungsgruppe die korrekte Zuteilung richtig einschätzen. Das Vorhandensein einer Placebogruppe, welche im Rahmen dieser Studie durch die Scheinbehandlungsgruppe gewährleistet wurde, führt ebenfalls dazu, die Domäne 4 mit geringem Risiko zu bewerten. Domäne 5 enthält alle geforderten Variablen zur statistischen Analyse. Alle Variablen wurden

innerhalb der Gruppen und auch zwischen den Gruppen statistisch ausgewertet und es wurde kein Datenverlust berichtet. Aufgrund des nicht vorhandenen SAP muss die Domäne 5 jedoch mit einigen Bedenken bewertet werden.

### 5.3 Espi-Lopez et al., 2018; *Effect of Soft Tissue Techniques on Headache Impact, Disability, and Quality of Life in Migraine Sufferers: A Pilot Study*

#### 5.3.1 Beschreibung der Studie

Espi-Lopez et al. untersuchten in ihrer 2018 publizierten Studie an der Universität von Valencia die Auswirkungen von Muskel Triggerpunkt Therapie und Muskeldehnungen auf Migräne. Weiters wurde anhand einer Versuchsgruppe überprüft, ob eine zusätzliche suboccipitale Weichteilinhibition wesentlich bessere Ergebnisse auf die gemessenen Parameter in der Studie erzielt. Bewertet wurden die Auswirkungen der Interventionen auf die Kopfschmerzhäufigkeit, Kopfschmerzintensität, sowie die durch Kopfschmerzen verursachte Belastung und Einfluss auf die Lebensqualität.

An dieser Studie durften Personen zwischen 18 und 59 Jahren, unabhängig vom Geschlecht, mit einer laut IHS-Kriterien seit über 6 Monaten diagnostizierten Migräne teilnehmen. Ausgeschlossen wurden Patient\*innen mit anderen primären Kopfschmerzen oder mit Schwindel, Bluthochdruck, emotionalem Stress, psychischen Störungen, kardiovaskulären Erkrankungen, oder einer Schwangerschaft. Die Stichprobe (n=46) wurde vor der Befragung durch eine externe Assistentin, die das Ziel der Studie nicht kannte, mittels computergenerierter Randomisierungssequenz in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Studienteilnehmer\*innen waren in Bezug auf die Gruppenzuweisung ebenso verblindet, wie die externe Person, welche die Datenanalyse durchführte. 47 Patient\*innen wurden rekrutiert, bei einer Person lag eine andere Art von Kopfschmerzen vor, weshalb sie ausgeschlossen wurde. Die verbleibende Stichprobe (n=46) wurde in Kontrollgruppe (n=23) und Versuchsgruppe (n=23) aufgeteilt. In beiden Gruppen kam es in der laufenden Studienzeit zu berichteten Drop Outs, woraus resultierte, dass in der Kontrollgruppe 21 und in der Versuchsgruppe 22 Proband\*innen die Studie abschlossen.

Die Studie wurde von Januar bis November 2014 durchgeführt und die Behandlungen erstreckten sich über 8 Wochen. Sie umfassten 4 Sitzungen im Abstand von 15 Tagen, mit einer Behandlungsdauer von 30 Minuten pro Sitzung in der Versuchsgruppe und 20 Minuten in der Kontrollgruppe. Zur Anwendung kamen Muskeltriggerpunkt-Techniken (MTrP) an von Personen mit Migräne häufig betroffenen Triggerpunkten. In der Kontrollgruppe wurden

bilateral die Bereiche des Musculus sternocleidomastoideus und des Musculus trapezius descendens mit einer 20-minütigen MTrP-Therapie behandelt. Die Therapieintervention war unabhängig davon, ob die MTrP aktiv oder latent war und endete mit einer 30-sekündigen Dehnung der behandelten Muskeln. Die Versuchsgruppe erhielt dieselbe Behandlung wie die Kontrollgruppe, zusätzlich jedoch eine 10-minütige suboccipitale Weichteilinhibition mit anschließender suboccipitaler Dehnung.

Untersuchung und Behandlung wurden von derselben Person durchgeführt, die über mehr als 5 Jahre manualtherapeutische Erfahrung mit Kopfschmerzpatient\*innen verfügte und für den Zweck der Studie verblindet war.

Das Ziel dieser Studie war es, die Wirkung der Therapie auf die Intensität und Kopfschmerzhäufigkeit zu überprüfen. Erfasst wurde dies mittels MIDAS-Fragebogen, welcher unter anderem die Kopfschmerzintensität und -häufigkeit in einer Subkategorie überprüft. Diese beinhaltet die *Visual Analogue Scale* = VAS, sowie die Kategorie Kopfschmerzdauer in Stunden.

### 5.3.2 Studienergebnisse

Die Ergebnisse des MIDAS Gesamtwert zeigten in beiden Gruppen signifikante Veränderungen ( $p < 0,001$ ). In Bezug auf die Kopfschmerzhäufigkeit wurde eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzstage um 67% ( $p < 0,001$ ) mit einer Effektgröße von  $r = 0,87$  in der Versuchsgruppe und in der Kontrollgruppe um 34% mit der Effektgröße von  $r = 0,57$  ( $p < 0,009$ ) dokumentiert. Auch im Bereich der Kopfschmerzintensität kam es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Reduktion. In der Versuchsgruppe zeigte sich eine 28%ige Verbesserung der Kopfschmerzintensität, mit  $p < 0,001$  und einer Effektgröße  $r = 0,84$ , in der Kontrollgruppe fiel der Effekt mit 11% und  $r = 0,46$  ( $p = 0,046$ ) geringer aus.

Im Intergruppenvergleich ergaben sich signifikante Unterschiede im MIDAS-Gesamtergebnis ( $p < 0,02$ ) mit  $r = 0,73$ . Das Ausmaß der Veränderung der MIDAS-Kopfschmerzhäufigkeit und Schmerzintensität ergab ebenfalls signifikante Unterschiede ( $p < 0,015$  bzw.  $p < 0,02$ ) mit mittlerer Effektstärke ( $r = 0,45$  bzw.  $r = 0,43$ ). Die Veränderungen der MIDAS-Kopfschmerzhäufigkeit und Schmerzintensität waren in der Versuchsgruppe größer als in der Kontrollgruppe und bildeten einen signifikanten Unterschied zugunsten der Versuchsgruppe.

### 5.3.3 Diskussion

Espi-Lopez et al., (2018) berichten von über 60% weiblicher Studienteilnehmer\*innen, wobei die Männerverteilung in den Baseline Daten jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Interventionsgruppe n=1 versus Kontrollgruppe n=7) aufwies und damit kritisch zu betrachten ist.

Die Ergebnisse in dieser kontrollierten, randomisierten, doppelt verblindeten Studie zeigen, dass beide Interventionen zu Verbesserungen auf bestimmte Aspekte z.B. die Kopfschmerzhäufigkeit und -intensität bei Patient\*innen mit episodischer Migräne führen können. Der Behandlungseffekt in Bezug auf das Ausmaß der Verbesserung von Kopfschmerzfrequenz und -intensität zeigte sich jedoch deutlicher sichtbar durch die Kombination von MTrP-Therapie und suboccipitaler Weichteilhemmung. Die prozentuelle Verbesserung im MIDAS-Gesamtscore der Interventionsgruppe mit 69% versus 35% in der Kontrollgruppe, der MIDAS Kopfschmerzfrequenz in der Interventionsgruppe mit 67% versus 34% in der Kontrollgruppe sowie die MIDAS Kopfschmerzintensität der Interventionsgruppe mit 28% versus 11% in der Kontrollgruppe stützen den Einsatz einer zusätzlichen suboccipitalen Weichteilhemmung zur MTrP-Therapie bei Patient\*innen mit episodischer Migräne in der klinischen Praxis. Einen möglichen Kritikpunkt stellt jedoch die unterschiedliche Behandlungsdauer von 20min in der Kontrollgruppe vs. 30min in der Interventionsgruppe dar.

### 5.3.4 RoB2-Bewertung

Die Studie von Espi-Lopez et al., (2018) wird in Tabelle 3 anhand der bewerteten Domänen in der Gesamtbewertung mit einigen Bedenken bewertet.

*Tabelle 3: Bewertung Espi-Lopez et al., (2018) nach RoB2*

	Domäne 1	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Gesamt
Risiko	low	some concerns	low	low	some concerns	some concerns

In der Domäne 1, welche den Randomisierungsprozess bewertet, wurde die Stichprobe vor der Befragung durch einen externen verblindeten Assistenten/eine externe verblindete Assistentin mittels Computergenerierung nach dem Zufallsprinzip in 2 Gruppen randomisiert. Daraus resultiert ein geringes Verzerrungsrisiko in der Domäne 1. Die Patient\*innen waren in

Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit verblindet. Trotz einer fehlenden Placebogruppe ist anzunehmen, dass die Patient\*innen nicht erraten konnten, ob sie sich in der Versuchs- oder Kontrollgruppe befanden. Die Untersucher\*innen, welche gleichzeitig auch die behandelnden Therapeut\*innen darstellten, waren für den Zweck der Studie ebenfalls verblindet. Insgesamt gab es in beiden Gruppen 3 Drop Outs, wobei auf eine vollständige Datenanalyse mittels ITT jedoch verzichtet wurde. Dieser Umstand schmälert möglicherweise die Ergebnisse der Datenauswertung und führt daher in der Domäne 2 zu einer Bewertung mit einigen Bedenken. Durch die nachvollziehbaren und dokumentierten Drop Out Begründungen kann die Domäne 3 trotz fehlender Sensitivitätsanalyse und einer Drop Out Rate von >5% mit geringem Verzerrungsrisiko bewertet werden. Das Verwenden valider Messinstrumente zur Datengewinnung und die gegebene Verblindung der datenauswertenden Personen führt zur Bewertung eines geringen Verzerrungsrisikos in der Domäne 4. Die verwendeten Fragebögen wurden vollständig ausgewertet und Intra- sowie Intergruppenvergleiche lückenlos dokumentiert. Durch das Fehlen eines vordefinierten SAP muss die Domäne 5 jedoch mit einigen Bedenken bewertet werden.

#### 5.4 Ghanbari et al., 2015; *Migraine responds better to a combination of medical therapy and trigger point management than routine medical therapy alone.*

##### 5.4.1 Beschreibung der Studie

Ghanbari et al. 2015 verglichen in ihrer Studie die Wirksamkeit einer kombinierten *Positional-Release-Therapy* = PRT und medikamentösen Routinetherapie mit der alleinigen medikamentösen Routinebehandlung an 44 Proband\*innen. Untersucht wurde die Auswirkung der Interventionen auf die Kopfschmerzhäufigkeit, -intensität, -dauer und Analgetikaverbrauch während der Studiendauer. Die Daten wurden anhand eines täglich geführten Kopfschmerztagebuchs evaluiert. Weiters wurde auch die Empfindlichkeit der Triggerpunkte mithilfe eines digitalen Kraftmessers, dem Wagner-Pain-Test-Algometer - FDIX, ermittelt. Ebenso wurden Messungen des zervikalen Bewegungsumfangs mithilfe einer Goniometrie durchgeführt.

Als Studiendesign wurde eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie gewählt. Die Rekrutierung der Proband\*innen erfolgte in der neurologischen Klinik der Universität für medizinische Wissenschaft in Shiraz, Iran und die Auswahl der Studienteilnehmer\*innen durch eine Neurologin/einen Neurologen anhand der IHS-Kriterien für die Diagnose Migräne. Weiters wurden nur Patient\*innen eingeschlossen, die aktive Triggerpunkte in einem oder mehreren der folgenden Muskeln vorzuweisen hatten: *Musculus trapezius pars descendens*,

Musculus sternocleidomastoideus, der suboccipitalen und zervikalen Musculi multifidi, Musculi rotatores und Musculi interspinales. Das Vorhandensein eines aktiven Triggerpunkts wurde durch das Auslösen des charakteristischen Kopfschmerzmusters oder durch eine lokale Kontraktion der palpieren Muskulatur bei den Patient\*innen bestätigt. Die Zuweisung in die PRT oder die Medikamentengruppe erfolgte mittels Blockrandomisierung ausschließlich für Proband\*innen, welche die Einschlusskriterien erfüllten.

Vor Beginn der Interventionen durften die Patient\*innen beider Gruppen keine Analgetika außer NSAR einnehmen und mussten 2 Wochen vor t1 mit dem Führen eines täglichen Kopfschmerztagebuchs für die nächsten 4 Monate beginnen. Erfasst wurde die Kopfschmerzfrequenz anhand der Anzahl der Tage pro 2 Wochen, an denen Kopfschmerzen auftraten. Ebenfalls wurde die Kopfschmerzintensität mittels einer Schmerzskala von 0 (= kein Schmerz) bis 5 (= maximaler Schmerz und die Person kann nichts mehr tun) erhoben. Am Ende der Baselinephase wurde der zervikale Bewegungsumfang und die Empfindlichkeit der Triggerpunkte in beiden Gruppen beurteilt und allen Patient\*innen Standardschmerzmedikamente vorgeschrieben. Die PRT-Medikamentengruppe wurde gebeten, 8 Stunden vor der PRT-Sitzung keine Analgetika einzunehmen, auch wenn sie Kopfschmerzen hatten. Die Proband\*innen erhielten in der 2-wöchigen Behandlungsphase insgesamt 5 PRT-Sitzungen. Als Verfahren wurde jeder Triggerpunkt in einer speziell definierten Entspannungsposition behandelt, was zu einer optimalen Entspannung des betroffenen Gewebes führen sollte. Die Proband\*innen der Medikamentengruppe nahmen weiterhin die Standardmedikation ein und führten ebenso wie die PRT-Gruppe das Kopfschmerztagebuch weiter.

Am Ende der 2-wöchigen Behandlungsphase wurden bei beiden Gruppen die Triggerpunktempfindlichkeit und das Bewegungsausmaß der Halswirbelsäule gemessen. Diese Beurteilung wurde nach 1, 2 und 4 Monaten Nachbeobachtungszeit wiederholt. Weiters wurde nach dem ersten Monat die Schmerzmedikation durch einen/eine Neurologen/Neurologin adaptiert und für die folgenden 3 Monate beibehalten.

