

---

De effecten van een eliminatiedieet op spanningshoofdpijn en migraine  
- een gerandomiseerd onderzoek -

---

---

omslagidee: Pieter Reineke Sr.  
omslagontwerp: Ellen Brinkman  
drukker: Universiteitsdrukkerij Twente

---

---

De effecten van een eliminatiedieet op spanningshoofdpijn en migraine  
- een gerandomiseerd onderzoek -

The efficacy of an elimination diet in tension headache and migraine  
- a randomized trial -

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor aan de  
Erasmus Universiteit Rotterdam op gezag van de  
Rector Magnificus

Prof.dr P.W.C. Akkermans M.A.

en volgens besluit van het College voor Promoties  
de openbare verdediging zal plaatsvinden op

woensdag 12 februari 1997 om 11.45 uur

door

Eveline Katinka Lugard  
geboren te Eindhoven

---

---

Promotiecommissie

promotor: Prof. dr A.F. Casparie

overige leden: Prof. dr J. Lubsen  
Prof. dr F.G.A. van der Meché  
Prof. dr P.R. Saxena

co-promotor: Dr H.G.T. Nijs

---

---

---

---

## INHOUDSOPGAVE

INLEIDING .....	1
1. THEORETISCHE OVERWEGINGEN .....	3
1.1. Het beoordelen van de werkzaamheid van een behandeling .....	3
1.2. Van empirie naar theorie en vice versa .....	7
1.3. Spanningshoofdpijn en migraine .....	9
1.3.1. Inleiding .....	9
1.3.2. Definities .....	9
1.3.3. Prevalentie .....	10
1.4. Pathogenese van spanningshoofdpijn en migraine .....	14
1.4.1. Inleiding .....	14
1.4.2. Neurologische hypothese wat betreft spanningshoofdpijn .....	14
1.4.3. Neurologische hypothesen wat betreft migraine .....	16
1.4.4. Natuurgeneeskundige visie .....	25
2. METHODE .....	33
2.1. Vraagstelling .....	34
2.2. Patiënten .....	36
2.2.1. Criteria van in- en uitsluiting .....	36
2.2.2. Werving van patiënten .....	36
2.3. Voedingsadviezen .....	37
2.4. Onderzoeksopzet .....	38
2.5. Randomisatie .....	38
2.6. Gegevensverzameling .....	39
2.6.1. Patiëntkarakteristieken .....	39
2.6.2. Hoofdpijnregistratie .....	39
2.6.3. Hoofdpijnregistratieperioden .....	41
2.7. Procedure .....	41
2.8. Controles op de uitvoering van het protocol .....	43
2.9. Therapietrouw .....	43
2.10. Ethische aspecten .....	44
2.11. Gegevensverwerking .....	44
2.12. Data-analyse en statistiek .....	44
3. RESULTATEN .....	46
3.1. Patiënten-instroom en de samenstelling van de vergeleken onderzoeksgroepen .....	46
3.2. De patiënten waarbij de voorregistratie werd herhaald .....	49
3.3. De patiëntkarakteristieken .....	50
3.4. De mate van ernst van spanningshoofdpijn en migraine tijdens de voorregistratie .....	52
3.5. De mate waarin de deelnemende patiënten zich hielden aan het onderzoeksprotocol .....	54
3.5.1. Uitgevallen en uitgesloten patiënten .....	54
3.5.2. Wijzingen in het doorlopen van het onderzoekstraject .....	54
3.6. De controles op het uitvoeren van het protocol .....	56
3.6.1. De criteria van in- en uitsluiting .....	56
3.6.2. De gegevensinvoer .....	56
3.7. Blok A. Het effect van acht weken interventiedieet op spanningshoofdpijn en migraine .....	57
3.8. Blok B. Het verband tussen verschillende variabelen en het effect van het interventiedieet .....	66

3.9. Blok C. De eerste week van de voedingsverandering .....	72
3.10. Blok D. De overige resultaten .....	78
3.10.1. Het interventiedieet na twintig weken .....	78
3.10.2. Het interventiedieet bij de controlegroep .....	82
3.11. Samenvatting .....	89
4. BESCHOUWING .....	90
4.1. De onderzoeksmethode .....	90
4.1.1. Kanttekeningen bij de onderzoeksmethode .....	90
4.1.2. Beperkingen wat betreft de onderzoeksmethode .....	93
4.1.3. Beperkingen wat betreft de uitvoering van het onderzoek .....	96
4.1.4. Beoordeling van de onderzoeksmethode .....	98
4.2. De onderzoeksresultaten .....	99
4.2.1. Blok A. Het effect van acht weken interventiedieet op spanningshoofdpijn en migraine .....	99
4.2.2. Blok B. Het verband tussen verschillende variabelen en het effect van het interventiedieet ..	100
4.2.3. Blok C. De eerste week van de voedingsverandering .....	101
4.2.4. Blok D. De overige resultaten .....	103
4.2.4.1 Het interventiedieet na twintig weken .....	103
4.2.4.2 Het interventiedieet bij de controlegroep .....	104
4.2.5. Beoordeling van het resultaat .....	106
4.2.5.1 Beoordeling naar algemene criteria .....	106
4.2.5.2 Beoordeling naar vergelijking met ander onderzoek .....	109
4.3. De onderzoeksresultaten en het theoretische model .....	109
4.4. Aanbevelingen .....	113
4.4.1. Aanbevelingen voor de individuele patiëntenzorg .....	113
4.4.1.1 Praktische aanwijzingen .....	113
4.4.1.2 Voor- en nadelen van het voedingsadvies .....	113
4.4.2. Aanbevelingen voor verder onderzoek .....	114
4.4.2.1 Confirmatie van de gevonden werkzaamheid .....	114
4.4.2.2 Het werkingsmechanisme .....	115
4.5. Tot slot .....	116
SAMENVATTING .....	117
SUMMARY .....	121
LITERATUUR .....	125
BIJLAGE I. ONDERZOEKSDOCUMENTATIE .....	132
BIJLAGE II. TABELLEN .....	144
DANKWOORD .....	188
CURRICULUM VITAE .....	190



## INLEIDING

Dit proefschrift beschrijft een onderzoek naar het optreden van spanningshoofdpijn en migraine voor en na de eliminatie van bepaalde onderdelen uit de voeding.

Zowel in de vakliteratuur als in de lekenpers, wordt migraine onder meer in relatie gebracht met het gebruik van bepaalde voedingsmiddelen. Zo wordt wel verondersteld dat chocolade, rode wijn en kaas een migraine-aanval kunnen uitlokken. Toch blijkt uit bestudering van de vakliteratuur, dat deze relatie geenszins vast staat. Ook blijkt dat over een mogelijke relatie tussen spanningshoofdpijn en voeding weinig bekend is.

Onderzoekster deed in 1984 ervaring op met de behandelmethoden van Bircher-Benner. Deze Zwitserse natuurgeneeskundige arts pleegde migraine-patiënten te behandelen met onder meer een voedingsadvies. Daarbij werd geadviseerd uit de voeding de volgende onderdelen te elimineren: koffie, thee, alcoholische dranken, koemelk en niet-zure koemelkproducten (waaronder kaas), suiker, chocolade, eieren en vlees, vooral varkensvlees.<sup>1</sup> Op basis van wat patiënten vertelden, vermoedde onderzoekster dat pinda's en overmatig zout aan dit rijtje dienden te worden toegevoegd. Met dit voedingsadvies voor migraine-patiënten werd van 1985 tot 1989 ervaring opgedaan in een natuurgeneeskundige praktijk. Het voedingsadvies leek bij veel patiënten te leiden tot een duidelijke vermindering van de migraine-aanvallen.

Het is bekend dat veel patiënten met migraine tevens last hebben van spanningshoofdpijn. Nu bleek dat het voedingsadvies niet alleen het aantal migraine-aanvallen leek te verminderen, maar ook dat daardoor het optreden van spanningshoofdpijn afnam. Daarop werd het voedingsadvies ook aan patiënten met spanningshoofdpijn, zonder migraine, voorgeschreven. Aangezien de voedingsverandering bij zowel spanningshoofdpijn als migraine een duidelijke vermindering van de klachten tot gevolg leek te hebben, werd besloten tot een prospectief onderzoek bij beide categorieën patiënten.

Behalve dat zowel spanningshoofdpijn als migraine leken af te nemen na de voedingsverandering werd een derde waarneming gedaan. Het viel op dat veel patiënten gedurende de eerste week van de voedingsverandering een toename van de bestaande hoofdpijn- en migraineklachten ondervonden. Dit fenomeen, de zogenaamde "beginverergering", is in de natuurgeneeskunde een bekend verschijnsel. Er wordt gezegd dat de beginverergering tot stand komt door "ontslakking". Dit woordgebruik duidt erop dat een relatie verondersteld wordt met "slakken" en "verslakking". Dit zijn begrippen die in het huidige reguliere medische model geen plaats hebben. In de natuurgeneeskundige literatuur worden deze begrippen in relatie gebracht met de stofwisseling. Onder "slakken" worden in dit verband stofwisselingsresten verstaan welke in bepaalde omstandigheden onvoldoende door het lichaam worden uitgescheiden. De ophoping van slakken in het lichaam wordt wel aangeduid met het begrip "verslakking". Onder bepaalde voorwaarden, zoals vasten of het elimineren van bepaalde onderdelen uit de voeding, zou het lichaam over kunnen gaan tot uitscheiding van de vastgehouden slakken: de "ontslakking".

In de hier beschreven studie werd onderzocht of bij een groep mensen met spanningshoofdpijn en migraine na een voedingsverandering deze beginverergering en de daaropvolgende vermindering van het voorkomen van spanningshoofdpijn en migraine inderdaad optraden. Daartoe werden de volgende twee vraagstellingen geformuleerd:

1. Indien patiënten met spanningshoofdpijn en / of migraine bepaalde onderdelen uit de voeding elimineren, treedt er dan een vermindering op van spanningshoofdpijn en / of migraine ?
2. Heeft de eliminatie van bepaalde onderdelen uit de voeding bij patiënten met spanningshoofdpijn en / of migraine gedurende de eerste week een verergering van de klachten, de zogenaamde "beginverergering", tot gevolg?

Om dit te onderzoeken werden aan twee groepen patiënten, door het toeval samengesteld, verschillende voedingsadviezen gegeven. Patiënten van de ene groep kregen het te onderzoeken advies, in het vervolg het interventie-advies genoemd. Patiënten van de andere groep kregen een voedingsadvies waarvan verwacht werd dat het geen invloed op spanningshoofdpijn en migraine zou uitoefenen: het controle-advies. Geëvalueerd werd het verschil tussen de twee groepen in het optreden van spanningshoofdpijn en migraine.

Zowel het beoordelen van de werkzaamheid van een behandeling als het trekken van theoretische conclusies uit een empirisch onderzoek roept vragen op. Daarom zal in hoofdstuk 1 eerst worden ingegaan op enkele wetenschapstheoretische overwegingen dienaangaande. In hoofdstuk 2 wordt de methode en de opzet van het onderzoek beschreven. Hoofdstuk 3 omvat de resultaten van het onderzoek. In hoofdstuk 4 worden de onderzoeksopzet en de onderzoeksresultaten van commentaar voorzien en geplaatst in het licht van de theoretische overwegingen.

Om de "hij / zij" constructie te vermijden wordt in voorkomende gevallen volstaan met "hij", waarbij eveneens op vrouwelijke personen gedoeld wordt.

