

Prospectieve elektronische dagboekstudie naar prodromale kenmerken 4-8 uur vóór de migraineaanval.



Masterthesis: Dirk Westhuis, 3064484
april 2010

Begeleiding: prof. dr. M.J. Sorbi, PhD

Afdeling Klinische en Gezondheidspsychologie,
Faculteit Sociale Wetenschappen, Universiteit Utrecht

Universiteit Utrecht



INHOUDSOPGAVE

Samenvatting	4
Voorwoord	6
Inleiding	7
Methode	14
Resultaten	19
Discussie	23
Referenties	29
Bijlagen	33
Bijlage 1: Prevalente prodromale kenmerken van vragenlijst- en dagboekstudies	33
Bijlage 2: Volledige deelnemerstabel uitgesplitst per onderzoek	35
Bijlage 3: Gedetailleerde specificaties van de Palm Treo 500 smartphone	36
Bijlage 4: Ochtenddagboek	37
Bijlage 5: Avonddagboek	39
Bijlage 6: Piepdagboek	41
Bijlage 7: Type vragen in de hoofdpijndagboeken	47
Bijlage 8: Gebruikershandleiding van de Palm Treo 500 smartphone	48
Bijlage 9: Medewerking en technische problemen gedurende de ODA periode ..	55
Bijlage 10: IHS criteria migraine (2004) of migraineuze hoofdpijn	56
Bijlage 11: Resultatentabel prodromale kenmerken van dagboekmetingen	57

SAMENVATTING

Migraine is een aandoening met aanvallen van ernstige hoofdpijn. Minder aandacht is er voor de prodromale kenmerken die aan de aanvallen voorafgaan. Bestaand onderzoek laat een breed scala aan kenmerken zien, waarbij de verscheidenheid mede wordt veroorzaakt door verschil in methodologie. De huidige prospectieve studie gaat in op de vraag welke kenmerken (waarschuwingstekenen en uitlokkers) prevaleren in de 4-8 uur voorafgaand aan de aanval. Daarnaast werd nagegaan of die prevalentie verschilt van het optreden in hoofdpijnvrije of 'normale' controleperioden. Hiervoor hielden 32 migrainepatiënten gedurende drie tot zes weken viermaal per dag elektronische dagboeken bij met vragen over hoofdpijn, medicijngebruik en prodromale kenmerken.

De significante verschillen ten opzichte van gematchte 'normale' uren wezen op een aantasting van het cognitief functioneren en het gezichtsvermogen, op pijn en spanningsklachten in hoofd en nek, op verlaging van het energieniveau en op ontwrichting van de balans in de 4-8 uur voorafgaande aan de aanval; ook waren de patiënten dan significant somberder en minder alert. Vermoeidheid was sterk aanwezig, en de potentiële uitlokkers 'weinig drinken' en 'behoefte aan frisse lucht' vielen op, maar dit typeerde de prodromale fase niet, want het speelde per patiënt ook in de controleperioden.

In dit onderzoek werd een zeer nauwkeurige meeting en strenge data selectie toegepast. Daarnaast werd voor het eerst naast de prevalentie tevens de relevantie van de kenmerken onderzocht, door het optreden vóór de aanval af te zetten tegen het optreden onder 'normale', hoofdpijnvrije omstandigheden. Dit zijn belangrijke voorwaarden om de vraag naar de prodromale kenmerken van de migraineaanval omvattend te kunnen beantwoorden. De huidige resultaten suggereren dat er verschil is tussen een meer algemene aantasting van het functioneren van migrainepatiënten (vermoeidheid) en een verhevigde en verder rijkende ontregeling van het functioneren in de 4-8 uren voor de aanval.

ABSTRACT

Migraine is a disorder with attacks of severe headache. Less attention goes to the prodromal features that precede the attack. Existing research yielded a wide range of features partly due to difference in methodology. The present prospective study addresses the question of which features (warning signals and triggers) prevail in the 4-8 hours prior to the attack. In addition, it was established whether this prevalence differed from the occurrence in headache-free or 'normal' control episodes.

For this purpose 32 migraine patients kept an electronic diary for three to six weeks four times a day, which contained items about headache, medication use and prodromal features.

Compared to matched 'normal' hours the significant differences pointed at impaired cognitive functioning and vision, at pain and tension in head and neck, and at a decreased energy level and disrupted balance in the 4-8 hours preceding the attack; patients were also significantly more depressed and less alert. Fatigue occurred strongly, and two potential triggers of 'not drinking much' and 'being in need for fresh air' were prevalent, but this was not typical for the prodromal phase since this occurred per patient also in the control episodes.

In this study very accurate measurements and a strict selection of data were employed. It also was the first to examine the prevalence but also the relevance of prodromal features by comparing the occurrence prior to the attack to the occurrence under 'normal', headache-free conditions. These are important prerequisites to comprehensively address the issue of the prodromal features of the migraine attack. The present findings suggest that there is a difference between more general impairment in the functioning of migraine patients (fatigue) and an intensified and further reaching disruption of functioning in the 4-8 hours preceding the attack.

VOORWOORD

Aan de afdeling Klinische en Gezondheidspsychologie van de Universiteit Utrecht (UU) vindt al jaren onderzoek plaats op het gebied van migraine. Het gaat enerzijds om ontwikkeling en toetsing van protocollen voor psychologische behandeling op basis van de cognitieve gedragstherapie met technieken voor ontspanningstraining en cognitieve training (Sorbi, 1988; Sorbi & Swaen, 2004). Anderzijds richt het onderzoek zich toenemend ook op de vroege waarschuwingstekenen die aan de aanval van ernstige hoofdpijn voorafgaan en op de uitlokkers van de aanval. De vroege waarschuwingstekenen van de migraineaanval zijn relatief onopvallend en de empirische kennis ervan is beperkt. Die kennis is echter van groot belang voor gedragspreventie van de aanval, waarop de psychologische behandeling is gericht. Qua methode worden hiervoor aan de UU elektronische dagboeken gebruikt die via mobiele technologie ('smartphones') worden bijgehouden voor 'real time assessment', omdat het van belang is de symptomen te meten op het moment dat ze zich voordoen (Honkoop, Sorbi, Godaert & Spierings, 1999; Sorbi, Peters, Kruse, Maas, Kerssens, Verhaak & Bensing, 2006a/b; Sonnenschein, Sorbi, van Doornen, Schaufeli & Maas, 2007). De migraineaanvallen worden eveneens met het elektronische dagboek vastgesteld en dit biedt de kans te bepalen welke kenmerken daadwerkelijk aan de aanval voorafgaan. Het huidige onderzoek is hierop gericht.

De taak was complex, omdat bij uitvoering technologische kennis gecombineerd moest worden met psychologische vaardigheden. Bovendien werd grote logistieke precisie gevraagd en communicatieve zorgvuldigheid in het contact met de deelnemende patiënten. Ik was dan ook zeer verheugd om in Marieke van Silfhout de persoon te vinden die binnen haar onderzoeksstage aan de studie wilde meewerken en mij ondersteunde in deze taken. Tevens heb ik grote erkenning voor Ecolie Bossema en Annet Kleiboer omdat zij een gedeelte van de datapreparatie voor hun rekening hebben genomen in een vroeger stadium. Hierdoor was voor mij de weg geëffend en was in grote lijnen bekend welke stappen er op dit gebied gezet moesten worden. 'Last but not least' wil ik mijn dank uitspreken aan mijn begeleider Marjolijn Sorbi. Zij heeft ervoor gezorgd dat ik steeds naar een hoger niveau werd gestuwd. Dit deed zij door haar enthousiasme voor eHealth en haar rijke kennis over migraine wat ervoor zorgde dat ik mede bevlogen ben geraakt om meer wetenschappelijk onderzoek te verrichten. Ik ben haar enorm dankbaar voor de extra inspanning en tijd die zij in mij heeft geïnvesteerd met uiteindelijk deze thesis als eindresultaat.

Dirk Westhuis,

april 2010

INLEIDING

Migraine is een veel voorkomende chronische aandoening van de hersenen die gekenmerkt wordt door aanvallen van zeer hevige hoofdpijn (Goadsby, Lipton & Ferrari, 2002; Goadsby, 2007). De hoofdpijn duurt onbehandeld 4 tot 72 uur en gaat vergezeld met misselijkheid of braken en overgevoeligheid voor licht en geluid (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2004). Een volledige migraineaanval omvat vier fasen: de prodromale fase, aura fase, hoofdpijn fase en de postdromale fase (Blau, 1980). Ruim voor de hoofdpijn fase zijn de hersenen al ontregeld (Goadsby, Lipton & Ferrari, 2002; Goadsby, 2007). De ontregeling geschiedt in de prodromale fase van de migraineaanval, en voor dit onderzoek is vooral deze fase van belang.

De prodromale fase bestrijkt de uren tot dagen voorafgaande aan het optreden van de hoofdpijn. In deze periode spelen factoren een rol die de hoofdpijnaanval uitlokken, en er treden waarschuwingstekenen op die de aanval aankondigen: uitlokkers en waarschuwingstekenen worden tezamen de *prodromale kenmerken* genoemd (Couturier, Bomhof, Gooskens, Keyser & Mulleners, 2007; Silberstein & Young, 1995). De *waarschuwingstekenen* zijn per persoon min of meer kenmerkende veranderingen in stemming, waarneming en functioneren, zoals prikkelbaarheid, neerslachtigheid, overgevoeligheid voor geuren, geeuwen, een stijve nek en hyper- of hypoactiviteit. *Uitlokkers* zijn omstandigheden die de kans op het optreden van de hoofdpijn verhogen, dus aanjagers voor het doorzetten van de aanval. Voorbeelden zijn veranderingen van het weer of eetpatroon, voedingsmiddelen en een conflict of andere psychosociale belasting (Couturier et al., 2007). Voor vrouwen spelen ook de hormonale veranderingen van de menstruele cyclus vooral in de dagen net voor en tijdens de menstruatie een belangrijke rol. Deze invloed kan zo overheersend zijn dat er sprake is van 'menstruele migraine' (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2004).

De behandeling van migraine kent twee vormen: de medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling (Couturier et al., 2007). Niet-medicamenteuze behandelingen zijn een aanvulling of alternatief voor medicamenteuze behandeling van migraine en zijn vooral gericht op preventie van een aanval (Silberstein, 2000; Couturier et al., 2007). Kennis over prodromale kenmerken is van belang voor beide behandelvormen. Bij niet-medicamenteuze behandeling wordt gebruik gemaakt van ontspanningstraining en cognitieve training, waarvan de waarde voor preventie van de migraineaanval wordt onderkend in medische richtlijnen (Knuistingh, Bartelink, de Jongh, Ongering, Oosterhuis, van der Weerd, Pijnenborg & Grol, 2004; Couturier et al., 2007). Ontspanningstraining en cognitieve training zijn belangrijke methoden voor zelfmanagement in, met name, de prodromale fase van de migraineaanval. Zelfmanagement is gericht op de tijdige herkenning van uitlokkers en waarschuwingstekenen en het direct reguleren van eigen gedrag,

waarmee de aanval voorkomen of verzacht kan worden (Mérelle, Sorbi, van Doornen & Passchier, 2008a/b).

Deze thesis is gericht op de prevalentie van prodromale kenmerken van de migraineaanval. Hierbij wordt gebruik gemaakt van data van elektronische hoofdpijndagboeken die migrainepatiënten via een mobiele telefoon en draadloos internet meermaals per dag verstrekken gedurende meerdere weken. 'Online Digital Assistance' (ODA) is een methode die aan de Universiteit Utrecht werd ontwikkeld ter ondersteuning van zelfmanagement in het dagelijkse leven (Sorbi, Mak, Houtveen, Kleiboer & van Doornen, 2007). ODA combineert gebruiksvriendelijke registratie van klachten en functioneren (online monitoring) met directe feedback, zelfmanagement advies en ondersteuning (online coaching). In deze thesis wordt gebruik gemaakt van de online monitoring data uit eerder (Kleiboer, Sorbi, Mérelle, Passchier & van Doornen, 2009) en recent onderzoek (Sorbi, Westhuis & van Silfhout, 2010).

Bestaand onderzoek naar de prevalentie van prodromale kenmerken bij migraine

De wetenschappelijke aandacht voor de prodromale kenmerken van de migraineaanval is nog relatief beperkt maar deze neemt toe onder invloed van versterkte aandacht voor de preventieve migrainebehandeling (van den Berg, Ferrari & Scheffer, 2009). Er is een grote verscheidenheid aan prodromale kenmerken¹ en het is nog verre van eenduidig welke qua prevalentie het meest belangrijk zijn en representatief voor grote groepen migrainepatiënten. Een probleem is dat de studies op dit gebied verschillen zowel qua hoeveelheid gemeten kenmerken als ook qua onderzoeksmethode. De meest gebruikte methoden zijn vragenlijsten en dagboekmetingen. Voor een eerste indruk werden uit vier vragenlijststudies met een hoog aantal deelnemers de kenmerken die in tenminste twee van deze studies waren opgenomen in de top van de gevonden prevalenties geselecteerd (Schoonman, Evers, Terwindt, van Dijk & Ferrari, 2006 [N=374]; Takeshima, Ishiza, Fkuhara, Ijiri, Kusumi et al., 2004 [N=244]; Silberstein, 1994 [N=500]; Robbins, 1994 [N=494]). Daarnaast werden kenmerken in de top van de prevalenties uit twee sterke studies geselecteerd, die werkten met een papieren dagboek (Chabriat, Danchot, Michel, Joire & Henry, 1999 [N=366]) en een elektronisch dagboek (Giffin, Ruggiero, Lipton, Silberstein, Tvedskov, Olessen, Altman, Goadsby & Macrae, 2003 [N=97]). Tabel 1 geeft een overzicht van die selectie.

¹ Sorbi & Verspui (2006a/b) extraheerden 89 kenmerken o.b.v. prevalentie cijfers van 15 empirische studies. Dit betrof *waarschuwingstekenen* (38% lichamelijke symptomen; 28% symptomen in cognitief, emotioneel en gedragsmatig functioneren) en *uitlokkers* (34% weer- & omgevingsfactoren en eet- & drinkgewoonten). Daarnaast werden afzonderlijke voedingsmiddelen genoemd (Sorbi & Verspui, 2006b, p. 6-10).

Tabel 1: Meest prevalentie prodromale kenmerken van migraine volgens vragenlijst- en dagboekonderzoek.

Kenmerk type	Waarschuwingstekenen		Uitlokkers		Bijverschijnselen in de hoofdpijnfase	
	Vragenlijst onderzoek	Dagboek onderzoek	Vragenlijst onderzoek	Dagboek onderzoek	Vragenlijst onderzoek	Dagboek onderzoek
Prodromale kenmerken	Vermoeidheid en/of slaaptekort 1(61%,45%), 2(47%)	Vermoeidheid en/of slaaptekort 5(80%), 6(72%)	Stress 3(79%), 4(62%)	Stress 5(42%)	Misselijkheid en/of braken 3(90%, 70%), 1(64%), 2(29%)	Overgevoeligheid voor licht 6(49%)
	Pijnlijke/stijve nek of schouders 1(51%), 2(35%)	Concentratie problemen 6(51%)	Weersomstandigheden 3(44%), 4(43%)	Eet- en drinkgewoonten 5(36%)	Overgevoeligheid voor licht/geluid 2(36%), 3(34%), 4(28%)	
		Stijve nek 6(50%)		Weersomstandigheden 5(35%)		

1=Takehima et al., 2004; 2=Schoonman et al., 2006; 3=Silberstein, 1994; 4= Robbins, 1994; 5=Chabriat et al., 1999; 6=Giffin et al., 2003.

Tabel 1 laat zien dat meer gedateerde vragenlijststudies van Silberstein (1994) en Robbins (1994) en het dagboekonderzoek van Chabriat et al. (1999) meer nadruk leggen op uitlokkers. De meer recente vragenlijststudies van Takehima et al. (2004) en Schoonman et al. (2006) en dagboekonderzoek van Giffin et al. (2003) zijn gericht op waarschuwingstekenen. Een opmerkelijk punt is dat de belangrijkste bijverschijnselen van de hoofdpijn – misselijkheid en/of braken en overgevoeligheid voor licht (en geluid) – die bepalend zijn voor de diagnostische classificatie van de migraineaanval, volgens vijf van de zes studies, óók al frequent optreden voorafgaande aan de hoofdpijn. Die bevinding komt sterker naar voren in vragenlijst (4 studies) dan in dagboekstudie (1 studie).

Er is een aanzienlijke overeenkomst in de topprevalenties van prodromale kenmerken tussen vragenlijst- en dagboekstudies. Dataconvergerende evidentie ondersteunt het belang van twee waarschuwingstekenen (vermoeidheid; stijfheid van de nek (en schouders)) en van twee uitlokkers ('stress' en weersomstandigheden). De uitlokker 'stress' roept overigens nog wel vragen op, omdat hieronder zowel belastende omstandigheden of gebeurtenissen (stressoren) vallen als ook de persoonlijke reacties (responsen) op die gebeurtenissen (Sorbi, 1988). De reacties zijn ook weer gevarieerd en bestrijken emoties (bijvoorbeeld ergernis en neerslachtigheid), cognitief functioneren (bijvoorbeeld concentratieproblemen) en gedrag (bijvoorbeeld hyperactiviteit) (Sorbi, 1988). Deze reacties staan zelf bekend als waarschuwingstekenen. Voor de duidelijkheid verdient het dus de voorkeur om reacties te meten en – apart – belastende omstandigheden, in plaats van een

verzamelterm als 'stress' te hanteren. Bovendien geldt dat hetgeen door de patiënten als 'stress' wordt ervaren evengoed symptomen kunnen zijn die bij de ontregeling horen.

Bijlage 1 laat zien dat naast dat er een aantal prodromale kenmerken veelvuldig voorkomen er ook veel kenmerken zijn waarvan het belang nog onduidelijk is gezien het verschil in uitkomsten. Dit verschil kan mogelijk verklaard worden door de gehanteerde onderzoeksmethode.