#### 5.4.2 Studienergebnisse

Alle Variablen waren normalverteilt, ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung, im Alter, sowie bei den Basisvariablen Häufigkeit, Intensität, Dauer, Anzahl der Tabletten, Empfindlichkeit der Triggerpunkte und dem zervikalen Bewegungsumfang zwischen den beiden Gruppen. In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Reduktion ( $p < 0,0001$ ) in den Variablen Kopfschmerzfrequenz, Kopfschmerzintensität, Kopfschmerzdauer und Anzahl der eingenommenen Analgetika.

Änderungen bezogen auf Kopfschmerzfrequenz zeigten sich im Verlauf der Studie anhand der Mittelwerte in der PRT-Medikamentengruppe versus Medikamentengruppe nach der Baselinephase  $4(\pm 1,27)$  versus  $3,95(\pm 0,99)$  nach der Behandlungsphase  $2,04(\pm 1,13)$  versus  $3,13(\pm 1,28)$ , nach 1 Monat  $2,13(\pm 0,77)$  versus  $3,04(\pm 1,17)$ , nach 2 Monaten  $1,86(\pm 1,45)$  versus  $2,63(\pm 1,25)$ , nach 3 Monaten  $2,31(\pm 0,99)$  versus  $2,81(\pm 0,95)$ . Änderungen konnten auch im Bereich der Schmerzintensität nach der Baselinephase  $3,34(\pm 0,87)$  versus  $3,5(\pm 0,71)$ , nach der Behandlungsphase  $1,75(\pm 0,81)$  versus  $2,47(\pm 0,91)$ , nach 1 Monat  $2,11(\pm 0,58)$  versus  $2,79(\pm 0,41)$ , nach 2 Monaten  $1,75(\pm 0,83)$  versus  $2,55(\pm 0,83)$ , nach 3 Monaten  $1,95(\pm 0,75)$  versus  $2,76(\pm 0,74)$  festgestellt werden. Die Empfindlichkeit der Triggerpunkte zeigte in der Medikamentengruppe keine signifikante Reduktion  $p < 0,596$  im Gegensatz zur PRT-Medikamentengruppe mit  $p < 0,001$ . In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Zunahme der Rotation der Halswirbelsäule nach rechts und links, während die Flexion und Extension der Halswirbelsäule sowie das Seitwärtsneigen nach rechts und links nur in der Gruppe mit PRT-Medikamenten nach 4 Monaten zunahmen.

Signifikante Unterschiede ( $p < 0,0001$ ) zu Gunsten der PRT-Medikamentengruppe konnte im Intergruppenvergleich in den Variablen Intensität, Dauer, Analgetikaverbrauch, sowie mit  $p < 0,01$  im Bereich der Kopfschmerzhäufigkeit festgestellt werden. Die Beweglichkeit der Halswirbelsäule war mit  $p < 0,05$  in den Bewegungsrichtungen Rechtsrotation und Extension zu Gunsten der PRT-Medikamentengruppe signifikant. Im Bereich der Empfindlichkeit der Triggerpunkte kam es zu keinen signifikanten Unterschieden ( $p = 0,48$ ) zwischen den Gruppen.

### 5.4.3 Diskussion

In der vorliegenden Studie von Ghanbari et al. (2015) zeigten sich in beiden Gruppen Verbesserungen von Kopfschmerzintensität und -häufigkeit, wobei der Effekt in der PRT-Medikamentengruppe deutlicher ausgeprägt war und auch länger anhielt. Diese Ergebnisse liefern klinisch relevante Daten dahingehend, dass effektivere Verbesserungen durch Behandlungen in Form einer Kombination von PRT und medikamentöser Routinetherapie im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Routinebehandlung zu erzielen sind. Kritisch anzumerken sind jedoch das Fehlen einer Scheinbehandlungsgruppe und die fehlende Verblindung der Proband\*innen, Therapeut\*innen und der Untersucher\*innen. Ebenso ist der nicht klar nachvollziehbare Randomisierungsprozess in dieser Studie als problematisch zu betrachten.

#### 5.4.4 RoB2-Bewertung

Die Studie von Ghanbari et al. (2015) wird in Tabelle 5 mit hohem Risiko in der Domäne 4 bewertet und erhält dadurch gesamt eine hohe Risikobewertung.

*Tabelle 4: Bewertung Ghanbari et al., (2015) nach RoB2*

	Domäne 1	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Gesamt
Risiko	some concerns	some concerns	low	high	some concerns	high

Die Randomisierung führt zu einigen Bedenken, da es keine genauen Angaben zum Prozess der Blockrandomisierung und den Zeitpunkt der Randomisierung gibt. Die Baselinedaten unterscheiden sich nicht signifikant, dies führt zu einem mittleren Verzerrungsrisiko in der Domäne 1. Durch das hier verwendete Studiendesign mit einer Kontrollgruppe, welche nur Medikamente erhielt, besteht Grund zur Annahme, dass die Teilnehmer\*innen in der Studie wussten, welcher Gruppe sie zugeteilt wurden. Weiters besteht keine Information über die Verblindung der Ärzt\*innen und behandelnden Therapeut\*innen. Dies führt zu einigen Bedenken in Domäne 2. Es gab keine fehlenden Messdaten, alle 44 randomisierten Proband\*innen schlossen die Studie ab, somit waren keine Drop Outs zu verzeichnen. Domäne 3 kann aufgrund der korrekten Datenanalyse mit wenig Bedenken auf Verzerrung bewertet werden, wobei sich die Richtung dieser Domäne zugunsten der Interventionsgruppe bewegt. In der Domäne 4 führten mehrere Faktoren zu einer schlechten Bewertung. Die Datenerhebung erfolgte zum Teil durch die Proband\*innen selbst. Weiters ist unklar, ob die Proband\*innen und die behandelnden Personen verblindet waren. In der Kontrollgruppe wurde keine Scheinbehandlung durchgeführt, was insgesamt zu einem hohen Verzerrungsrisiko in der Domäne 4 führt. Die Ergebnisdaten sind lückenlos dokumentiert, somit ist eine absichtliche Verfälschung der Ergebnisse nicht anzunehmen. Das Fehlen eines vordefinierten SAP führt in der Studie von Ghanbari et al. (2015) zu einigen Bedenken in der Domäne 5.

## 5.5 Munzo-Gomez et al., 2021; *Effectiveness of a manual therapy protocol based on articulatory techniques in migraine patients. A randomized controlled trial*

### 5.5.1 Beschreibung der Studie

Die Studie von Munoz-Gomez und Kolleg\*innen untersuchte 2021 die Wirksamkeit eines auf Artikulationstechnik basierenden manuellen Therapieprotokolls auf Migräne. In der von Juni bis Oktober 2018 an der Universität Valencia durchgeführten randomisierten, kontrollierten, klinischen Studie wurden die Schmerzintensität, Häufigkeit der Kopfschmerzepisoden, sowie Beeinträchtigung durch Migräne, körperliche, geistige und allgemeine Lebensqualität, die Medikamenteneinnahme und die von den Patient\*innen selbst wahrgenommenen Veränderungen nach der Behandlung evaluiert. Teilnehmer\*innen an dieser Studie waren Personen, welche mit Migräne in mehreren Primärversorgerzentren in Valencia in der Zeit von Juni bis Juli 2018 behandelt wurden. Die Randomisierung erfolgte durch eine/n unabhängige/n, nicht an der Beurteilung oder Behandlung der Patient\*innen beteiligten, externe/n Prüfer\*in, der/die hierzu vorbereitete versiegelte, fortlaufend nummerierte Umschläge, die die Behandlungszuweisungen enthielten, verwendete. Die Patient\*innen und der/die Statistiker\*in waren in Bezug auf die Behandlungszuweisung verblindet. Alle Teilnehmer\*innen gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme ab und das Behandlungsprotokoll wurde von der Ethikkommission genehmigt. Des Weiteren wurden alle potenziellen Nebenwirkungen nach der Behandlung dokumentiert. Insgesamt entsprachen 50 von 66 Teilnehmer\*innen den Einschlusskriterien und konnten für die Studie rekrutiert werden. Die Aufteilung der Proband\*innen erfolgte in 2 Gruppen, eine Artikulatorische Gruppe = AG (n=25) und eine Placebogruppe = PG (n=25). In beiden Gruppen befanden sich sowohl Frauen als auch Männer mit einem Durchschnittsalter von 38,5 ( $\pm 9,6$ ) Jahren. Die Stichprobengröße wurde in Anlehnung an ein ähnliches Studiendesign von Espi-Lopez et al. (2018) gewählt und unter Berücksichtigung möglicher Ausfälle auf 50 Teilnehmer\*innen erhöht.

Einschlusskriterien waren: Alter zwischen 18 und 50 Jahren mit einer diagnostizierten Migräne nach den ICHD-3-Kriterien, 4 oder mehreren Episoden pro Monat und eine Migräneanamnese von einem oder mehreren Jahren. Außerdem sollte die Kopfschmerzmedikation 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie stabil sein. Als Ausschlusskriterien galten andere Arten von primären oder sekundären Kopfschmerzen, temporomandibuläre Störungen, Anzeichen einer Verengung der Arteria vertebralis oder der Arteria carotis interna, spinaler Radikulopathie, Schwindel, dekompenzierter Blutdruck und Schwangerschaft.

Alle Teilnehmer\*innen unterzogen sich einer ausführlichen klinischen Anamnese durch eine/n erfahrene/n Physiotherapeut\*in, sowie einer prä-manipulativen Untersuchung, um eine mögliche Dissektion der Halsschlagader ausschließen zu können. Weiters wurden alle Techniken von demselben/derselben Therapeuten\*in durchgeführt, der/die über 7 Jahre Berufserfahrung verfügte und eine postgraduale Ausbildung von mehr als 5 Jahren absolviert hatte. Die Teilnehmer\*innen der AG erhielten bilaterale Behandlungen im Bereich Occiput - Cervical C1, der Halswirbelsäule von C2-7, sowie im Bereich der oberen Brustwirbelsäule Thorakal 2-6 und der Iliosakralgelenke. Angewandt wurden Manipulationsbewegungen mit niedriger Geschwindigkeit und mittlerer bis hoher Amplitude. Ziel der angewandten Techniken war es, den vollen Bewegungsumfang der behandelten Gelenke zu erlangen. In der PG führte der/die Therapeut\*in eine einfache Hands-On Behandlung durch, indem die Therapeutenhände 10 Minuten auf den Hinterkopf der Proband\*innen platziert und dabei keine Kraft oder Bewegung ausgeführt wurde. Beide Gruppen wurden über einen Zeitraum von 4 Wochen einmal pro Woche behandelt. Alle Proband\*innen wurden vor Studienbeginn (t1), unmittelbar nach der 4 wöchigen Behandlungsdauer (t2) und ein Monat nach der Intervention (t3) untersucht.

#### 5.5.2 Studienergebnisse

Vor der Intervention zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezogen auf demographische und den kopfschmerzcharakteristische Daten. Des Weiteren wurden keine schwerwiegenden, interventionsbedingten Nebenwirkungen dokumentiert.

Die Ergebnisse des MIDAS Fragebogens zeigten, dass sich die Schmerzintensität in der AG um 13% bei t2 und 11,9% bei t3 reduzierte. Beim Vergleich der Ergebnisse zwischen den Messzeitpunkten kam es zu signifikanten Verbesserungen in der AG ( $p < 0,001$ ), von t1-t2 (0,6 bis 1,4) mit einer Effektstärke von  $d = 0,9$  und von t1-t3 0,9 (0,5 bis 1,3) mit  $d = 0,8$ . Im Gegensatz dazu kam es in der PG zu keinen signifikanten Ergebnissen.

Die Häufigkeit der Episoden verringerte sich in der AG um 11,4% bei t2 und um 16,9% bei t3. Beim Vergleich der Ergebnisse zwischen den Messzeitpunkten kam es zu signifikanten Verbesserungen in AG ( $p < 0,001$ ) von t1-t2 2,8 (1,7 bis -4,0) mit  $d = 0,3$  und von t1-t3 4,2 (2,6 bis 5,8) mit  $d = 0,4$ . Auch im Bezug auf die Häufigkeit kam es in PG zu keinen signifikanten Ergebnissen.

Bezüglich Intergruppenvergleiche wurden signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) in der Schmerzintensität zwischen t2 1,2 (0,6 bis 1,9)  $d = 1,2$  und t3 1,1 (0,6 bis 1,7)  $d = 1,1$  zu Gunsten der AG ermittelt. Im Bereich der Kopfschmerzfrequenz konnten bei t2 1,2 (-4,5 bis 6,8) sowie

bei t3 2,8(-2,6 bis 8,2) keine signifikanten Intergruppenvergleichsergebnisse festgestellt werden. 52% der AG Teilnehmer\*innen fühlten sich nach der Behandlung stark oder sehr stark verbessert und 20% behielten diese Verbesserung bei t3 bei - dies stellte auch eine klinisch signifikante Verbesserung in dieser Variabel dar.

### 5.5.3 Diskussion

Die vorliegenden Daten zeigen signifikante Ergebnisse dahingehend, dass eine manualtherapeutische Behandlung in den Bereichen Occiput, Halswirbelsäule (HWS), ober Brustwirbelsäule (BWS) sowie Ileosakralgelenken (ISG) positive Effekte auf die Kopfschmerzintensität mit sich bringt. Im Bereich der Kopfschmerzfrequenz konnten diese signifikanten Ergebnisse nur innerhalb der AG im Zeitraum t2 - t3 festgestellt werden, nicht jedoch in der Intergruppenvergleichsauswertung. Kritisch anzumerken ist, dass die meisten Studienteilnehmer\*innen Frauen waren. Die kurze Studiendauer von 4 Wochen mit wöchentlich einer Behandlung stellt einen weiteren Kritikpunkt dar. In Bezug auf das Follow Up von einem Monat ist der klinische Nutzen für die Patient\*innen kritisch zu hinterfragen. Interessant wäre in diesem Fall ein längeres Follow Up gewesen, um mögliche Langzeiteffekte besser evaluieren zu können. Weiters wurde die Behandlungszeit in der AG nicht nachvollziehbar dokumentiert und unterschied sich eventuell von der 10 minütigen Behandlungszeit der PG. Aufgrund der Vielfalt der verwendeten Techniken kann die Verbesserung in der AG nicht ausschließlich einer einzigen Technik zugeschrieben werden, was einen weiteren Kritikpunkt darstellt.