## I. THEORETISCHE OVERWEGINGEN

### INLEIDING

De kern van dit proefschrift is de beschrijving van de opzet en de resultaten van een vergelijkend onderzoek naar het effect van een voedingsverandering op het optreden van spanningshoofdpijn en migraine. Het opzetten en uitvoeren van een effectonderzoek in de geneeskunde alsmede het trekken van conclusies uit het onderzoeksmateriaal, is een onderneming waarbij veel fouten kunnen worden gemaakt die de juistheid van de verkregen resultaten kunnen beïnvloeden. Om die reden wordt in de eerste paragraaf begonnen met een korte opsomming van de factoren die een correcte uitvoering van dit type onderzoek in de weg kunnen staan.

Aansluitend wordt besproken hoe gepoogd is in dit onderzoek die fouten te vermijden.

De veronderstelling dat een interventie effect zal sorteren op een lichamelijke klacht vraagt om een verklaring van de wijze waarop dit effect tot stand komt. Alhoewel het weten *dat* iets helpt in de geneeskunde niet altijd impliceert dat ook bekend is *hoe* het werkt, is het zoeken naar een verklaring voor het gevonden effect een logisch gevolg van de waarneming dat het werkt. Dat is de reden om in de tweede paragraaf nader in te gaan op de relatie empirie - theorie in de geneeskunde.

In de derde paragraaf wordt ingegaan op de definities en de epidemiologie van de onderzochte ziektebeelden: spanningshoofdpijn en migraine. Aansluitend wordt in de vierde paragraaf een overzicht gegeven van de verschillende pathogenetische concepten dienaangaande.

### I.1. HET BEOORDELEN VAN DE WERKZAAMHEID VAN EEN BEHANDELING

Een geneeskundige behandeling is een interventie die een patiënt ondergaat of toepast, met als doel klachten en / of ziekten te voorkomen, te verlichten of te genezen.

Om een uitspraak te kunnen doen over de werkzaamheid van een behandeling dient rekening te worden gehouden met het feit dat ook andere factoren dan de te onderzoeken interventie invloed hebben op het ziekteverloop van de patiënt. Dit heeft tot gevolg, dat men zelden door observatie van een groep patiënten, die allen op dezelfde wijze werden behandeld, conclusies kan trekken met betrekking tot de mate waarin het ziekteverloop beïnvloed werd door de behandeling. Zo is bijvoorbeeld de waarneming dat bij een groep patiënten die een dieet kreeg voorgeschreven de spanningshoofdpijn afnam, op zich allerminst bewijzend voor de stelling dat het dieet daarvan de oorzaak was.

De factoren die invloed kunnen uitoefenen op het ziekteverloop, kunnen worden onderscheiden in het feitelijk therapiegebonden effect en niet- therapiegebonden factoren, welke elke behandeling in mindere of meerdere mate kunnen beïnvloeden. Daarnaast kan een onderzoekssituatie invloed hebben op het ziekteverloop; het "weten aan een onderzoek deel te nemen" kan invloed hebben op de proefpersonen en op de wijze waarop de behandelend arts de klachten waarneemt en benadert.

Indien men wil weten wat het effect is van één factor op het ziekteverloop, dienen de andere factoren zoveel mogelijk buitengesloten te worden. Zo zal tijdens een onderzoek naar het therapiegebonden effect van een behandelingsmethode, de invloed van de andere factoren door de opzet van het onderzoek geëlimineerd dienen te worden. De mate waarin op grond van een onderzoek een uitspraak kan worden gedaan over het therapiegebonden effect, zonder dat dit beïnvloed is door niet-therapiegebonden factoren, wordt wel aangeduid met het begrip interne validiteit. Indien de interne validiteit gewaarborgd is, kan men zich afvragen of de onderzoeksresultaten ook buiten de betreffende onderzoekssituatie van toepassing zijn. Dit wordt aangeduid met het begrip externe validiteit. Het spreekt voor zich dat de resultaten van een onderzoek alleen dan bruikbaar zijn wanneer de interne en de externe validiteit gewaarborgd zijn.

In deze studie wordt het effect van een voedingsverandering op het optreden van spanningshoofdpijn en migraine onderzocht. Bij de opzet is gestreefd naar interne en externe validiteit. Daarom zal allereerst nader worden ingegaan op de factoren welke invloed uitoefenen op de interne en externe validiteit, waarbij tevens de gekozen opzet van deze studie wordt toegelicht.

Lubsen & de Lang (1987) rubriceerden de factoren welke, naast het therapiegebonden effect, het behandel-effect bepalen als: het natuurlijke beloop, de waarnemingsfouten en de externe invloeden. Onder deze laatste werden verstaan "factoren die samenhangen met het innemen van een geneesmiddel, zoals het placebo-effect, maar ook beïnvloeding door, of het gebruik van andere geneesmiddelen, leefgewoonten van de patiënt, etc."<sup>2</sup>

Hoewel deze begrippen betrekking hebben op klinisch geneesmiddelenonderzoek lijken ze ook van toepassing op andersoortige behandelmethoden, onafhankelijk van de aard van de methode. Zo zijn zij ook bruikbaar in deze studie, waarbij het gaat om het effect van voedingsveranderingen op een klacht. Dezelfde factoren kunnen een juiste inschatting van het therapiegebonden effect in de weg staan. Overigens zijn deze factoren niet altijd in elk opzicht storend. In een onderzoekssituatie kunnen ze storen omdat ze op onzichtbare, niet te kwantificeren wijze het behandel-effect beïnvloeden. In een behandelingsituatie kunnen deze factoren het behandel-effect positief of negatief beïnvloeden. Zelfs kunnen zij bewust gehanteerd worden met als doel het behandel-effect te vergroten.

Omdat in deze studie de grootte van het therapiegebonden effect van een behandeling onderwerp van onderzoek is, dienden invloeden van andere factoren zo goed mogelijk geëlimineerd te worden.

De invloed van het natuurlijke beloop en het placebo-effect kunnen geëlimineerd worden door het ziekteverloop van de te behandelende groep patiënten te vergelijken met een controlegroep van gelijksoortige patiënten, die een placebobehandeling krijgen. In dit onderzoek werd daartoe aan de controlegroep een dieet gegeven, waarvan geen effect op het optreden van spanningshoofdpijn en migraine was te verwachten. Door het toeval te laten bepalen welke patiënt het interventie- dan wel het controle-advies krijgt, kan worden uitgesloten dat factoren als ernst van de klacht of voorkeur van de onderzoeker invloed uitoefenen op de samenstelling van de twee groepen. Zodoende elimineert de zogenaamde gerandomiseerde placebogecontroleerde opzet zoveel mogelijk de invloeden van het natuurlijke beloop en het placebo-effect. Dit was de reden om in deze studie te kiezen voor een dergelijke onderzoeksopzet.

Waarnemingsfouten door "wishful thinking" kunnen geëlimineerd worden door zowel de onderzoeker als de patiënt in het ongewisse te laten over de aard van de behandeling: interventie- of controlebehandeling. Essentieel daarbij is dat de effectmeting geschiedt door iemand, die niet op de hoogte is van de werkelijke aard van de behandeling. De dubbelblinde opzet laat wat dit punt betreft de minste ruimte voor vertekening van het behandel-effect door waarnemingsfouten. Omdat er voor dit onderzoek doorslaggevende argumenten waren tegen dubbelblindering (zie hoofdstuk 4) werd gekozen voor blindering van alleen de patiënt. In een dergelijke situatie is het van het grootste belang dat de onderzoeker geen invloed heeft op de beoordeling van het ziekteverloop. Daarom werd niet gekozen voor de mening van de onderzoekster als effectmaat, daar deze wellicht beïnvloed zou worden haar weten of de patiënt de feitelijke interventie danwel de controle-behandeling kreeg. Evenmin werd gekozen voor de mening van de patiënt als effectmaat, want deze zou wellicht door de onderzoekster worden beïnvloed. Gekozen werd voor waarnemingen die de patiënt aan zichzelf deed, waarbij werd gestreefd naar een zo objectief mogelijke registratie van het ziekteverloop. Daartoe werd aan de patiënten gevraagd een hoofdpijnregistratieformulier bij te houden (zie hoofdstuk 2).

Het spreekt voor zich dat er gedurende het verloop van een onderzoek nauwkeurig gelet dient te worden op het gebruik van andere interventies en veranderingen in de leefgewoonten van de patiënt, welke invloed kunnen hebben op de klacht. Dit betekent dat andere interventies niet toegepast kunnen worden, tenzij duidelijk is dat de hoofdpijn er niet door beïnvloed wordt. In dit onderzoek werd erop toegezien dat de patiënten geen andere behandeling voor de hoofdpijn tijdens het onderzoekstraject toepasten. Ook werd tijdens de consulten vermeden andere adviezen te geven en op psychische problemen, zo die genoemd werden, in te gaan. Het constant houden van deze "externe invloeden" is een noodzakelijke voorwaarde, die de onderzoekssituatie onderscheidt van de behandelingsituatie.

Het gebruik van andere geneesmiddelen, indien dit goed wordt geregistreerd, kan wel als effectmaat gehanteerd worden voor de te onderzoeken behandelingsmethode. Als voorbeeld kan dienen het gebruik van analgetica als maat voor de werkzaamheid van een voedingsadvies bij hoofdpijn. Essentieel daarbij is dat het gebruik van andere geneesmiddelen samenhangt met het ziekteverloop, en niet met de wetenschap of de patiënt al dan niet de feitelijke behandeling krijgt. In dit onderzoek werden de patiënten vrijgelaten in het gebruik van analgetica en

migraine-aanvalcouperende medicijnen, mits dit werd genoteerd op het hoofdpijnregistratieformulier.

Naast bovengenoemde factoren, welke de interne validiteit van een onderzoek bedreigen, schept het onderzoeken van een behandelmethode een situatie, welke ook invloed kan hebben op het klachtenverloop. Daardoor kan de externe validiteit van een onderzoek beïnvloed worden. Bouter & van Dongen onderscheiden hierbij vier factoren: het Hawthorne-effect, het sociaal-wenselijkheidseffect, het Pygmalion-effect en het "novelty"-effect.<sup>3</sup>

Ter illustratie van het feit dat het weten aan een onderzoek mee te doen effect kan hebben op het behandelresultaat, noemt Bouter het onderzoek van Hawthorne. Bij dit bedrijfshygiënisch onderzoek, dat uitgevoerd werd van 1927 tot 1932, werd onder meer het effect van betere verlichting op de productie in een fabriek onderzocht. Hierbij bleek dat zowel verlaging als verhoging van de lichtintensiteit leidden tot een hogere productie. Blijkbaar is aandacht door onderzoekers op zich al in staat een verandering op gang te brengen. Het sociaal-wenselijkheidseffect komt tot stand door de wens van de patiënt tegemoet te komen aan de verwachting van de onderzoeker. Deze verwachting is bij een medische interventie doorgaans gericht op een vermindering van de klachten.