Reguliere en innovatieve onderzoeksmethoden

Vergeleken met dagboekmetingen kleven er nadelen aan het gebruiken van vragenlijsten die relevant zijn voor de weging van de bevindingen. Vragenlijsten vereisen dat de persoon terugkijkt over een bepaalde periode, en die reflectie en de invloed van de herinnering kan leiden tot onder- of overrapportage van klachten. Rapportage met terugwerkende kracht kan onnauwkeurig zijn door beoordelingsfouten en door stemmingsschommelingen of fysieke omstandigheden op het moment van beoordeling. De vertekening wordt 'retrospection bias' genoemd (Bolger, Davis & Rafaeli, 2003; Stone & Shiffman, 2002), en deze wordt beïnvloed door intense pijn en pieken in de pijnervaring (Stone & Shiffman, 2002; Hufford, Shiffman, Paty & Stone, 2001). Het gevaar van vertekening in de rapportage geldt dus nadrukkelijk ook in vragenlijstonderzoek bij migraine. Dagboeken daarentegen gaan over het moment zelf of over de dag waarover wordt gerapporteerd: ze doen geen of weinig beroep op de herinnering en vragen minder of geen reflectie op een langere tijd periode (Stone & Shiffman, 2002; Hufford, Shiffman, Paty & Stone, 2001). Gevolg hiervan is dat dagboeken een meer accuraat en betrouwbaar beeld geven van de symptomen, motieven en omstandigheden van de patiënt (Piasecki, Hufford, Solhan & Trull, 2007). Het grote voordeel van dagboekstudies is juist dat de uitkomsten 'real time data' en 'real world data' zijn, doordat zaken zoals klachten direct (real time) en in hun natuurlijke en spontane context (real world) gemeten worden (Bolger et al., 2003; Burton, Weller & Sharpe, 2007). Hieronder wordt ingegaan op de aard van de dagboekmetingen in de onderzoeken van Chabriat et al. (1999) en Giffin et al. (2003) en op de dagboekmethode die in het huidige onderzoek gehanteerd wordt.

Chabriat et al. (1999) werven grote groepen (migraine groep: N=385; controle groep: N=313) via een brief aan 6000 huishoudens in Frankrijk. Beide groepen hielden drie maanden één keer per dag een papieren hoofdpijndagboek bij. In het hoofdpijndagboek stonden vragen over medicijngebruik, medische consultatie, activiteiten en de aanwezigheid van hoofdpijn. Wanneer de deelnemers hoofdpijn hadden werd gevraagd naar het ontstaan. Kwam dit door (a) stress, (b) eet- of drinkgewoonten, (c) vermoeidheid en/of slaapttekort, (d) menstruatie, (e) anders. In het onderzoek van Giffin et al. (2003) kregen migraine patiënten (N=97) gedurende drie maanden elke dag op een gerandomiseerd tijdstip een elektronisch dagboek aangeboden. Gevraagd werd naar prodromale

kenmerken en of er een aanval opkomt was. De onderzoekers bekeken vervolgens of de migraine patiënten een aanval goed konden voorspellen aan de hand van prodromale kenmerken.

Binnen het domein van de dagboekmeting hebben elektronische dagboeken weer voordelen boven papieren dagboeken. De patiënt acceptatie en medewerking (compliantie) is hoger bij elektronische dagboeken (Dale & Hagen, 2007; Burton et al., 2007; Stone, Shiffman, Schwartz, Broderick & Hufford, 2003), mede omdat deelnemers de elektronische dagboeken gemakkelijker vinden in het gebruik (Dale & Hagen, 2007; Piasecki et al., 2007; Marceau, Link, Jamison & Carolan, 2007). Dit geldt ook voor onderzoekers, omdat de dataopslag is gerealiseerd en strakke controle mogelijk is op de kwaliteit van de dagboekdata. Onderzoek toont dan ook aan dat elektronische dagboeken betrouwbaarder en nauwkeuriger zijn dan papieren dagboeken (Bolger et al., 2003; Burton et al., 2007). Bovendien bieden elektronische dagboeken de mogelijkheid om op exacte tijdstippen 'real time' momentopnamen te verkrijgen van het functioneren van mensen in hun eigen levenscontext. De benadering staat bekend als 'Experience Sampling Method' (ESM) (Chikszentmihalyi & Larson, 1987) of 'Ecological Momentary Assessment' (EMA) (Stone & Shiffman, 1994, 2002; Stone, Turkkan, Jobe, Bachrach, Kurzman & Cain, 2000). Bij ESM/EMA bepaalt de mobiele telefoon door geprogrammeerde oproepen wanneer het dagboek ingevuld moet worden. Bij metingen over langere tijd worden deze oproepen gerandomiseerd door de oproep willekeurig te geven binnen tevoren vastgestelde tijdblokken per dag (time sampling). Door deze time sampling is er controle op anticipatie, meetpunt selectie en andere zaken bij de deelnemer die de meting kunnen beïnvloeden. Hierdoor is ESM/EMA bij uitstek geschikt voor multiple en betrouwbare metingen per persoon van fluctuerende kenmerken zoals pijn, vermoeidheid, stemming of gedrag (Honkoop et al., 1999; Bolger et al., 2003; Sorbi et al., 2006a/b).

De ODA monitoring data worden verkregen volgens de principes van ESM/EMA. Voor deze masterthesis werd gebruik gemaakt van bestaande en nieuwe ODA monitoring data van migrainepatiënten. Beschikbaar waren de data van het ODA utiliteitsonderzoek, waarbij gedurende drie weken ODA zo'n 3550 dagboekmetingen waren verkregen van 44 patiënten² (Kleiboer et al., 2009). Een deel van de patiënten ontving ODA nogmaals gedurende drie weken bij follow-up na zes maanden (Mérelle, 2008; Kleiboer et al., 2009). Recent werd ODA eveneens gedurende drie weken aangeboden aan vijf nieuwe migrainepatiënten in het kader van een uitvoerbaarheidstest van ODA binnen een nieuwe en meer geavanceerde software applicatie (Sorbi, 2009; Sorbi & van der Vaart, 2009, 2010). In het kader van deze thesis werd meegewerkt aan deze uitvoerbaarheidstest, waarbij ervaring werd opgedaan met de uitvoering van ODA en de ODA monitoring data (Sorbi et al., 2010). De thesis richt zich op het functioneren van de migrainepatiënten in de laatste uren van de

² Het databestand bestond uit 3564 elektronische dagboeken (ochtenddagboeken: N=836; piepdagboeken: N=1848; avonddagboeken: N=880).

prodromale fase. Voor een deel van de data was dit reeds gebeurd ten opzichte van per deelnemer gematchte hoofdpijnvrije ODA dagboeken (Bossema, Kleiboer & Sorbi, 2008).

Vraagstelling van dit onderzoek

In deze masterthesis wordt, evenals in het eerdere onderzoek, vastgesteld hoe vaak prodromale kenmerken worden aangetroffen. Hierbij worden dagboekdata gebruikt. Giffin et al. (2003) en Chabriat et al. (1999) maakten gebruik van één dagboek per 24 uur. In dit onderzoek worden vier dagboeken per dag gebruikt: daarbinnen worden de dagboeken met vragen naar de prodromale kenmerken geselecteerd die direct vooraf gingen aan een dagboek met migraine hoofdpijn van diezelfde dag. Dit betekent dat de meting van de prodromale kenmerken in dit onderzoek nauwkeuriger is dan in het eerdere dagboekonderzoek, omdat de nacht van de meting werd uitgesloten en de tijdspanne tussen de kenmerken en de hoofdpijnfase van de migraineaanval wordt beperkt tot relatief kort voor de aanval (gemiddeld 4 tot 8 uur gedurende de dag in plaats van maximaal 24 uur). Een tweede verschil met het eerdere onderzoek is dat de prodromale kenmerken per persoon worden vergeleken met metingen in dagboeken die *niet* door een migraineaanval werden gevolgd (gematchte hoofdpijnvrije controledagboeken). Dit is relevant omdat de prodromale kenmerken niet per definitie uniek zijn voor de periode voorafgaande aan een migraineaanval: deze kunnen in principe ook op andere momenten in het leven van een migrainepatiënt optreden (evenals in het leven van mensen die geen last hebben van migraine). Deze masterthesis biedt dus voor het eerst zicht op de relatieve prevalentie van de prodromale kenmerken, afgezet tegen hoofdpijnvrije momenten van dezelfde personen. In de thesis worden de volgende onderzoeksvragen behandeld:

1. Welke prodromale kenmerken (waarschuwingstekenen en uitlokkers) komen het meest voor in de gemiddeld 4 tot 8 uur voorafgaand aan de migraineaanval?

Volgens tabel 1 is er convergerende evidentie van vragenlijst- en dagboekonderzoek voor het belang van twee waarschuwingstekenen (vermoeidheid; stijve of pijnlijke nek of schouders) en van twee uitlokkers ('stress' en weersomstandigheden). Daarnaast is er evidentie uit dagboekonderzoek voor het belang van concentratieproblemen als waarschuwingsteken en van eet- en drinkgewoonten als uitlokker. De verwachting is dat deze prodromale kenmerken ook hoog prevalent zullen zijn volgens het huidige onderzoek, waarin een striktere en nauwkeurigere meting gehanteerd wordt. 'Stress' wordt in de huidige studie gemeten met vijf dagboekvragen naar belastende omstandigheden of 'stressoren'.

Bij de behandeling van de volgende twee onderzoeksvragen wordt de prodromale fase van de migraineaanval per persoon vergeleken met hoofdpijnvrije fasen. Zo kan de relatieve prevalentie van de prodromale kenmerken worden vastgesteld, waarbij negatieve en positieve kenmerken worden onderscheiden. Dit is nog niet eerder onderzocht en maakt nuancering van de eerste onderzoeksvraag mogelijk.

2. Welke negatieve kenmerken zijn meer aanwezig in de prodromale fase in vergelijking tot de hoofdpijnvrije fase?

3. Welke positieve kenmerken, zoals bijvoorbeeld fitheid of een goede concentratie, zijn minder aanwezig in de prodromale fase in vergelijking tot de hoofdpijnvrije fase?

METHODE

Deelnemers

In dit onderzoek werden de data betrokken van 49 migrainepatiënten die deelnamen aan, respectievelijk, de recente ODA uitvoerbaarheidstest (N=5) en eerder ODA utiliteitsonderzoek (N=44) met inbegrip van de ODA follow-up data (N=17)³. De totale dataset bestond uit 2561 piepdagboeken, 1230 ochtenddagboeken, en 1283 avonddagboeken. Voor kenmerken van de groepen en de data wordt verwezen naar bijlage 2. Dit onderzoek werd uitgevoerd op een strenge selectie van beschikbare dagboekdata (zie data analyse). Op basis van deze selectie konden de data van 32 van de 49 deelnemers worden opgenomen in de data analyse.

Tabel 2 geeft kenmerken weer van de onderzoeksgroep. De data zijn afkomstig van 27 vrouwen en 5 mannen met migraine met een gemiddelde leeftijd van 44 jaar (range 30-59). De meerderheid had een hoog opleidingsniveau (71%) en last van een tot drie migraineaanvallen per maand (72%). Bij 20 (63%) deelnemers is migraine zonder aura gediagnosticeerd en bij 12 (37%) migraine met aura. Na dataselectie leverden de 32 deelnemers 50 prodromale dagboeken van hun functioneren voorafgaand aan een migraineaanval en 176 gematchte hoofdpijnvrije controledagboeken. Ruim de helft van de deelnemers (N=18, 56.3%) leverde een prodromaal dagboek, 34.4% (N=11) leverden er twee, en een minderheid (9.3%, N=3) droeg met drie tot vier prodromale dagboeken bij aan de dataset. Meer dan de helft van de deelnemers (N=17, 53.1%) leverde één tot vier controle dagboeken, 25% (N=8) leverde vijf tot acht, en 22% (N=7) droeg met negen tot zestien controle dagboeken bij aan de dataset.

Meetinstrumenten

De digitale ODA dagboeken werden via een draadloze internetverbinding verstuurd naar een Palm Treo 500 smartphone waarop de deelnemers vragenlijsten invulden. Voor meer gedetailleerde specificaties en waarom voor dit type smartphone is gekozen wordt verwezen naar bijlage 3.

ODA maakt gebruik van een drietal digitale dagboeken: een ochtenddagboek, een piepdagboek en een avonddagboek. Het ochtenddagboek (18 items, zie bijlage 4) bestrijkt de hoofdpijn, het gebruik van hoofdpijnmedicatie gedurende de nacht en evalueert de kwaliteit van de nachtrust. Het avonddagboek (17 items, zie bijlage 5) bestrijkt de hoofdpijn, het gebruik van hoofdpijnmedicatie sinds het laatste piepdagboek, het functioneren tijdens de afgelopen dag en bij

³ Van de 44 patiënten namen er 31 deel aan het ODA follow-up onderzoek (Mérelle, 2008; Kleiboer et al., 2009). Door een uitzonderlijk probleem bij de opslag van de ODA monitoring data waren de gegevens van 14 personen onvolledig en onbetrouwbaar. Daarom kan er voor deze masterthesis worden beschikt over de ODA follow-up data van 17 van de 31 deelnemers.

Tabel 2: Kenmerken van de deelnemers (N=32) en dagboekdata (N≥5000).

Kenmerken van deelnemers en dagboekdata	Patiënten (N=32)
Gemiddelde leeftijd in jaren (range)	44 (30-59)
Gender (%)	
vrouwen	84
mannen	16
Opleiding (%)*	
laag	0
gemiddeld	29
hoog	71
Aanvalsfrequentie per maand (%)	
1-3	72
4-6	28
Migraine diagnose (%)	
met aura	37
zonder aura	63
Meetperiode (%)	
3 weken	78
6 weken	22
Totale dataset: aantal dagboeken	
piepdagboeken	2561
ochtenddagboeken	1230
avonddagboeken	1283
Prodromale dagboeken (N=50): aantal per persoon	
1 dagboek	18
2 dagboeken	11
3 dagboeken	2
4 dagboeken	1
Gematchte controle dagboeken (N=176): aantal per persoon	
1-4 dagboeken	17
5-8 dagboeken	8
9-12 dagboeken	4
13-16 dagboeken	3

* Opleiding; Laag = basisschool of lager beroepsonderwijs, Gemiddeld = havo, vwo of middelbaar beroepsonderwijs, Hoog = hoger beroepsonderwijs of universiteit.

vrouwelijke deelnemers de menstruatie. Het ochtend- en avonddagboek bevat geen informatie over prodromale kenmerken en dienen in dit onderzoek om vast te stellen of er op dat moment migraine aanwezig was (zie data analyse). Het piepdagboek (42 items, zie bijlage 6) bestaat uit drie modules: 1: migraine en medicatie (11 items), 2: prodromale kenmerken (23 items) en 3: zelfmanagement (8 items). Moduul 2 over prodromale kenmerken staat centraal in dit onderzoek. Moduul 2 vraagt naar waarschuwingstekenen in drie rubrieken (lichamelijk, voelen en denken, gedrag en belasting) en naar uitlokkers en omgevingsfactoren, eveneens in drie rubrieken (externe belasting, weer en omgeving, eten en drinken). Bijlage 7 toont het type vragen met voorbeelden op het scherm van de smartphone.

Procedure

Voor de 'briefing' werd een afspraak gemaakt om bij de deelnemers aan huis te komen. Tijdens de 'briefing' kregen deelnemers een Palm Treo 500 smartphone (bijlage 3) met gebruikershandleiding (bijlage 8) tot hun beschikking en werd de werkwijze uitgelegd en geoefend. Vervolgens vulden de deelnemers een 'informed consent' formulier in en werd informatie gegeven over de bereikbaarheid van de onderzoekers. Mochten deelnemers behoefte hebben aan ondersteuning kon dit per telefoon of per mail.

De digitale dagboeken werden gedurende drie weken dagelijks automatisch via internet naar de smartphone gestuurd, waarbij het piepdagboek twee maal werd verzonden op binnen blokken van 2,5 uur gerandomiseerde tijdstippen⁴. Het ochtenddagboek was vanaf 5:00 uur in de ochtend beschikbaar en diende ingevuld te worden zodra de deelnemer wakker werd. Het piepdagboek werd in de ochtend en in de middag verzonden op een willekeurig moment tussen 9:30 en 12:00 uur en tussen 13:30 en 16:00 uur. Het avonddagboek was vanaf 18:00 uur beschikbaar en diende ingevuld te worden zodra de deelnemer naar bed ging. Halverwege het onderzoek werd er met alle deelnemers telefonisch contact gezocht om te verifiëren op mogelijke technische problemen, resterende vragen of behoefte aan ondersteuning. Na afloop werd telefonisch een afspraak gemaakt voor de 'debriefing' bij de deelnemer thuis. Tijdens de 'debriefing' werd de ODA uitvoering geëvalueerd in een gestructureerd interview waarbij een ODA-evaluatieformulier werd ingevuld en werd de smartphone ingenomen. De medewerking van deelnemers was goed en technische problemen waren gering (Kleiboer et al., 2009; Sorbi et al., 2010). Bijlage 9 toont de bevindingen van het recente ODA uitvoerbaarheidsonderzoek.

Data-preparering, data-aggregatie en data-analyse

Dit type dagboekdata verschilt per definitie tussen deelnemers vanwege kenmerken van de persoon, zoals aspecten van de hoofdpijn diagnose of psychische gesteldheid, maar ook kenmerken van de levenscontext, zoals patronen in tijdsbesteding per meetpunt of dag. Die context afhankelijkheid is bedoeld, maar voegt dus bronnen van variantie toe. Met deze verschillen moet rekening worden gehouden bij de dataverwerking op groepsniveau. Methoden van multilevel analyse doen recht aan hiërarchische afhankelijkheden in de data op niveaus van meetpunt, meetdag en persoon (Sorbi et al., 2006 a/b), maar worden in deze thesis niet gebruikt. Gezien de complexiteit van elektronische

⁴ Afname van elektronische dagboeken bij ODA.