### 5.5.4 RoB2-Bewertung

Diese Studie kann wie in Tabelle 5 ersichtlich größtenteils mit geringem Risiko für Verzerrung bewertet werden, ist in der Gesamtbewertung jedoch mit einigen Bedenken zu bewerten.

*Tabelle 5: Bewertung Munzo-Gomez et al., (2021) nach RoB2*

	Domäne 1	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Gesamt
Risiko	low	some concerns	low	low	some concerns	some concerns

Die Randomisierung erfolgte mit durchnummerierten Zetteln in versiegelten Umschlägen und wurde durch eine externe, verblindete Person vorbereitet. Die Stichprobe war normalverteilt und es gab in Bezug auf die vorliegenden Variablen vor der Intervention keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies führt zu einem geringen Verzerrungsrisiko in der Domäne 1. Die Gruppenzuteilung erfolgte kurz vor der Behandlung durch die behandelnden Therapeut\*innen mittels Öffnen des am niedrigsten nummerierten Umschlages. Patient\*innen und Statistiker\*in waren in dieser Studie in Bezug auf die Gruppenzuweisung verblindet, die Therapeut\*innen wussten jedoch, in welcher Gruppe und mit welcher Intervention die Patient\*innen behandelt wurden. Dies führt in der Domäne 2 zu einigen Bedenken. Domäne 3 und 4 können mit geringem Verzerrungsrisiko bewertet werden. Alle Daten der 50 Studienteilnehmer\*innen sind vollständig vorhanden, es gab keinen Drop Out. Der/Die datenauswertende Statistiker\*in war über die Gruppenzuweisung nicht informiert. Bei der Auswahl der dargestellten Daten gab es keine Auffälligkeiten, jedoch führt auch in dieser Studie das Fehlen eines vordefinierten SAP zu einigen Bedenken in Domäne 5.

## 5.6 Munzo-Gomez et al., 2022; *Effect of a Craniosacral Therapy Protocol in People with Migraine: A Randomized Controlled Trial*

### 5.6.1 Beschreibung der Studie

Im Rahmen eines umfassenden Projektes führten Munzo-Gomez et al. (2022) eine weitere Studie mit einem fast identen Studiendesign wie in der zuvor beschriebenen Studie durch. In dieser Studie wurde die Wirkung eines Craniosacral-Therapieprotokolls auf die Schmerzintensität, den Schweregrad und die Häufigkeit der Migräne, die emotionale, funktionelle und allgemeine Einschränkung, die selbst wahrgenommene Veränderung und die Medikamenteneinnahme im Vergleich zu einer Placebogruppe untersucht. Ein Ziel dieser Studie war die Entwicklung eines Protokolls, das als therapeutischer Ansatz für Migränepatient\*innen herangezogen werden kann. Es handelte sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, welche aus zwei Gruppen mit jeweils 25 Proband\*innen bestand. Auch in dieser Studie wurde die Probandenrekrutierung im Zeitraum Juli 2018 in den Primärversorgerzentren von Valencia durchgeführt. Insgesamt wurden 66 Personen auf die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Eingeschlossen wurden Personen im Alter von 18 bis 50 Jahren, welche eine Diagnose nach den Kriterien der IHS seit mehr als einem Jahr haben und 4 oder mehr Episoden pro Monat hatten. Weiters musste die akute und prophylaktische Medikation 4 Wochen vor der Studie unverändert sein.

Als Ausschlusskriterien galten andere Arten von Kopfschmerzen, Anzeichen einer Verengung der Arteria vertebralis und/oder der Arteria carotis interna, temporomandibuläre Störungen, spinale Radikulopathie, dekompensierter Blutdruck, Schwindel, Depressionen und Schwangerschaft. Die Patient\*innen durften zuvor auch keine manuelle Therapie gegen Migräne erhalten haben.

16 Proband\*innen erfüllten diese Kriterien nicht, somit konnten die Teilnehmer\*innen (n=50) in eine Craniosacrale-Therapie-Gruppe = CTG (n=25) und eine Scheinkontrollgruppe = SCG (n=25) randomisiert werden. Die Randomisierung erfolgte nach dem Zufallsprinzip durch eine computergenerierte Zufallsreihenfolge-Tabelle mit einem nicht ausgeglichenen Drei-Block-Design. Die Patient\*innen und der/die Statistiker\*in waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet, was bis zum Abschluss der Studie gewährleistet war. Alle Studienteilnehmer\*innen gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab und etwaige Nebenwirkungen durch Interventionen wurden dokumentiert.

Beide Gruppen wurden über einen 4-wöchigen Zeitraum einmal pro Woche behandelt. In der Interventionsgruppe kamen folgende craniosacrale Techniken zur Anwendung: Frontale Technik und Keilbeintechnik. Diese Techniken wurden jeweils 5 Minuten ausgeführt, mit dem Ziel einer Reduktion meningealer Afferenzen aus diesem Behandlungsgebiet, sowie um kraniale Strukturen zu entspannen. Die Technik des vierten Ventrikels wurde für 10 Minuten, mit dem Hintergrund der Regulation des autonomen Nervensystems, ausgeführt, wodurch eine Schmerzreduktion bewirkt werden sollte. Als letzte Technik wurde im lumbosacralen Bereich gearbeitet - auch hier verweilten die Hände 5 Minuten in der behandelten Region, mit dem Ziel einer Harmonisierung des Muskeltonus. Dies sollte zu einer verbesserten Beweglichkeit in diesem Gebiet führen, und sich möglicherweise positiv auf das Zusammenspiel der spinopelvinen und occipitocervikalen Ausrichtung auswirken. Im Anschluss der insgesamt 25-minütigen Behandlung mussten die Proband\*innen noch 10 Minuten in Rückenlage liegen bleiben.

In der SCG wurde eine praktische Placebo Behandlung angewandt, indem die Therapeut\*innen zu diesem Zweck beide Hände 10 Minuten unter dem Hinterkopf der Patient\*innen platzierten, ohne dabei Bewegung oder Druck auszuüben. Auch diese Patient\*innen mussten nach der Scheinbehandlung 10 Minuten in Rückenlage liegen bleiben. Um eine möglichst standardisierte Behandlung gewährleisten zu können, wurden die Interventionen immer zur gleichen Tageszeit und im gleichen Raum durch denselben/dieselbe Physiotherapeut\*in durchgeführt.

Beide Gruppen wurden einmal pro Woche über einen 4-wöchigen Zeitraum behandelt. Alle Proband\*innen wurden vor t1 (Baseline) unmittelbar nach t2 (nach 4 Wochen) und ein Monat nach Beendigung der Interventionszeit t3 untersucht.

### 5.6.2 Studienergebnisse

Das Durchschnittsalter der teilnehmenden Männer und Frauen betrug 40,1 ( $\pm 9,9$ ) Jahre und es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bei den erhobenen Baslinedaten ( $p > 0,05$ ).

In Bezug auf die untersuchte Variable Schmerzintensität, welche durch eine VAS ermittelt wurde, konnte festgestellt werden, dass es zu einer signifikanten Schmerzreduktion von t1 zu t2 von 7,6 ( $\pm 1,15$ ) auf 6,46 ( $\pm 1,04$ ) ( $p < 0,05$ ) und von t2 zu t3 von 6,4 ( $\pm 1,38$ ) ( $p < 0,05$ ) in der CTG kam. In der SCG kam es hingegen zu keiner signifikanten VAS-Veränderung von t1 zu t2 von 7,68 ( $\pm 1,02$ ) auf 7,42 ( $\pm 1,57$ ) und von t2 auf t3 von 7,26 ( $\pm 1,25$ ).

Im Intergruppenvergleich zeigte bei t2 eine Signifikanz zu Gunsten CTG mit 95% CI 0,96(0,2 bis 1,72);  $p = 0,01$ , Effektstärke  $d = 0,74$  sowie bei t3 mit 0,89(0,11 bis 1,61);  $p = 0,03$ ;  $d = 0,66$ .

Korrelierend dazu konnte anhand des verwendenden Headache Disability Index (HDI) gezeigt werden, dass der Prozentsatz der Patient\*innen in der CTG, die bei t1 starke Schmerzen angaben, von 64% auf 24% bei t2 sank. Bei t3 berichteten noch 56% der Personen über mäßige Schmerzen. Der HDI-Intergruppenvergleich zeigte bei t2 ( $p < 0,01$ ) und t3 ( $p < 0,03$ ) einen signifikanten Unterschied zu Gunsten der CTG auf.

In Bezug auf die Variable Migränehäufigkeit, wurde anhand des HDI gezeigt, dass 52% der CTG Patient\*innen eine signifikante Reduktion ( $p < 0,05$ ) der Migräneanfälle auf weniger als vier Anfälle pro Monat aufwiesen und 48% diese Verbesserung beibehielten. Im Intergruppenvergleich kam es bei t2 zu einem signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen den Gruppen zu Gunsten der CTG. Weiters konnte in der CTG eine signifikante Reduktion des Migräneschweregrads ( $p < 0,05$ ) in t2 dokumentiert werden.

### 5.6.3 Diskussion

Durch das angewandte Interventionsprotokoll konnte eine Reduktion der Schmerzintensität, Kopfschmerzhäufigkeit, Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen und die Medikamenteneinnahme in der CTG erzielt werden. Klinisch bedeutsam dürften die Ergebnisse in Bezug auf die Migränehäufigkeit sein. Hier berichten 52% bei t2 und 48% bei t3 über eine Reduktion von unter vier Migräneanfällen pro Monat. Laut Atutor\*innen, konnten

die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass für die betroffenen Personen eine osteopathische Behandlung anhand eines Craniosacralen Therapieprotokolls eine mögliche Alternative zur standardmäßig medikamentösen Therapie darstellen kann.

Kritisch anzumerken ist jedoch auch in dieser Studie von Munzo-Gomez et al. die kurze Behandlungsdauer, das Fehlen einer Kontrollgruppe und das kurze Follow Up. Auch der Umstand, dass in der Studie nur Patient\*innen aufgenommen wurden, die mehr als 4 Migräneanfälle pro Monat hatten und die Studienteilnehmer\*innen größtenteils Frauen waren erscheint kritisch. Weiters gab es erhebliche Unterschiede zwischen den Gruppen im Behandlungszeitraum - CTG mit 25 Minuten versus SCG mit 10 Minuten.

#### 5.6.4 RoB2-Bewertung

Die vorliegende Studie weist in Domäne 2 und 5 einige Bedenken auf und führt somit auch bei der Gesamtbewertung zu einigen Bedenken in der Tabelle 6.

*Tabelle 6: Bewertung Munzo-Gomez et al., (2022) nach RoB2*

	Domäne 1	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Gesamt
Risiko	low	some concerns	low	low	some concerns	some concerns

Durch die verwendete Randomisierungsmethode mittels computergenerierter Zufallsreihenfolge wurde der Randomisierungsprozess ordnungsgemäß durchgeführt. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Baselinedaten, was zu geringen Bedenken in Domäne 1 führt. Patient\*innen und der/die Statistiker\*in waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Einige Bedenken konnten in der fehlenden Verblindung der behandelnden Therapeut\*innen festgestellt werden, was auch zu dieser Bewertung in Domäne 2 führt. In der Domäne 3, welche die fehlenden Ergebnisdaten bewertet, konnte ein geringes Verzerrungsrisiko festgestellt werden. Ebenso führt die verwendete Messmethode in der Domäne 4 zu einem geringen Verzerrungsrisiko. Durch das Fehlen eines vordefinierten SAP wird die Studie mit einigen Bedenken in der Domäne 5 bewertet.

## 5.7 Rezaeian et al., 2019; *The Impact of Soft Tissue Techniques in the Management of Migraine Headache: A Randomized Controlled Trial*

### 5.7.1 Beschreibung der Studie

Die iranischen Kolleg\*innen Rezaeian et al. setzten sich 2019 im Forschungszentrum der *Shiraz University of Medical Sciences* ebenfalls mit dem Thema Migräne auseinander. Sie untersuchten in ihrer Studie, ob eine kombinierte Muskel-Triggerpunktbehandlung (MTrP) und Dehnung im Vergleich zu einer Placebobehandlung positive Auswirkungen auf die Kopfschmerzhäufigkeit, -intensität, -dauer, Medikamenteneinnahme, kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung, Druckschmerzschwelle der Triggerpunkte, sowie auf den HDI haben kann.

Eingeschlossen wurden Personen, mit diagnostizierter Migräne gemäß den IHS Kriterien. Weiters mussten bei den Probanden\*innen aktive Triggerpunkte im Bereich des *Musculus trapezius descendens* (UT), *Musculus sternocleidomastoideus* (SCM), sowie in der suboccipitalen Muskulatur vorherrschen. Das Vorhandensein dieser aktiven Triggerpunkte wurde durch eine Reproduktion der Kopfschmerzbeschwerden mittels ischämischer Kompression der definierten Muskeln, oder das Vorhandensein eines charakterisierten „*twitch*“ bei lokaler Kompression des Triggerpunkts in dieser Muskulatur bestätigt. Ausgeschlossen wurden Teilnehmer\*innen mit einer Vorgeschichte von Nackentraumata, zervikaler Radikulopathie, früheren Operationen im Nacken oder Schulterbereich, mit diagnostizierten anderen Kopfschmerzarten, anderen Arten der Behandlung im Nackenbereich innerhalb der letzten 6 Monate, sowie Anzeichen kognitiver Störungen oder Schwangerschaft. Als Schmerzmedikation durften die Teilnehmer\*innen nur den Wirkstoff Paracetamol einnehmen. Von den 65 untersuchten Teilnehmer\*innen wurden 46 in die Studie aufgenommen. Alle Studienteilnehmer\*innen unterzeichneten eine Einverständniserklärung und es stand ihnen frei, die Studie jederzeit zu verlassen. Die Proband\*innen wurden zufällig durch eine/n Statistiker\*in mittels Blockrandomisierung in eine Weichteilgruppe (n=23) und eine Placebogruppe (n=23) aufgeteilt. Bei den demographischen Daten der Teilnehmer\*innen gab es keine signifikanten Unterschiede und im Verlauf der Studie verzeichneten beide Gruppen jeweils 3 Ausfälle, was dazu führte, dass n=20 Teilnehmer\*innen pro Gruppe die Studie abschlossen.