Het is te verwachten, dat de overtuigingskracht en het enthousiasme van de onderzoeker de patiënt vertrouwen zal geven in de behandeling, hetgeen een positieve invloed op het ziekteverloop kan uitoefenen. Dit wordt wel het Pygmalion-effect genoemd, naar de Griekse mythologie. Koning Pygmalion was zo verliefd op zijn beeldhouwde vrouwenfiguur dat deze met hulp van Venus tot leven gebracht werd. Evenzo is het voorstelbaar dat een niet-gemotiveerde onderzoeker een negatieve invloed op het ziekteverloop kan uitoefenen. Het "novelty"-effect duidt op het gegeven dat bij een aantal patiënten, met name patiënten met chronische aandoeningen, een tijdelijke verbetering van de klachten optreedt na het instellen van een nieuwe therapie. Zowel de invloed van het Hawthorne-effect, het sociaal-wenselijkheidseffect als het novelty-effect kunnen geëlimineerd worden door de resultaten van de behandeling in een interventiegroep te vergelijken met de resultaten van een placebo-behandeling in een controlegroep. Indien echter de onderzoeker niet-geblindeerd is, is het Pygmalion-effect niet geheel uit te sluiten. In die situatie kan het Pygmalion-effect niet alleen de externe, maar tevens de interne validiteit van een onderzoek bedreigen. Dit kan gebeuren indien een niet-geblindeerde onderzoeker de interventie-behandeling met meer overtuiging brengt dan de controle-behandeling. Er dient dan ook gestreefd te worden naar een identieke informatie-voorziening in de interventie- en de controlegroep. In hoeverre er toch (ongewild) invloed van de onderzoeker op de patiënt wordt uitgeoefend aangaande de te verwachten resultaten van de verschillende behandelwijzen, blijft in het ongewisse tenzij ook de onderzoeker niet op de hoogte is van de werkelijke aard van de behandeling.

Al met al blijkt de onderzoekssituatie veelal een positieve invloed uit te oefenen op het resultaat van de interventie. Daarnaast is in de onderzoekssituatie sprake van een selectie van patiënten: de kans is groot dat de onderzoekspopulatie bestaat uit coöperatieve patiënten met weinig andere pathologie. Mogelijkerwijs beïnvloedt dit het behandelresultaat positief.

Om al deze redenen wordt onderscheid gemaakt tussen verkregen onderzoeksresultaten (efficacy, werkzaamheid onder optimale omstandigheden) en het effect van de behandeling in de dagelijkse praktijk (effectiveness, doeltreffendheid). De doeltreffendheid van een geneesmiddel blijkt vaak lager te zijn dan de werkzaamheid in de onderzoekssituatie.<sup>4</sup>

Ondanks de genoemde factoren, welke zowel de interne als de externe validiteit van een onderzoek naar de werkzaamheid van een (medische) interventie kunnen bedreigen, is de evaluatie van een interventie nodig om een idee te krijgen van de zin (of onzin) daarvan.

Overigens is het niet zo dat een positief onderzoeksresultaat betreffende een geneeskundige interventie eenieder zal overtuigen van het effect (en de zin) van de toegepaste interventie. Een significant resultaat is doorgaans vooral voor diegenen die op voorhand een positief effect van de interventie verwacht hadden een bewijs voor de zin van de interventie, oftewel voor diegenen voor wie de nulhypothese niet waar is. Indien bijvoorbeeld uit een onderzoek naar het effect van een voedingsverandering op het verloop van spanninghoofdpijn blijkt dat er een significant verschil optreedt tussen de afname van de klachten in de interventiegroep en de

afname van de klachten in de controlegroep, zullen diegenen die dit effect verwacht hebben geneigd zijn om aan te nemen dat dit effect hiermee is komen vast te staan. Van diegenen echter die dit effect niet hebben verwacht zal een aantal terecht stellen dat, indien de p-waarde 0.05 was, er een kans van 5 % is dat de gevonden onderzoeksresultaten ten onrechte als "effectief" zijn bestempeld. Met andere woorden: aan het einde van het onderzoekszoektraject en na de statistische analyse is het aan de lezer de uitkomst te interpreteren.

Conclusie: bij het opstellen van dit onderzoeksprotocol is gezocht naar een maximale eliminatie van storende factoren, gecombineerd met een minimale afbreuk aan de aard van de interventie. Er is gekozen voor een gerandomiseerde, gecontroleerde opzet. Daarbij is de kans het grootst, dat de verkregen resultaten een reeel beeld geven van het therapiegebonden effect, en dat de werkzaamheid van de interventie in de onderzoekssituatie zoveel mogelijk de doeltreffendheid in de dagelijkse praktijk benadert.

## 1.2. VAN EMPIRIE NAAR THEORIE EN VICE VERSA

Na het verzamelen van empirische bevindingen rijst de vraag, hoe de gevonden gegevens te verklaren zijn. Zo zal het mogelijke gegeven dat de eliminatie van bepaalde voedingsmiddelen het optreden van spanningshoofdpijn en / of migraine beïnvloedt, de vraag doen oproepen hoe dit effect tot stand is gekomen. Empirie vraagt om een theoretische verklaring. Niet alleen nieuwsgierigheid doet zoeken naar een theoretisch concept, waarin de gevonden waarneming past. Ook het verder ontwikkelen van de gebruikte methode en het toepassen van de gegevens op andere gebieden nopen tot vorming van een theoretische achtergrond. Omgekeerd vraagt een theoretisch concept om een empirische onderbouwing. Zonder empirische onderbouwing blijft een theoretisch concept als het ware in de lucht hangen en mist zij de relatie met de realiteit. Het opstellen en onderbouwen van een theoretisch concept in de geneeskunde is een hachelijke zaak. Men kan zich afvragen of het wetenschappelijk gezien mogelijk is iedere geneeskundige theorie adequaat empirisch te toetsen. Er zijn redenen te noemen waarom dit aan twijfel onderhevig is. Ook kan men zich afvragen of het theoretisch onderbouwen van een empirisch gegeven een noodzakelijke premisse is voor de toepassing van een medische interventie. In deze paragraaf worden deze aspecten nader belicht.

Popper stelde dat een theorie moet voldoen aan de voorwaarde, dat zij in principe weerlegbaar is. Indien zij niet te weerleggen is, kan zij waar of niet waar zijn, daarover blijft altijd onzekerheid. Is de theorie zodanig geformuleerd dat zij weerlegbaar is, dan zal zij zolang geldig blijven tot het "tegenvoorbeeld" (zo dat er is) is gevonden.<sup>5</sup> Juist vanwege de eis van weerlegbaarheid is de opstelling van een theorie in de geneeskunde een lastige zaak. Geneeskundige theorieën zijn nauwelijks weerlegbaar. Indien gevonden wordt dat het weglaten van bepaalde onderdelen van de voeding effectief is tegen bepaalde vormen van hoofdpijn en op grond van deze vondst beweerd wordt, dat de weggelaten voedingsmiddelen hoofdpijn hebben veroorzaakt middels opstapeling van stofwisselingsrestproducten in het bloed en het bindweefsel is, zonder nader onderzoek, niet te bewijzen dat die bewering juist of niet juist is. De vraag is dan ook of uit het resultaat van een empirisch onderzoek naar het therapeutisch effect van een behandelmethode een theoretisch concept kan worden afgeleid. Daarbij komt dat de veelheid aan bekende en onbekende factoren, welke in het lichaam een rol spelen en welke een invloed kunnen uitoefenen op het proces van ziek zijn en beter worden, een monocausaal oorzaak-gevolg denken doorgaans ontoereikend maakt. Zo is in de geneeskunde veel kennis verzameld over het biochemisch functioneren van het lichaam en het effect van medicijnen op ziekten. Veel minder weten we van de invloed van andere factoren, zoals de rol van de arts en de behandelingsituatie in het genezingsproces. Dat was één van de redenen van de Gezondheidsraad om de aanbeveling te doen het placebo-effect nader te onderzoeken.<sup>6</sup>

Tevens zijn als basis van een theorie meerdere waarnemingsuitspraken nodig. Koningsveld schrijft in dat verband: "Theorievorming start, wanneer op een bepaald terrein reeds empirische wetten, dus universele waarnemingsuitspraken, over de waarneembare verschijnselen van dat terrein beschikbaar zijn".<sup>5</sup> Eén waarneming is onvoldoende om een theorie aannemelijk te maken dan wel te verwerpen. Zo zal de waarneming dat het elimineren van bepaalde onderdelen uit de voeding gedurende de eerste week een verergering van de klachten tot gevolg heeft, niet als bewijs kunnen gelden voor de stelling dat de uitscheiding van stofwisselingsrestproducten daarvan de oorzaak is en al helemaal niet dat daarmee de "verslakkingsstheorie" een passend theoretisch concept kan worden genoemd.

Als voorbeeld kan tevens dienen de kennis die in de reguliere geneeskunde vergaard is omtrent de pathofysiologie welke ten grondslag ligt aan spanningshoofdpijn en migraine. Hierover zijn verschillende hypothesen in omloop. Vermoedelijk vormen verschillende hypothesen op zich een deel van de werkelijkheid rond deze ziektebeelden. Van één alle-empirie-omvattend concept is echter (nog) geen sprake. Zo werkt ook de onderzoekster vanuit een specifiek theoretisch kader, gevormd deels op basis van empirische gegevens en deels op basis van theoretische gedachtvorming waarbinnen die empirie een plaats heeft.

Dit proefschrift doet verslag van de resultaten van een onderzoek naar de relatie tussen spanningshoofdpijn,

migraine en voeding. Tevens wordt een poging gedaan de gevonden resultaten te verklaren met behulp van het natuurgeneeskundige "verslakkingsmodel". De resultaten zullen het gekozen theoretisch kader wel of niet ondersteunen. Wellicht wordt de theorie ondersteund en is zij inderdaad een juist beeld van wat er zich in werkelijkheid afspeelt. De theorie kan ook worden ondersteund, terwijl de werkelijke gang van zaken geheel anders is dan werd verondersteld. Ook is het mogelijk, dat de resultaten de theorie niet ondersteunen en de theorie niet juist is. Zelfs is in te denken dat de resultaten negatief zijn en de theorie toch juist is; bijvoorbeeld omdat de onderzoeksopzet met bepaalde factoren, die het resultaat beïnvloeden, geen rekening hield. Kortom: hier is sprake van een empirisch onderzoek op basis van een theoretisch idee. De relatie tussen beide is discutabel en kan zeer complex zijn.

Dit doet de vraag rijzen of het noodzakelijk is om empirische feiten theoretisch te onderbouwen. Een recent ontwikkelde stroming in de geneeskunde, de "evidence based medicin" streeft er onder meer naar het klinisch handelen te baseren op, middels valide onderzoek verkregen, bevindingen,<sup>7</sup> waarbij indien noodzakelijk gebruik wordt gemaakt van meta-analysen. Hieronder wordt "een kwantitatieve samenvatting van grote aantallen gerandomiseerde therapeutische experimenten" verstaan.<sup>8</sup> De nadruk valt daarbij op empirische bevindingen verkregen uit, als valide beschouwd, onderzoek. Van vele geneesmiddelen is wel onderzocht of ze effect hebben, doch het werkingsmechanisme waardoor dit effect tot stand komt, is lang niet altijd sluitend in kaart gebracht. Als voorbeeld kan dienen het gebruik van paracetamol, een eenvoudig, algemeen bekend en veelgebruikt analgeticum, waarvan echter het exacte werkingsmechanisme vooralsnog niet bekend is.

Ondanks dit voorbehoud dat gemaakt kan worden bij het streven naar een theoretische onderbouwing van empirische bevindingen in de geneeskunde, dient toch zoveel mogelijk gezocht te worden naar verklaringen voor gedane waarnemingen, opdat kennisontwikkeling enigermate gestructureerd kan plaatsvinden. Betreffende de in deze studie naar voren gebrachte relatie tussen voeding, spanningshoofdpijn en migraine zal dan ook een poging worden gedaan de onderzoeksresultaten pathofysiologisch te verklaren. Vanzelfsprekend zal er meer onderzoek nodig zijn om de juistheid van de theorie en de relatie met de empirie op zijn merites te kunnen beoordelen.