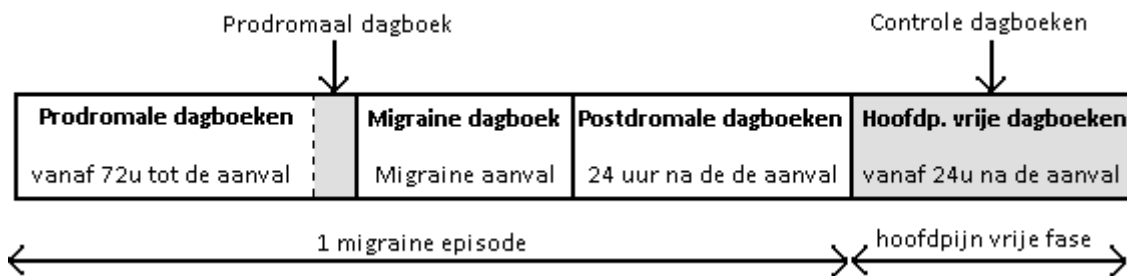
dagboekafname (X):

X	-----/XXXXXXXXXX/-----/XXXXXXXXXX/----- X		
na ontwaken	piep	piep	voor naar bed gaan
(+/-7:00)	(9:30-12:00)	(13:30-16:00)	(+/-22:30)
/----- 2.5 - 5 uur -----/	/-----2.5 - 6.5 uur -----/	/----- 6.5 - 9 uur -----/	

dagboekdata is primair analyse en aggregatie op persoonsniveau belangrijk om de data afhankelijkheden binnen deelnemers te respecteren alvorens over te gaan tot data aggregatie over personen. Dit gebeurt in de onderstaande preparering en analyse van de ODA data.

Data-preparering

Voor dit onderzoek werden de digitale data als volgt geprepareerd. 1. Alle dagboeken (ochtend, piep en avond) werden gesorteerd naar deelnemer en in één bestand gezet. Vervolgens werden dagboeken geselecteerd op aanwezigheid van migraine en migraineuze hoofdpijn. Voor diagnostische criteria zie bijlage 10. Dagboeken waarin sprake was van lichte (spannings)hoofdpijn werden van de dataset uitgesloten. 2. Door aanbrengen van deze markering konden dagboeken worden ingedeeld in vier categorieën (figuur 1): de hoofdpijnvrije dagboeken en - volgens drie⁵ fasen van de migraine aanval - de prodromale dagboeken (vanaf 72 uur voor de migraine hoofdpijn), migrainedagboeken (tijdens de hoofdpijnfase van de migraineaanval) en postdromale dagboeken (binnen de 24 uur na de hoofdpijn). 3. Voor dit onderzoek werden alleen prodromale dagboeken gebruikt die direct vooraf gingen aan een migraineaanval (figuur 1).

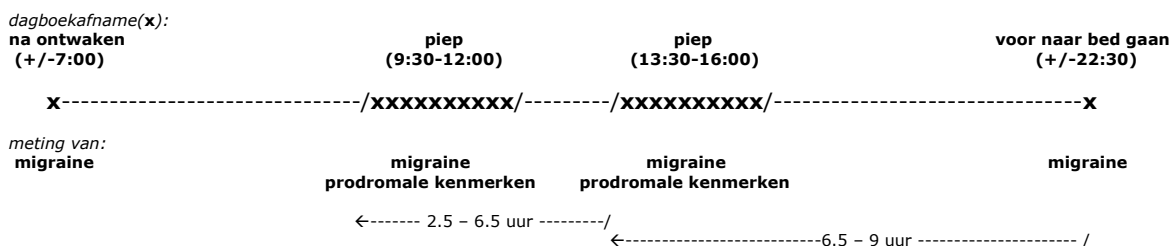


Figuur 1: Indeling van de digitale dagboeken in vier categorieën met markering van dagboeken die voor de data-analyse van dit onderzoek werden gebruikt.

4. Het tweede piepdagboek en het avonddagboek werden gebruikt om te inspecteren of sprake was van migraine, omdat alleen die dagboeken werden voorafgegaan door een dagboek met prodromale kenmerken⁶. Vervolgens werden de prodromale dagboeken (N=50) en controle dagboeken (N=563) geselecteerd. De datapreparatie was nu voltooid waarna werd overgegaan tot data-aggregatie.

⁵ De aura fase werd niet meegenomen in de indeling omdat deze te kortdurend is om betrouwbaar onder te brengen in de huidige onderzoeksopzet.

⁶ Selectie van dagboeken met prodromale kenmerken (gemiddelde tijdsduur tot de migraineaanval 4 – 8 uur).



Data-aggregatie onderzoeksvraag 1.

1. Welke prodromale kenmerken (waarschuwingstekenen en uitlokkers) komen het meest voor in de gemiddeld 4 tot 8 uur voorafgaand aan de migraineaanval?

Hiervoor werd binnen de persoon voor elk prodromaal kenmerk het gemiddelde berekend in de prodromale dagboeken waardoor er N=32 gemiddelde scores overbleven. Daarna werden deze scores opgeteld voor de groep en gedeeld door het aantal personen (N=32). Uiteindelijk werden de scores omgezet naar percentages.

Data-preparering en aggregatie onderzoeksvraag 2 en 3.

2. Welke negatieve kenmerken zijn meer aanwezig in de prodromale fase in vergelijking tot de hoofdpijnvrije fase?

3. Welke positieve kenmerken, zoals bij voorbeeld fitheid of een goede concentratie, zijn minder aanwezig in de prodromale fase in vergelijking tot de hoofdpijnvrije fase?

4. Bij de prodromale dagboeken werden per deelnemer gematchte controle dagboeken geselecteerd. Dit zijn hoofdpijnvrije dagboeken die per prodromaal dagboek overeenstemmen op 1. meetmoment (piepdagboek 1 of 2) en op 2. dag (doordeweeks of weekend). De uitkomst van de matching was dat er 50 prodromale dagboeken met gemiddeld 1,7 (SD=0,78, range 1-4) dagboeken per persoon en 176 gematchte controle dagboeken met gemiddeld 5,5 dagboeken (SD=4,1, range 1-16) per persoon overbleven. Voor de aggregatie werd binnen de persoon het gemiddelde berekend op elk kenmerk waardoor N=32 gemiddelde scores overbleven voor zowel de prodromale als gematchte controle dagboeken. Daarna werden gemiddelden berekend voor de groep en werd dit omgezet in percentages. Om antwoord te krijgen op de tweede onderzoeksvraag werden percentages van negatieve kenmerken geselecteerd uit de prodromale dagboeken en vergeleken met die van controle dagboeken. De twee percentages werden van elkaar afgetrokken waarnaar een verschilscore ontstond. Bovenstaande werd herhaald voor onderzoeksvraag drie alleen dan voor positieve kenmerken.

Data-analyse onderzoeksvraag 2 en 3.

Voor de data-analyse werd gebruik gemaakt van het programma 'Statistical Package for the Social Sciences' (SPSS) 16.0. Voor beide onderzoeksvragen werden t-toetsen uitgevoerd voor gepaarde steekproeven met tweezijdig significantieniveau van $p \leq 0.05$ per kenmerk om te bepalen of de verschillen tussen prodromale en controle dagboeken significant zijn. Analyses werden alleen uitgevoerd voor kenmerken met een verschilscore $\geq 10\%$.

RESULTATEN

De eerste onderzoeksvraag is welke prodromale kenmerken (waarschuwingstekenen en uitlokkers) het meest voorkomen in de gemiddeld 4 tot 8 uur voorafgaand aan de migraineaanval. Bijlage 11 geeft een overzicht van alle resultaten. Hierbij werden de kenmerken geordend naar prevalentie in de prodromale dagboeken en in inhoudelijke clusters ondergebracht.

In tabel 3 staan kenmerken die minimaal in 20% van de prodromale dagboeken werden genoemd. De prevalentie waarschuwingstekenen betreffen het gezichtsvermogen (vermoeide ogen, 46%), cognitief functioneren (concentratie problemen, 35%; gedachten niet te stoppen, 21%), energieniveau (vermoeidheid, 32%; slaap, 27%; sloom, 22%) en pijn of spanningsklachten (stijve/pijnlijke schouders, 27%; pijn in voor/achterhoofd, 21%). Er zijn twee prevalentie uitlokkers gevonden op het gebied van eet- en drinkgewoonten (weinig gedronken, 23%) en weersomstandigheden (behoefte aan frisse lucht, 22%).

Tabel 3: Prevalente prodromale kenmerken uitgesplitst in waarschuwingstekenen en uitlokkers.

Categorieën	Kenmerk	Aanwezigheid in prodromale dagboeken (N=50) %
WAARSCHUWINGSTEKENEN		
Gezichtsvermogen	Vermoeide ogen	46
Cognitief	Concentratie problemen	35
Energieniveau	Vermoeidheid	32
Pijn of spanningsklachten	Stijve/pijnlijke schouders	27
Energieniveau	Slaap	27
Energieniveau	Sloom	22
Pijn of spanningsklachten	Pijn in voor/achterhoofd	21
Cognitief	Gedachten niet te stoppen	21
UITLOKKERS		
Eet- en drinkgewoonten	Weinig gedronken	23
Weer en omgeving	Behoefte aan frisse lucht	22

Lagere, maar noemenswaardige prevalenties werden gevonden voor bezorgdheid (19%), somberheid (18%), irritatie (16%), spanning (14%) en gejaagdheid (13%). Deze reacties kan men opvatten als 'stress responsen'. Daarbij valt wel op dat de resultaten niet wijzen op 'stressoren' in de prodromale fase. Tenslotte werden kenmerken genoemd die bekend staan als bijverschijnselen van de migraineaanval (overgevoeligheid voor geluid, 11%; misselijkheid, 9%; scherper ruiken, 3%).

De tweede onderzoeksvraag is welke prodromale kenmerken meer aanwezig zijn in de prodromale fase dan in de hoofdpijnvrije fase. Er werden geen uitlokkers gevonden met een verschilscore $\geq 10\%$, voor de waarschuwingstekenen geldt dat wel. Tabel 4 geeft de negatieve kenmerken waarvan er 11

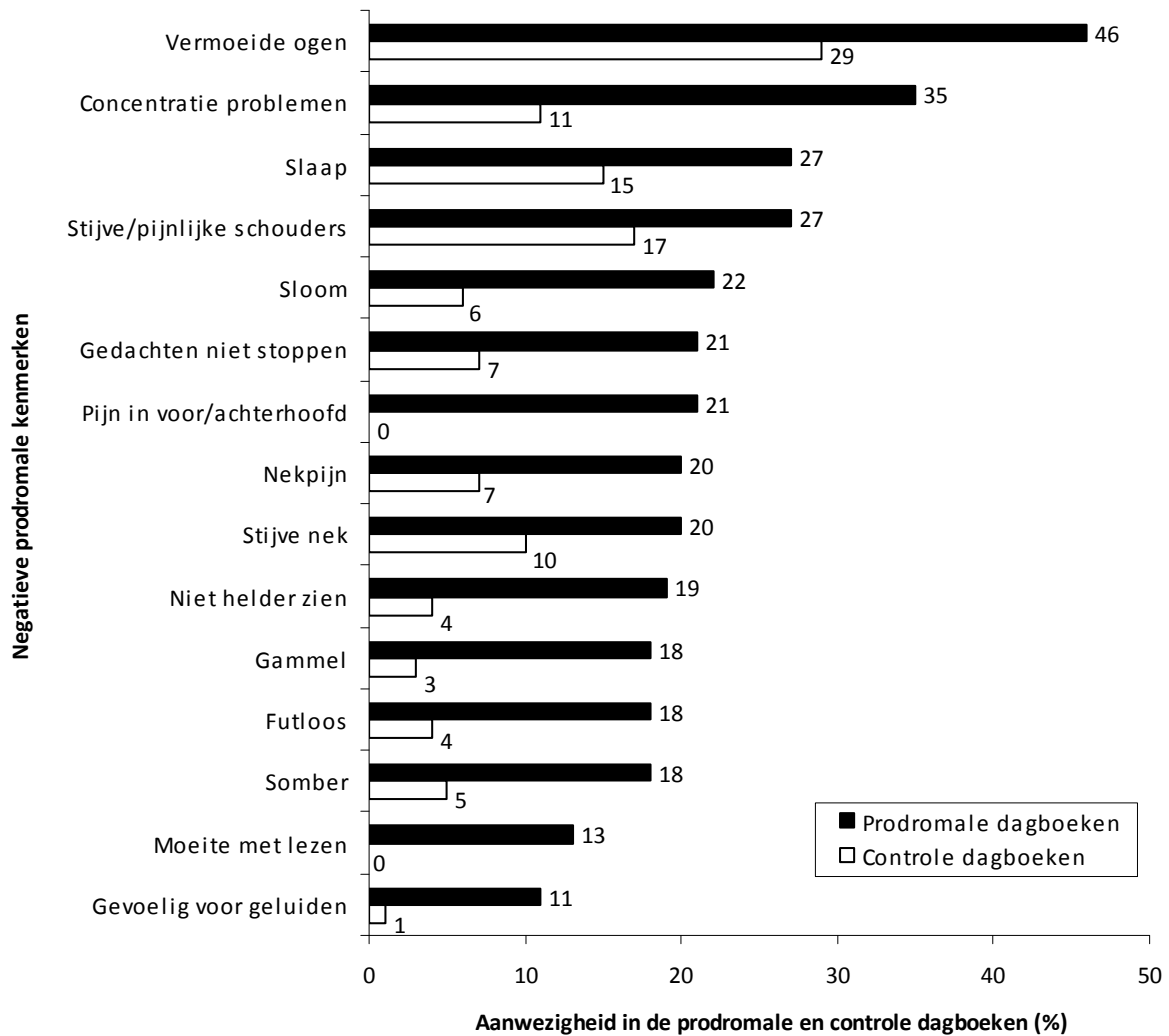
significant vaker optreden in de prodromale fase dan in de hoofdpijnvrije fase. Figuur 2 geeft de verschillen grafisch weer. De bovenste vier kenmerken en stijve pijnlijke schouders en gedachten niet te stoppen waren prevalent in de prodromale fase (tabel 3); de overige kenmerken waren dat niet, maar ook deze treden duidelijk minder op in de hoofdpijnvrije fase.

Tabel 4: Negatieve prodromale kenmerken die meer voorkomen in de prodromale fase dan in de hoofdpijnvrije fase.

Categorieën	Negatief kenmerk	Prodromale dagboeken (N=50) %	Controle dagboeken (N=176) %	Verschil-score %	t-toets
WAARSCHUWINGSTEKENEN					
Cognitief	Concentratie problemen	35	11	24	2,945**
Pijn of spanningsklachten	Pijn in voor / achterhoofd	21	0	21	3,152**
Gezichtsvermogen	Vermoeide ogen	46	29	17	2,422*
Energieniveau	Sloom	22	6	16	2,260*
Gezichtsvermogen	Niet helder zien	19	4	15	2,291*
Energieniveau	Gammel	18	3	15	2,660*
Cognitief	Gedachten niet te stoppen	21	7	14	2,053*
Energieniveau	Futloos	18	4	14	1,945
Pijn of spanningsklachten	Nekpijn	20	7	13	2,177*
Stemming	Somber	18	5	13	2,132*
Gezichtsvermogen	Moeite met lezen	13	0	13	2,273*
Energieniveau	Slaap	27	15	12	1,677
Pijn of spanningsklachten	Stijve/pijnlijke schouders	27	17	10	1.457
Pijn of spanningsklachten	Stijve nek	20	10	10	1.858
Bijverschijnselen	Gevoelig voor geluid	11	1	10	2.122*

** $p < .01$, * $p < .05$

Gezien de significante verschillen met de hoofdpijnvrije fase wijzen de resultaten er op dat de prodromale fase gekenmerkt is door beperking in het cognitief functioneren (concentratie problemen, +24%, $p < .01$; gedachten niet te stoppen, +14%, $p < .05$), pijn of spanningsklachten (pijn in voor/achterhoofd, +21%, $p < .01$; nekpijn +13%, $p < .05$), aantasting van het gezichtsvermogen (vermoeide ogen, +17%, $p < .05$; niet helder zien +15%, $p < .05$; moeite met lezen, +13%, $p < .05$), een verlaagd energieniveau (sloom, +16%, $p < .05$; gammel, +15%, $p < .05$) en een toename in sombere stemming (+13%, $p < .05$). De kenmerken die bekend staan als bijverschijnselen van de migraineaanval kwamen in beperkte mate voor in de prodromale fase, maar ook deze treden duidelijk minder op in de hoofdpijnvrije fase (overgevoeligheid voor geluid, -10%, $p < 0.5$; misselijkheid, -7%; scherper ruiken -2%).



Figuur 2: Negatieve kenmerken die meer voorkomen in de prodromale fase (zwart) dan in de hoofdpijnvrije fase (wit).

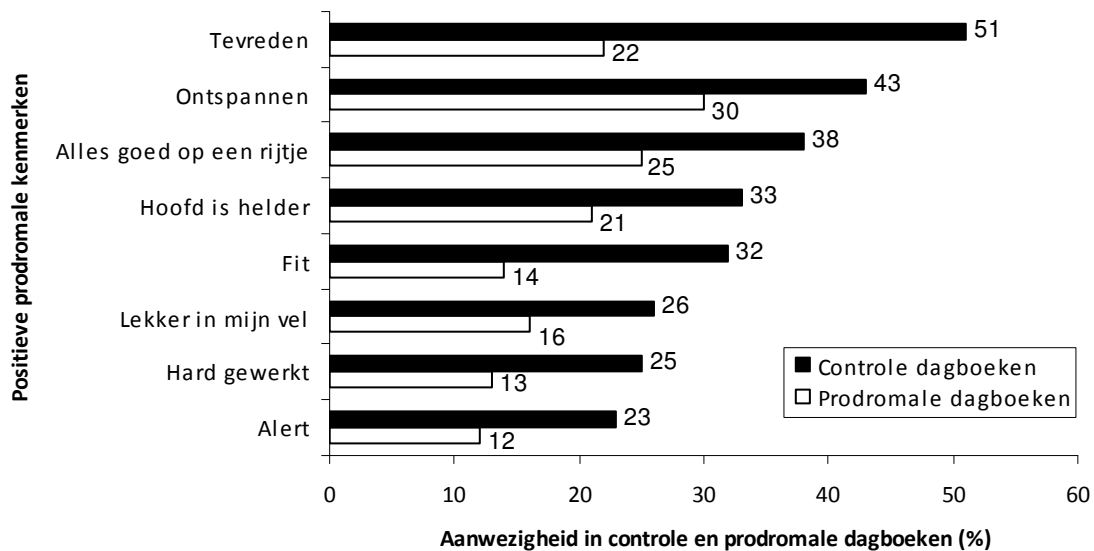
De derde onderzoeksvraag is welke positieve kenmerken, zoals fitheid of een goede concentratie, minder aanwezig zijn in de prodromale dan in de hoofdpijnvrije fase. In tabel 5 en in figuur 3 staan positieve kenmerken die $\geq 10\%$ vaker in de controle dan in de prodromale dagboeken werden aangetroffen gerangschikt naar grote van verschilscore. Significante verschillen zijn de verschillen voor tevredenheid (-29%, $p < .01$), fitheid (-18%, $p < .01$) en alertheid (-11%, $p < .05$).