Im Zeitraum von August 2017 bis Februar 2018 führten die Patient\*innen 2 Wochen lang täglich ein Kopfschmerztagebuch, welches die Baseline Phase bildete. Im Rahmen des Kopfschmerztagebuchs wurden Kopfschmerzhäufigkeit, -intensität, Dauer der Kopfschmerzen sowie Medikamentenkonsum festgehalten. Weiters wurden die Ausgangswerte des HDI, PPT und Arbeitsunfähigkeit durch Migräne bestimmt.

Anschließend erfolgte eine 2-wöchige Behandlungsphase mit insgesamt 6 Sitzungen à 20-Minuten pro Sitzung. Auch in dieser Phase führten die Proband\*innen das Kopfschmerztagebuch weiter. Das Kopfschmerztagebuch wurde am Ende der beiden Phasen und während des 1-monatigen Follow Up weiter ausgefüllt, ebenso wurden HDI, PPT und die Arbeitsunfähigkeit aufgrund von Kopfschmerzen weiter ermittelt.

Die Anwendungen in der Weichteilgruppe beinhalteten in jeder Behandlungssitzung eine dreimalige 30- bis 60-sekündige Kompression der aktiven Triggerpunkte mit einer anschließenden Dehnung der behandelten Muskulatur. Im Gegensatz dazu erhielt die Placebogruppe im Bereich der betroffenen Muskulatur sanfte, oberflächliche Massagen.

### 5.7.2 Studienergebnisse

Die Messvariable Kopfschmerzfrequenz wurde vor der Behandlung, nach der Behandlung und nach dem 1-monatigen Follow Up erhoben und ergab folgender Werte: in der Kontrollgruppe wurden vor der Behandlung  $3,5(\pm 0,76)$ , nach der Behandlung  $3,2(\pm 0,83)$  und nach dem Follow Up  $3,3(\pm 0,92)$  und in der Weichteilgruppe  $3,85(\pm 1,18)$ ,  $1,3(\pm 0,73)$ ,  $1,2(\pm 0,69)$  dokumentiert. Im Bereich der Kopfschmerzintensität wurde in der Kontrollgruppe  $3,35(\pm 0,74)$ ,  $3,2(\pm 0,61)$ ,  $3,15(\pm 0,48)$  sowie in der Weichteilgruppe  $3,65(\pm 1,08)$ ,  $1,8(\pm 0,76)$ ,  $1,45(\pm 0,68)$  dokumentiert. Beide Kategorien verbesserten sich mit  $p < 0,001$  signifikant in der Weichteilgruppe. Für die Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Änderungen dieser Werte. Auch im Vergleich zwischen den Gruppen gab es bei allen Variablen signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) zu Gunsten der Weichteilgruppe.

### 5.7.3 Diskussion

Die Ergebnisse der Studie von Rezaeian et al. weisen darauf hin, dass eine Behandlung aktiver Triggerpunkte positive Auswirkungen auf die Kopfschmerzhäufigkeit und Kopfschmerzintensität haben kann. Untermuert werden diese Ergebnisse durch die nicht signifikanten Ergebnisse in der Kontrollgruppe. Kritisch anzumerken ist, dass nur Patient\*innen mit aktiven Triggerpunkten in vordefinierten Muskelgruppen inkludiert wurden. Dieser Umstand stellt auch für die Autor\*innen eine Limitierung einer generalisierten Therapieempfehlung bei Migränepatient\*innen dar, da Patient\*innen, die an Migräne leiden, häufig multifaktorielle Migräneauslöser vorweisen. Weitere Limitationen bestehen in der kurzen 2-wöchigen Interventionszeit, sowie dem gewählten Follow-Up von 1 Monat.

Um die durchwegs signifikanten Verbesserungen in der Weichteilgruppe über einen längeren Zeit beurteilen zu können, wäre bei Rezaeian et al. ein längeres Follow Up wünschenswert. Eine weitere Limitation in dieser Studie stellen die strikten Einschlusskriterien dar - es ist

äußerst unwahrscheinlich, im klinischen Alltag nur Patient\*innen mit aktiven Triggerpunkten zu betreuen. Weiters entspricht eine isolierte MTrP-Behandlung der ausgewählten Regionen nicht dem holistischen Ansatz einer osteopathischen Behandlung. Um das Verzerrungsrisiko durch die behandelnden Therapeut\*innen in der Kontrollgruppe zu minimieren, wäre eine Behandlung durch Schauspieler\*innen eine mögliche Alternative. Dies stellt aber in allen manualtherapeutischen Interventionsstudien ein potenzielles Problem dar, welches schwer zu kontrollieren ist. Auch wenn, wie in der vorliegenden Studie, eine sanfte oberflächliche Massage durchgeführt wurde, besteht dennoch die Möglichkeit einer Beeinflussung der Gesamtsituation der Proband\*innen.

#### 5.7.4 RoB2-Bewertung

Bei der Gesamtbewertung für das Verzerrungsrisiko schneidet diese Studie in Tabelle 7 mit einem hohen Risiko ab.

*Tabelle 7: Bewertung Rezaeian et al., (2019) nach RoB2*

	Domäne 1	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Gesamt
Risiko	low	high	high	high	some concerns	high

Domäne 1 kann mit einem geringen Verzerrungsrisiko bewertet werden. Die Block-Randomisierung wurde durch eine/n externe/n Statistiker\*in durchgeführt und zum Zeitpunkt der Baseline bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch waren die Patient\*innen in Bezug auf ihre Gruppenzuweisung verblindet. Obwohl in der vorliegenden Studie über die Verblindung der behandelnden Therapeut\*innen berichtet wurde, ist davon auszugehen, dass die betreuenden Therapeut\*innen der Kontrollgruppe durch deren Erfahrung wussten, ob es sich um eine Scheinbehandlung handelte. Ebenfalls wurde keine ITT für die Daten der sechs Studienabbrecher\*innen verwendet, was möglicherweise eine Verfälschung der Ergebnisse begünstigt. Insgesamt führt dies zu einem hohen Verzerrungsrisiko in den Domänen 2 und 3. Da die Patient\*innen selbst ihre Daten erfassten besteht ein hohes Verzerrungsrisiko in der Domäne 4. Es ist somit nicht ausgeschlossen, dass aufgrund der Gruppenzuteilung und der applizierten Intervention positive oder negative Einstellungen die Variablen im Kopfschmerztagebuch beeinflusst haben. Trotz vollständig ausgewerteter und dokumentierter Daten muss die Domäne 5 durch das Fehlen eines SAP mit einigen Bedenken bewertet werden.

## 6. Datensynthese und Ergebnisse

### 6.1 Auswahl und Merkmale der Studien

Insgesamt wurden 7 publizierte RCTs in diesem systematischen Review inkludiert. Es nahmen 358 Proband\*innen teil, wobei die Anzahl der Teilnehmer\*innen in den untersuchten Studien zwischen 22 und 105 Personen, mit einem Durchschnitt von 60 Personen pro Studie, betrug.

Alle Studien inkludierten ausschließlich Patient\*innen mit der Diagnose Migräne laut IHS. In den Arbeiten von Burmeister et al. (2012), Espí-López et al. (2018), Muñoz-Gómez et al. (2022) und Muñoz-Gómez et al. (2021) wurde keine Differenzierung bezüglich der Migräneklassifizierung durchgeführt. Die verwendeten Einschlusskriterien waren lediglich Migränehäufigkeit von mindestens 3 Anfällen pro Monat, bzw. diagnostizierte Migräne seit mindestens 6 Monaten. Die Teilnehmer\*innen in der Studie von Cerritelli et al. (2015) mussten mit chronischer Migräne diagnostiziert sein. Migräne und aktive Triggerpunkte waren die Einschlusskriterien in den zwei Studien von Ghanbari et al. (2015) und Rezaeian et al. (2019). Sechs der 7 Studien wiesen ein zweiarmiges Studiendesign auf, nur Cerritelli et al. (2015) verwendeten ein dreiarmiges Design.

In den Studien von Burmeister et al. (2012) und Cerritelli et al. (2015) wurde ein individueller, befundorientierter, osteopathischer Behandlungsansatz angewendet. Hierbei können keine Rückschlüsse auf die verwendeten Techniken bzw. somatischen Dysfunktionen geschlossen werden. In den Arbeiten von hingegen wurde der Behandlungsfokus auf die Anwendung einzelner Techniken gerichtet.

Bei Betrachtung der Studiendauer konnte festgestellt werden, dass die Interventionsphase zwischen 2 und 24 Wochen, mit einem Mittelwert von 7,7 Wochen, betrug. Fünf Studien wiesen ein Follow Up auf, welche zwischen 1 und 6 Monaten, mit einem Mittelwert von 2 Monaten, variierten. Lediglich in den Studien von Espí-López et al. (2018) und Cerritelli et al. (2015) wurde auf ein Follow Up verzichtet.

Die Gesamtanzahl der Behandlungen in den einzelnen Studien betrug zwischen 4 und 8 Sitzungen mit einem Mittelwert von 6 Behandlungen pro Studie. Dies lässt auf eine Homogenität zwischen den Studien in Bezug auf die Interventionshäufigkeit schließen. In den Studien von Burmeister et al. (2012); Ghanbari et al. (2015); Muñoz-Gómez et al. (2021) wurden keine Angaben über die Dauer der einzelnen Interventionstechniken gemacht. In den restlichen Studien von Cerritelli et al. (2015); Espí-López et al. (2018); Muñoz-Gómez et al. (2022); Rezaeian et al. (2019) betrug die Behandlungsdauer zwischen 20 und 30 Minuten

pro Sitzung. Unterschiede konnten auch in Bezug auf die Häufigkeit der Behandlungseinheiten festgestellt werden. Es werden Schwankungen von 6 Behandlungen in 2 Wochen bis eine Behandlung in 4 Wochen mit einem Mittelwert von 1,5 Behandlungen pro Woche verzeichnet.

Eine Übersicht der Studienergebnisse bilden die Tabellen 8 und 9 hier werden die Ergebnisse in Bezug auf die Kopfschmerzfrequenz und Kopfschmerzintensität dargestellt.

## 6.2 Vergleich der Studienergebnisse, Medikamenteneinnahme und Nebenwirkungen

Bei Betrachtung der Daten konnte festgestellt werden, dass sich bei allen Studien in den Interventionsgruppen eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzfrequenz im Vergleich zur Baseline abzeichnete. In den Ergebnissen der Kontrollgruppen konnte in den Arbeiten von Espí-López et al. (2018) und Ghanbari et al. (2015) eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzfrequenz festgestellt werden. In Hinblick auf die Kopfschmerzintensität zeigten sich ebenfalls in den Interventionsgruppen aller sieben Studien signifikante Verbesserungen im Vergleich zu den Baselinewerten. In der Kontrollgruppe wiesen die Studien von Espí-López et al. (2018); Ghanbari et al. (2015) ebenfalls signifikante Reduktionsergebnisse in Bezug auf die Kopfschmerzintensität auf. Betrachtet man die beiden Studien, so kann festgestellt werden, dass es sich bei beiden Studien um Behandlungen von aktiven Triggerpunkten handelt, sich die Therapieinterventionen zwischen den Kontrollgruppen mit Shamebehandlung versus Medikamenten jedoch gänzlich unterscheiden.

Bei 2 Studien lag keine Information über die erlaubte Medikamenteneinnahme vor: Espí-López et al. (2018) und Rezaeian et al. (2019). Bei 5 von den 7 Studien wurde eine stabile Migränemedikation vorgeschrieben, jedoch hat nur Ghanbari et al. (2015) genau festgelegt, welche Medikamente eingenommen werden dürfen, nämlich NSAR, Nortryptiline, Propamolol und Depakine. Des Weiteren definierte auch nur Ghanbari et al. (2015), dass 2 Wochen vor Baseline nur NSAR eingenommen werden durften. Eine Akutmedikation wurde von Cerritelli et al. (2015) und Muñoz-Gómez et al. (2021) erlaubt, jedoch wurde auf das Vorschreiben der Wirkstoffe und deren Dosierung nicht eingegangen. Änderungen, Anpassen oder Optimierung der Migränemedikation wurde nur in der Studie von Cerritelli et al. (2015) für die medikamentöse Kontrollgruppe freigegeben.

Betrachtet man die Nebenwirkungen in den vorliegenden Studien, so gab es bei 4 von 7 keine Information über mögliche unerwünschte Wirkungen: Burmeister et al. (2012); Ghanbari et al. (2015); Espí-López et al. (2018); Rezaeian et al. (2019). Keine

Nebenwirkungen wurden bei Cerritelli et al. (2015); Muñoz-Gómez et al. (2021) berichtet. Lediglich in der Studie von Muñoz-Gómez et al. (2022) wurden leichte Nebenwirkungen nach der Behandlung im Form von leichtem Schwindel für einige Sekunden bis Minuten nach dem Aufstehen von der Liege berichtet.