**Conclusie:** alhoewel het theoretisch onderbouwen van de resultaten van effectonderzoek in de geneeskunde lang niet altijd mogelijk is en ook niet behoorde tot het doel van dit proefschrift, wordt gepoogd de bevindingen te passen in het natuurgeneeskundige verslakkingsmodel.

In de volgende paragrafen wordt ingegaan op de ziektebeelden spanningshoofdpijn en migraine, waarbij zowel de definities en de prevalentie alsmede de bestaande theoretische concepten worden behandeld.



### 1.3. SPANNINGSHOOFDPIJN EN MIGRAINE

#### 1.3.1. INLEIDING

In de volgende twee paragrafen worden van de ziektebeelden "spanningshoofdpijn" en "migraine" de definities gegeven en de prevalentie belicht.

#### 1.3.2. DEFINITIES

In 1988 stelde de "Classification Committee" van de International Headache Society definities op van de verschillende soorten hoofdpijn: de "Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain".<sup>9</sup> Hiermee werd beoogd op internationaal niveau eensluidende criteria op te stellen voor de verschillende hoofdpijn-varianten. Er werd gestreefd naar concrete definities, in tegenstelling tot de voorafgaande, minder exacte, omschrijvingen van de ziektebeelden. Een voordeel daarvan is dat onderzoeksresultaten welke gebruik maken van deze criteria, onderling vergeleken kunnen worden en niet worden vertekend door verschillen in gehanteerde definities.

In dit onderzoek werd voor het stellen van de diagnoses en voor de criteria van in- en uitsluiting gebruik gemaakt van deze, algemeen geaccepteerde, definities. Zij worden hieronder beschreven.

De diagnose "spanningshoofdpijn" werd onderverdeeld in een episodische en chronische vorm. Wat betreft "migraine" werd onderscheid gemaakt tussen migraine met en zonder aura. De definities van de diagnoses bestaan uit een algemeen criterium, dat in elke definitie voorkomt, en specifieke criteria, welke de ziektebeelden van elkaar onderscheiden.

Het algemene criterium stelt dat aan minstens één van de volgende kenmerken dient te zijn voldaan:

1. de anamnese, het lichamelijk en neurologisch onderzoek vertonen geen tekenen van een organische oorzaak van de hoofdpijn op traumatologisch, neurologisch, vasculair, infectieus, toxisch, metabool, oogheelkundig en dentogeen gebied. Ook cluster headache en neuralgieën dienen uitgesloten te worden.
2. de anamnese, het lichamelijk en neurologisch onderzoek vertonen wel tekenen van aandoeningen zoals bovengenoemd, doch deze kunnen door nader onderzoek worden uitgesloten.
3. een aandoening, zoals bovengenoemd, is wel aanwezig, doch de hoofdpijnaanvallen treden voor de eerste keer op zonder dat er een tijdsrelatie bestaat met deze aandoening.

De specifieke criteria luiden als volgt:

episodische spanningshoofdpijn:

- a. Er zijn minstens tien aanvallen geweest, met een frequentie van minder dan vijftien keer per maand.
- b. De duur varieert van 30 minuten tot 7 dagen.
- c. Minstens twee van de volgende kenmerken komen erbij voor:
  1. een drukkend of strak gevoel,
  2. van milde of matige intensiteit (kan de dagelijkse activiteit beperken, sluit deze niet geheel uit),
  3. de pijn is bilateraal,
  4. er is geen verergering bij traplopen of vergelijkbare lichamelijke inspanning.
- d. Tevens dient aan beide volgende criteria te worden voldaan:
  1. geen misselijkheid of braken
  2. overgevoeligheid voor licht of geluid of geen van beide (niet beide).

chronische spanningshoofdpijn:

- a. De klacht bestaat minstens zes maanden, met een frequentie van minstens vijftien keer per maand,
- b. Minstens twee van de volgende kenmerken komen daarbij voor:
  1. een drukkend of strak gevoel,
  2. van milde of matige intensiteit (kan de dagelijkse activiteit beperken, sluit deze niet geheel uit),
  3. de pijn is bilateraal,
  4. er is geen verergering bij traplopen of vergelijkbare lichamelijke inspanning.
- c. Daarbij dient aan de beide volgende criteria te zijn voldaan:
  1. geen braken en
  2. geen of slechts één van de drie volgende nevenverschijnselen: misselijkheid, overgevoeligheid voor licht of voor geluid.

migraine zonder aura:

- a. Er zijn minstens vijf aanvallen geweest.
- b. De aanval duurde tussen de 4 en 72 uur.
- c. Minstens twee van de volgende kenmerken kwamen daarbij voor:
  1. unilateraliteit,
  2. En kloppend karakter,
  3. matige of heftige intensiteit (beperkt of verhinderd dagelijkse activiteit),
  4. verergering door traplopen of vergelijkbare lichamelijke inspanning.
- d. Daarbij is minstens één van de volgende kenmerken aanwezig:
  1. misselijkheid of braken,
  2. overgevoeligheid voor licht en geluid

migraine met aura:

- a. Er zijn minstens twee aanvallen geweest welke voldoen aan B:
- b. Minstens drie van de volgende kenmerken komen daarbij voor:
  1. minstens een of meer volledig reversibele aura-symptomen wijzend op focale- cerebrale- corticale- en / of hersenstam-dysfunctie (Voorheen passagère focale neurologische verschijnselen genoemd).  
Deze kunnen zijn:
    - optisch: scotomen, scintillaties, visusdaling,
    - motorisch: vluchtige paresen, ataxie
    - sensibel: paraesthesieën
    - taalhantering: afasie, dysfasie
  2. Minstens één aura-symptoom ontwikkelt zich geleidelijk in meer dan vier minuten of twee of meer symptomen treden achtereenvolgens op
  3. De aura-symptomen duren maximaal 60 min.
  4. De hoofdpijn treedt op voor, tijdens of binnen maximaal 60 minuten na de aura-verschijnselen. De hoofdpijn kan ook afwezig zijn.

### 1.3.3. PREVALENTIE

Om een antwoord te geven op de vraag hoeveel mensen hoe vaak aan spanningshoofdpijn en / of migraine lijden en wat daarvan de consequenties zijn, werden, waar mogelijk, die onderzoeken geselecteerd welke gebruik maakten van de criteria van de International Headache Society. Dit omdat de epidemiologische gegevens van voor die tijd verschillen wat betreft de gehanteerde definities. Gecombineerd met het feit dat voor de diagnose geen morfologisch substraat aanwezig is, heeft dit geresulteerd in zeer uiteenlopende cijfers aangaande de prevalentie.<sup>10</sup> Indien onderzoeksresultaten worden weergegeven die geen gebruik maakten van de criteria van de International Headache Society, wordt dit vermeld.

Achtereenvolgens komen de volgende vragen aan de orde:

1. Hoeveel mensen lijden hoe vaak aan spanningshoofdpijn en migraine ?
2. Wat voor gevolgen hebben spanningshoofdpijn en migraine op de kwaliteit van leven ?
3. Hoe vaak treedt hierdoor ziekteverzuim op ?
4. Hoe vaak ziet een huisarts een hoofdpijn-patiënt op zijn spreekuur ?

*Ad 1. Hoeveel mensen lijden hoe vaak aan spanningshoofdpijn en migraine ?*

Rasmussen e.a. publiceerden in 1991 de resultaten van een steekproef onder 1000 bewoners van Denemarken van 25 tot 64 jaar oud naar het voorkomen van spanningshoofdpijn en migraine. De steekproef was representatief voor de Deense bevolking wat betreft leeftijd, geslacht en burgerlijke staat.

Wat betreft spanningshoofdpijn had 78 % van de respondenten, gedurende het hele leven, minstens tien aanvallen doorgemaakt. Van de respondenten had 44 %, gedurende het jaar voorafgaande aan de studie, één tot veertien dagen spanningshoofdpijn gehad. Zevenentwintig procent had 15 tot 179 dagen aan spanningshoofdpijn geleden (dat is meer dan één tot vijftien dagen per maand). Drie procent had 180 of meer spanningshoofdpijndagen per jaar, dat wil zeggen minstens de helft van de tijd. Op de dag van het onderzoek had twaalf procent van de respondenten spanningshoofdpijn. Gedurende de week voorafgaande aan het onderzoek was dat 29 % en, wat betreft de laatste maand, 48 %. Een migraine-aanval was door zestien procent van de respondenten minstens vijf maal doorgemaakt gedurende het hele leven. Negen procent had één tot veertien migraine-dagen per jaar. Twee procent had meer dan veertien aanvallen per jaar. Geen enkele respondent had migraine op de dag van onderzoek. Gedurende de week voor de studie maakte twee procent een aanval door, gedurende de laatste maand was dit vier procent.<sup>11</sup>

Henry e.a. publiceerden in 1992 de resultaten van een, voor de Franse bevolking representatieve, steekproef onder 4204 personen van 15 jaar en ouder. Mensen met "zelden" hoofdpijn (1.2 %) werden uitgesloten. 31.8 % van de onderzochten leed aan hoofdpijn. Daarvan werden er 1000 nader ondervraagd. Op basis van deze gegevens werd berekend dat 8.1 % van de Franse bevolking aan migraine leed. Van de vrouwen was dat 11.9 %, van de mannen 4 %. Een vijfde hiervan had eens per week een aanval, een vijfde eens per twee weken, en een derde eens per maand.<sup>12</sup>

*Ad 2. Wat voor gevolgen hebben spanningshoofdpijn en migraine op de kwaliteit van leven?*

Essink-Bot e.a. (1994) vergeleken, met behulp van verschillende gevalideerde vragenlijsten, het lichamenlijk, geestelijk en sociaal functioneren van 436 lijdende aan migraine met dat van een vergelijkbare controlegroep. Onafhankelijk van de gebruikte vragenlijst bleek er een significante beperking te zijn bij de migraine-lijdende wat betreft de volgende facetten: huishoudelijk werk, sociaal functioneren, het huiselijk leven, vitaliteit en energie.<sup>13</sup> Cavallini e.a. (1994) onderzochten bij 400 patiënten met spanningshoofdpijn, "cluster headache" en migraine de gevolgen daarvan op de kwaliteit van leven. Er werden twee groepen gevormd op basis van de frequentie van de klachten: minder dan 15 dagen per maand (episodische hoofdpijn) en minstens 15 dagen per maand (chronische hoofdpijn). Tijdens een aanval bleek van de totale groep 95 % moeite te hebben de dagelijkse activiteiten uit te voeren; 74 % moest liggen. Contact met anderen werd vermeden door 75 %, bij 70 % werd het dagelijks werk verstoord, bij 64 % werden sociale bezigheden verstoord. Helaas werd geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende soorten hoofdpijn. Wel bleek, dat bij de patiënten met episodische hoofdpijn de invloed op het sociale leven significant groter was dan bij de chronische hoofdpijnpatiënten. Deze laatste groep vertoonde echter significant vaker emotionele stoornissen zoals prikkelbaarheid, het gevoel "op" te zijn en frustratie.<sup>14</sup>

Gedurende de vele consulten die de onderzoekster besteedde aan patiënten met spanningshoofdpijn en migraine, zeiden veel patiënten spontaan het vooral storend te vinden, dat gemaakte afspraken vaak moesten worden afgezegd, waardoor de mogelijkheden voor sociale contacten verminderden. Daarbij stapelde zich tijdens een hoofdpijnaanval vaak werk op, zowel beroepsmatig als huishoudelijk, hetgeen gedurende de pijnvrije periode ingehaald moest worden. Ook voelden velen zich onbegrepen, gezien het relatieve gebrek aan objectieve verschijnselen. Voor velen was de hoofdpijn een frequente verstoorder van de dagelijkse gang van zaken.