Deze resultaten sluiten aan bij de eerdere bevindingen. De beperking in het cognitieve functioneren correspondeert met 'alles minder goed op een rijtje' en 'hoofd is minder helder', een verlaagd energieniveau strookt met afgenomen fitheid ($p < .01$). De tevredenheid daalt overtuigend en relatief sterk (-29%, $p < .01$). Interessant is de afname in alertheid ($p < .05$) en de indicatie dat er mogelijk voor de aanval minder hard wordt gewerkt. Anderzijds verbaast dit niet, indien men bedenkt dat het cognitief vermogen en energieniveau zijn aangetast.

Tabel 5: Positieve prodromale kenmerken die meer voorkomen in de hoofdpijnvrije fase dan in de prodromale fase.

Categorieën	Positief kenmerk	Controle dagboeken (N=176) %	Prodromale dagboeken (N=50) %	Verschil-score %	t-toets
WAARSCHUWINGSTEKENEN					
Balans	Tevreden	51	22	29	-3,430**
Energieniveau	Fit	32	14	18	-3,017**
Balans	Ontspannen	43	30	13	-1,714
Cognitief	Alles goed op een rijtje	38	25	13	-1,807
Cognitief	Hoofd is helder	33	21	12	-1,971
Vitaliteit	Alert	23	12	11	-2,153*
Balans	Lekker in mijn vel	26	16	10	-1,500
UITLOKKERS					
Inspanning	Hard gewerkt	25	13	12	-1,963

** <.01, * <.05



Figuur 3: Positieve prodromale kenmerken die meer voorkomen in de hoofdpijnvrije fase (controle dagboeken= zwart) dan in de prodromale fase (prodromale dagboeken= wit).

DISCUSSIE

In deze studie werd gebruik gemaakt van prospectieve dataverzameling met elektronische dagboeken voor onderzoek naar de prevalentie van kenmerken (waarschuwingstekenen en uitlokkers) tijdens de prodromale en hoofdpijnvrije fase bij migraine.

De resultaten toonden aan dat in de vier tot acht uur voorafgaand aan de aanval het cognitief functioneren en energieniveau is aangetast en er pijn- en spanningsklachten zijn. 1. De migrainepatiënt heeft significant meer concentratieproblemen (24%) en kan eigen gedachten minder stoppen (-14%) dan in vergelijkbare hoofdpijnvrije uren; men heeft zaken niet goed op een rij (-13%) en het hoofd is minder helder (-12%) (niet significant). 2. Men is significant minder fit (-18%) en voelt zich slomer (16%), meer gammel (15%) en slaperiger (12%) dan in vergelijkbare 'normale' perioden. 3. Men heeft significant meer pijn in het voor- en achterhoofd (21%) en in de nek (13%); men heeft ook meer last van een stijve nek (10%, niet significant) en van stijfheid of pijn in de schouders (10%, niet significant). Concentratieproblemen, vermoeidheid en stijve en/of pijnlijke nek of schouders kwamen als waarschuwingstekenen overtuigend naar voren uit eerder onderzoek (Takeshima et al., 2004; Schoonman et al., 2006; Chabriat et al., 1999; Giffin et al., 2003). Opvallend is dat de vermoeidheid in de huidige studie niet alleen hoog was in de vier tot acht uur vóór de aanval (32%) maar doorlopend verhoogd bleek, dus óók in vergelijkbare 'normale' uren van dezelfde patiënten (33%). Vermoeidheid scoorde het hoogst (Chabriat et al., 1999; Giffin et al., 2003; Schoonman et al., 2006) of op één na hoogst (Takeshima et al., 2004) in vier van de zes behandelde onderzoeken. Mogelijk is vermoeidheid een belangrijke algemene factor die het functioneren van de migrainepatiënt verstoort.

Deze studie toonde ook aan dat het gezichtsvermogen is aangetast en de balans is ontwricht in de vier tot acht uur vóór de aanval versus vergelijkbare hoofdpijnvrije perioden. 4. Vermoeide ogen (17%), niet helder zien (15%) en moeite met lezen (13%) traden significant vaker op. Ook was men dan 5. significant minder tevreden (-29%), minder ontspannen (-13%, niet significant) en zat men minder 'lekker in eigen vel' (-10%, niet significant). Deze resultaten kwamen in genoemd eerder onderzoek niet markant naar voren (zie tabel 1). Migrainepatiënten in deze studie hadden bovendien 6. significant meer last van somberheid (13%) en waren significant minder alert (-11%) in de uren voor de aanval. Depressie werd ook gedetecteerd in een van de zes onderzoeken (Schoonman et al., 2006) evenals alertheid (Robbins et al., 1994). Interessant is de bevinding van een vroege dagboekstudie dat alertheid cyclisch verloopt met toppen rond negen en twee dagen voor de migraineaanval en een dip vijf dagen en net vóór de aanval (Dalkvist, Ekboom & Waldenlind, 1984).

Het eerdere onderzoek wees tevens op symptomen in de prodromale fase die bekend staan als bijverschijnselen van de migraineaanval: dit gold voor misselijkheid en/of braken (Silberstein,

1994; Takeshima et al., 2004; Schoonman et al., 2006) en voor overgevoeligheid voor licht (Giffin et al., 2003) en/of geluid (Schoonman et al., 2006; Silberstein, 1994; Robbins, 1994). Volgens de huidige studie waren misselijkheid (9%), gevoeligheid voor geluid (11%) en geuren (3%) in relatief geringe mate aanwezig in de vier tot acht uur voor de aanval. Desalniettemin bleek gevoeligheid voor geluid (10%) significant vaker voor te komen in de uren voorafgaand aan de aanval en gevoeligheid voor geuren bleek drie keer meer voor te komen dan op 'normale' hoofdpijnvrije momenten.

Uitlokkers met betrekking tot de omgeving (behoefte aan frisse lucht) en onregelmatig eten/drinken (weinig gedronken) waren in de huidige studie prevalent in de uren vóór de aanval, maar dit bleek niet kenmerkend voor de prodromale fase. Andere uitlokkers (5x inspanning; 5x externe belasting; 4x weer & omgeving; 2x eten & drinken) discrimineerden niet. Interessant is dat de huidige resultaten wezen op *minder* (draag)last en activiteiten - minder hard werken/inspanning/druk bezig zijn - in de uren voor de aanval (bijlage 11). Ook waren de indicatoren laag voor externe belasting en mogelijke stressoren: het kwam weinig voor dat dingen anders liepen dan verwacht of er iets veeleinds gebeurde, maar dit trad twee tot drie maal vaker op in de uren voor de aanval dan in de controleperioden (niet significant). Hetzelfde gold voor de mogelijke stress reacties irritatie, gespannenheid en boosheid. In tegenstelling tot het eerdere onderzoek (Silberstein, 1994; Robbins, 1994; Chabriat et al., 1999) kwam 'stress' in de huidige studie *niet* naar voren als een overheersende uitlokker: potentiële stressoren én stress reacties traden meer op vóór de aanval, maar de prevalentie bleef beperkt en verschillen waren niet significant. Geïrriteerdheid vóór de aanval werd ook vastgesteld door Giffin et al. (2003) en Schoonman et al., (2006) en verdient aandacht, maar vooralsnog is onduidelijk of deze reactie een reflectie is van 'stress', van verlaagde draagkracht vóór de aanval of van beide.

Kwaliteiten

Het huidige onderzoek is het eerste met 'real-time'⁷ meting op *alle* aspecten (prodromale kenmerken en migraineaanval) met controle op vertekening door respons tendensen (randomisering) en exacte meetpunt bepaling. De geloofwaardigheid van de resultaten is hoog door de betrouwbaarheid en ecologische validiteit van de metingen. Zoals een film dit doet door reeksen losse beelden, bieden series van ODA 'real time' meting een fijnmazig en rijk databestand waaruit naar vraagstelling selecties worden gemaakt. Ten behoeve van optimale ecologische validiteit van de resultaten werd een uiterst strenge dataselectie gehanteerd, die neer kwam op 4,5% van de dagboekdata afkomstig

⁷ De data bieden ook de mogelijkheid van in-context analyse van variabelen ('real world'), hetgeen in dit onderzoek niet is gedaan.

van 65,3% van de deelnemende patiënten⁸. De 'kosten' hiervan lagen in de rigoureuze beperking van de dataset voor analyse, de 'baten' lagen in de betrouwbaarheid en validiteit van de data, waarbij de data-afhankelijkheid binnen personen in de analyse gerespecteerd werd door berekening en aggregatie van resultaten per deelnemer, alvorens te aggregeren op groepsniveau. Het huidige onderzoek is door de strenge meetcontrole en dataselectie dus een thans unieke dataset, die adequaat is geanalyseerd en daarmee voor het eerst zicht biedt op prodromale kenmerken binnen de 4-8 uur voor de aanval⁹.

Vergelijkend met voorgaand vragenlijstonderzoek (Takeshima et al., 2004; Schoonman et al., 2006; Silberstein, 1994; Robbins, 1994), waarbij 'retrospection bias' een rol speelt (Bolger et al., 2003; Stone & Shiffman, 2002), zijn de uitkomsten van het huidige onderzoek niet beperkt door deze vertekening en daarmee accurater en betrouwbaarder (Piasecki et al., 2007). De betrouwbaarheid is ook hoger dan in het papieren dagboekonderzoek van Chabriat et al. (1999) omdat elektronische dagboeken werden gebruikt (Bolger et al., 2003; Burton et al., 2007), en ten aanzien van het dagboekonderzoek van Giffin et al. (2003) was de nauwkeurigheid hoger door de tijdsperiode tussen de gemeten kenmerken en de migraine aanval te verkleinen naar 4-8 uur. Tenslotte bood dit onderzoek zicht op de relevantie van de prodromale kenmerken door de vergelijking met het optreden in gematchte hoofdpijnvrije uren. Zo bood dit onderzoek voor het eerst zicht op het onderscheid tussen kenmerken die specifiek voorafgaan aan een aanval enerzijds, en anderzijds algemene aspecten van migraine die ook meespelen tussen de aanvallen en de migrainepatiënt mogelijk onderscheiden van mensen zonder migraine.

Beperkingen

De studie heeft twee beperkingen. 1. De uitkomsten kunnen beïnvloed zijn doordat deelnemers feedback kregen op de ingevulde piepdagboeken. Feedback had betrekking op lichamelijk, cognitief en affectief functioneren, waardoor deelnemers dit mogelijk bewuster inspecteerden en er meer op reflecteerden. Dit kan tot overrapportage van kenmerken hebben geleid. Van belang is dan dat de huidige prevalentie percentages van 20-35% (zie tabel 2) en van 13-24% indien afgezet tegen hoofdpijnvrije episoden (zie tabel 3) - staan tegenover aanzienlijk hogere prevalenties van 35-80% in eerder onderzoek (zie tabel 1). Ons inziens doet dit verschil geen afbreuk aan de bevindingen en wordt het afdoende verklaard door het verschil in methodologie en de strikte focus op een aanzienlijk kleinere 'tijd window' in de huidige studie. De lagere prevalenties in dit onderzoek

⁸ Van de +/- 5000 dagboeken (ochtend: 1230, piep: 2561; avond: 1283) werden er 226 (4.5%) geselecteerd op basis van de tijdsrelatie tussen migraineaanval en direct voorafgaande kenmerken (50 prodromale dagboeken) en de matching van controlemetingen (176 controledagboeken). Deze dataset was afkomstig van 32 (65.3%) van de 49 patiënten.

⁹ Die periode is mogelijk korter, omdat de migraine hoofdpijn meestal eerder dan op het moment waarop deze met het dagboek werd vastgesteld reeds was begonnen.

suggesteren evenwel dat een mogelijke overrapportage tengevolge van de feedback beperkt is gebleven. 2. De menstruatie is een belangrijke uitlokker van migraine (Couturier et al., 2007), die in eerder vragenlijstonderzoek werd aangetroffen (Takeshima et al., 2004; Silberstein, 1994), maar in deze studie buiten beschouwing bleef. In de huidige studie werd de menstruatie eenmaal per dag (avonddagboek) gemeten. Omdat dit viel buiten de meting met de gerandomiseerde piepdagboeken van alle overige kenmerken werd de menstruatie niet in de huidige data-analyse opgenomen. Hierdoor ontbreekt een belangrijke variabele en zijn de resultaten niet compleet.

Conclusies

Uit de resultaten van de huidige studie kan geconcludeerd worden dat migrainepatiënten kenmerken ervaren die specifiek voorafgaan aan een aanval. Kenmerken komen tot uiting in een vermindering van het cognitief functioneren, een daling van het energieniveau, men meer spanningsklachten heeft, een ontwrichte balans ervaart en dat het gezichtsveld is aangetast in de uren voorafgaand aan de aanval versus hoofdpijnvrije momenten. Concentratieproblemen en vermoeidheid en/of slaapttekort kwamen als waarschuwingstekenen overtuigend naar voren uit eerder vragenlijst en dagboekonderzoek (Takeshima et al., 2004; Schoonman et al., 2006; Chabriat et al., 1999; Giffin et al., 2003). Dit leidt ertoe dat convergerende evidentie bestaat van vermindering van het cognitief functioneren en daling van het energieniveau in de uren voorafgaand aan de migraineaanval. Deze evidentie heeft consequenties voor migrainepatiënten maar ook voor de maatschappij. Uit verschillende studies blijkt, dat het ziekteverzuim op het werk en de lagere productiviteit die aan migraine gerelateerd kan worden, de maatschappij per jaar vele tientallen miljoenen euro's kost (Ferrari, 1998; Stang, Cady, Batenhorst & Hoffman, 2001). De uitkomsten van huidig onderzoek kan de lagere productiviteit gedeeltelijk verklaren. Het blijkt namelijk dat ver voor de hoofdpijn men minder fit is, lastiger geconcentreerd kan werken en er een indicatie bestaat dat men minder hard werkt. Dit heeft implicaties voor werknemer en werkgever. Een benadering van dit probleem kan zijn dat werknemer en werkgever afspraken maken over hantering van soepelere werktijden, waardoor migrainepatiënten bij signalering van een mogelijke aanval gas terug kunnen nemen en zodoende beide partijen van dienst kunnen zijn.

Klinische implicatie van elk van de bovengenoemde waarschuwingstekenen zijn dat deze vrij representatief lijken voor de prodromale fase en dat dit voor relatief veel patiënten kenmerkend is. Daarom is het belangrijk migrainepatiënten te attenderen op deze tekenen bij zelfmanagement van migraine (Mérelle et al., 2008a/b). Anderzijds zijn er algemene kenmerken gevonden als vermoeidheid en de uitlokkers omgeving (weersomstandigheden) en onregelmatig eten en drinken die ook prevalent aanwezig zijn tussen de aanvallen en de migrainepatiënt mogelijk onderscheiden van mensen zonder migraine. Bovenstaande uitlokkers lijken factoren voor gezondheidseducatie

omdat ze over het algemeen veel aanwezig zijn bij migrainepatiënten, vermoeidheid een algemene risicofactor waar migrainepatiënten in ieder geval aandacht aan zouden moeten besteden. Het risico hierop kan preventief verkleind worden door migrainepatiënten attent te maken op het toepassen van dagelijkse ontspanningsoefeningen (Knuistingh et al., 2004; Couturier et al., 2007; Mérelle et al., 2008a/b).

In eerder vragenlijst- en dagboekonderzoek (Silberstein, 1994; Robbins, 1994; Chabriat et al., 1999) werd 'stress' als prevalentie uitlokker gevonden, de huidige studie kan dit niet bevestigen. Het verschil met eerder onderzoek valt mogelijk te verklaren doordat de verzamelterm 'stress' onder te verdelen is in stressoren en responsen (Sorbi, 1988) waarnaar in huidig onderzoek is gevraagd. De algemene term 'stress' zorgt voor een lage constructvaliditeit, doordat ontzettend moeizaam is aan te duiden wat met deze verzamelterm gemeten wordt. In de huidige resultaten komen stressoren (externe belasting) en stress reacties (bezorgdheid, irritatie, spanning, gejaagdheid, boosheid) weinig voor maar zijn wel verhoogd voor de aanval. Aannemelijk is dat hier zowel een verlaagde draagkracht door prodromale ontregeling een rol speelt als ook belastende omgevingsfactoren.

Kenmerken die bekend staan als bijverschijnselen van de migraineaanval waren in geringe mate aanwezig voorafgaand aan de aanval. Desalniettemin bleek overgevoeligheid voor geluid significant vaker voor te komen en misselijkheid en scherper ruiken 3-4,5 keer vaker op te treden in de uren voorafgaand aan de aanval versus hoofdpijnvrije momenten. Overgevoelig voor geluid en misselijkheid kwamen in eerder onderzoek al naar voren als prevalentie bijverschijnselen (Takeshima et al., 2004; Schoonman et al., 2006; Silberstein, 1994; Robbins, 1994). Van belang is om te onderzoeken of dit voorspellers zijn voor een aankomende aanval, dit is nog onduidelijk en vergt verder onderzoek.