Tabelle 8: Übersicht über die Studienergebnisse in Bezug auf die Kopfschmerzfrequenz

Autor*innen	Jahr	Stichprobe (N, Diagnose)	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe(n)	Intragruppenvergl. Interventionsgruppe	Intragruppenvergl. Kontrollgruppe	Intergruppenvergleich Intervention-Kontrolle
Burmeister et al.	2012	45 (23/23), Migräne 3x/Monat	Individuell angepasste osteopathische Behandlungen + Medikamente	Medikamente	Signifikante Reduktion	Keine signif. Veränd.	Keine Information
Ceritelli et al.	2015	105 (35/35/35), chronische Migräne	Individuell angepasste osteopathische Behandlungen + Medikamente	1: Shamebehandlung + Medikamente 2: Medikamente	Signifikante Reduktion	Keine signif. Veränd.	Signifikante Differenz zugunsten der Intervention  Signifikante Differenz zugunsten Shamebehandlung vs Medikamenten Kontrollgruppe
Espi Lopez et al.	2018	46 (23/23), Migräne seit mehr als 6 Monaten	suboccipitale soft tissue inhibition+ MTrP + Dehnung	MTrP + Dehnung	Signifikante Reduktion	Signifikante Reduktion	Signifikante Differenz zugunsten der Intervention
Ghanbari et al.	2018	44 (22/22), Migräne + aktive Triggerpunkte	Positional Release Technik + Medikamente	Medikamente	Signifikante Reduktion	Signifikante Reduktion	Signifikante Differenz zugunsten der Intervention
Munzo-Gomez et al.	2021	50 (25/25), Migräne seit mehr als 12 Monate mit 4 oder mehr Episoden / Monat	Manualtherapie basierend auf Artikulationstechniken + 10 Minuten Ruhe	Shamebehandlung am Occiput + 10 Minuten Ruhe	Signifikante Reduktion	Keine signif. Veränd.	kein signif. Unterschied
Munzo-Gomez et al.	2022	50 (25/25), Migräne seit mehr als 12 Monate mit 4 oder mehr Episoden / Monat	Craniosacrale Therapie + 10 Minuten Ruhe	Shamebehandlung am Occiput + 10 Minuten Ruhe	Signifikante Reduktion	Keine signif. Veränd.	Signifikante Differenz zugunsten der Intervention
Rezaeian et al.	2019	40 (20/20), Migräne + aktive Triggerpunkte	Soft Tissue Techniken + Dehnung	Shamebehandlung am Triggerpunkt	Signifikante Reduktion	Keine signif. Veränd.	Signifikante Differenz zugunsten der Intervention

Tabelle 9: Übersicht über die Studienergebnisse in Bezug auf die Kopfschmerzintensität

Autor*innen	Jahr	Stichprobe (N, Diagnose)	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe(n)	Intragruppenvergl. Interventionsgruppe	Intragruppenvergl. Kontrollgruppe	Intergruppenvergleich Intervention-Kontrolle
Burmeister et al.	2012	45 (23/23), Migräne 3x/Monat	Individuell angepasste osteopathische Behandlungen + Medikamente	Medikamente	Signifikante Reduktion	Keine signif. Veränd.	Keine Information
Ceritelli et al.	2015	105 (35/35/35), chronische Migräne	Individuell angepasste osteopathische Behandlungen + Medikamente	1: Shamebehandlung + Medikamente 2: Medikamente	Signifikante Reduktion	Keine signif. Veränd.	Signifikante Differenz zugunsten der Intervention  Signifikante Differenz zugunsten der Shamebehandlung vs Medikamenten Kontrollgruppe
Espi Lopez et al.	2018	46 (23/23), Migräne seit mehr als 6 Monaten	suboccipitale soft tissue inhibition+ MTrP + Dehnung	MTrP + Dehnung	Signifikante Reduktion	Signifikante Reduktion	Signifikante Differenz zugunsten der Intervention
Ghanbari et al.	2018	44 (22/22), Migräne + aktive Triggerpunkte	Positional Release Technik + Medikamente	Medikamente	Signifikante Reduktion	Signifikante Reduktion	Signifikante Differenz zugunsten der Intervention
Munzo-Gomez et al.	2021	50 (25/25), Migräne seit mehr als 12 Monate mit 4 oder mehr Episoden / Monat	Manualtherapie basierend auf Artikulationstechniken + 10 Minuten Ruhe	Shamebehandlung am Occiput + 10 Minuten Ruhe	Signifikante Reduktion	Keine signif. Veränd.	Signifikante Differenz zugunsten der Intervention
Munzo-Gomez et al.	2022	50 (25/25), Migräne seit mehr als 12 Monate mit 4 oder mehr Episoden / Monat	Craniosacrale Therapie+ 10 Minuten Ruhe	Shamebehandlung am Occiput + 10 Minuten Ruhe	Signifikante Reduktion	Keine signif. Veränd.	Signifikante Differenz zugunsten der Intervention
Rezaeian et al.	2019	40 (20/20), Migräne + aktive Triggerpunkte	Soft Tissue Techniken + Dehnung	Shamebehandlung am Triggerpunkt	Signifikante Reduktion	Keine signif. Veränd.	Signifikante Differenz zugunsten der Intervention

### 6.3 RoB2-Analyse

Wie in Tabelle 10 ersichtlich, wurden alle inkludierten Studien mit dem Cochrane RoB2 Tool bewertet. In der Gesamtbewertung wurden 4 Studien mit einigen Bedenken und 3 Studien mit einem hohen Verzerrungsrisiko bewertet. Im Bereich der Domäne 1, die den Randomisierungsprozess bewertet, wiesen 4 von 7 ein geringes und 3 von 7 ein mittleres Verzerrungsrisiko auf. In Bezug auf die Abweichung der geplanten Intervention in Domäne 2 wurden 5 Studien mit mittlerem und 2 Studien mit hohem Verzerrungsrisiko bewertet. Beim Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in der Domäne 3 wurden 5 von 7 Studien mit geringem und die restlichen 2 mit hohem Verzerrungsrisiko bewertet. In Bezug auf die Ergebnismessungen in Domäne 4 wiesen 4 Studien ein geringes und 3 Studien ein hohes Verzerrungsrisiko auf. In Domäne 5, welche die Selektion der berichteten Ergebnisse bewertet, wurden 6 von 7 Studien durch das Fehlen eines SAP mit einigen Bedenken bewertet. Eine Studie musste mit einem hohen Verzerrungsrisiko bewertet werden.

*Tabelle 10: Überblick der bewerteten Studien anhand RoB2*

	Domäne 1	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Gesamt
Burmeister et al. (2015)	some concerns	high risk	high risk	high risk	high risk	high risk
Cerritelli et al. (2015)	low risk	some concerns	low risk	low risk	some concerns	some concerns
Espi-Lopez et al. (2018)	low risk	some concerns	low risk	low risk	some concerns	some concerns
Ghanbari et al. (2015)	some concerns	some concerns	low risk	high risk	some concerns	high risk
Munoz-Gomez et al. (2021)	low risk	some concerns	low risk	low risk	some concerns	some concerns
Munoz-Gomez et al. (2022)	low risk	some concerns	low risk	low risk	some concerns	some concerns
Rezaeian et al. (2019)	low risk	high risk	high risk	high risk	some concerns	high risk

## 7. Diskussion

Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit war es, mittels systematischer Literaturrecherche und Qualitätsanalyse der inkludierten Studien, die Frage zu beantworten, welchen Effekt Osteopathie, osteopathische oder manualtherapeutische Behandlungstechniken, als Ergänzung oder im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung oder einer medikamentösen Behandlung auf die Frequenz und/oder Intensität von Migräne bei erwachsenen Patient\*innen hat.

In allen inkludierten Studien kam es in den Interventionsgruppen zu signifikanten Verbesserungen in den untersuchten Variablen Kopfschmerzfrequenz und -intensität. In 2 von 7 Studien wurden ebenfalls signifikante Verbesserungen in der Kontrollgruppe verzeichnet. Interessant dabei ist die Tatsache, dass es sich bei beiden Studien um Einzeltechnikinterventionen bei Patient\*innen mit aktiven oder latenten Triggerpunkten gehandelt hat. In der Kontrollgruppe von Espí-López et al. (2018) wurde MTrP und anschließende Dehnung appliziert, während in der Arbeit von Ghanbari et al. (2015) in der Kontrollgruppe lediglich medikamentöse Therapie zum Einsatz kam. Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass MTrP und Dehnung die Pathogenese von Migräne beeinflussen können, während Medikamente nur den Mechanismus der Schmerzerzeugung beeinflussen und die Symptome der Patient\*innen nach Beendigung der Medikamenteneinnahme wieder auftreten können (Moraska & Chandler, 2008).

Auch die Geschlechterverteilung innerhalb der Studien stellt einen weiteren Diskussionspunkt dar. Melitopoulos, (2020) spricht hierbei von einer 3 mal häufigeren Migräneprävalenz von Frauen. In Anlehnung dieser geschlechterspezifischen Migräneprävalenz sollte auch in weiteren Studien vorab darauf geachtet werden, dass ein derartiges Frauen-Männerverhältnis (3:1) eingehalten wird, wie es in 5 der inkludierten Studien der Fall war. In der Arbeit von Espí-López et al. (2018) wurde dies in der Interventionsgruppe mit 22 Frauen versus 1 Mann deutlich überschritten. Burmeister et al. (2012) gaben in ihrer Studie keine Angaben bezüglich der Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen an.

Einen weiteren Diskussionspunkt stellt die Anzahl der Proband\*innen in den Studien dar. In Bezug auf die Ermittlung der Stichprobengröße weisen Röhrig et al. (2009) auf die Wichtigkeit hin, vorab eine Fallzahlenberechnung durchzuführen. Diese sollte auf die Ergebnisse einer zuvor durchgeführten Pilotstudie oder bereits bestehenden Studien gestützt werden. Ein solches Vorgehen stellt sicher, durch ausreichend viele Studienteilnehmer\*innen repräsentative Ergebnisse zu erzielen. Zu klein gewählte Stichproben begünstigen außerdem eine geringe Trennschärfe und beinhalten das Risiko, Unterschiede zwischen den

Gruppen nicht valide erkennen zu können. Die dafür erforderlichen Kriterien erfüllten Rezaeian et al. (2019) indem sie ihre Fallzahlenberechnung auf eine vorab durchgeführte Pilotstudie stützten. Espí-López et al., (2018) führten im Rahmen ihrer Forschungsfrage eigens eine Pilotstudie durch, die in weiterer Folge für Muñoz-Gómez et al., (2021, 2022) als Basis für die Berechnung der Stichprobengröße für ihre Studien diente. Burmeister et al., (2012) und Cerritelli et al. (2015) führten ebenfalls a priori eine Fallzahlenberechnung durch. Lediglich in der Arbeit von Ghanbari et al., (2015) wurde darauf verzichtet.

Keine differenzierte Aussage lässt sich über die effektivere Behandlungsintervention treffen. In 2 der 7 Studien wurde ein ganzheitlicher osteopathischer Ansatz gewählt, während in den restlichen 5 Studien nach einem vorgegebenen Behandlungsregime vorgegangen wurde. Angewandt wurden vorgegebene Weichteiltechniken, PRT, MTrP und Carniosacrale Techniken, sowie manualtherapeutische Artikulationstechniken, basierend auf einem vorgegebenen Protokoll. In den Studien von Burmeister et al. 2012 und Cerritelli et al. 2015, bei denen der holistische osteopathische Ansatz gewählt wurde, kann aufgrund mangelnder Dokumentation in Bezug auf die gefundenen somatischen Dysfunktionen und den daraus resultierenden gewählten Therapieinterventionen von einem *performance bias* ausgegangen werden. Offen bleibt die Frage, inwiefern eine viszerale Dysfunktionskomponente in den beiden erwähnten Arbeiten Einfluss auf die Ergebnisse in Bezug auf die untersuchten Variablen Kopfschmerzfrequenz und -intensität hat. Eine Reduktion des *performance bias* würde nicht nur die Qualität der Studien verbessern, es würde auch dazu führen, dass es zu einer besseren Nachvollziehbarkeit der Therapieinterventionen käme und diese somit leichter in den therapeutischen Alltag bei der Behandlung von Migränepatient\*innen einfließen könnte.

Obwohl in allen Interventionsgruppen der inkludierten Studien signifikante Verbesserungen im Bereich der Kopfschmerzfrequenz und -intensität aufgezeigt werden konnten, fiel die Verbesserung der Kopfschmerzfrequenz deutlicher aus als die der -intensität. In der Intergruppenanalyse der Interventionsverfahren konnte eine Reduktion der Kopfschmerzfrequenz zwischen 30-80% festgestellt werden, im Bereich der Kopfschmerzintensität fiel der prozentuelle Effekt etwas geringer aus. Betrachtet man den Intergruppenvergleich der einzelnen Studien, so konnten Daten aus 5 der 7 vorliegenden Studien analysiert werden. In der Studie von Burmeister et al. (2015) wurde auf einen Intergruppenvergleich verzichtet. Keine signifikanten Intergruppenunterschiede im Bereich der Kopfschmerzfrequenz konnten in der Studie von Muñoz-Gómez et al. (2021) festgestellt werden, wobei keine vollständige Datenanalyse der Intergruppenvergleiche im Bereich der Migränefrequenz durchgeführt wurde. In den Arbeiten von Burmeister et al. (2012) und Cerritelli et al. (2015) konnten signifikante Unterschiede im Bereich der

Kopfschmerzhäufigkeit und -intensität zugunsten der Interventionsgruppen dokumentiert werden. Diese vorhandenen Ergebnisse weisen darauf hin, dass osteopathische oder manualtherapeutische Behandlungen positive Effekte auf die untersuchten Variablen Kopfschmerzfrequenz und -intensität haben können. Kritisch sei hierbei jedoch noch anzumerken, dass unterschiedliche Bewertungssysteme und Messverfahren angewandt wurden. Alle inkludierten Studien verwendeten unterschiedliche Evaluierungstools zur Bewertung der Baselinedaten in Bezug auf Kopfschmerzfrequenz und -intensität. Zur Anwendung kamen Kopfschmerztagebuch, VAS und spezielle Kopfschmerzfragebögen. Hierbei wäre eine einheitliche, standardisierte Messmethode für die Stärke der Schmerzen, sowie ein einheitliches System zur Datenanalyse empfehlenswert.