*Ad 3. Hoe vaak treedt door spanningshoofdpijn en/of migraine ziekteverzuim op ?*

Uit het Nivel-rapport "Hoofdbrekers en kopzorgen" (1992) kunnen conclusies worden getrokken omtrent werkverzuim ten gevolge van spanningshoofdpijn en migraine.<sup>15</sup> Bij dit onderzoek werd gebruik gemaakt van de criteria<sup>1</sup> van de International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHPCC-2).<sup>16</sup>

Aan dit onderzoek werd deelgenomen door 161 huisartsen. Uit elke praktijk werden 100 patiënten steekproefsgewijs geselecteerd voor een interview en voor het bijhouden van een hoofdpijndagboek. Dit dagboek werd drie weken bijgehouden.

Van de 16100 patiënten die werden benaderd, waren er 11038 bereid het dagboek bij te houden (68 %). Hiervan hadden er 354 werk- of schoolverzuim wegens hoofdpijn gedurende de drie weken dat het dagboek werd bijgehouden, oftewel 3.2 %. Wanneer men veronderstelt dat waarschijnlijk juist mensen met weinig of geen klachten niet willen meewerken aan een dagboek, valt te overwegen de totale groep benaderden in de conclusie te betrekken. In dat geval moet worden uitgegaan van de 16100 patiënten, waarvan 354 verzuim had door hoofdpijn, oftewel 2.2 %. Het werkelijk aantal onderzochten, dat ziekteverzuim had door hoofdpijn gedurende de drie registratieweken, zal gelegen hebben tussen de 2.2 en 3.2 % van de benaderden. De groep respondenten met hoofdpijn had hierdoor een gemiddelde verzuimduur van 1.7 dagen, gedurende de drie weken van registratie (dat is 29 dagen per jaar).

Wat betreft het ziekteverzuim door migraine gebruikte de Organisatie voor Research en Beleidsadvisering (ORB) in 1983 gegevens welke het Centraal Bureau voor de Statistiek verkreeg van een groot aantal Bedrijfsverenigingen. De diagnose "migraine" werd gesteld indien "hier naar het oordeel van de verzekeringsgeneeskundige uitdrukkelijk sprake van is". Daarbij dient aangetekend te worden, dat gedurende de eerste twee dagen verzuim geen registratie plaatsvond, waardoor vermoedelijk een groot aantal migraine-aanvallen gemist werd. In dat jaar werden er 1986 verzuimgevallen door migraine opgegeven door de 2,2 miljoen aangesloten werknemers. De gemiddelde verzuimduur per kalenderjaar was 39 dagen. Hieruit werd berekend dat in dat jaar 77.613 dagen verzuim door migraine werden geregistreerd. In die tijd werd dat, op basis van een gemiddeld dagloon van fl. 300,- (incl. sociale lasten), berekend op een economisch verlies van 23 miljoen gulden per jaar. De ORB gaat uit van een totaal aantal personen op de arbeidsmarkt van ruim 4 miljoen, zodat verondersteld wordt dat migraine een economisch verlies veroorzaakt van 46 miljoen gulden per jaar.<sup>17</sup>

*Ad 4. Hoe vaak ziet een huisarts een hoofdpijn-patiënt op zijn spreekuur ?*

Wat betreft de frequentie, waarmee een huisarts een patiënt met hoofdpijn of migraine op zijn spreekuur ziet, blijkt uit het eerder aangehaalde Nivel-rapport dat van de 386.000 geregistreerde consulten, het 8314 hoofdpijnklaachten betrof, dat is één op 46.

Post (1990) concludeerde op basis van onderzoek in zijn huisarts praktijk, dat een huisarts gemiddeld éénmaal per twee dagen een patiënt met hoofdpijn en / of migraine (niet nader gespecificeerd), op zijn spreekuur ziet.<sup>18</sup>

---

De criteria van de ICPPC-2 voor de diagnose van migraine: of a of b:

a. Herhaalde episodes van unilaterale hoofdpijn met één van de volgende kenmerken:

1. misselijkheid of braken
2. aura
3. neurologische functiestoornissen
4. positieve familie-anamnese voor migraine

b. Herhaalde episodes van bilaterale hoofdpijn met drie van de vier bovengenoemde kenmerken (1 t/m 4)

De criteria van de ICPPC-2 voor de diagnose van spierspanningshoofdpijn: zowel a als b:

- a. Elke hoofdpijn welke qua tijdstip of intensiteit verband houdt met psychosociale spanningen
- b. Hoofdpijn welke niet verklaard kan worden door een organische aandoening of een andere geestesziekte ("mental disease")

Registratie van alle consulten tijdens het huisartsen-opleidingsjaar van onderzoekster (1983) toonde een frequentie van hoofdpijn en migraine van één op de 54 consulten. Hierbij werd van "migraine" gesproken indien de hoofdpijn heftig van aard en doorgaans eenzijdig en klopperd van karakter was, waarbij bedrust vaak noodzakelijk was en misselijkheid en / of braken optrad. "Hoofdpijn" werd gedefinieerd als pijn in het hoofd die niet secundair was aan een andere lichamelijke ziekte.

Samenvattend kan gesteld worden dat, indien de buitenlandse gegevens ook opgaan voor Nederland, rond de veertig procent van de bevolking eens per maand last heeft van hoofdpijn. Ongeveer dertig procent van de bevolking heeft tussen één tot vijftien hoofdpijndagen per maand. Ongeveer drie procent maakt minstens één keer per maand een migraine-aanval door. Zowel migraine als spanningshoofdpijn hebben een duidelijke vermindering van de kwaliteit van leven tot gevolg, in de zin van beperkingen van de dagelijkse activiteiten en verstoring van de sociale bezigheden.

Rond de drie procent van de bevolking zou werk- of schoolverzuim hebben vanwege hoofdpijn. Deze groep heeft een gemiddeld aantal verzuimdagen van rond de dertig per jaar.

De huisarts kan gemiddeld per vijftig spreekuurpatiënten één patiënt met hoofdpijn of migraine verwachten.

#### 1.4. PATHOGENESE VAN SPANNINGSHOOFDPIJN EN MIGRAINE

##### 1.4.1. INLEIDING

Spanningshoofdpijn en migraine zijn beide pijnsensaties van het hoofd, intra- en / of extracraniaal. Intracraniaal zijn de belangrijkste pijngevoelige structuren het proximale deel van de cerebrale en durale arteriën, de grote venen en de veneuze sinussen. Uitrekking van de bloedvatwand veroorzaakt homolateraal pijn. Stimulatie van de arteria meningea media veroorzaakt pijn achter en rondom het oog. Stimulatie van de arteria cerebri anterior en media veroorzaakt eveneens pijn in en rond het oog, en tevens ter hoogte van het voorhoofd en de slaap. De arteria vertebralis veroorzaakt pijn occipitaal. Pijnprovocatie in de sinus sagittalis superior wordt frontopariëtaal gevoeld.<sup>19</sup> Extracraniaal zijn de bloedvaten, de spieren, de pezen, de huid en de subcutis pijngevoelig.

De pijngewaarwording bij spanningshoofdpijn en migraine moet het gevolg zijn van afwijkingen in één of meerdere van deze structuren. Met name het pulserende karakter van de migrainehoofdpijn doet vermoeden dat de bloedvaten een rol spelen in de pathogenese van migraine.<sup>20</sup>

Omtrent de pathogenese van spanningshoofdpijn en migraine zijn verschillende theorieën in omloop. Deze betreffen alle een of meerdere facetten van de pathofysiologische veranderingen voor en tijdens de hoofdpijn-aanval. Over het belang van de verschillende facetten in het geheel is geen communis opinio. Om een globaal beeld te geven van de huidige stand van wetenschap aangaande de pathofysiologie van deze ziektebeelden worden in deze paragraaf de gangbare theorieën kort besproken. Eerst worden de neurologische hypothesen belicht met betrekking tot spanningshoofdpijn (§ 1.4.2), met daaropvolgend de neurologische hypothesen betreffende migraine (§ 1.4.3). Aansluitend worden spanningshoofdpijn en migraine in relatie gebracht tot het natuurgeneeskundige verslakkingsmodel (§ 1.4.4).

##### 1.4.2. NEUROLOGISCHE HYPOTHESE WAT BETREFT SPANNINGSHOOFDPIJN

Betreffende de pathogenese van spanningshoofdpijn is niet één hypothetische oorzaak op overtuigende wijze aangetoond. In de literatuur worden als mogelijke oorzaken genoemd: spierspanning, cervicale afwijkingen, humorale factoren en psychische spanningen. Hoofdpijn na een "whiplash" en secundaire hoofdpijn op basis van onderliggende pathologie blijven hier buiten beschouwing, aangezien deze niet tot het onderwerp van dit proefschrift behoren.

###### *SPIERSPANNING*

Mensen met spanningshoofdpijn bleken in rust niet meer spiercontracties van nek en voorhoofd te hebben dan controle-groepen. Er bestaat geen relatie tussen de intensiteit van de hoofdpijn en het aantal contracties. Hoewel er wel hoofdpijnpatiënten zijn met toegenomen spierspanning kan dit ook een gevolg zijn van de hoofdpijn.<sup>21,22</sup> Kortom: er zijn geen aanwijzingen dat chronische spierspanning als oorzaak van spanningshoofdpijn kan worden aangemerkt. Wel blijkt dat ontspanningsoefeningen en biofeedback effectief kunnen zijn voor het reduceren van spanningshoofdpijn.<sup>23</sup> Uit een recente publikatie van Arena (1994) e.a. blijkt dat met name biofeedback vanuit de musculus trapezius een vermindering van spanningshoofdpijn tot gevolg kan hebben. Opgemerkt dient te worden, dat het patiëntenaantal gering was (tien personen) en er geen vergelijking met een controlegroep werd gemaakt.<sup>24</sup>

Gesuggereerd wordt wel dat spanningshoofdpijn het gevolg is van neurale hypersensitiviteit. Bij een deel van de patiënten met spanningshoofdpijn zou de exteroceptieve suppressie verminderd zijn. Exteroceptieve suppressie is een maat voor de centrale pijn-inhibitie: het sluiten van de mond blijkt tijdens pijnlijke stimulatie van de nervus trigeminus geremd te worden. Bij 40 % van de patiënten met spanningshoofdpijn blijkt de exteroceptieve suppressie deels afwezig. Een sterkere pijngewaarwording zou hiervan het gevolg kunnen zijn.<sup>25</sup> De meningen

over de invloed van de exteroceptieve suppressie lopen echter uiteen. Zwart & Sand (1995) vonden geen verschil in exteroceptieve suppressie tussen 21 patiënten met spanningshoofdpijn en 9 controle patiënten.<sup>26</sup> Ter verklaring van zowel spanningshoofdpijn als migraine postuleerde Olesen (1991) het vasculaire-supraspinale-myogene model. Hoofdpijn is mogelijk het gevolg van de som van nociceptie van bloedvaten en pericraniale spieren, welke samenkomen in de nucleus caudalis van de nervus trigeminus, waarbij ook supraspinale invloeden een rol spelen. Bij spanningshoofdpijn overweegt de myogene component, bij migraine de vasculaire. Onder andere het optreden van de beide ziektebeelden bij één patiënt verklaart hij met dit model.<sup>27</sup>

#### CERVICALE AFWIJINGEN

Cervicale spondylosis blijkt zelden de oorzaak te zijn van hoofdpijn. Bij 85 patiënten met myelopathie en radiculopathie op basis van cervicale spondylosis wordt hoofdpijn niet als belangrijk symptoom genoemd. Hoewel cervicale artrose mogelijk bij een enkeling (mede) hoofdpijn, met name occipitaal, tot gevolg kan hebben, is dit incidenteel.<sup>28</sup>

Kidd & Nelson (1993) vonden bij 37 patiënten met migraine en / of spanningshoofdpijn afwijkende beweeglijkheid van de nek in vergelijking met 37 controles.<sup>29</sup> De vraag bleef echter of deze beperking oorzaak of gevolg was van de hoofdpijn. Nagasawa e.a. vonden bij röntgenologisch onderzoek van 372 spanningshoofdpijnpatiënten een significant geringere cervicale lordose in vergelijking met een controlegroep. De anteflexie van het hoofd, die hiervan het gevolg kan zijn, vormt een belasting voor de occipitale spieren. De auteurs vermoedden, dat dit een rol speelt in de pathofysiologie van spanningshoofdpijn.<sup>30</sup>

De oorzaak van spanningshoofdpijn is ook wel gezocht in een intervertebrale dysfunctie van de bewegelijke delen van de cervicale wervelkolom, te weten de tussenwervelschijven, de ligamenten en de facetgewrichtjes. Met name op het niveau C2 en C3 kan dit voorkomen.<sup>31</sup>

#### HUMORALE FACTOREN

Wat betreft de humorale factoren zijn een aantal stoffen in relatie gebracht met spanningshoofdpijn. Deze zijn: serotonine, catecholamine, methionine-enkephaline, histamine, nitriet en cafeïne.