Andere implicaties voor onderzoek zijn dat naar alle waarschijnlijkheid grote individuele verschillen tussen migrainepatiënten aanwezig zijn. Daarbij kunnen mogelijk subgroepen van patiënten, die gekenmerkt worden door verschil in prodromale patronen, geïndiceerd worden. Deze twee aspecten verdienen nader prospectief onderzoek, de huidige dataset is nog te summier om deze patronen en verschillen te representeren. Vandaar is ook van groot belang de huidige dataset in omvang aan te vullen met aankomende metingen bij nieuwe migrainepatiënten, waarbij dan ook meer geavanceerde methoden van data-analyse gebruikt kunnen worden die corrigeren voor gelaagde data-afhankelijkheden (multilevel analyse voor 'data nesting' binnen personen, binnen dagen, binnen meetpunt per dag).

Toekomstig onderzoek

Vanwege huidig onderzoek bestaat er nog meer evidentie voor het relatieve belang van enkele prevalerende prodromale kenmerken, echter welke kenmerken nog meer een rol spelen is nog niet

consistent. Uitbreiding van de dataset kan ertoe leiden dat analyses van prodromale kenmerken bij subpopulaties in de dataset mogelijk worden en kunnen onderlinge samenhang van kenmerken en clusters gevormd en geanalyseerd worden. Van daaruit kunnen verfijndere en betrouwbaardere uitspraken worden gedaan over subgroepen in plaats van de gehele populatie. Evenzeer is het wetenswaardig om prevalenties die zijn gevonden te vergelijken met de 'normale' populatie (zonder migraine). Hieruit kan worden opgemaakt welke prevalentie kenmerken kenmerkend zijn voor migraine patiënten en derhalve van betekenis zijn om attent op te maken tijdens zelfmanagement (Mérelle, Sorbi, van Doornen & Passchier, 2008a/b).

Voorts is het interessant om van prodromale kenmerken patronen in verloop van tijd te onderzoeken. Sorbi en Maassen (1996) hebben in hun studie door middel van papieren dagboeken een opzet getoond om prodromale kenmerken op deze manier te beschrijven. In het huidige tijdperk wordt vanwege elektronische dagboeken het realiseerbaar om via gerandomiseerde mutiple metingen een filmopname van deze kenmerken te verkrijgen. Hierdoor wordt het verloop van kenmerken in de prodromale fase zichtbaar en kunnen kantelpunten die leiden tot de uiteindelijke migraineaanval geïndiceerd worden.

Slotconclusie

De exponentiële ontwikkeling in technologische vooruitgang biedt legio aan mogelijkheden om migrainepatiënten in de toekomst beter te assisteren in de dagelijkse problematiek van migraine. Zo kan het mogelijk worden door elektronische dagboekmetingen en geavanceerde draadloze mobiele technologie individuen over een lange periode te volgen waardoor bepaald kan worden welke specifieke waarschuwingstekenen en uitlokkers voor de eigen leefsituatie bepalend zijn. Tevens kunnen protocollen voor klinische behandeling op basis van cognitieve gedragstherapie met technieken voor ontspanningstraining en cognitieve training (Sorbi, 1988; Sorbi & Swaen, 2004) gebruik maken van de kennis over prodromale kenmerken en patiënten accurater ondersteunen in het voorspellen van een migraineaanval.

Tenslotte laat huidig onderzoek als eerste zien dat naast prevalentie tevens de relevantie van kenmerken van wezenlijk belang zijn om te onderzoeken. Pas wanneer beide aspecten nader onderzocht worden kan dit leiden tot nauwkeurig en betrouwbaar aanwijzen van overige betekenisvolle waarschuwingstekenen en uitlokkers in de uren voorafgaand aan de aanval.

REFERENTIES

- Abraham, L., Field, B., Svihra, J., Hareendran, A., Martin, M.L., Bushnell, D.M., Gong, Q.J., Levinson, I., & Streeter, J.S. (2006). Electronic diaries: Exploring cross-cultural preferences and acceptability. *Drug Information Journal*, 40, 259-266.
- Berg, A. van den, Ferrari, M.D. & Scheffer, M. (2009). NWO-Spinozapremies 2009. Den Haag: Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek.
- Blau, J.N. (1980). Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *Britisch Medical Journal*, 281, 658-660.
- Bolger, N., Davis, A. & Rafaeli, E. (2003). Diary methods: Capturing life as it is lived. *Annual Review Psychology*, 54, 579-616.
- Bossema, E.R., Kleiboer, A.M. & Sorbi, M.J. (2008). *Subtle premonitory symptoms in chronic migraine can be detected with electronic diaries*. Presented at the Seventh Dutch Conference on Psychology and Health, 28-30 May 2008, Lunteren, The Netherlands.
- Burton, C., Weller, D. & Sharpe, M. (2007). Are electronic diaries useful for symptoms research? A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 553– 561.
- Couturier, E.G.M., Bomhof, M.A.M., Gooskens, R.H.J.M., Keyser, A. & Mulleners, W.M. (2007). *Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronisch recidiverende hoofdpijn zonder neurologisch afwijkingen*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Neurologie.
- Chabriat, H., Danchot, J., Michel, P., Joire, J.E. & Henry, P. (1999). Precipitating Factors of Headache. A Prospective Study in a National Control-Matched Survey in Migraineurs and Nonmigraineurs. *Headache*, 39, 335-338.
- Chikszentmihalyi, M. & Larson R. (1987). Validity and Reliability of the Experience-Sampling Method. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 175, 26-36.
- Dale, O. & Hagen, K.B. (2007). Despite technical problems personal digital assistants outperform pen and paper when collecting patient diary data. *Journal of Clinical Epidemiology*, 60, 8-17.
- Dalkvist, J., Ekboom, K. & Waldenlind, W. (1984). Headache and mood: a time-series analysis of self-ratings. *Cephalalgia*, 4, 45-52.
- Giffin, N.J., Ruggiero, L., Lipton, R.B., Silberstein, S.D., Tvedskov, J.F. & Olesen, J. (2003). Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*, 60, 935-940.
- Goadsby, P.J. (2007). Emerging therapies for migraine. *Nature Clinical Practice Neurology*, 3, 610-619.
- Goadsby, P.J., Lipton, R.B. & Ferrari, M.D. (2002). Migraine: current understanding and treatment. *The New England Journal of Medicine*, 346, 257–270.

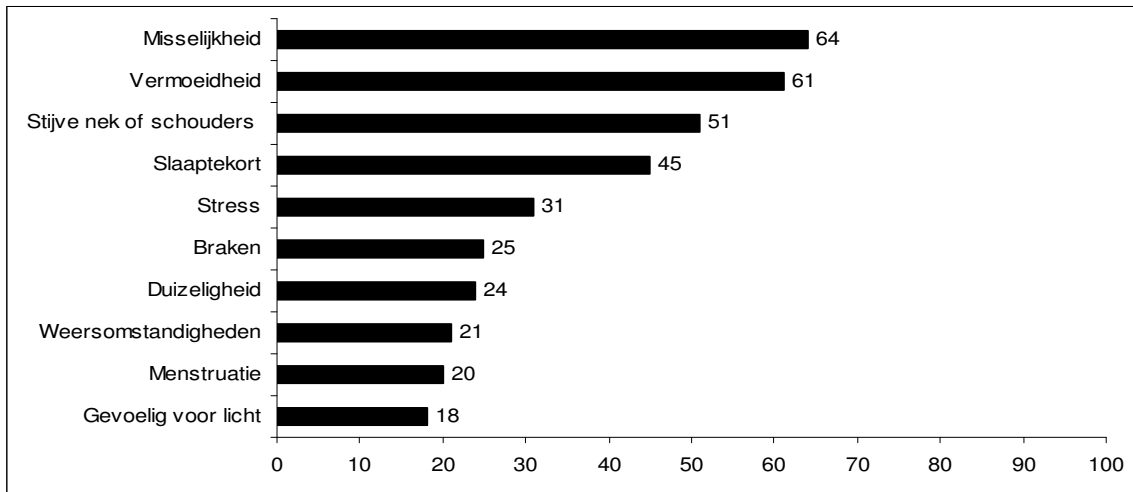
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (2004). The International classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*, 24 (suppl 1), 1–160.
- Honkoop, P.C., Sorbi, M.J., Godaert, G.L.R. & Spierings, E.L.H. (1999). High density assessment of the IHS classification criteria for migraine without aura: a prospective study. *Cephalalgia*, 19, 201-206.
- Hufford, M. R., Shiffman, S., Paty, J. & Stone, A. A. (2001). Ecological Momentary Assessment: Real-world, real-time measurement of patient experience. In: Fahrenberg J. & Myrtek, M. (eds). *Progress in Ambulatory Assessment (pp. 69-92)*. Seattle WA: Hogrefe & Huber Publishers.
- Kleiboer, A., Sorbi, M.J., Mérelle, S.Y.M., Passchier, J. & van Doornen, L.J.P. (2009). Utility and preliminary effects of online digital assistance (ODA) for behavioural attack prevention in chronic migraine. *Telemedicine and eHealth*, 15, 682-690.
- Ferrari, M.D. (1998). The economic burden of migraine to society. *Pharmacoeconomics*, 13, 667-76.
- Knuistingh Neven, A., Bartelink, M.E.L., de Jongh, T.O.H., Ongering, J.E.P., Oosterhuis, W.W., van der Weerd, P.C.M., Pijnenborg, L. & Grol, M.H. (2004). NHG-Standaard Hoofdpijn. In: *Huisarts Wet*, 46, 411-22.
- Marceau, L.D., Link, C., Jamison, R.N. & Carolan, S. (2007). Electronic diaries as a tool to improve pain management: Is there any evidence? *Pain Medicine*, 8, 101-109.
- Mérelle, S.Y.M. (2008). Migraine trainers as models: the effectiveness of lay trainers with migraine for behavioural attack prevention. Academisch Proefschrift, ISBN 978-90-8559-461-1.
- Mérelle, S.Y.M., Sorbi, M.J. van Doornen, L.J.P. & Passchier, J. (2008a). Migraine patients as trainers of their fellow patients in nonpharmacological preventive attack management. Short term effects of a randomized controlled trial. *Cephalalgia*, 28, 127-138.
- Mérelle, S.Y.M., Sorbi, M.J., van Doornen, L.J.P. & Passchier, J. (2008b). Lay trainers with migraine for a home-based behavioral training: A 6-month follow-up study. *Headache*, 48, 1311-1325.
- Piasecki, T.M., Hufford, M.R., Solhan, M. & Trull, T.J. (2007). Assessing Clients in Their Natural Environments With Electronic Diaries: Rationale, Benefits, Limitations, and Barriers. *Psychological Assessment*, 19, 25-43.
- Robbins, L. (1994). Precipitating Factors in Migraine: A Retrospective Review of 494 Patients. *Headache*, 34, 214-216.
- Schoonman, G.G., Evers, D.J., Terwindt, G.M., van Dijk, J.G. & Ferrari, M.D. (2006). The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia*, 26, 1209-1213.
- Seligman, M.E. & Csikszentmihalyi, M. (2000). Positive psychology: An introduction. *American Psychologist*, 55, 5-14.

- Silberstein, S.D. (1994). Migraine Symptoms: Results of a Survey of Self-Reported Migraineurs. *Headache, 35*, 387-396.
- Silberstein, S.D. (2000). Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American academy of Neurology. *Neurology, 55*, 754-762.
- Silberstein, S.D. & Young, W.B. (1995). Migraine aura and prodrome. *Seminars in Pediatric Neurology, 15*, 175-82.
- Sonnenschein, M., Sorbi, M.J., van Doornen, L.J.P., Schaufeli, W.B. & Maas, C.J.M. (2007). Evidence that impaired sleep recovery may complicate burnout improvement independently of depression. *Journal of Psychosomatic Research, 62*, 487-492.
- Sorbi, M.J. (1988). *Psychological intervention in migraine*. Academisch proefschrift. Delft: Eburon.
- Sorbi, M.J. (2009). Internetcursus MyMigraine – ‘Content management systeem’ & internetcursus met screening en effectmeting voor zelfmanagement van migraine. Rapport voor het Innovatiefonds Zorgverzekeraars, Zeist, project nr. 1222. Utrecht: Afdeling Klinische en Gezondheidspsychologie, Universiteit Utrecht.
- Sorbi, M.J. & Maasen, G.H. (1996). A time series analysis of daily hassles and mood changes in the 3 days before the migraine attack. *Behavioral Medicine, 22*, 103-113.
- Sorbi, M.J., Mak, S.B., Houtveen, J.H., Kleiboer, A.M. & van Doornen, L.J.P. (2007). Mobile web-based monitoring and coaching: a new eHealth method and its feasibility in chronic migraine. *Journal of Medical Internet Research, 9*, 1-10.
- Sorbi, M.J., Peters, M.L., Kruse, D.A., Maas, C.J.M., Kerssens, J.J., Verhaak, P.F.M. & Bensing, J.M. (2006a). Electronic momentary assessment in chronic pain I: psychological pain responses as predictors of pain intensity. *Clinical Journal of Pain, 22*, 55-66.
- Sorbi, M.J., Peters, M.L., Kruse, D.A., Maas, C.J.M., Kerssens, J.J., Verhaak, P.F.M. & Bensing, J.M. (2006b). Electronic momentary assessment in chronic pain II: pain and psychological pain responses as predictors of pain disability. *Clinical Journal of Pain, 22*, 67-81.
- Sorbi, M.J. & Swaen, S.J. (2004). Protocollaire behandeling van patiënten met migraine en spanningshoofdpijn: ontspanningstraining en cognitieve training. In: G.P.J. Keijsers, A. van Minnen & C.A.L. Hoogduin (red.). *Protocollaire behandelingen in de geestelijke gezondheidszorg I* (pp. 219-260). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Sorbi, M.J. & van der Vaart, R. (2009). Internetcursus MyMigraine – pilotstudie naar de uitvoerbaarheid en de geslaagde vertaalslag. Rapport voor het Innovatiefonds Zorgverzekeraars, Zeist, project nr. 1222. Utrecht: Afdeling Klinische en Gezondheidspsychologie, Universiteit Utrecht.

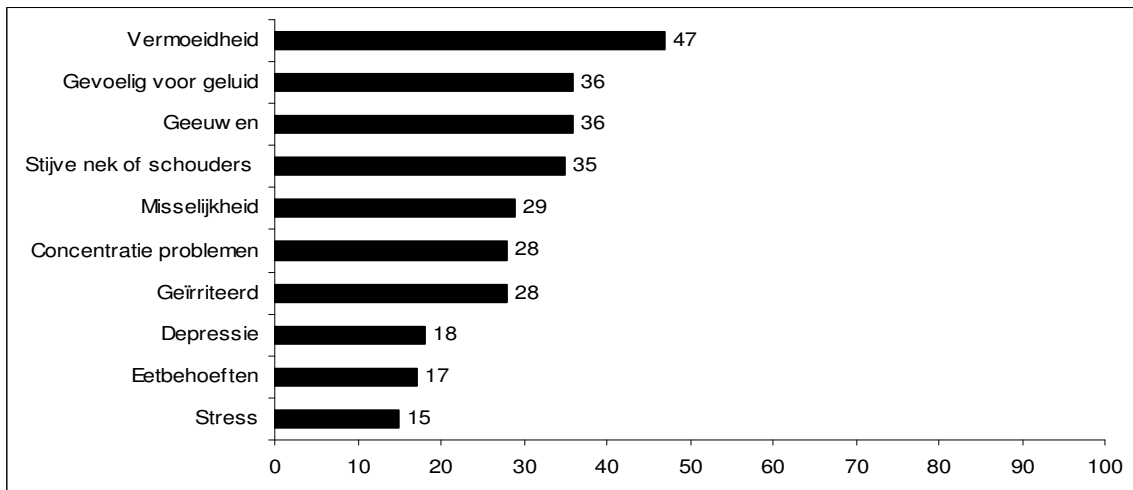
- Sorbi, M.J. & van der Vaart, R. (2010). User acceptance of an internet training aid for migraine self-management. *Journal of Telemedicine and Telecare*, *16*, 20-24.
- Sorbi, M.J. & Verspui, E.C.B. (2006a). Internethulp in de zak van de patiënt – een mobiele methode voor online registratie & coaching en haalbaarheid en bruikbaarheid in migraine zelfmanagement training. Rapport voor ZonMw, Den Haag, project nr. 11000.0009. Utrecht: Afdeling Klinische en Gezondheidspsychologie, Universiteit Utrecht.
- Sorbi, M.J., Verspui, E.C.B. (2006b). Bijlagen bij Internethulp in de zak van de patiënt. Rapport voor ZonMw, Den Haag, project nr. 11000.0009. Utrecht: Afdeling Klinische en Gezondheidspsychologie, Universiteit Utrecht.
- Sorbi, M.J., Westhuis, D. & van Silfhout, H.G. (2010). Internetcursus MyMigraine – toevoeging van mobiele monitoring & coaching. Utrecht: Afdeling Klinische en Gezondheidspsychologie, Universiteit Utrecht.
- Stang, P., Cady, R., Batenhorst, A. & Hoffman, L. (2001). Workplace Productivity: A Review of the Impact of Migraine and its Treatment. *Pharmacoeconomics*, *19*, 231-244.
- Stone, A. A. & Shiffman, S. (1994). Ecological Momentary Assessment (EMA) in Behavioral Medicine. *Annals of Behavioral Medicine*, *16*, 199-202.
- Stone, A. A. & Shiffman, S. (2002). Capturing momentary, self-report data: a proposal for reporting guidelines. *Annals of Behavioral Medicine*, *24*(3), 236-243.
- Stone, A. A., Shiffman, S., Schwartz, J.E., Broderick, J.E. & Hufford, M.R. (2003). Patient compliance with paper and electronic diaries. *Controlled Clinical Trials*, *24*, 182-199.
- Stone, A. A., Turkkan, J., Jobe, J., Bachrach, C., Kurzman, H. & Cain, V. (2000). *The science of Self-Report*. Mahwah NJ: Erlbaum.
- Takeshima, T., Ishizaki, K., Fukuhara, Y., Ijiri, T., Kusumi, M., Wakutani, Y., Mori, M., Kawashima, M., Kowa, H., Adachi, Y., Urakami, K. & Nakashima, K. (2004). Population-Based Door-to-Door Survey of Migraine in Japan: The Daisen Study. *Headache*, *42*, 275-280.