Cerritelli et al. (2015) wählten als einzige ein dreiarmliges Studiendesign. Dabei konnte gezeigt werden, dass befundorientierte Osteopathie in Kombination mit Medikamenten signifikante Verbesserungen in den Variablen Kopfschmerzfrequenz und -intensität, im Vergleich mit den beiden anderen Interventionsverfahren, der Scheinbehandlung mit Medikamenten und alleiniger Medikamentengabe erzielen konnte. Betrachtet man jedoch den Aspekt, dass jede sanfte Berührung, die das Wesen einer osteopathischen Scheinbehandlung ausmacht, Reaktionen auf verschiedenen Ebenen des zentralen Nervensystems hervorrufen, die mit Schmerzen in Verbindung stehen, stellt dies möglicherweise einen grundsätzlichen limitierenden Faktor in klinischen osteopathischen Studien dar (Autret et al., 2012). Aufgrund dieser Erkenntnisse könnte man auch die positiven Ergebnisse in den ersten 3 Monaten in der Scheinbehandlungsgruppe erklären. Die Autor\*innen sind sich dieses Bias bewusst und empfehlen außerdem, keine Osteopath\*innen für die Scheinbehandlungen einzusetzen, da diese über die von ihnen durchgeführten Interventionen Bescheid wissen. Empfehlenswert wäre die Behandlung durch verblindete Laienschauspieler\*innen als Therapeut\*innen, um das potentielle Verzerrungsrisiko zu minimieren.

Cerritelli et al. (2015) versuchten durch die Auswahl der Osteopath\*innen, die vorherrschende Ausbildungsdiversität und den daraus resultierenden Wissensunterschied unter den Osteopath\*innen in Europa zu reduzieren, indem alle teilnehmenden Osteopath\*innen die gleiche Ausbildungsstätte besucht hatten. Die vorhandenen Techniken sind in der gängigen Ausbildung in Österreich vertreten, dadurch nachvollziehbar und können im klinischen Alltag umgesetzt werden. Als Limitierung gilt jedoch, dass diese verwendeten indirekten Techniken nicht die alleinige Herangehensweise bei Patient\*innen mit Migräne in der osteopathischen Behandlung darstellen. Manipulative Wirbelsäulentekniken oder viszerale Techniken wurden in der vorhandenen Studie nicht dokumentiert. Als möglicher weiterer Limitationsfaktor sei zu erwähnen, dass in der Studie

von Cerritelli et al. (2015) nur Personen mit chronischer Migräne teilnehmen durften, was die Generalisierbarkeit der Studienaussagen einschränkt. Ebenfalls wurde in keiner der inkludierten Studien auf die Risiken von weiteren Störfaktoren eingegangen. Diese beinhalten unter anderem den Lebensstil, beruflichen sowie familiären Stress, sportliche Belastung, etwaige Allergien und Ernährungsgewohnheiten der inkludierten Studienteilnehmer\*innen.

In den Arbeiten von Espí-López et al. (2018) und Rezaeian et al. (2019) wurden MTrP Verfahren angewandt. In beiden Interventionsgruppen kam es zu signifikanten Verbesserungen der Kopfschmerzfrequenz und -intensität. Vergleicht man die Intervention der Kontrollgruppen kann festgestellt werden, dass eine Scheinbehandlung an den MTrP keinen Hinweis auf einen positiven Effekt bezogen auf Kopfschmerzfrequenz und -intensität liefert. Die Ergebnisse dieser beiden Studien stützen die Hypothese, dass durch Weichteiltechniken im suboccipitalen Bereich ein positiver Effekt in Bezug auf den Sensibilisierungszustand des TZK und somit die Muskelspannung in dieser Region erzielt werden kann. Weiters wurde durch eine Behandlung der suboccipitalen Muskulatur Einfluss auf die durale Spannung genommen, was positive Effekte auf migräneauslösende Faktoren haben kann (Palomeque-del-Cerro et al., 2017).

In den beiden Studien von Muñoz-Gómez et al. (2021, 2022) wurde als Placebobehandlung eine zehnmünütige Positionierung der Hände im Bereich des Occiputs bei den Proband\*innen gewählt. Obwohl in beiden Studien die Wirksamkeit zweier unterschiedlicher Therapieprotokollansätze untersucht wurde (Artikulationstechniken versus craniosacrale Therapie), wurde die gleiche Placebointervention gewählt. In beiden Studien kam es in den Kontrollgruppen zu keiner signifikanten Verbesserung der untersuchten Variablen.

Ein standardisiertes protokollarisches Interventionsverfahren bzw. das Beschränken auf einzelne Techniken entspricht jedoch nicht dem ganzheitlichen Aspekt einer osteopathischen Behandlung. Jede/r Patient\*in hat ein individuelles Beschwerdebild und individuelle Ursachen dafür, was die klinische Implementierung eines Interventionsprotokolls für osteopathische Behandlungen schwer realisieren lässt.

Aufgrund der hohen Heterogenität in den analysierten Studien, die Anzahl der Behandlungen (4-8), die Dauer der Interventionszeit (2-24 Wochen), sowie die Diversität im verwendeten Follow Up (0-6 Monate) betreffend, kann lediglich von einem starken Hinweis auf die Wirksamkeit von Osteopathie oder Manualtherapie in Bezug auf die untersuchten Variablen ausgegangen werden. Es fällt daher schwer, eine generelle Verifizierung der Ergebnisse

auszusprechen. Hierfür bedarf es weiterer Studien mit homogenerer Studiendesignausrichtung.

## **8. Limitationen**

Die interne Validität wird gemindert durch den Umstand, dass die vorliegende Arbeit von einer einzelnen Person verfasst wurde und einem Languagebias unterliegt, da der Verfasser nur der deutschen und englischen Sprache mächtig ist und somit nur Studien dieser beiden Sprachen in diese systematische Literaturrecherche aufgenommen werden konnten. Ebenfalls kann in dem vorliegenden Review auch ein Publikationsbias durch unveröffentlichte Studien oder abgeschlossene, jedoch noch nicht publizierte Studien, nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Limitation betrifft die inkludierten Studien in Bezug auf die nicht vollständige Verblindung der Therapeut\*innen, was sich generell problematisch in osteopathischen und manualtherapeutischen Interventionsstudien gestaltet. Ebenfalls ist es schwierig, bei den Proband\*innen eine vollständige Verblindung gewährleisten zu können. Es ist im Vorfeld oft nur schwer auszuschließen, dass unter den Proband\*innen keinerlei Erfahrung mit osteopathischen oder manualtherapeutischen Therapiemethoden besteht, was wiederum Einfluss auf die Erwartungshaltung der Proband\*innen in den Kontrollgruppen haben kann. Dies wurde lediglich in der Studie von Cerritelli et al. (2015) beachtet und es galt als Ausschlusskriterium für die Studie, wenn Vorerfahrungen mit Osteopathie vorhanden waren.

Osteopathische oder manualtherapeutische RCTs, in denen in der Kontrollgruppe lediglich Medikamente verabreicht werden, wie es in 2 von 7 Studien beobachtet werden konnte, bieten ebenfalls ein hohes Verzerrungsrisiko. Der Umstand, als Proband\*in zu wissen, „nur“ eine medikamentöse Therapie in einer osteopathischen bzw. manualtherapeutischen Studie zu erhalten, lässt eine mögliche Auswirkung auf die Erwartungshaltung des Therapieerfolges vermuten (Burmeister et al., 2012).

Im Rahmen von therapeutischen Interventionsstudien sind die Ergebnisse in Bezug auf das Outcome einerseits stark abhängig von der fachlichen therapeutischen Kompetenz, andererseits von der zwischenmenschlichen Beziehung der handelnden Akteur\*innen. Verweisend auf die oben angeführten Argumente besteht dadurch eine weitere Limitation wenn nur ein/e Therapeut\*in die Befunderhebung und Intervention durchführt (Burmeister et al. (2012); Espí-López et al. (2018); Muñoz-Gómez et al. (2021, 2022); Rezaeian et al. (2019). Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass durch eine Implementierung mehrerer Therapeut\*innen in den Befund- und Behandlungsablauf die Studienergebnisse in die eine oder andere Richtung beeinflusst werden können.

Eine weitere Limitierung der generalisierten Interpretation der Studienergebnisse besteht in den gewählten Ausschlusskriterien der einzelnen Studien. Schwangerschaft wurde bei 6 von 7 Studien angeführt, Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei 5 von 7, psychische Störungen bei 4 von 7 und HWS-Erkrankungen ebenfalls bei 4 von 7. Im täglichen Behandlungsalltag der Osteopath\*innen kann jedoch nicht angenommen werden, dass nur Patient\*innen ohne diversen Zusatzerkrankungen vorstellig werden. Dies kann in Hinblick auf die Reproduzierbarkeit der signifikanten Studienergebnisse Schwierigkeiten bringen.

Weitere Limitationen lassen sich aufgrund mangelnder Studienqualität feststellen, welche die Aussagekraft der Ergebnisse negativ beeinflusst. So wurde bei 6 von 7 Studien keine ITT-Analyse vordefiniert, um das Verzerrungsrisiko der Ergebnisse durch fehlende Daten zu minimieren. Es sei zu erwähnen, dass es in 4 von 7 Arbeiten zu keinem Drop-out gekommen ist und dass bei 3 von 7 keine ITT-Analyse mit den fehlenden Daten durchgeführt wurde. Lediglich Cerritelli et al. (2015) beschreiben in ihrer Studie, wie mit etwaigen fehlenden Daten anhand der ITT-Methode verfahren werden soll. Weiters gab es in keiner der inkludierten Studien Informationen, ob eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt wurde, was Verzerrungen in der Datenanalyse nicht ausschließen lässt.

Obwohl das Studienanalysetool Cochrane RoB2 vielfach angewendet wird und sich in der Praxis bewährt, ergeben sich Limitationen in Bezug auf folgende Punkte: Allein die Tatsache, dass keine Kontrollgruppe mit Placebointervention in einer Studie vorhanden ist, führt zu einem hohen Verzerrungsrisiko in der Gesamtbewertung der Studie. Die Implementierung von Placebointerventionen stellt jedoch in Osteopathie-/Manualtherapie-Studien grundsätzlich eine Herausforderung dar. Eine weitere Limitation bezieht sich auf Fragen, die mit „no information“ zu beantworten sind, da es zu den jeweiligen Detailpunkten keine dezidierte Angabe gibt, die Information jedoch teilweise aus dem Kontext der Studie hervorgeht oder es schlichtweg keine Abweichungen im Studienverlauf gab. In einem solchen Fall muss ebenfalls die gesamte Studie mit einem mittleren Risiko bewertet werden. Eine Gesamtbewertung mit mittlerem und hohem Verzerrungsrisiko durch „no information“ war in jeder der 7 untersuchten Studien der Fall.

Zur Beurteilung und Vergleichbarkeit von Kopfschmerzfrequenz und -intensität ist eine einheitliche standardisierte Messmethode erforderlich, insbesondere bei einem Symptom wie Kopfschmerzen, das äußerst subjektiv ist. Dies konnte in dieser Übersichtsarbeit nicht gewährleistet werden, da die analysierten Studien teilweise unterschiedliche Messsysteme zur Evaluierung von Kopfschmerzfrequenz und -intensität bei den Proband\*innen verwendeten. In Bereich der Kopfschmerzintensität verwendete Burmeister et al. (2012) einen deutschen Schmerzfragebogen, Cerritelli et al. (2015) die Likert Skala 0-4, Espí-López

et al. (2018) und Muñoz-Gómez et al. (2021) den MIDAS Fragebogen, Ghanbari et al. (2015) und Rezaeian et al. (2019) ein Kopfschmerztagebuch mit einer Schmerzskala von 0-5, und Muñoz-Gómez et al. (2022) eine VAS. Zur Beurteilung der Kopfschmerzfrequenz verwendeten Burmeister et al. (2012); Espí-López et al. (2018); Muñoz-Gómez et al. (2021) einen MIDAS Fragebogen, (Cerritelli et al., 2015) den HIT 6 Fragebogen, Ghanbari et al. (2015) und Rezaeian et al. (2019) ein Kopfschmerztagebuch und Muñoz-Gómez et al. (2022) den HDI.

## **9. Zusammenfassung und Ausblick**

In Österreich sind 2,2 Millionen Menschen durch chronische Schmerzzustände in ihren Alltagstätigkeiten eingeschränkt. Laut WHO belegt Migräne den 19. Platz unter allen Erkrankungen mit einer hohen Prävalenz in der Altersgruppe zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr (Diener et al., 2018). Hierbei sind Frauen dreimal häufiger betroffen als Männer (Melitopoulos, 2020). Aus diesen Zahlen wird ersichtlich, welchen hohen Stellenwert die Migränebehandlung in der Gesundheitsversorgung einnimmt (Holzer, 2019).

In dieser systematischen Literaturrecherche entsprachen 7 RCT den Ein- und Ausschlusskriterien und wurden darin aufgenommen und mittels dem Qualitätsbewertungstool RoB2.0 auf ihre Qualitätskriterien überprüft. Ziel dieses systematischen Reviews war es, eine Übersicht über die wissenschaftlichen Studien zu geben, welche den Effekt von osteopathischen Therapieansätzen oder manualtherapeutischen Therapiemethoden auf die Kopfschmerzfrequenz und -intensität bei Migränepatient\*innen untersuchten. Zahlreiche Ergebnisse der inkludierten Studien sprechen für eine Reduktion dieser beiden Parameter.

Die vorliegenden Daten zeigten, dass sich bei allen inkludierten Studien die Kopfschmerzfrequenz und -intensität durch die gewählten Therapieinterventionen signifikant reduzieren lassen konnten. Es kam in beiden untersuchten Variablen zu signifikanten Verbesserungen in den Interventionsgruppen. Limitierend für die Interpretation der Ergebnisse erwiesen sich die methodischen Mängel in den untersuchten Studien. In 3 von 7 Arbeiten konnte anhand des RoB2.0 Bewertungstool ein hohes Gesamtverzerrungspotential festgestellt werden und die restlichen 4 Arbeiten wurden mit einem mittleren Verzerrungsrisiko eingestuft.

Betrachtet man die Daten aus der Intergruppenanalyse konnte bei 5 von 7 Studien eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzfrequenz zu Gunsten der Interventionsgruppen ermittelt werden. Im Bereich der Kopfschmerzintensität kam es im Intergruppenvergleich bei 6 von 7 Studien zur signifikanter Schmerzreduktion zu Gunsten der Interventionsgruppen.