Trombocyten van patiënten met spierspanningshoofdpijn blijken meer serotonine te bevatten dan die van controles. Het gehalte aan plasma-catecholamines blijkt bij patiënten met spierspanningshoofdpijn verlaagd te zijn, hetgeen kan wijzen op een verminderde activiteit van het sympatische zenuwstelsel.<sup>32</sup> Ferrari e.a. (1990) vonden een hoger gehalte aan plasma-methionine-enkephaline bij patiënten met spanningshoofdpijn.<sup>33</sup> Het mechanisme waarop deze veranderingen berusten en de rol die ze spelen in de pathogenese van hoofdpijn, is echter geenszins duidelijk.

Wantke (1993) gaf 28 patiënten met hoofdpijn een histaminevrij dieet: vis, kaas, worst, zuurkool en alcohol dienden te worden vermeden. Er werd geen controlegroep gebruikt. Bij 19 patiënten trad 50 % verbetering op. Na gebruik van histaminerijk voedsel keerden de klachten terug, antihistaminica deden de klachten verdwijnen. De auteur veronderstelde een diamine-oxidase deficiëntie.<sup>34</sup> Henderson & Raskin (1972) vermoedden dat spanningshoofdpijn veroorzaakt wordt door nitriet in worst. Aan een patiënte die hoofdpijn meende te krijgen na het eten van frankfurter worstjes gaven zij dertien maal 10 mgr. natriumnitriet en acht maal placebo. Na de natriumnitriet trad acht van de dertien keer hoofdpijn op, na de placebo nooit. Het mechanisme waardoor de nitriet-hoofdpijn tot stand komt en de rol die deze stof speelt bij andere patiënten met spierspanningshoofdpijn is voorsnog niet duidelijk.<sup>35</sup>

Koffie is een veelgebruikte drank: in Nederland drinkt 94 % van de bevolking minstens 1 kopje per dag, terwijl er gemiddeld 4.5 kopjes per dag per persoon worden genuttigd.<sup>36</sup> Er zitten diverse stoffen in koffie: koolhydraten, vetstoffen (triglyceride en diterpeen), proteïnen, mineralen, alkaloiden en aromatische stoffen. De alkaloiden zijn: cafeïne, theobromine, theofilline, trigonelline en nicotinezuur.<sup>37</sup> Met name de cafeïne wordt verantwoordelijk gesteld voor het uitlokken van hoofdpijn. Cafeïne, een methylxanthinederivaat, wordt in de darm snel opgenomen en binnen enkele minuten gedistribueerd. De plasma-halfwaardetijd is 3 tot 6 uur. Eén kop filterkoffie bevat 115 mg cafeïne, een kop thee 40 mg., een blikje cola 45 mg. Cafeïne stimuleert het centrale zenuwstelsel; de letale dosis is ongeveer tien gram. De stimulerende werking berust vermoedelijk op een competitief antagonisme met adenosinereceptoren.<sup>38</sup>

Het onderbreken of staken van regelmatig koffiegebruik kan onthoudingsverschijnselen veroorzaken. Eén van de belangrijkste symptomen daarvan is hoofdpijn. Er blijkt een duidelijk verband te zijn tussen het optreden van hoofdpijn na anaesthetie en het koffiegebruik van de patiënt.<sup>39,42</sup> Het overstappen van gewone naar gedecafeïneerde koffie blijkt ook onthoudingsverschijnselen te geven: hoofdpijn, moeheid, futloosheid en gedeprimeerdheid.<sup>43,45</sup> De zaterdagochtend- hoofdpijn wordt ook wel geweten aan het feit dat, door uit te slapen, de dagelijkse koffie-inname verlaat wordt met als gevolg een onthoudings- hoofdpijn.<sup>38</sup> Het werkingsmechanisme van cafeïne bij het uitlokken van hoofdpijn is nog niet opgehelderd. Cafeïne veroorzaakt cerebrale vasoconstrictie; het onttrekken van cafeïne zou vasodilatatie tot gevolg kunnen hebben.<sup>46</sup> Dat koffie ook tijdens gebruik, dus niet alleen bij onttrekken, hoofdpijn en andere klachten kan geven, blijkt uit een onderzoek onder 4558 Australiërs. Er was een duidelijk verband tussen de dagelijkse hoeveelheid koffie en de volgende klachten: maagklachten, hartkloppingen, hoofdpijn en slapeloosheid.<sup>47</sup>

#### PSYCHISCHE SPANNINGEN

Wat betreft psychische spanningen bij spanningshoofdpijn zijn weinig vergelijkende onderzoeken met een controlegroep van een populatie zonder hoofdpijn gepubliceerd.

Martin (1993) vond bij 16 patiënten en 33 controles geen significant verschil tussen patiënten met spanningshoofdpijn, patiënten met migraine en de controle-groep, wat betreft het voorkomen van belangrijke stressmomenten gedurende het leven, en het hanteren ervan.<sup>48</sup> Patiënten met chronische hoofdpijn bleken niet significant minder mogelijkheden tot sociale steun te hebben dan controles, maar waren wel minder tevreden met hun sociale steun.<sup>49</sup> Ficek & Wittrock (1995) vonden bij 20 vrouwen met spanningshoofdpijn, die gedurende een week hun klachten bijhielden, meer gebeurtenissen die door de patiënten als stressvol waren gekenschetst dan bij een controlegroep.<sup>50</sup> Merikangas (1994) vond bij 63 patiënten met spanningshoofdpijn in vergelijking met gezonde proefpersonen geen verschil in psychopathologische trekken of persoonlijkheidsafwijkingen, gemeten met de Freiburg Personality Inventory.<sup>51</sup>

Wel bleken elf van de vijftien teenagers met chronische spanningshoofdpijn een belangrijk verlies in de familie te hebben doorgemaakt, binnen 12 maanden voor het ontstaan van de hoofdpijn. Dit betrof met name overlijden, scheiding of verhuizing.<sup>52</sup>

Ondanks het feit dat de mate van psychische spanningen niet in relatie lijkt te staan met het optreden van spanningshoofdpijn, blijken psychologische en ontspannende interventies wel degelijk effect te hebben op spanningshoofdpijn. Uit een meta-analyse van Bogaards & ter Kuile (1994) blijkt dat zowel cognitieve therapie, ontspanningsoefeningen als biofeedback met behulp van elektromyografie effectiever zijn dan geen behandeling of placebobehandeling.<sup>53</sup> Zo vonden Ter Kuile e.a. (1994) bij 40 patiënten met cognitieve zelf-hypnose en 41 patiënten met autogene training een gemiddelde verbetering van respectievelijk 28 en 35 procent. Hierbij werd geen placebo-controle uitgevoerd.<sup>54</sup>

#### 1.4.3. NEUROLOGISCHE HYPOTHESEN WAT BETREFT MIGRAINE

Betreffende *migraine* zullen achtereenvolgens de volgende pathogenetische hypothesen aan de orde komen: de vasculaire theorie, de zogenaamde "spreading depression" van Leao, de "shunt"-theorie van Van Heyck, de trombocyten theorie van Hanington, de trigemino-vasculaire theorie, de zuurstof-theorie van Amery, en de invloed van voeding, psyche, spierspanning en cytokinen.

De basis van het literatuuronderzoek werd gevormd door een zoekactie in Medline naar overzichtsartikelen over migraine en hoofdpijn in het algemeen en in relatie tot de betreffende onderwerpen in de periode 1980 - 1995. Tevens diende als bron de boeken *Migraine*<sup>55</sup> en *Headache*.<sup>56,57</sup> Betreffende hoofdpijn, migraine en voeding werd eveneens in Medline gezocht naar alle artikelen dienaangaande in de periode 1966 tot 1990, waaraan nadien halfjaarlijkse "up-date's" werden toegevoegd. Door middel van de literatuurverwijzingen in genoemde overzichtsartikelen, artikelen en leerboeken werden de onderwerpen verder uitgediept. Volstaan zal worden met een korte beschrijving van de huidige stand van de wetenschap aangaande de verschillende hypothesen.



### VASCULAIRE THEORIE

De vasculaire theorie is gebaseerd op de waarneming, dat tijdens een migraine-aanval vaatveranderingen in het hoofd optreden. Te onderscheiden zijn hierbij veranderingen in extracraniale vaten, in de intracraniale vaten en in de cerebrale perfusie.