BIJLAGEN

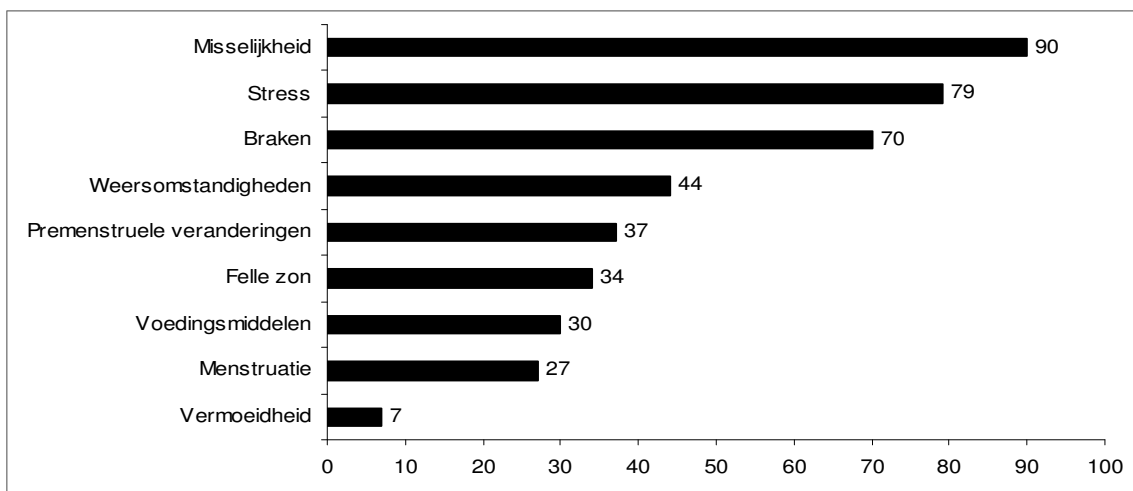
Bijlage 1: Prevalente prodromale kenmerken van de vragenlijst- en dagboekstudies.¹⁰



Figuur: Prevalente prodromale kenmerken in het onderzoek van Takeshima et al. (2004).

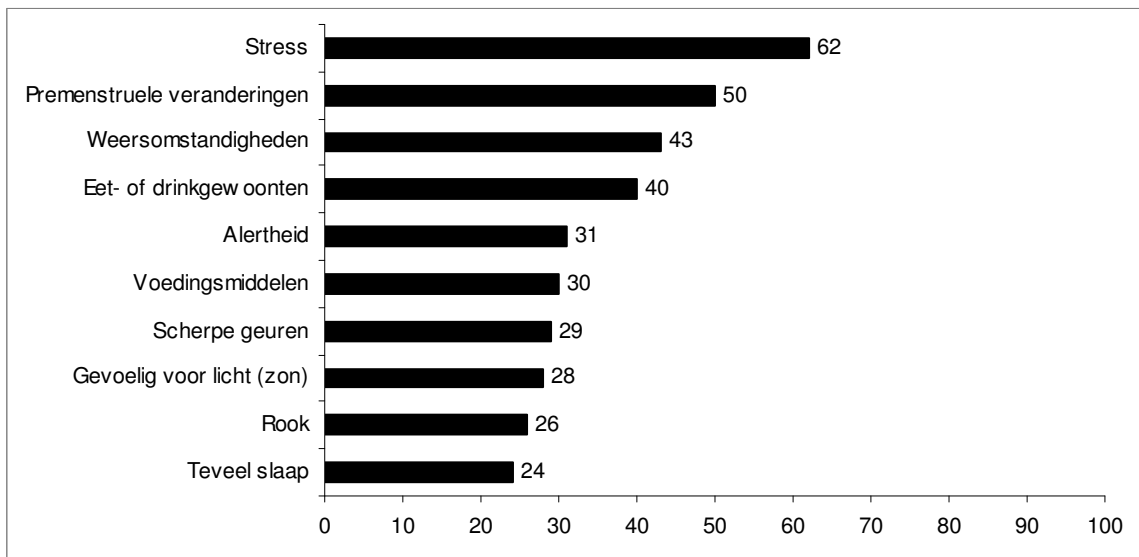


Figuur: Prevalente prodromale kenmerken in het onderzoek van Schoonman et al. (2006).

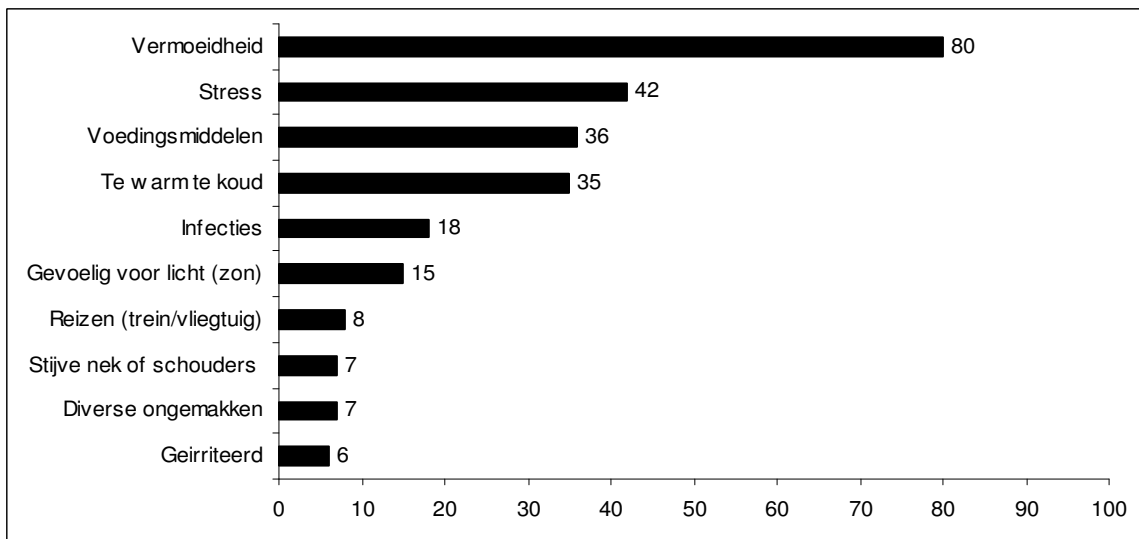


Figuur: Prevalente prodromale kenmerken in het onderzoek van Silberstein (1994).

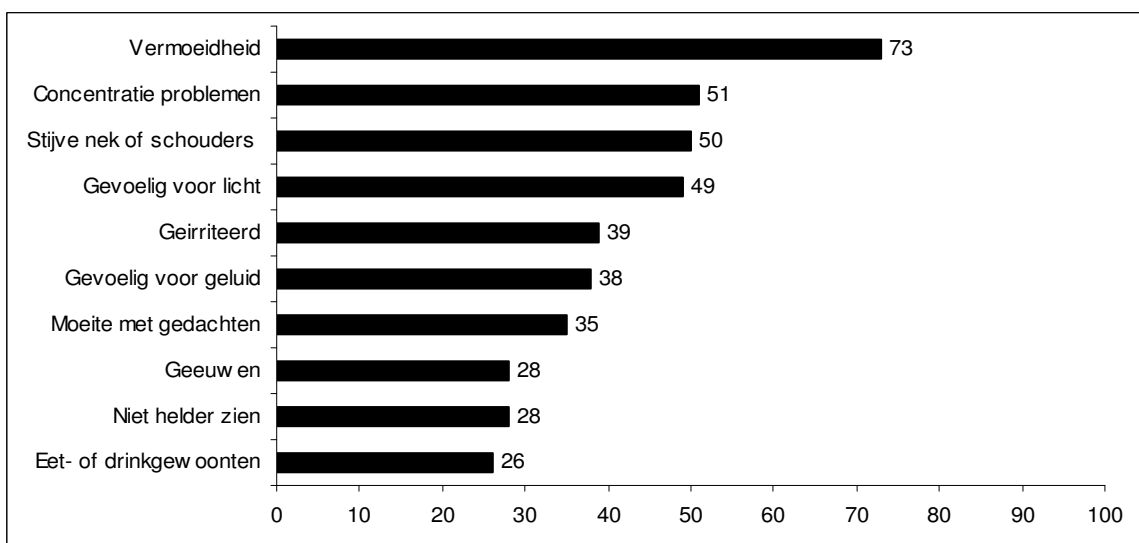
¹⁰ Termen van kenmerken uit de vragenlijst- en dagboekstudies zijn tekstueel aangepast waardoor de terminologie consistent is en vergelijking beter mogelijk wordt.



Figuur: Prevalente prodromale kenmerken in het onderzoek van Robins (1994).



Figuur: Prevalente prodromale kenmerken in het onderzoek van Chabriet et al. (1999).



Figuur: Prevalente prodromale kenmerken in het onderzoek van Giffin et al. (2003).

Bijlage 2: Volledige deelnemerstabel

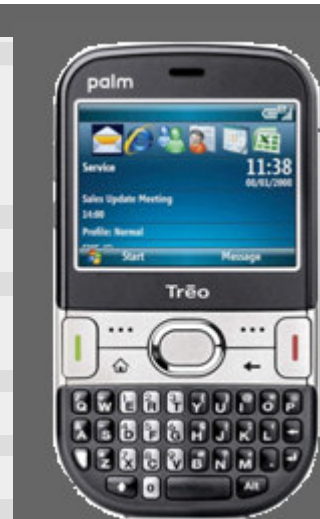
Tabel: Kenmerken van de deelnemers (N=32) en dagboekdata (N>=5000) per dataset.

	ODA Utiliteitsonderzoek		ODA uitvoerbaarheids- onderzoek
Kenmerken van deelnemers en dagboekdata	Onderzoek 2006 (n=20)	Follow-up 2007 (n=7)	Onderzoek 2009 (n=5)
Gemiddelde leeftijd in jaren	44 (26-63)	45 (30-57)	51 (40-68)
Gender (%)			
vrouwen	81	86	80
mannen	19	14	20
Opleiding (%)			
laag	0	0	0
gemiddeld	23	29	20
hoog	77	71	80
Aanvalsfrequentie per maand (%)			
1-3	72	71	60
4-6	28	29	40
Migraine diagnose (%)			
met aura	50	14	20
zonder aura	50	86	80
Totale dataset: aantal dagboeken			
piepdagboeken	1848	503	210
ochtenddagboeken	836	291	103
avonddagboeken	880	298	105
Prodromale dagboeken (N=50): aantal per persoon			
1 dagboek	11	2	5
2 dagboeken	7	4	-
3 dagboeken	1	1	-
4 dagboeken	1	-	-
Gematchte controle dagboeken (N=176): aantal per persoon			
1-4 dagboeken	10	4	3
5-8 dagboeken	7	1	-
9-12 dagboeken	2	-	2
13-16 dagboeken	1	2	-

Bijlage 3: Gedetailleerde specificaties van de Palm Treo 500 smartphone

Tijdens het onderzoek is gebruik gemaakt van de Palm Treo 500. Er is voor dit type smartphone gekozen omdat het een groot scherm heeft (240 x 320) wat belangrijk was voor het goed kunnen lezen en beantwoorden van de vragenlijst. Daarnaast beschikt deze smartphone over een internet browser waardoor de vragenlijsten eenvoudig kunnen worden geladen, ingevuld en weer worden teruggestuurd door de deelnemer. Voor gedetailleerde specificaties zie de tabel hieronder.

Technische specificaties Palm Treo 500 Smartphone	
Beeldscherm	
Resolutie	240 x 320 pixels
Beeldscherm	TFT
Kleur	ja
Beeldscherm, aantal kleuren	0.065000 M
Geheugen	
Intern geheugen	256 MB
Processor	
Processor-kloksnelheid	312 MHz
Processorfamilie	Intel PXA 270
Telefoonfuncties	
Telefoonfunctie	ja
GPS-prestaties	
GPS functie	ja
Besturingssysteem/ software	
Gebundelde software	ActiveSync®, Alarm Clock, Bluetooth®, Bubble Breaker, Calculator, Camera, File Explorer, Google Maps, Internet Connect Sharing, Internet Explorer® Mobile, Messaging, Microsoft® Voice Notes, Microsoft Office (including Word, Excel®, PowerPoint®, and O
Inclusief besturingssysteem	Windows Mobile® 6 Standard
Data-uitwisseling	
GPRS	ja
Bluetooth	ja
Bluetooth versie	2.0+EDR
Berichten	
MMS	ja
E-mail	ja
Camera	
Ingebouwde camera	ja
Zoombereik	2 x
Totale cameraresolutie	2 MP
Toetsenbord	
Toetsenbordindeling	QWERTY
Verbindingsmogelijkheden	
Aansluiting	mini USB
Energie	
Geleverde stroom door de batterij	1200 mAh
Batterijtechnologie	Lithium-Ion
Gesprekstijd	4.5 h
Stand-bytijd	240 h
Minimale systeemeisen	
Compatibele besturingssystemen	Windows® XP, Vista™
Gewicht en omvang	
Gewicht	120 g
Breedte	61.5 mm
Diepte	16.5 mm
Hoogte	110 mm



Bijlage 4: Ochtenddagboek (na ontwaken, +/- 7:00 uur)

Het ochtenddagboek bestaat uit maximaal achttien vragen (afhankelijk van de antwoorden) en bestaat uit één open vraag en zeventien gesloten vragen waarvan elf 'Multiple choice' vragen en zes 'Multiple response' vragen. De eerste negen vragen hebben betrekking op het vaststellen van migraine volgens de IHS criteria (2004). De resterende vragen hebben betrekking op de nachtrust van de deelnemer van de afgelopen nacht (Sorbi & Verspui, 2006a/b).

1. Ik heb nu hoofdpijn
 - a. ja (*door naar vraag 2*)
 - b. nee (*door naar 10*)
2. Hoe erg is de hoofdpijn? {balkje met 3 categorieën eronder. Polen: heel licht – heel erg}
 - a. heel licht (*door naar 5*)
 - b. matig (*door naar 3*)
 - c. erg (*door naar 3*)
3. Wilt u doorgaan met het dagboek ondanks de pijn?
{Uw gegevens zijn belangrijk. Daarom vragen wij u om door te gaan, als dat voor u mogelijk is}
 - a. ja (*door naar 5*)
 - b. nee (*door naar 4*)
4. Beste {codenaam deelnemer}, wij wensen u van harte beterschap!
5. Waar zit de pijn vooral?
 - a. in de slaap en/of rondom mijn ogen (*door naar 6*)
 - b. in mijn voorhoofd of als een band om mijn hoofd (*door naar 7*)
 - c. boven in mijn nek (*door naar 7*)
 - d. op een andere plek (*door naar 7*)
6. De pijn zit (*door naar 7*)
 - a. links
 - b. rechts
 - c. aan beide kanten
7. De pijn is ... (*door naar 8*)
 - kloppend of pulserend
 - drukkend of klemmend
 - stekend
 - anders
8. Op dit moment ... (*door naar 9*)
 - heb ik spierpijn in nek en/of schouder(s)
 - verergert activiteit (b.v. traplopen) de hoofdpijn
 - kan ik licht en geluid slecht verdragen
 - ben ik misselijk
 - heb ik net overgegeven
 - geen van bovenstaande antwoorden
9. Voor de hoofdpijn begon ... (*door naar 10*)
 - zag ik lichtflitsen of lichtpuntjes (5-60 min.)
 - viel iets weg van mijn gezichtsveld (idem)
 - prikkelde een kant van mijn gezicht/lichaam
 - was een kant van mijn gezicht /lichaam gevoelloos
 - had ik spraakproblemen
 - geen van bovenstaande antwoorden
10. Hoeveel uur heeft u geslapen? (*door naar 11*)
 - a. minder dan 4 uur
 - b. 4 tot 6 uur
 - c. meer dan 6 uur
11. Ik had vannacht last van migraine
 - a. ja (*door naar 12*)
 - b. nee (*door naar 14*)

12. Hoe erg was de hoofdpijn? {balkje met 3 categorieën eronder. Polen: heel licht – heel erg}
- heel licht (*door naar 13*)
 - matig (*door naar 13*)
 - heel erg (*door naar 13*)
13. Weet u waardoor de hoofdpijn werd uitgelokt?
{tik in 'neen' of licht het toe }
(open antwoord, 3 regels) (*door naar 14*)
14. Ik heb goed geslapen {balkje met 3 categorieën eronder. Polen: helemaal niet – heel erg}
- helemaal niet (*door naar 15*)
 - behoorlijk (*door naar 17*)
 - heel erg (*door naar 17*)
15. Dat ik niet goed sliep kwam door ... (*door naar 16*)
- dromen
 - spanningen of zorgen
 - andere mensen
 - migraine
 - andere gezondheidsproblemen
 - iets anders
16. Ik sliep niet goed vanwege ... (*door naar 17*)
- moeite met inslapen
 - vaak wakker worden
 - vroeg wakker zijn en niet meer inslapen
 - onrustige slaap
 - vaak gestoord worden
 - iets anders
17. Ik heb vannacht hoofdpijnmedicatie gebruikt (door naar 18)
- ja
 - nee
18. Op dit moment ...(*door naar 19*)
- voel ik me goed uitgerust
 - voel ik me fit
 - voel ik me gammel
 - ben ik moe
 - heb ik zin in de dag
 - geen van bovenstaande antwoorden
19. Vandaag wordt het ... (*door naar 20*)
- een rustige dag
 - een drukke dag
 - een fijne dag
 - een werkdag
 - een vrije dag
 - geen van bovenstaande antwoorden
20. Beste {codenaam deelnemer},
bedankt voor het invullen van de ochtendvragen een fijne dag
en tot de volgende piep

Bijlage 5: Avonddagboek (voor naar bed gaan, +/- 22:30 uur)

Het avonddagboek bestaat uit maximaal zeventien vragen (afhankelijk van de antwoorden) en bestaat alleen uit gesloten vragen waarvan dertien 'multiple choice' vragen en vier 'multiple response' vragen. De eerste negen vragen hebben betrekking op het vaststellen van de migraine volgens de IHS criteria (2004). De resterende vragen hebben betrekking op het functioneren van de deelnemer tijdens de afgelopen dag (Sorbi & Verspui, 2006a/b).