Diese Resultate können somit starke Hinweise auf einen positiven Effekt von osteopathischem oder manualtherapeutischem Therapieansatz auf die Migränehäufigkeit und -intensität liefern. Geschuldet den qualitativen Mängeln in den einzelnen Studien lässt sich jedoch für Patient\*innen, Therapeut\*innen und Ärzt\*innen keine generalisierte Therapieempfehlung aussprechen. Im Sinne einer patientenzentrierten interdisziplinären Zusammenarbeit sollten den betroffenen Personen die möglichen Therapieoptionen erläutert werden und die Vorteile einer osteopathischen Migränebehandlung erklärt werden.

Die Studienergebnisse in dem vorliegenden Review unterlagen einigen Limitationen. Um diese für weitere Studien zu reduzieren zu können, werden in Folge mögliche Empfehlungen aufgelistet.

Die Berücksichtigung einer ausreichenden Probandenanzahl anhand einer Fallzahlberechnung für die Interpretation der Ergebnisse steigert nicht nur die Aussagekraft der Resultate, es reduziert auch die Störfaktoren in den untersuchten Variablen. Eine entsprechende Homogenisierung in den Ein- und Ausschlusskriterien innerhalb der Studien, welche sich mit Migräne beschäftigen, wäre für die Interpretation der Studienergebnisse von großem Vorteil. Ebenso ist zu überdenken, ob durch die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse in den täglichen Berufsalltag der tätigen Therapeut\*innen überhaupt möglich ist.

Um den Effekt von Osteopathie auf Migräne besser belegen zu können, wäre es wünschenswert in weiteren Studien den holistischen osteopathischen Ansatz zu wählen und nicht - wie in 5 von 7 inkludierten Arbeiten - nur einzelne Techniken anzuwenden. Wichtig im holistischen osteopathischen Ansatz wäre, die gefundenen somatischen Dysfunktionen (SD) genau zu beschreiben und die gewählten Behandlungstechniken anzuführen. Ebenfalls wäre es sinnvoll anhand eines standardisierten Protokolls die Follow Up Evaluierung der gefundenen SD zu integrieren und die daraus resultierende Behandlung zu dokumentieren. Ein solches Vorgehen würde eine schnelle und einfache Nachvollziehbarkeit praxisrelevanter Informationen für die Kolleg\*innen gewährleisten.

Studien mit einem dreiarmigen Design, sowie mehrere Therapeut\*innen in den einzelnen Interventionsgruppen, würden ebenfalls zu einer Reduktion möglicher Verzerrungsrisiken beitragen und ließen eine noch differenziertere Interpretation der Ergebnisse zu. Um ein mögliches Therapeutenbias in den Kontroll- oder Placebogruppen zu reduzieren, wären Laienschauspieler\*innen, die im Vorfeld instruiert werden, sinnvoll.

Autor\*innen sind dazu angehalten, in zukünftigen Studien durch die Anwendung einer ITT und vordefinierter Sensitivitätsanalyse das Verzerrungsrisiko durch fehlende Daten zu reduzieren. Um auf etwaige Zusammenhänge mit dem gewählten Studiendesign rückschließen zu können, muss auf eine genaue und nachvollziehbare Dokumentation möglicher Ausfälle sowie deren Begründung bestanden werden. Ebenfalls sollte im Vorfeld ein SAP erstellt werden, um ein mögliches Verzerrungsrisiko zu minimieren. Die Studienprotokollnummer sollte in den Studien ebenfalls angeführt werden um eine öffentliche Überprüfung z.B. über [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) gewährleisten zu können.

Dieser systematische Review wurde in Zusammenarbeit mit der Wiener Schule für Osteopathie und der Donau Universität Krems durchgeführt. Der Autor hat kein persönliches finanzielles oder institutionelles Interesse an den in diesem Artikel beschriebenen Medikamenten.

## Literaturverzeichnis

- Antonaci, F., Dumitrache, C., De Cillis, I., & Allena, M. (2010). A review of current European treatment guidelines for migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 11(1), 13–19. <https://doi.org/10.1007/s10194-009-0179-2>
- Armijo-Olivo, S., da Costa, B. R., Cummings, G. G., Ha, C., Fuentes, J., Saltaji, H., & Egger, M. (2015). PEDro or Cochrane to Assess the Quality of Clinical Trials? A Meta-Epidemiological Study. *PLoS ONE*, 10(7), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132634>
- Asghar, M. S., Hansen, A. E., Amin, F. M., van der Geest, R. J., Koning, P. van der, Larsson, H. B. W., Olesen, J., & Ashina, M. (2011). Evidence for a vascular factor in migraine. *Annals of Neurology*, 69(4), 635–645. <https://doi.org/10.1002/ana.22292>
- Autret, A., Valade, D., & Debiais, S. (2012). Placebo and other psychological interactions in headache treatment. *The Journal of Headache and Pain*, 13(3), Article 3. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0422-0>
- Birch, S., Bovey, M., & Robinson, N. (2021). Acupuncture for chronic primary pain – are UK guidelines now consistent with other countries? *European Journal of Integrative Medicine*, 41, 101257. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101257>
- Burmeister, U., Beck, M., Voigt, K., Liebnitzky, J., & Bergmann, A. (2012). Osteopathische Therapie in der Migränebehandlung: Eine randomisierte kontrollierte Studie über die Wirksamkeit. *Osteopathische Medizin*, 13(1), 4–8. <https://doi.org/10.1016/j.ostmed.2012.01.003>
- Cerritelli, F., Ginevri, L., Messi, G., Caprari, E., Di Vincenzo, M., Renzetti, C., Cozzolino, V., Barlafante, G., Foschi, N., & Provinciali, L. (2015). Clinical effectiveness of osteopathic treatment in chronic migraine: 3-Armed randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 23(2), 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.01.011>
- Cerritelli, F., Lacorte, E., Ruffini, N., & Vanacore, N. (2017). Osteopathy for primary headache patients: A systematic review. *Journal of Pain Research*, Volume 10, 601–611. <https://doi.org/10.2147/JPR.S130501>
- Charles, A. (2018). The pathophysiology of migraine: Implications for clinical management. *The Lancet Neurology*, 17(2), 174–182. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-)

- Diener, H.-C., Gaul, C., & Kropp, P. (2018). Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: Entwicklungsstufe: S1. *Nervenheilkunde*, 37(10), 689–715. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673598>
- Espí-López, G.-V., Ruescas-Nicolau, M.-A., Nova-Redondo, C., Benítez-Martínez, J. C., Dugailly, P.-M., & Falla, D. (2018). Effect of Soft Tissue Techniques on Headache Impact, Disability, and Quality of Life in Migraine Sufferers: A Pilot Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 24(11), 1099–1107. <https://doi.org/10.1089/acm.2018.0048>
- Evers, S. (2006). *Migräne*. Thieme.
- Ghanbari, A., Askarzadeh, S., Petramfar, P., & Mohamadi, M. (2015). Migraine responds better to a combination of medical therapy and trigger point management than routine medical therapy alone. *NeuroRehabilitation*, 37(1), 157–163. <https://doi.org/10.3233/NRE-151248>
- Göbel, H. (2012). *Migräne: Diagnostik, Therapie, Prävention*. Springer.
- Göbel, H., & Heinze, A. (2015). *DGS. Schmerzmedizin. Primäre Kopfschmerzerkrankungen v2.0*. (S. 194). <https://docplayer.org/13613204-Dgs-schmerzmedizin-primaeere-kopfschmerzerkrankungen-v2-0-praxisleitlinie-hilfsmittel-fuer-die-taegliche-praxis.html>
- Haag, G., Diener, H.-C., May, A., Meyer, C., Morck, H., Straube, A., Wessely, P., & Evers, S. (2011). Self-medication of migraine and tension-type headache: Summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) and the Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG). *The Journal of Headache and Pain*, 12(2), 201–217. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0266-4>
- Holzer, M. (2019). *Österreichische Gesundheitsbefragung 2019*. 115.
- IHS. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>

- Jay, G. W., & Barkin, R. L. (2017). Primary Headache Disorders Part I- Migraine and the Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *Disease-a-Month*, 63(11), 308–338. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.04.001>
- Limmroth, V., May, A., Auerbach, P., Wosnitza, G., Eppe, T., & Diener, H. C. (1996). Changes in cerebral blood flow velocity after treatment with sumatriptan or placebo and implications for the pathophysiology of migraine. *Journal of the Neurological Sciences*, 138(1–2), 60–65. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(95\)00344-2](https://doi.org/10.1016/0022-510X(95)00344-2)
- Loder, E., Burch, R., & Rizzoli, P. (2012). The 2012 AHS/AAN Guidelines for Prevention of Episodic Migraine: A Summary and Comparison With Other Recent Clinical Practice Guidelines: June 2012. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 52(6), 930–945. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02185.x>
- Malone, C. D., Bhowmick, A., & Wachholtz, A. B. (2015). Migraine: Treatments, comorbidities, and quality of life, in the USA. *Journal of Pain Research*, 8, 537–547. <https://doi.org/10.2147/JPR.S88207>
- May, A. (2003). Das trigeminovaskuläre System des Menschen. *Der Nervenarzt*, 74(12), 1067–1077. <https://doi.org/10.1007/s00115-003-1578-2>
- Melitopoulos, D. A. (2020). *Ihre Österreichische Gesundheitskasse* (S. 1–12).
- Moraska, A., & Chandler, C. (2008). Changes in Clinical Parameters in Patients with Tension-type Headache Following Massage Therapy: A Pilot Study. *The Journal of Manual & Manipulative Therapy*, 16(2), 106–112. <https://doi.org/10.1179/106698108790818468>
- Moseley, A. M., Rahman, P., Wells, G. A., Zadro, J. R., Sherrington, C., Toupin-April, K., & Brosseau, L. (2019). Agreement between the Cochrane risk of bias tool and Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scale: A meta-epidemiological study of randomized controlled trials of physical therapy interventions. *PloS One*, 14(9), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222770>
- Muñoz-Gómez, E., Inglés, M., Aguilar-Rodríguez, M., Mollà-Casanova, S., Sempere-Rubio, N., Serra-Añó, P., & Espí-López, G. V. (2022). Effect of a Craniosacral Therapy Protocol in People with Migraine: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, 11(3), 1–15. <https://doi.org/10.3390/jcm11030759>

- Muñoz-Gómez, E., Inglés, M., Serra-Añó, P., & Espí-López, G. V. (2021). Effectiveness of a manual therapy protocol based on articulatory techniques in migraine patients. A randomized controlled trial. *Musculoskeletal Science and Practice*, *54*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2021.102386>
- Palomeque-del-Cerro, L., Arráez-Aybar, L. A., Rodríguez-Blanco, C., Guzmán-García, R., Menendez-Aparicio, M., & Oliva-Pascual-Vaca, Á. (2017). A Systematic Review of the Soft-Tissue Connections Between Neck Muscles and Dura Mater: The Myodural Bridge. *Spine*, *42*(1), 49–54. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001655>
- Porst, M., Wengler, A., Leddin, J., Neuhauser, H., Katsarava, Z., Von Der Lippe, E., Anton, A., Ziese, T., & Rommel, A. (2020). *Migräne und Spannungskopfschmerz in Deutschland. Prävalenz und Erkrankungsschwere im Rahmen der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020*. <https://doi.org/10.25646/6988.2>
- Qubty, W., & Patniyot, I. (2020). Migraine Pathophysiology. *Pediatric Neurology*, *107*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.12.014>
- Rezaeian, T., Mosallanezhad, Z., Nourbakhsh, M. R., Ahmadi, M., & Nourozi, M. (2019). The Impact of Soft Tissue Techniques in the Management of Migraine Headache: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Chiropractic Medicine*, *18*(4), 243–252. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2019.12.001>
- Röhrig, B., Prel, J.-B. D., & Blettner, M. (2009). Study Design in Medical Research. *Deutsches Ärzteblatt international*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0184>
- Silberstein, S., Tfelt-Hansen, P., Dodick, D., Limmroth, V., Lipton, R., Pascual, J., & Wang, S. (2008). Guidelines for Controlled Trials of Prophylactic Treatment of Chronic Migraine in Adults. *Cephalalgia*, *28*(5), 484–495. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01555.x>
- Sprenger, T., & Goadsby, P. J. (2009). Migraine pathogenesis and state of pharmacological treatment options. *BMC Medicine*, *7*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-71>
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H.-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 1–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>

- Stovner, L. J., & Andree, C. (2010). Prevalence of headache in Europe: A review for the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*, 11(4), 289–299. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0217-0>
- Stovner, L. J., Nichols, E., Steiner, T. J., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Al-Raddadi, R. M., Ansha, M. G., Barac, A., Bensenor, I. M., Doan, L. P., Edessa, D., Endres, M., Foreman, K. J., Gankpe, F. G., Gopalkrishna, G., Goulart, A. C., Gupta, R., Hankey, G. J., Hay, S. I., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 954–976. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3)
- von Heymann W. (2015). Zur Neurophysiologie der oberen Halswirbelsäule. *Manuelle Medizin*, 53(2), 114–120. <https://doi.org/10.1007/s00337-015-1201-1>
- Whalen, J., Yao, S., & Leder, A. (2018). A Short Review of the Treatment of Headaches Using Osteopathic Manipulative Treatment. *Current Pain and Headache Reports*, 22(82), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0736-y>
- Woods, R. P., Iacoboni, M., & Mazziotta, J. C. (1994). Bilateral Spreading Cerebral Hypoperfusion during Spontaneous Migraine Headache. *New England Journal of Medicine*, 331(25), 1689–1692. <https://doi.org/10.1056/NEJM199412223312505>
- Zebenholzer, K., Andree, C., Lechner, A., Broessner, G., Lampl, C., Luthringshausen, G., Wuschitz, A., Obmann, S.-M., Berek, K., & Wöber, C. (2015). Prevalence, management and burden of episodic and chronic headaches—A cross-sectional multicentre study in eight Austrian headache centres. *The Journal of Headache and Pain*, 16, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0531-7>