Wat betreft de extracraniale vaten is lang verondersteld dat vaatverwijding de oorzaak was van de pijn. Dit staat nu echter ter discussie. Met behulp van ultrageluid onderzoek is gebleken dat tijdens een migraine-aanval met unilaterale hoofdpijn het lumen van de arteria temporalis superficialis aan de pijnlijke kant niet wijder is dan tijdens de afwezigheid van een aanval. Wel bleken de arteria temporalis en de arteriae radialis aan de contralaterale kant vernaauwd te zijn in vergelijking met de situatie tijdens afwezigheid van een aanval. Wellicht wordt dit verschil veroorzaakt door een relatief verminderde reactie op sympatische prikkels aan de pijnlijke zijde tijdens de aanval.<sup>58</sup> Daarnaast blijkt de arteria temporalis superficialis bij palpatie wel verwijd te zijn aan de pijnlijke zijde in vergelijking met de contralaterale kant. De mogelijkheid is geopperd dat intramuraal oedeem van de extracraniale vaatwand aan de pijnlijke zijde daarvan de oorzaak kan zijn.<sup>59</sup>

Wat betreft de intracraniale vaten blijkt met name de stroomsnelheid van het bloed door de arteria cerebri media aan de pijnlijke kant verlaagd te zijn. De cerebrale perfusie blijkt hierbij onveranderd. Friberg (1991) trekt hieruit de conclusie dat tijdens de hoofdpijnfase de arteria cerebri media gedilateerd is.<sup>60</sup> Ook wordt wel gesuggereerd dat de pijn tijdens de migraine-aanval (mede) veroorzaakt wordt door verwijding van durale of meningeale arteriën, of door arterioveneuze shunts.<sup>61</sup>

Aangaande de veranderingen in de cerebrale perfusie onderscheidt de migraine-aanval met aura zich van de migraine-aanval zonder aura. Uit onderzoek met radioactief Xenon bleken er tijdens een migraine-aanval met aura veranderingen op te treden in de perfusie. Dit betreft een langzaam voortschrijdend gebied van hypoperfusie. Dit treedt op voordat de aura-verschijnselen beginnen en blijft aanwezig nadat de aura-verschijnselen zijn verdwenen. De hoofdpijn begint al tijdens de fase van hypoperfusie. Mogelijkerwijs is een ander mechanisme dan doorbloedingsfactoren verantwoordelijk voor de auraverschijnselen en de daaropvolgende hoofdpijn. Zowel bij een aanval van migraine zonder aura als bij spanningshoofdpijn zijn deze veranderingen slechts zelden waargenomen.<sup>62-64</sup>

### SPREADING DEPRESSION

De corticale "spreading depression" is een langzaam voortschrijdende zone van gedaalde elektrische activiteit van de hersenen, welke optreedt na elektrische prikkeling van het hersenweefsel. Leao nam dit voor het eerst waar in 1944 tijdens zijn onderzoek bij konijnen naar epilepsie. Na een paar minuten van verminderde activiteit keerde het normale elektrische patroon, op dezelfde wijze en volgorde als waarin het verdween, ook weer terug. Gezien hetzelfde verloop van zich langzaam uitbreidende scotomen en somatosensorische gewaarwordingen tijdens de aura van de migraine-aanval werd deze in relatie gebracht met de corticale "spreading depression".<sup>65-68</sup>

Lauritzen (1987) schrijft hierover: "The hypothesis is now that classic migraine attacks are initiated by a cortical spreading depression (...), triggering the migraine prodromes and the long-lasting decrease of cortical blood flow. (...) It is conceivable, but not proven, that spreading depression activates pain-sensitive fibres through the changes of the extracellular fluid (high K<sup>+</sup>, low pH) and produces pain. (...) In other words, the migraine headache is a specific response of pain-sensitive fibres to the spreading depression, not a secondary reaction that succeeds changes of blood flow as hitherto believed. It follows from these speculations that prodrome and headache may be taken to represent separate effects of spreading depression affecting different brain regions."<sup>69</sup> Het feit dat verschillende stoffen een corticale "spreading depression" kunnen uitlokken of blokkeren,<sup>70</sup> is momenteel onderwerp van studie, met name met het oog op mogelijke therapeutische consequenties.

*SHUNT-THEORIE*

De shunt-theorie van Van Heyck (1978) veronderstelt dat de migraine-aanval uitgelokt wordt door het open gaan van de arterioveneuze anastomosen in de dura mater. Dit resulteert in een toenemende bloedstroom door de arterioveneuze anastomosen en een afnemende bloedstroom door de carotisvaten. Ischaemie en pijn kunnen het gevolg zijn.<sup>71,72</sup> Het feit dat het anti-migrainemiddel ergotamine vasoconstrictie van deze arterioveneuze anastomosen veroorzaakt geeft steun aan deze hypothese.<sup>71</sup>

*TROMBOCYTEN-THEORIE*

Hanington poneerde in 1978 haar hypothese dat migraine in oorsprong een afwijking is in het gedrag van de trombocyten. Met name bij lijdende aan migraine met auraverschijnselen blijken de trombocyten sneller spontaan en onder invloed van diverse stoffen te aggregeren. Ze laten sneller serotonine vrij. De trombocyten vertonen minder activiteit van de enzymen monoamino-oxidase en fenylsulfotransferase, zowel tijdens als buiten een aanval. Vasoactieve stoffen als tyramine, fenylethylamine, dopamine en serotonine worden door deze enzymen gemetaboliseerd. De verminderde activiteit van de enzymen leidt tot een toename van deze stoffen in het bloed.<sup>73,74</sup>

Tevens merkt Hanington op dat de gebruikelijke precipiterende factoren voor een migraine-aanval met elkaar gemeen hebben dat ze resulteren in een toename van de productie van de vasoactieve-aminen.<sup>75,77</sup> Deze factoren zijn: stress, via een toename van het catecholamine-metabolisme; en vasten, met als gevolg hypoglycaemie en een activatie van het sympatico-adrenale systeem, waardoor meer catecholaminen in de circulatie komen. Ook bevatten bepaalde voedingsstoffen (zoals chocolade, kaas, citrus en alcohol), waarvan sommige migraine-patiënten menen een aanval te krijgen, vasoactieve biogene aminen zoals tyramine en betafenylethylamine. Deze reageren als catecholaminen of maken catecholaminen vrij. Verondersteld wordt dat de precipiterende factoren cumulatief werken en zodoende het catecholamine metabolisme stimuleren.<sup>75</sup>

De gang van zaken rond een migraine-aanval schetst Hanington als volgt. Door de migraine-precipitanten nemen de vasoactieve aminen in het plasma toe. Daarop neemt de plaatjes-activiteit toe, zowel de aggregatie als het vrijkomen van serotonine. Met name de cerebrale vaten zijn erg gevoelig voor serotonine. Tevens wordt er, door de verminderde monoamino-oxidase-activiteit, minder serotonine gemetaboliseerd. Daardoor, en mogelijk mede door de plaatjesaggregatie, volgt de tijdelijke focale cerebrale oligemie, hetgeen het prodroom tot gevolg heeft, het begin van de migraine-aanval. Vervolgens treedt door een toename van de intracranieële doorbloeding de hoofdpijn op.<sup>76</sup>

Het feit dat sumatriptan, een serotonine-agonist, een migraine-aanval kan couperen, is in tegenspraak met Haningtons veronderstelling dat de aanval wordt uitgelokt door een toename van het serotonine-gehalte in het serum. Ferrari (1992) suggereert dat de serotonine-stijging juist een beschermingsmechanisme is.<sup>78</sup> De trombocyten-theorie als hypothese voor de pathogenese van migraine is de laatste jaren op de achtergrond geraakt (Ferrari, persoonlijke mededeling).

*TRIGEMINO-VASCULAIRE THEORIE*

Moskowitz e.a. publiceerden in 1979 de resultaten van onderzoek naar de relatie tussen migraine en de nervus trigeminus. Bij proeven met dieren werd ontdekt dat de arteria carotis interna, externa en de grote durale sinussen perivascularair ongemyleniseerde zenuwvezels hebben, met een nociceptieve functie.<sup>79</sup> Dat wil zeggen dat ze gevoelig zijn voor schadelijke prikkels, bv. pijn, en deze ook kunnen doorgeven. Verschillende stoffen kunnen deze zenuwvezels activeren. Zodoende gaat er informatie van de vaten naar het primaire sensibele neuron. Na elektrische stimulatie van het ganglion trigemini blijkt er een neurogene plasma proteïne-extravasatie in de dura mater op te treden.<sup>80</sup> Het gevolg daarvan is pijn en een neurogene ontsteking. Effect van deze reactie is dat toxinen worden gelokaliseerd, verdund en verwijderd voordat ze zich verspreiden in het hersenweefsel. De werkhypothese van deze theorie is dat door een onbekende cerebrale trigger nociceptieve substanties vrijkomen. Deze stoffen activeren de perivascularaire sensorische vezels van de nervus trigeminus. Via de nucleus trigeminus caudalis wordt dit als pijnsensatie doorgegeven aan de cortex. Tevens komen vasoactieve neuropeptiden uit de perivascularaire vezels vrij. Dit zijn bijvoorbeeld substantia P, neurokinine A en Calcitonine Gene-

Related Peptide (een krachtige vasodilatator). Deze neurotransmitters veroorzaken: vasodilatatie, plasma-proteïne-extravasatie en degranulatie van mestcellen. Dit proces lijkt op een steriele ontsteking en heeft meer prikkeling van de sensorische zenuwuiteinden tot gevolg, waardoor de pijn voortduurt.<sup>81</sup> Serotonine-receptoren in de vaatwand blijken hierbij een belangrijke rol te spelen.

Bij experimenteel geïnduceerde extravasatie bij proefdieren, die voorbehandeld waren met verschillende anti-migraine middelen bleek dat de plasma-extravasatie geremd werd. Dit was reden om te veronderstellen dat de plasma-extravasatie een belangrijke rol speelde bij de migraine-hoofdpijn. Zo blokkeerden ergotalkaloiden de neurogene ontsteking. Sumatriptan werkt vrijwel gelijk, echter met een hogere selectiviteit voor de 5 hydroxy-tryptamine 1d receptoren.<sup>80</sup> Methysergide en pizotifeen zijn serotonine-antagonisten.<sup>82</sup> Van de niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) is nog niet bekend of ze werken via de bloedvaten of de zenuwbanen.<sup>80</sup>

#### ZUURSTOF THEORIE

Amery postuleerde in 1982 de hypothese dat migraine het gevolg is van cerebrale hypoxie. Hij noemde dit de "zuurstof theorie". De hypothese werd enerzijds gebaseerd op het uitgangspunt dat de aura-verschijnselen het gevolg zijn van de corticale "spreading depression". Anderzijds bleken verschijnselen van de corticale "spreading depression" ook op te treden bij cerebrale hypoxie.<sup>83</sup> Met name noemde hij in dit verband de transmembraanuse ionen-shifts, de daling van de intracellulaire zuurstofdruk, het neuronale glycogeen en het neuronale creatinefosfaat, en de stijging van het intracellulair melkzuurgehalte.<sup>84</sup> Hij trok hieruit de conclusie dat een plaatselijke hypoxie verantwoordelijk gesteld kan worden voor het begin van de corticale "spreading depression". Als reactie hierop zou de migraine-aanval zich ontwikkelen. Verschillende situaties zouden deze hypoxie kunnen veroorzaken: een te gering aanbod van zuurstof, een toegenomen zuurstofverbruik, een onvoldoende zuurstofvoorziening in relatie tot de zuurstofbehoefte, en metabole stoornissen.

Als voorbeeld van een te gering aanbod van zuurstof wordt onder meer genoemd; vasoconstrictie door biogene aminen, overactiviteit van het sympatische zenuwstelsel en arterioveneuze shunting. Een toegenomen zuurstofverbruik kan onder meer het gevolg zijn van (wederom) overactiviteit van het autonome zenuwstelsel en stress.<sup>84</sup> Als voorbeeld van metabole stoornissen wordt gedacht aan een mogelijke erfelijke "zwakte", of aan toxische bestanddelen uit de voeding. Er zijn aanwijzingen dat alcoholafhankelijke migraine vaak gepaard gaat met een toegenomen permeabiliteit van de tractus digestivus voor bepaalde macromoleculen. Amery veronderstelt dat daardoor neurotoxinen de hersenen kunnen bereiken en een rol kunnen spelen in het metabolisme van de neuronen van de migrainelidder.<sup>85 86</sup>

De werking van calciumantagonisten, zoals flunarizine, kan wellicht verklaard worden door de zuurstoftheorie. De cellulaire hypoxie wordt gevolgd door intracellulaire calciumaccumulatie. Dit proces wordt geremd door calciumblokkerende stoffen.<sup>87</sup>

#### VOEDING

De meningen van artsen over het voorkomen van voedingsafhankelijke migraine lopen zeer uiteen. Dit bleek uit een enquête onder 500 artsen die belangstelling hadden voor migraine: van de 327 respondenten was 74 % van mening dat voedselafhankelijke migraine voorkwam bij 0 tot 20 % van hun patiënten, 16 % meende dat dit het geval was bij 20 tot 40 %, 3 % gaf 40 tot 60 % aan, en 2 % 60 tot 80 %.<sup>88</sup>

Peatfield (1994) vroeg aan 429 patiënten met migraine of voedsel een aanval leek uit te lokken. Daarvan meende 16 % dat chocolade een aanval kan veroorzaken, 16 % kaas, 12 % rode wijn, en 28 % bier. Van de 40 patiënten met spanningshoofdpijn vermoedde niemand een relatie met voedsel; slechts één patiënt meende hoofdpijn te krijgen na alcohol.<sup>89</sup>

Vooraf kan gesteld worden, dat een algemene kritiek op de onderzoeksresultaten wat betreft de relatie tussen voeding en migraine, zich richt op het feit dat veel patiënten in deze onderzoeken analgetica-afhankelijke hoofdpijn zouden hebben. Het is bekend dat overmatig gebruik van analgetica kan leiden tot een toename van hoofdpijnklachten.<sup>90</sup> Als onderdeel van het voedingsadvies wordt vaak ook het analgetica-gebruik verminderd of gestaakt. Dit alleen al kan ook tot vermindering van hoofdpijnklachten leiden en zodoende de onderzoeksresultaten beïnvloeden (Ferrari, persoonlijke mededeling).