1. Ik heb nu hoofdpijn
 - a. ja (*door naar vraag 2*)
 - b. nee (*door naar 10*)
2. Hoe erg is de hoofdpijn? {balkje met 3 categorieën eronder. Polen: heel licht – zeer erg}
 - a. heel licht (*door naar 5*)
 - b. matig (*door naar 3*)
 - c. heel erg (*door naar 3*)
3. Wilt u doorgaan met het dagboek ondanks de pijn?
{Uw gegevens zijn belangrijk. Daarom vragen wij u om door te gaan, als dat voor u mogelijk is.}
 - a. ja (*door naar 5*)
 - b. nee (*door naar 4*)
4. Beste {codenaam deelnemer}, wij wensen u van harte beterschap!
5. Waar zit de pijn vooral?
 - a. in de slaap en/of rondom mijn ogen (*door naar 6*)
 - b. in mijn voorhoofd of als een band om mijn hoofd (*door naar 7*)
 - c. boven in mijn nek (*door naar 7*)
 - d. op een andere plek (*door naar 7*)
6. De pijn zit (*door naar 7*)
 - a. links
 - b. rechts
 - c. aan beide kanten
7. De pijn is ... (*door naar 8*)
 - kloppend of pulserend
 - drukkend of klemmend
 - stekend
 - anders
8. Op dit moment ... (*door naar 9*)
 - heb ik spierpijn in nek en/of schouder(s)
 - verergert activiteit (b.v. traplopen) de hoofdpijn
 - kan ik licht en geluid slecht verdragen
 - ben ik misselijk
 - heb ik net overgegeven
 - geen van bovenstaande antwoorden
9. Voor de hoofdpijn begon ... (*door naar 10*)
 - zag ik lichtflitsen of lichtpuntjes (5-60 min.)
 - viel iets weg van mijn gezichtsveld (idem)
 - prikkelde een kant van mijn gezicht/lichaam
 - was een kant van mijn gezicht /lichaam gevoelloos
 - had ik spraakproblemen
 - geen van bovenstaande antwoorden
10. Ik had vandaag een leuke dag (*door naar 11*) {balkje met 3 categorieën eronder. Polen: helemaal niet – heel erg}
 - a. helemaal niet
 - b. behoorlijk
 - c. heel erg

11. Ik ben tevreden over hoe ik vandaag functioneerde in mijn werk of huishouden (door naar 12) {balkje met 3 categorieën eronder. Polen: helemaal niet – heel erg}
- helemaal niet
 - behoorlijk
 - heel erg
12. Ik ben tevreden over hoe ik vandaag omging met anderen (door naar 13) {balkje met 3 categorieën eronder. Polen: helemaal niet – heel erg}
- helemaal niet
 - behoorlijk
 - heel erg
13. Ik heb vandaag ... (door naar 14)
- het gewone aantal uren gewerkt
 - langer gewerkt dan normaal
 - vanwege migraine korter gewerkt dan normaal
 - om andere redenen korter gewerkt dan normaal
 - niet gewerkt vanwege migraine
 - vrij gehad
14. Ik deed vandaag de ontspanningsoefeningen (door naar 15)
- nee
 - één keer
 - twee keer
 - meer dan twee keer
15. Ik ben tevreden over hoe ik vandaag met mijn migraine omging (door naar 16) {balkje met 3 categorieën eronder. Polen: helemaal niet – heel erg}
- helemaal niet
 - behoorlijk
 - heel erg
16. Vandaag ... (*door naar 17*)
- deed ik aan de lijn
 - had ik voldoende lichaamsbeweging
 - heb ik gesport
 - ben ik niet of nauwelijks buiten geweest
 - heb ik gezond gegeten
 - geen van bovenstaande antwoorden
17. Ik heb sinds de laatste piep hoofdpijn medicatie gebruikt (door naar 18)
- ja
 - nee
18. Ik ben ongesteld {alleen vrouwen}
- ja (*door naar 19*)
 - nee (*door naar 19*)
19. Beste {codenaam deelnemer},
bedankt voor het invullen van de avondvragen,
slaap lekker en tot morgen

Bijlage 6: Piepdagboek (twee keer per dag op willekeurig moment tussen 9:30-12:00 en 13:30-16:00)

Het piepdagboek bestaat uit maximaal 42 vragen (afhankelijk van de antwoorden) en bestaat uit vijf open vragen en 37 gesloten vragen waarvan veertien 'multiple choice' vragen en 23 'multiple response' vragen. Het piepdagboek bestaat uit drie modules; 1: Migraine en medicatie, 2: Prodromale kenmerken van migraine, 3: Zelfmanagement (Sorbi & Verspui, 2006a/b). Het eerste moduul bestaat uit elf vragen om de migraine vast te stellen volgens de IHS criteria (2004) en de ingenomen medicatie vast te stellen (Sorbi & Verspui, 2006a/b). Het tweede moduul bestaat uit 23 vragen naar vroege uitlokkers en symptomen van migraine, verdeeld in drie rubrieken voor het functioneren van de patiënt (lichamelijk, voelen en denken, gedrag en belasting) en drie rubrieken met het accent op meer externe uitlokkers en omgevingsfactoren (externe belasting, weer en omgeving, eten en drinken) (Sorbi & Verspui, 2006a/b). Het laatste moduul bestaat uit acht vragen en gaat over zelfmanagement.

moduul I

1.1 migraine

1. Ik heb nu hoofdpijn
 - a. ja (*door naar vraag 3*)
 - b. nee (*door naar 2*)
2. Op dit moment ... (*door naar 11*)

aura

 - zie ik lichtflitsen of lichtpuntjes
 - valt iets weg van mijn gezichtsveld
 - prikkelt een kant van mijn gezicht/lichaam
 - is een kant van gezicht /lichaam gevoelloos
 - heb ik spraakproblemen
 - geen van bovenstaande antwoorden
3. Hoe erg is de hoofdpijn? {balkje met 3 categorieën eronder. Polen: heel licht – heel erg}
 - a. heel licht (*door naar 6*)
 - b. matig (*door naar 4*)
 - c. heel erg (*door naar 4*)
4. Wilt u doorgaan met het dagboek ondanks de pijn?
{Uw gegevens zijn belangrijk. Daarom vragen wij u om door te gaan, als dat voor u mogelijk is}

stop dagboek

 - a. ja (*door naar 6*)
 - b. nee (*door naar 5*)
5. Beste {codenaam deelnemer},
wij wensen u van harte beterschap!
7. Waar zit de pijn vooral?

plaats van de pijn

 - a. in mijn slaap en/of rondom mijn ogen (*door naar 7*)
 - b. in mijn voorhoofd of als een band om mijn hoofd (*door naar 8*)
 - c. boven in mijn nek (*door naar 8*)
 - d. op een andere plek (*door naar 8*)
7. De pijn zit
 - a. Links (*door 8*)
 - b. Rechts (*door naar 8*)
 - c. aan beide kanten (*naar 8*)
8. De pijn is ... (*door naar 9*)

aard van de pijn

 - kloppend of pulserend
 - drukkend of klemmend
 - stekend
 - anders

9. Op dit moment ... (*door naar 10*)
- heb ik spierpijn in nek en/of schouder(s)
 - verergert activiteit (b.v. traplopen) de hoofdpijn
 - kan ik licht en geluid slecht verdragen
 - ben ik misselijk
 - heb ik net overgegeven
 - geen van bovenstaande antwoorden
10. Voor de hoofdpijn begon ... (*door naar 11*)
- zag ik lichtflitsen of lichtpuntjes (5-60 min.)
 - viel iets weg van mijn gezichtsveld (idem)
 - prikkelde een kant van mijn gezicht/lichaam
 - was een kant van gezicht /lichaam gevoelloos
 - had ik spraakproblemen
 - geen van bovenstaande antwoorden

bijverschijnselen

aura

1.2 medicatie

categorie 1: aanvalcouperende middelen (triptanen; ergotamine) }
 categorie 2: analgetica (enkelvoudig; gecombineerd; NSAIDS) } *hoofdpijn medicatie die niet dagelijks als onderhouds-*
 categorie 3: overige (anti-emetica; spierrelaxantia etc) } *medicatie¹¹ wordt gebruikt. Soort en voorgeschreven*
dosering worden per patiënt vooraf in geprogrammeerd.

11. Ik heb sinds de vorige piep hoofdpijnmedicatie gebruikt
{afgezien van uw dagelijkse vaste medicatie}
- a. ja (*door naar 12*)
 - b. nee (*door naar 13*)
- 12a. Klik een middel aan dat u gebruikte {*door naar 12b*}
- a. hoeveel gebruikte u? (box voor het aantal))
 - b. (vanaf) hoe laat was dat? (om +/- ... uur, ... minuten)
- 12b. Heeft nu nog andere hoofdpijnmedicatie gebruikt
- a. ja (*door naar herhaling van vraag 12a*)
 - b. nee (*door naar 13*)
- 12c. Heeft u nieuwe hoofdpijnmedicatie gebruikt?
{tik in 'neen' of noem naam en hoeveelheid} (*door naar 13*)

moduul 2

2.1 “vertel”

13. Wat deed u op het moment van de piep?
(open antwoord, 3 regels) (*door naar 14*)
14. Op dit moment ervaar ik migrainesignalen
- a. ja (*door naar vraag 15*)
 - b. nee (*door naar 16*)
15. Welke signalen zijn dat?
{licht deze toe (denk aan uw lichaam, gevoelens, gedachten en gedrag)}
- (open antwoord, 3 regels) (*door naar 16*)
16. Wat speelde er sinds de vorige piep?
{benoem omstandigheden of wat u deed}
- (open antwoord, 3 regels) (*door naar 17*)

waarschuwingstekenen:
open vraag

2.2. signalen & uitlokkers

¹¹ De prophylactische of preventieve hoofdpijnmedicatie staat dagelijks vast qua dosering en inname

lichamelijk

17. Op dit moment ... (door naar 18)
- heb ik koude handen en/of voeten
 - ben ik duizelig
 - is mijn huid gevoelig
 - geeuw ik veel
 - trek ik wit weg
 - geen van bovenstaande antwoorden
18. Op dit moment ... (door naar 19)
- heb ik vermoeide ogen
 - kan ik minder scherp kijken
 - heb ik moeite met lezen
 - komt geluid harder over
 - ruik ik dingen scherper
 - geen van bovenstaande antwoorden
19. Op dit moment heb ik ... (door naar 20)
- een stijve nek
 - pijn in mijn nek
 - stijve en/of pijnlijke schouders
 - pijn in voor- en/of achterhoofd
 - last van mijn maag en/of darmen
 - geen van bovenstaande antwoorden
20. Op dit moment ... (door naar 21)*
- ben ik misselijk
 - heb ik erge honger en/of dorst
 - snoep of snaai ik veel
 - moet ik vaak plassen
 - geen van bovenstaande antwoorden
21. Op dit moment ben ik ... (door naar 22)
- sloom
 - moe
 - futloos
 - gammel
 - uitgeput
 - geen van bovenstaande antwoorden
22. Op dit moment ben ik ... (door naar 23)**
- opgefokt
 - slaperig
 - energiek
 - fit
 - geen van bovenstaande antwoorden

waarschuwingstekenen:
lichamelijk

voelen & denken

23. Op dit moment voel ik me ... (door naar 24)
- tevreden
 - blij
 - sterk
 - ontspannen
 - lekker in m'n vel
 - geen van bovenstaande antwoorden

waarschuwingstekenen:
affectief-cognitief

24. Op dit moment voel ik me ... (door naar 25)
- somber
 - verdrietig
 - eenzaam
 - geïrriteerd
 - boos
 - geen van bovenstaande antwoorden
25. Op dit moment voel ik me ... (door naar 26)
- enthousiast
 - bevlogen
 - bekwaam
 - goed geconcentreerd
 - alert
 - geen van bovenstaande antwoorden
26. Op dit moment ben ik ... (door naar 27)*
- gespannen
 - ongeduldig
 - gejaagd
 - bezorgd over iets
 - geen van bovenstaande antwoorden
27. Op dit moment ... (door naar 28)
- kan ik me slecht concentreren
 - kan ik mijn gedachten niet stoppen
 - kan ik moeilijk besluiten nemen
 - heb ik alles goed op een rijtje
 - is mijn hoofd helder
 - geen van bovenstaande antwoorden

gedrag

28. Op het moment van de piep ... (door naar 29)
- was ik druk bezig
 - liep ik op mijn tenen
 - was ik op mijn gemak bezig
 - deed ik iets met plezier
 - werkte ik efficiënt
 - geen van bovenstaande antwoorden
29. Sinds de vorige piep (door naar 30)
- heb ik intensief bewogen (b.v. sport)
 - heb ik hard moeten nadenken
 - heb ik hard gewerkt
 - heb ik me zeer ingespannen
 - lag ik vanwege de hoofdpijn
 - geen van bovenstaande antwoorden
30. Sinds de vorige piep ... (door naar 31)
- nam ik tussendoor pauze
 - heb ik de rust opgezocht
 - deed ik iets leuks voor mezelf
 - lag/zat ik om bij te komen
 - ontspande ik na inspanning
 - geen van bovenstaande antwoorden

waarschuwingstekenen:
gedrag [ook: belasting]

belasting

weinig belasting of
maatregelen om belasting
tegen te gaan

2.3. uitlokkers

externe belasting

31. Sinds de vorige piep ... (door naar 32)
- gebeurde er iets vervelends
 - heb ik een conflict gehad
 - liep iets anders dan ik wilde
 - had ik een probleem waar ik niet uit kwam
 - werd er veel van mij verlangd
 - geen van bovenstaande antwoorden

uitlokkers: externe
belasting

weer & omgeving

32. Op dit moment heb ik ... (door naar 33)*
- last van de weersomstandigheden
 - het te warm of te koud
 - het benauwd
 - veel behoefte aan frisse lucht
 - geen van bovenstaande antwoorden

uitlokkers: weer &
omgeving

eten & drinken

33. Sinds de vorige piep heb ik ... (door naar 34)
- weinig gedronken
 - te weinig gegeten of de maaltijd overgeslagen
 - veel later gegeten dan normaal
 - gerookt
 - water gedronken
 - geen van bovenstaande antwoorden
34. Sinds de vorige piep at/dronk ik iets dat migraine kan uitlokken
- a. ja (door naar 35)
 - b. nee (door naar 36)
35. Wat at/dronk u?
(open antwoord, 3 regels) (door naar 36)

uitlokkers: eten &
drinken

moduul 3

3.1 zelfontspanning

36. Op dit moment ... (door naar 37)
- trek ik mijn schouders op
 - span ik mijn kaken
 - frons ik mijn voorhoofd
 - is mijn houding verkrampt
 - is mijn lichaam erg gespannen
 - geen van bovenstaande antwoorden
37. Sinds de vorige piep heb ik zelfontspanning toegepast.
- a. ja (door naar 38)
 - b. nee (door naar 41)
38. Sinds de vorige piep ... (door naar 39)
- deed ik de autogene training
 - deed ik oefeningen voor nek & schouders
 - gebruikte ik de buikademhaling
 - gebruikte ik het ontspanningssteekwoord
 - paste ik ontspannende gedachten toe
 - geen van bovenstaande antwoorden

lichamelijke
indicatoren om
zelfontspanning
toe te passen

vormen van
zelfontspanning

39. Hoe ontspannen werd u hierdoor {balkje 3 categorieën. Polen: helemaal niet – heel erg}
- helemaal niet (*door naar 40*)
 - behoorlijk (*door naar 40*)
 - heel erg (*door naar 40*)
40. De aanleiding voor de zelfontspanning was ... (door naar 41)
- mijn dagelijkse oefening
 - een migraine signaal of uitlokker
 - een spanningsvolle situatie
 - gelegenheid tot differentiële ontspanning
 - ik had behoefte aan extra ontspanning
 - geen van bovenstaande antwoorden

effect van zelfontspanning

3.2 overige maatregelen

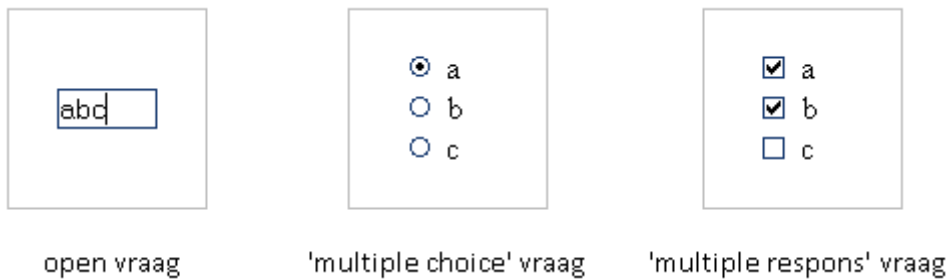
41. Sinds de vorige piep nam ik maatregelen bij signalen en uitlokkers
- ja (*door naar 42*)
 - nee (*door naar 44*)
42. Welke maatregelen waren dat? (door naar 43){licht deze toe }
(open antwoord, 3 regels)
43. Ik ben tevreden met het effect van mijn maatregelen
{balkje 3 categorieën. Polen: helemaal niet – heel erg}
- helemaal niet (*door naar 44*)
 - behoorlijk (*door naar 44*)
 - heel erg (*door naar 44*)
44. Beste {codenaam deelnemer},
bedankt voor het invullen van het dagboek en tot de volgende keer

overige maatregelen

effect van overige maatregelen

Bijlage 7: Type vragen in de hoofdpijndagboeken

In figuur 1 is een overzicht te zien van welke type vragen gebruik is gemaakt in de hoofdpijndagboeken. In figuur 2 zijn twee voorbeelden te zien van de type vragen zoals de deelnemers deze te zien kregen op het scherm van de smartphone.