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Bewertung Burmeister et al., (2012) nach RoB2.....	31
Tabelle 2: Bewertung Cerritelli et al., (2015) nach RoB2.....	35
Tabelle 3: Bewertung Espi-Lopez et al., (2018) nach RoB2.....	38
Tabelle 4: Bewertung Ghanbari et al., (2015) nach RoB2.....	42
Tabelle 5: Bewertung Munzo-Gomez et al., (2021) nach RoB2.....	45
Tabelle 6: Bewertung Munzo-Gomez et al., (2022) nach RoB2.....	49
Tabelle 7: Bewertung Rezaeian et al., (2019) nach RoB2.....	52
Tabelle 8: Übersicht über die Studienergebnisse in Bezug auf die Kopfschmerzfrequenz ...	56
Tabelle 9: Übersicht über die Studienergebnisse in Bezug auf die Kopfschmerzintensität...	57
Tabelle 10: Überblick der bewerteten Studien anhand RoB2.....	58

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Flow Diagramm nach PRISMA (adaptiert) Studiensuche und -selektion..... 26

## **Abkürzungsverzeichnis**

ANS = Autonomes Nervensystem

BLT = Balance Ligament Techniken BLT

BMT = Balance Membranöse Techniken

BWS = Brustwirbelsäule

C0 = Occiput

C1 = Atlas

C2 = Axis

C3 = dritter Halswirbel

Ca- Antagonisten = Calcium Wiederaufnahmehemmer

CGRP = calcitonin gene related peptide

CSD = cortical spreading depression

DALYs = disability-adjusted life-years

eCBF = regionaler cerebraler Blutfluss / external carotid blood flow

HDI = Headache Disability Index

HWS = Halswirbelsäule

HIT-6 = Headache impact test 6

ICHD = The International Classification of Headache Disorders

IHS = International Headache Society

ISG = Iliosakralgelenk

KVT = Kognitive Verhaltenstherapie

MIDAS = Migraine Disability Assessment Score

MT = Manuelle Therapie

MTrP = Muskeltriggerpunkt

Ncl = Nucleus

NCT = Nucleus caudalis trigeminalis

NSAR = nichtsteroidalen Antirheumatika

OMT = Osteopathic manipulation treatment

PET = Positronenemissionstomographie

PMR = Progressive Muskelrelaxation

PNS = peripheres Nervensystem

RCT = Randomized controlled trial

SAP = Studien Analyseplan

SD = Somatische Dysfunktion

SF-36 = Short Form Health Survey – 36

THH = Thalamus-Hypothalamus-Hirnstammkomplex

TVS = Trigemino-vaskuläres System

TZK = Trigeminozervikaler Komplex

VAS = Visual Analog Skala

YLDs = years of life lived with disability

ZNS= Zentralnervensystem

**ANHANG A: Suchprotokoll**

<b>Suchprotokoll</b>
----------------------

<b>Überblick:</b>		
Treffer insgesamt:	502	
Relevante Artikel insgesamt:	22	
Duplikate:	11	
Relevante Artikel ohne Duplikate:	7	
<b>Suche in den einzelnen Datenbanken:</b>		
21.09.22		
<b>PubMed</b>		
<b>Suchbegriff(e)</b>	<b>Treffer</b>	<b>Relevante Artikel</b>
migraine AND (osteopathy OR cranial osteopathic treatment OR cranial manipulation OR osteopathic manipulation treatment OR OMT OR manual therapy OR chiropractic OR spinal manipulation OR myofascial release OR soft tissue treatment OR craniosacral therapy) Filters: Abstract, Randomized Controlled Trial, Humans, English, German, Adult: 19+ years	38	6
	Duplikate:	0
21.09.22		
<b>Science Direct</b>		
<b>Suchbegriff(e)</b>	<b>Treffer</b>	<b>Relevante Artikel</b>
migraine AND (osteopathy OR cranial osteopathic treatment OR cranial manipulation OR osteopathic manipulation treatment OR manual therapy OR spinal manipulation OR soft tissue treatment OR craniosacral therapy)	39	3
	Duplikate:	1
21.09.22		
<b>Cochrainlibrary</b>		

Suchbegriff(e)	Treffer	Relevante Artikel
migraine AND (osteopathy OR cranial osteopathic treatment OR cranial manipulation OR osteopathic manipulation treatment OR manual therapy OR spinal manipulation OR soft tissue treatment OR craniosacral therapy) in Title Abstract Keyword	151	2
Duplikate:		6
21.09.22		
<b>Pedro</b>		
Suchbegriff(e)	Treffer	Relevante Artikel
<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Abstract &amp; Title:</li> <li>• Therapy:acupuncturebehaviour modificationeducationelectrotherapies, heat, coldfitness traininghealth promotionhydrotherapy, balneotherapyneurodevelopmental therapy, neurofacilitationorthoses, taping, splintingrespiratory therapyskill trainingstrength trainingstretching, mobilisation, manipulation, massage[no appropriate value in this field]</li> <li>• Problem:difficulty with sputum clearancefrailtyimpaired ventilationincontinencemotor incoordinationmuscle shortening, reduced joint compliancemuscle weaknessoedemapainreduced exercisetolerancereduced work toleranceskin lesion, wound, burn[no appropriate value in this field]</li> <li>• Body Part:head or neckupper arm, shoulder or shoulder girdleforearm or elbowhand or wristchestthoracic spine lumbar spine, sacro-iliac joint or pelvisperineum or genito-urinary systemthigh or hiplower leg or kneefoot or ankle[no appropriate value in this field]</li> <li>• Subdiscipline:cardiothoracicscontinence and women's healthergonomics and occupational healthgerontologymusculoskeletalneurologyoncologyorthopaedic paediatricssports[no appropriate value in this field]</li> <li>• Topic:chronic painchronic respiratory diseaseneurotraumawhiplashcerebral palsy[no appropriate value in this field]</li> <li>• Method:practice guidelinesystematic reviewclinical trial</li> </ul>	15	0
Duplikate:		4
21.9.22		
<b>Osteopathic Research Web</b>		
Suchbegriff(e)	Treffer	Relevante Artikel

„migraine“	21	0
Duplikate:		0
<b>Suche in den einzelnen Journals:</b>		
21.09.22		
<b>Chiropractic &amp; Manual Therapies</b>		
<b>Suchbegriff(e)</b>	<b>Treffer</b>	<b>Relevante Artikel</b>
“migraine”	53	0
Duplikate:		0
21.09.22		
<b>International Journal of Osteopathic Medicine</b>		
<b>Suchbegriff(e)</b>	<b>Treffer</b>	<b>Relevante Artikel</b>
“migraine”	37	0
Duplikate:		1
21.09.22		
<b>Journal of Osteopathic Medicine</b>		
<b>Suchbegriff(e)</b>	<b>Treffer</b>	<b>Relevante Artikel</b>
“migraine”	27	0
Duplikate:		0
21.09.22		

<b>Manuelle Medizin</b>		
<b>Suchbegriff(e)</b>	<b>Treffer</b>	<b>Relevante Artikel</b>
Migräne	94	0
	Duplikate:	0
21.09.22		
<b>Osteopathische Medizin</b>		
<b>Suchbegriff(e)</b>	<b>Treffer</b>	<b>Relevante Artikel</b>
Migräne	15	0
	Duplikate:	2
	Summe gesamter Treffer:	502
	Summe relevante Artikel:	22
	Summe ohne Duplikate:	11

## Anhang B: RoB 2 Bewertungsprotokolle

### Risk of Bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in red are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

#### Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI

<b>Risk-of-bias judgement</b>		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
<b>2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?</b>		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
<b>2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?</b>		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI

2.3. <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.5. <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns

Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
--	--	--

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		Y/PY / PN / N / NI
3.2 If <b>N/PN/NI</b> to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / Y/PY / PN / N
3.3 If <b>N/PN</b> to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y/PY / PN/N / NI

3.4 If <b>Y/PY/NI</b> to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / <b>Y / PY</b> / <b>PN / N</b> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		<b>Y / PY</b> / <b>PN / N</b> / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		<b>Y / PY</b> / <b>PN / N</b> / NI

<p>4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?</p>		<p>NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI</p>
<p>4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?</p>		<p>NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI</p>
<p>4.5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?</p>		<p>NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI</p>
<p><b>Risk-of-bias judgement</b></p>		<p>Low / High / Some concerns</p>
<p>Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?</p>		<p>NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable</p>

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
<p>5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?</p>		<p><u>Y</u> / PY / PN / N / NI</p>
<p>Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...</p>		
<p>5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?</p>		<p>Y / PY / <u>PN</u> / N / NI</p>
<p>5.3 ... multiple eligible analyses of the data?</p>		<p>Y / PY / <u>PN</u> / N / NI</p>

<b>Risk-of-bias judgement</b>		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Bewertungsprotokoll Burmeister et al., (2015) nach RoB2

<b>Unique ID</b>	Migräne	<b>Study ID</b>	Burmeister Ute	<b>Assessor</b>	JPS
<b>Ref or Label</b>		<b>Aim</b>	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
<b>Experimental</b>	Osteopathie+Medikamente	<b>Comparator</b>	Medikamente	<b>Source</b>	Journal article(s) with results of the trial
<b>Outcome</b>	Analgetikaverbrauch, Schmerzfrequenz/-intensität, MIDAS,SF-36	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>			<b>Response</b>	<b>Comments</b>
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			NI	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	
	<b>Risk of bias judgement</b>			<b>Some concerns</b>	
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			NI	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?				
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?				
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			N	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?			NI	

	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>High</b>	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NI	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NI	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>High</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Y	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	Y	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>High</b>	
<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>High</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>High</b>	

Bewertungsprotokoll Cerritelli et al., (2015) nach RoB2

<b>Unique ID</b>	Migräne	<b>Study ID</b>	Cerritelli Francesco	<b>Assessor</b>	JPS
<b>Ref or Label</b>		<b>Aim</b>	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
<b>Experimental</b>	OMT+Medikamente	<b>Comparator</b>	1: Shame+Medikamente 2: nur Medikamente	<b>Source</b>	Journal article(s) with results of the trial
<b>Outcome</b>	Kopfschmerzfrequenz/-intensität, HIT-6	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>		<b>Response</b>		<b>Comments</b>
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?		Y		
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y		
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N		
	<b>Risk of bias judgement</b>		<b>Low</b>		
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		N		
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y		
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		NI		
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?				
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?				
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y		
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?				
<b>Risk of bias judgement</b>			<b>Some concerns</b>		

<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	I	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	

Bewertungsprotokoll Espi-Lopez et al., (2018) nach RoB2

<b>Unique ID</b>	Migräne	<b>Study ID</b>	Espi-Lopez Gemma-Victoria	<b>Assessor</b>	JPS
<b>Ref or Label</b>		<b>Aim</b>	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
<b>Experimental</b>	Suboccipitale Weichteiltechnik+MTrP+Dehnung	<b>Comparator</b>	MtTrP+Dehnung	<b>Source</b>	Journal article(s) with results of the trial
<b>Outcome</b>	MIDAS: Kopfschmerzfrequenz/intensität, SF-36, HIT-6	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>			<b>Response</b>	<b>Comments</b>
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	
	<b>Risk of bias judgement</b>			<b>Low</b>	
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			PN	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			N	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			N	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?				
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?				
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			N	

	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	N	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	

Bewertungsprotokoll Ghanbari et al., (2015) nach RoB2

<b>Unique ID</b>	Migräne	<b>Study ID</b>	Ali Ghanbari	<b>Assessor</b>	JPS
<b>Ref or Label</b>		<b>Aim</b>	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
<b>Experimental</b>	PRI+Medikamente	<b>Comparator</b>	Medikamente	<b>Source</b>	Journal article(s) with results of the trial
<b>Outcome</b>	Kopfschmerzfrequenz/-intensität HDI	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>			<b>Response</b>	<b>Comments</b>
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?			NI	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	
	<b>Risk of bias judgement</b>			<b>Some concerns</b>	
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			NI	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?				
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?				

	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PN	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Y	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	Y	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>High</b>	
<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Ni	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	

	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>High</b>	

### Bewertungsprotokoll Munzo-Gomez et al., (2021) nach RoB2

<b>Unique ID</b>	Migräne	<b>Study ID</b>	Munoz-Gomez Elena	<b>Assessor</b>	JPS
<b>Ref or Label</b>		<b>Aim</b>	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
<b>Experimental</b>	Manualtherapie basierend auf Artikulationstechniken	<b>Comparator</b>	Placebobehandlung	<b>Source</b>	Journal article(s) with results of the trial
<b>Outcome</b>	Kopfschmerzfrequenz/-intensität anhand von MIDAS, Analgetikaverbrauch, PGIC	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>		<b>Response</b>		<b>Comments</b>
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?		Y		
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y		
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N		
	<b>Risk of bias judgement</b>		<b>Low</b>		
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		N		
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y		
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		NI		
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?				

	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	I	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	

	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	

### Bewertungsprotokoll Munzo-Gomez et al., (2022) nach RoB2

<b>Unique ID</b>	Migräne	<b>Study ID</b>	Munoz-Gomez Elena	<b>Assessor</b>	JPS
<b>Ref or Label</b>		<b>Aim</b>	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
<b>Experimental</b>	CTG	<b>Comparator</b>	Placebo Behandlung	<b>Source</b>	Journal article(s) with results of the trial
<b>Outcome</b>	Kopfschmerzfrequenz, Kopfschmerzintensität PIGC, SF-36, HDI, Medikamentengebrauch	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>		<b>Response</b>		<b>Comments</b>
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?		Y		
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y		
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N		
	<b>Risk of bias judgement</b>		<b>Low</b>		
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		N		
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y		

	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PY	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	

<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	

Bewertungsprotokoll Rezaeian et al., (2019) nach RoB2

<b>Unique ID</b>	Migräne	<b>Study ID</b>	Rezaeian Tahere	<b>Assessor</b>	JPS
<b>Ref or Label</b>		<b>Aim</b>	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
<b>Experimental</b>	soft tissue technique	<b>Comparator</b>	Placebobehandlung	<b>Source</b>	Journal article(s) with results of the trial
<b>Outcome</b>	Kopfschmerzfrequenz/-intensität durch Kopfschmerztagebuch, HDI, PPT	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>			<b>Response</b>	<b>Comments</b>
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	
	<b>Risk of bias judgement</b>			<b>Low</b>	
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1.Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			N	
	2.2.Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			NI	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?				
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?				
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			N	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?			PY	

	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>High</b>	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NI	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NI	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>High</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Y	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NI	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>High</b>	
<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>High</b>	