Figuur 1: Type vragen die in de hoofdpijndagboeken zijn gebruikt.



Figuur 2: Twee voorbeelden van vragen zoals de deelnemers ze op het scherm zagen.

ODA handleiding voor deelnemers



Onderzoekers:

Marieke van Silfhout

Dirk Westhuis

Begeleider:

Prof. dr. Marjolijn Sorbi

Algemeen

In de komende weken werkt u met een mobiele telefoon (de Palm Treo 500) waarmee wij u willen helpen om uw migraine bijtijds te herkennen om dan meteen rekening te kunnen houden met een mogelijke aanval. In deze handleiding staat hoe u met de mobiele telefoon kunt werken waarbij de volgende onderdelen zijn opgenomen:

- Dagelijks schema
- Handleiding invullen vragenlijsten
- Handleiding ontvangen feedback
- Handleiding inbox leegmaken
- Punten van belang
- Notitieformulier voor problemen

U bent in het bezit van een mobiele telefoon, deze wordt gebruikt om de ochtend-, piep- en avonddagboeken in te vullen en te versturen. Tevens krijgt u feedback op de piepdagboeken. De mobiele telefoon is zo ingesteld dat invullen van dagboeken en het ontvangen van feedback zo min mogelijk handelingen kost. Voor het gebruik van de Palm zijn slechts enkele knoppen van belang die u kunt terugvinden onder het kopje "Invullen vragenlijsten".

Dagelijks schema:

In onderstaand schema staat de dagelijkse planning die gedurende de mobiele ondersteuning van kracht is.

Dagdeel	Dagboekmetingen	Gebruiksvriendelijke opties
Ochtend	Ochtenddagboek (5 min) Elke morgen vanaf vijf uur is het ochtenddagboek beschikbaar.	<ul style="list-style-type: none">• Vul zodra u wakker bent het ochtenddagboek in.• U kunt ervoor kiezen om het geluid in de nacht uit te zetten. Maak hiervoor gebruik van de twee bovenste knoppen die aan linkerkant van het toestel zitten. Vergeet niet nadat u het ochtenddagboek heeft ingevuld <u>het geluid weer aan te zetten!!</u>
Overdag	Piepdagboek (10 min) U draagt de hele dag de mobiele telefoon dicht bij u. Op twee willekeurige momenten op de dag ontvangt u het piepdagboek. Na het invullen ontvangt u van ons feedback over de ingevulde vragenlijst.	<ul style="list-style-type: none">• Mocht u het alarm van het dagboek net gemist hebben herhaalt het alarm zich twee maal; na vijf en na tien minuten.• Zoek tijdens het invullen van het piepdagboek een rustige plek op om het dagboek in te vullen.
Avond	Avonddagboek (5 min) Elke avond vanaf zes uur is het avonddagboek beschikbaar.	<ul style="list-style-type: none">• Vul voordat u gaat slapen het avonddagboek in.• Het is verstandig dat u elke avond voor het slapen gaan de mobiele telefoon aan de lader zet, zodat de accu de volgende dag niet leeg is.

Handleiding invullen vragenlijsten

In onderstaande handleiding wordt u stap voor stap begeleid bij het invullen van de vragenlijsten.

1. Als er een dagboek ingevuld moet worden gaat er een alarm af. Om het dagboek te openen klikt u op de envelop (Inbox). U doet dit door met de navigatietoetsen de envelop te selecteren en te bevestigen met de enter toets.



2. Vervolgens klikt u op Text Message.
3. U zit nu in het scherm waar de vragenlijsten binnenkomen. U opent een vragenlijst door het bericht te selecteren met de navigatietoetsen en daarna op de enter toets te klikken. U kunt zien aan het envelopje (gesloten of open) of de vragenlijst al beantwoord is. Open nu de nieuw binnengekomen vragenlijst.
4. Het volgende bericht wordt nu zichtbaar:

Beste "uw naam", vul nu een vragenlijst in:

<http://www.mymigraine.nl/html/vragenlijst/viewoda.....>

Selecteer de http link met de navigatie toetsen. Als de link geselecteerd is staat er een lijn omheen. Als dit het geval is drukt u op de enter toets.

5. De mobiele telefoon gaat nu een draadloze internetverbinding maken en binnen enkele seconden zal de vragenlijst verschijnen. U kunt nu starten met het beantwoorden van de vragen.
6. U beantwoordt de vragen door één of meerdere antwoordmogelijkheden te selecteren en vervolgens te klikken op "Volgende" onder in het scherm. Klik het antwoord aan dat het meest op u van toepassing is. Om u antwoordt te selecteren en te bevestigen maakt u steeds gebruik van de navigatietoets en de enter toets. Er zijn 3 soorten vragen die hieronder worden toegelicht.
 - a. De eerste soort vraag dient beantwoord te worden door **slechts één van de antwoordmogelijkheden** aan te klikken. Dit soort vragen is te herkennen aan een "rondje" voor de antwoordmogelijkheden, bijvoorbeeld:

1. De pijn zit

- links
- rechts
- aan beide kanten

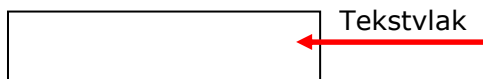
- b. De tweede soort vraag kan beantwoord worden door **één of meerdere antwoordopties** aan te klikken. Dit soort vragen is te herkennen aan een “vierkantje” voor de antwoordmogelijkheden, bijvoorbeeld:

2. Ik voel me op dit moment ...

- moe
- hyperactief
- sloom
- energiek

- c. De derde soort vraag is een open vraag. Deze kunt u beantwoorden door het tekstvlak te selecteren en aan te klikken met de entertoets. Er opent zich nu een tekstscherm waarin u het antwoord via het toetsenbord kunt invullen. Bijvoorbeeld:

3. Weet u waadoor de hoofdpijn werd uitgelokt?



Het toetsenbord kunt u op de volgende manier gebruiken. U vindt de letters van het toetsenbord onderaan de mobiele telefoon. Door middel van het aanklikken van de toetsen verschijnen er letters in het beeld. U kunt cijfers gebruiken door de witte toets linksonder op het toetsenbord te combineren met een cijfertoets (wit). Zodra u klaar bent klikt u op done (zie afbeelding).



7. Het beantwoorden van de vragen wijst nu verder zichzelf. Zodra u aan het einde van de vragenlijst bent gekomen kan deze worden afgesloten door op de rode knop te klikken (zie afbeelding). Nu verschijnt weer het beginscherm. U dient het gehele dagboek in te vullen, halverwege afbreken of uitstellen raden wij niet aan.

Handleiding ontvangen feedback

Elke dag, behalve in het weekend en op feestdagen*, krijgt u twee maal per dag feedback op het piepdagboek. Zodra de feedback op de mobiele telefoon aanwezig is gaat er een alarm af. Om de ontvangen feedback te lezen dient onderstaande handleiding.

1. Als u feedback ontvangen heeft gaat er een alarm af. Om de feedback te openen klikt u op de envelop (Inbox). U doet dit door met de navigatietoetsen de envelop te selecteren en te bevestigen met de enter toets.



2. Vervolgens klikt u op Text Message.
3. U zit nu in het scherm waar de feedback binnenkomt. U opent de feedback door het bericht te selecteren en daarna op de enter toets te klikken.
4. Het volgende bericht wordt nu zichtbaar:
Bekijk je feedback op <http://www.mymigraine.nl/html/feedback/viewoda.....>
Selecteer de http link met de navigatie toetsen. Als de link geselecteerd is staat er een lijn omheen. Als dit het geval is drukt u op de enter toets.
5. Het toestel gaat nu een draadloze internetverbinding maken en na enkele seconde ziet u de feedback op de zojuist ingevulde vragenlijst.
6. Zodra u de feedback heeft gelezen kunt u het afsluiten door op rode knop te klikken (zie afbeelding). Nu verschijnt het beginscherm.

** Er wordt geen feedback verzonden op zater- en zondagen en op Hemelvaartsdag (21 mei).*

Handleiding inbox leegmaken

Doordat u drie weken de mobiele telefoon in het bezit heeft krijgt u veel berichten in de inbox. Om het overzichtelijk te houden raden wij aan om eens in de twee dagen de inbox van de mobiele telefoon leeg te maken. Hieronder volgt een handleiding hoe dit gedaan kan worden.

1. Selecteer in het beginscherm de envelop (inbox) en druk op de enter toets.
2. Vervolgens klikt u op Text Message.
3. U zit nu in het scherm waar alle berichten binnenkomen van zowel de vragenlijsten als de feedback. Selecteer het bericht die u wilt verwijderen. Het is niet de bedoeling dat u het bericht opent, u moet het alleen selecteren.

4. Vervolgens verschijnt links onderin het scherm delete. Druk nu op de delete toets en het bericht wordt verwijderd (zie afbeelding).



5. Ditzelfde principe geldt voor de overige vragenlijsten die er nog staan. U moet er wel zeker van zijn dat er niet een bericht gewist wordt die nog niet bekeken is (open of gesloten enveloppe).

Punten van belang

- Hou de mobiele telefoon overdag altijd bij u. Het is belangrijk dat u zo snel als mogelijk reageert op het alarm (piep) van de dagboeken, het liefst binnen enkele minuten. Als u het signaal mist, wordt het nog tweemaal herhaald; eenmaal na vijf en de tweede maal na tien minuten.
- Zoek een rustige plek op om het vragenlijst in te vullen. Het is het beste om de vragenlijst zonder onderbreking in te vullen.
- Denk niet te lang na over de vragen, we zijn geïnteresseerd in uw spontane antwoorden.
- De vragen gaan over het moment vlak voor de piep. Vul met dat moment in gedachten de vragen in.
- Zorg ervoor dat u zo snel mogelijk na het alarm de feedback ophaalt en leest.
- Elke nacht moet de mobiele telefoon worden opgeladen. Dit doet u door de mobiele telefoon aan de lader te leggen. Doe dit voorzichtig en zorgvuldig. Mocht u het een keer vergeten, dan is dit geen ramp, maar doe het de volgende avond dan wel!
- Het is niet de bedoeling dat u met het toestel gaat bellen of sms'en.
- Bij problemen kunt u contact opnemen met één van de onderzoekers (zie voorblad). Bij afwezigheid kunt u iets inspreken en u wordt zo spoedig mogelijk teruggebeld. Als u meer dan een halve dag geen piep gehoord of gezien heeft, moet u in elk geval contact opnemen.

Notitieformulier voor problemen

Wij willen u vragen om problemen die zich voordoen meteen te noteren. Dit kunnen problemen zijn die uzelf heeft weten op te lossen, maar ook problemen waarvoor u één van de onderzoekers heeft ingeschakeld. Noteert u hierbij de datum en het tijdstip waarop het probleem zich voordeed, wat het probleem was en hoe u het probleem heeft opgelost.

Datum & tijdstip	Probleem	Oplossing

Bijlage 9: Medewerking en technische problemen gedurende de ODA periode

In de tabel is te zien dat vrijwel geen sprake was van technische problemen en de compliantie was optimaal (alle dagboeken werden ingevuld).

Tabel: Medewerking en technische problemen van de deelnemers (N=5) tijdens de ODA.

		<i>M (range)</i>
Technische problemen	Aantal dagen ODA	21 (21)
	% Internet transmissie problemen	0 (0)
	% Server problemen	0 (0)
	% Smart Phone problemen*	0,5 (0-2)
Elektronische monitoring	Totaal aantal ochtenddagboeken per deelnemer	21 (21)
	Totaal aantal avonddagboeken per deelnemer	21 (21)
	Totaal aantal piepdagboeken per deelnemer	42 (42)
	Piepdagboeken waarop feedback volgde (op werkdagen)	28 (28)

* Het is eenmaal voorgekomen dat een smart phone vastliep, waarna de deelnemer hem opnieuw moest opstarten om alsnog het dagboek te ontvangen.

Bijlage 10: IHS criteria migraine (2004) of migraineuze hoofdpijn

Er is sprake van migraine wanneer:

- A. Ten minste 5 aanvallen voldoen aan criteria B-D.
- B. De duur van de hoofdpijnaanval 4-72 uur (onbehandeld, of niet succesvol behandeld) is.
- C. De hoofdpijn voldoet aan 2 of meer van de volgende karakteristieken:
 1. Eénzijdig
 2. Kloppend, pulserend, bonzend
 3. Matig tot ernstig (verhindert dagelijkse activiteiten)
 4. Toename bij lichamelijke inspanning zoals traplopen, of vermijden van lichamelijke activiteiten.
- D. Gedurende de hoofdpijn minstens één van de volgende symptomen:
 1. Misselijkheid en/of braken
 2. Overgevoeligheid voor licht en geluid
- E. Het wordt niet veroorzaakt door een andere aandoening.

Er is sprake van migraineuze hoofdpijn wanneer:

Na inname van aanvalcouperende medicatie (triptan) er:

- tenminste twee karakteristieken aanwezig zijn van categorie C en nul van categorie D *of*
- er één karakteristiek aanwezig is van de categorieën C *en* D.

Bijlage 11: Resultatentabel prodromale kenmerken van dagboekmetingen

Percentages van alle kenmerken in de prodromale dagboeken en controle dagboeken met verschilscores - gerangschikt naar inhoud

Prodromale kenmerken	Prodromale dagboeken (N=50) %	Controle dagboeken (N=176) %	Verschilscore	
			%	M(%)
WAARSCHUWINGSTEKENEN: lichamelijk, cognitief, affectief				
<i>Balans</i>				
ik ben ontspannen	30	43	-13	17%
ik ben tevreden	22	51	-29	
ik zit lekker in mijn vel	16	26	-10	
<i>Cognitief functioneren</i>				
ik heb moeite met concentratie	35	11	24	16%
ik heb alles goed op een rijtje	25	38	-13	
ik kan mijn gedachten niet stoppen	21	7	14	
mijn hoofd is helder	21	33	-12	
ik ben geconcentreerd	18	27	-9	
ik kan moeilijk besluiten nemen	9	6	3	
<i>Gezichtsvermogen</i>				
ik heb vermoeide ogen	46	29	17	15%
ik kan niet helder zien	19	4	15	
ik heb moeite met lezen	13	0	13	
<i>Energieniveau</i>				
ik ben moe	32	33	-1	15%
ik ben slaperig	27	15	12	
ik ben sloom	22	6	16	
ik ben futloos	18	4	14	
ik ben gammel	18	3	15	
ik ben fit	14	32	-18	
ik ben energiek	10	13	-3	
ik ben uitgeput	8	2	6	
<i>Pijn/spanningsklachten</i>				
mijn schouders zijn stijf en/of doen pijn	27	17	10	13.5%
ik heb pijn in mijn voor- of achterhoofd	21	0	21	
ik heb een stijve nek	20	10	10	
mijn nek doet pijn	20	7	13	
<i>Gastrointestinaal</i>				
ik heb erge honger of dorst	17	13	4	
ik snoep of snaai veel	6	3	3	
ik heb kramp in mijn maag of darmen	2	2	0	
mijn darmen zijn van slag	2	0	2	
<i>Bijverschijnselen</i>				
geluiden lijken harder dan normaal	11	1	10	
ik ben misselijk	9	2	7	
ik ruik dingen scherper	3	1	2	
mijn huid is gevoelig	3	1	2	
<i>Hoofdpijn</i>				
ik lag vanwege de hoofdpijn	6	1	5	

<i>Lichamelijk - vagaal</i>				
	mijn handen en voeten zijn koud	15	13	2
	ik moet vaak plassen	8	1	7
	ik geeuw veel	6	1	5
	ik trek wit weg	4	1	3
	ik ben duizelig	2	3	-1
<i>Stemming</i>				
	ik voel me somber	18	5	13
	ik voel me eenzaam	5	1	4
	ik voel me verdrietig	3	2	1
<i>Stress responsen</i>				
	ik ben bezorgd over iets	19	15	4
	ik voel me geïrriteerd	16	8	8
	ik voel me gespannen	14	7	7
	ik voel me gejaagd	13	14	-1
	ik ben ongeduldig	5	8	-3
	ik ben boos	5	2	3
	ik ben angstig	1	0	1
	ik ben opgefokt	5	6	-1
	ik ben hyperactief	0	2	-2
<i>Vitaliteit</i>				
	ik ben alert	12	23	-11
	Ik voel me bekwaam	12	14	-2
	ik ben blij	10	12	-2
	ik ben enthousiast	6	14	-8
	ik ben sterk	4	11	-7
	ik ben bevlogen	3	2	1
<u>UITLOKKERS</u> : inspanning & externe belasting; omgeving & weer; eten & drinken				
<i>Inspanning</i>				
	ik was op mijn gemak bezig	46	46	0
	ik deed iets met plezier	32	37	-5
	ik werkte efficiënt	11	13	-2
	ik was erg druk bezig	16	23	-7
	ik heb hard gewerkt	13	25	-12
	ik moest hard nadenken	9	13	-4
	ik heb intensief bewogen (b.v.sport)	8	12	-4
	ik heb me zeer ingespannen	5	14	-9
	ik liep op mijn tenen	5	2	3
<i>Externe belasting (stressoren)</i>				
	dingen liepen anders dan ik verwacht had	14	7	7
	er werd veel van mij verwacht	7	8	-1
	er gebeurde iets vervelends	6	2	4
	ik had een probleem waar ik niet uit kwam	3	3	0
	ik heb een conflict gehad	3	2	1
<i>Omgeving</i>				
	ik heb behoefte aan frisse lucht	22	16	6
	het is benauwd	9	2	7
	ik heb last van een rokerige ruimte	0	0	0
<i>Weer</i>				
	ik heb het te warm of te koud	10	14	-4
	ik heb last van het weer	6	5	1

<i>(Onregelmatig) eten/drinken</i>				
ik heb weinig gedronken	23	17	6	
ik heb veel later gegeten dan normaal	15	10	5	
ik heb te weinig gegeten of een maaltijd overgeslagen	9	3	6	
<i>Overige</i>				
ik heb water gedronken	47	46	1	
ik heb gerookt	3	0	3	