Over de relatie tussen migraine en voeding bestaan de volgende opvattingen:

1. Migraine berust op een allergie voor bepaalde voedingsmiddelen. Deze allergie kan onderzocht worden met behulp van in vivo testen (huidtesten) en in vitro testen (RAST: Radio Allergo Sorbent Test; dit is een maat voor de serum IgE-antilichamen, IgG, T-lymfocyten, circulerende immuuncomplexen). Eliminatie van de positief bevonden voedingsmiddelen zou moeten resulteren in een vermindering van de klachten. Toediening van natriumcromoglicaat zou eveneens een vermindering van de klachten tot gevolg hebben.
2. Migraine kan veroorzaakt worden door verschillende voedingsmiddelen, welke middels eliminatie-diëten geïdentificeerd kunnen worden, waarbij een allergische component niet aangetoond werd.
3. Migraine berust op een overgevoeligheid voor vasoactieve aminen of andere stoffen.
4. Migraine kan uitgelokt worden door een reactieve hypoglycaemie.

De onderzoeksresultaten die deze opvattingen ondersteunen dan wel verwerpen, zullen hiernavolgend worden weergegeven. Voornamelijk die onderzoeken worden aangehaald welke met een controlegroep zijn uitgevoerd. Indien dit niet het geval is, wordt dit vermeld.

*Ad 1. Migraine berust op een allergie voor bepaalde voedingsmiddelen, welke met behulp van in vivo testen en / of in vitro testen kunnen worden aangetoond.*

Mansfield e.a. (1985) deden huidtesten bij 43 patiënten met migraine, gevolgd door eliminatie van de positieve voedingsmiddelen (N = 16) en placebocontroleerde provocatie (N = 7). Bij 5 patiënten was de provocatie positief, bij de placebo's was dat bij niemand het geval.<sup>91</sup> Uit de publikatie van dit onderzoek viel helaas niet op te maken hoe de patiënten geselecteerd waren.

Over de waarde van huidtesten voor het vaststellen van voedselallergie bestaat overigens geen communis opinio.

Jewett (1990) deed placebocontroleerde huidtesten waarbij hij 18 patiënten liet beoordelen of de geïnjecteerde stof het allergeen dan wel een controlestof was, afgaand op symptomen als verstopte neus, droge mond, misselijkheid, moeheid en hoofdpijn. De gebruikte extracten waren dezelfde als diegene die van te voren, in een open test, klachten hadden veroorzaakt. Het resultaat was dat geen verschil werd gevonden tussen de mogelijke allergenen en de controlestof.<sup>92</sup>

De resultaten van in vitro testen zijn evenmin eenduidig. Lord e.a. (1977, 1978) onderzochten serumcomplement en immuuncomplexen bij resp. 16 en 24 patiënten met migraine met en zonder aura, zowel buiten een aanval, als aan het begin en later tijdens de aanval. Patiënten met migraine zonder aura bleken wel circulerende immuuncomplexen te hebben, met een significante toename aan het begin van de aanval. Patiënten met migraine met aura hadden dit niet.<sup>93,94</sup>

Monro e.a. (1980) deden bij 47 patiënten met migraine gedurende 2 jaar een eliminatie- en rotatiedieet. Er vielen 14 patiënten af. Van de overgebleven 33 patiënten reageerden er 23 op provocerende voedingsmiddelen. Eliminatie van die voedingsmiddelen gaf bij hen een duidelijke vermindering van de migraine. Er was een positieve correlatie tussen een positieve RAST en het gebruik van provocerende voedingsmiddelen. Het vooraf toedienen van natriumcromoglycaat bij tien patiënten bleek bij negen de migraine duidelijk te verminderen of zelfs te voorkomen. In dit onderzoek werd geen placebocontrole uitgevoerd.<sup>95</sup> In 1984 berichtten dezelfde onderzoekers over een dubbelblind onderzoek met natriumcromoglycaat en placebo bij negen patiënten, waarbij door middel van eliminatie en provocatie, voedingsmiddelen waren geïdentificeerd als migraine-uitlokkers. Van de negen patiënten verkozen acht natriumcromoglycaat boven placebo. Met natriumcromoglycaat waren vijf patiënten migraine-vrij, bij drie verminderde de migraine.<sup>96</sup> Kritiek op dit onderzoek betrof onder meer de kleine groep patiënten en de korte duur van de provocaties: 5 dagen.

Carini & Brostoff (1982) gaven een eliminatie-dieet aan 33 patiënten. Bij 24 van hen werd migraine-uitlokkende voeding gevonden, waarbij een positieve correlatie bleek tussen positieve RAST-waarden en het gebruik van migraine-uitlokkende voedingsmiddelen. De RAST bleek bij 23 van de 26 patiënten van voorspellende waarde te zijn; deze 23 patiënten reageerden gunstig op de eliminatie van voeding die in de RAST positief bevonden was. Vermijden van deze voedingsmiddelen bleek ook een daling van het specifieke IgE tot gevolg te hebben. Er

werd geen placebocontrole uitgevoerd.

Martelletti e.a. (1989) vonden bij 21 patiënten met voedselafhankelijke migraine een toename van circulerende immuun-complexen in vergelijking met een controlegroep. Bij 6 van deze patiënten werd het aantal T-lymfocyten voor en na inname van 250 ml. melk bepaald. Er werd een duidelijke toename van de T-lymfocyten gevonden 4 uur na inname, en een daling 72 uur na inname.<sup>98</sup>

Tegenover de onderzoeksresultaten welke steun geven aan de hypothese dat allergische mechanismen een rol spelen in de etiologie van migraine, staan onderzoeksresultaten die deze hypothese weerspreken.

Moore e.a. (1980) vonden bij 30 migrainepatiënten normale waarden van IgG, IgM, IgA, complement en immuuncomplex gedurende pijnvrije perioden. De waarden veranderden niet tijdens een aanval.<sup>99</sup>

Merrett e.a. (1983) vonden geen toename van het IgE en IgG4 bij 74 voedselafhankelijke migraineleders in vergelijking met 45 niet-voedselafhankelijke migraineleders, 29 patiënten met "cluster headache" en 60 controles.<sup>100</sup>

Pradaliere e.a. (1983) bepaalden het totale IgE en specifiek IgE tegen bepaalde voedingsmiddelen en huidreacties op 12 voedselallergenen bij 50 migraineleders. Bij patiënten waarbij de RAST positief was trad geen migraine op na provocatie.<sup>101</sup>

*Ad 2. Migraine kan veroorzaakt worden door verschillende voedingsmiddelen, welke middels eliminatie-diëten geïdentificeerd kunnen worden; een allergische component is hierbij niet aangetoond.*

Grant (1979) gaf 60 migrainepatiënten een eliminatiedieet, gevolgd door het uitproberen van verschillende voedingsmiddelen. De volgende voedingsmiddelen leken het meest frequent migraine tot gevolg te hebben: tarwe, sinaasappel, ei, thee en koffie, chocolade en melk, rundvlees, maïs, rietsuiker, gist, champignons en erwten. Bij het vermijden van deze voedingsmiddelen werd 85 % van de patiënten migraine-vrij.<sup>102</sup> Kritiek op dit onderzoek betrof het feit dat de provocaties niet blind en niet gecontroleerd zijn uitgevoerd, waardoor suggestie en preoccupatie van de patiënten en onderzoekers de resultaten beïnvloed konden hebben.

Hughes e.a. (1985) vonden bij 21 migrainepatiënten na vasten en uittesten van verschillende voedingsmiddelen 80 % verbetering van de mate van migraine. Met name het gebruik van cacao, koemelk en kaas, tarwe, varkensvlees, druiven, alcohol, pinda's, schelpdieren, ei, ui en sojaproducten leek hoofdpijn tot gevolg te hebben. Er werd geen placeboprovocatie uitgevoerd.<sup>103</sup>

Unger & Unger (1952) vonden bij 55 migrainepatiënten na eliminatie en provocatie van verschillende voedingsmiddelen een duidelijke verbetering bij 84 % van de patiënten. De belangrijkste voedingsmiddelen welke migraine bleken uit te lokken waren: chocolade, melk, tarwe en varkensvlees. Er werd geen placebocontrole uitgevoerd.<sup>104</sup>

Egger e.a. publiceerden in 1983 onderzoek naar voedsel-allergie bij migraine bij 99 kinderen tussen de 3 en 16 jaar oud. Van de 88 die het onderzoek afmaakten, trad bij 93% een duidelijke verbetering op tijdens een eliminatie-dieet. Van deze 93% werd bij 40 kinderen een dubbelblinde provocatie uitgevoerd. Hieruit bleek dat de meeste kinderen positief reageerden op verschillende voedingsmiddelen. 55 voedingsmiddelen bleken symptomen te kunnen provoceren. Tot de belangrijkste behoorden: koemelk, ei, chocolade, sinaasappel, tarwe, benzoëzuur, kaas, tomaat, tartrazine, rogge, vis, varkensvlees, rundvlees, maïs. Er was een duidelijke toename van migraine na provocatie, in vergelijking met de placebo-controles. Er was geen relatie tussen positieve huidtesten, positieve RAST-testen en migraineprovocerende voedingsmiddelen.<sup>105</sup>

*Ad 3. Migraine berust op een overgevoeligheid voor vasoactieve aminen of andere stoffen.*

Van een aantal aminozuren, biogene aminen en hun enzymen wordt verondersteld dat ze een rol spelen in de etiologie van migraine. Dit zijn respectievelijk: de aminozuren glutaminezuur en asparaginezuur, de biogene aminen histamine, serotonine, tyramine, fenylethylamine, alsmede de enzymen mono-amino-oxidase en fenolsulfo-transferase-P en M.

Van glutaminezuur en asparaginezuur is bekend dat ze een belangrijke rol spelen bij het initiëren en voortschrijden van de corticale "spreading depression". Migrainepatiënten blijken tussen de aanvallen door veel hogere

plasma-spiegels van glutaminezuur en asparaginezuur te hebben dan controles. Tijdens een aanval nemen deze waarden verder toe, het meest uitgesproken bij migraine met aura.<sup>78</sup>

De cerebrale bloedvaten bevatten histamine-receptoren, welke mogelijkwijs invloed uitoefenen op de cerebrale doorbloeding en op de plaatselijke extravasatie van weefselvocht. Migraine-patiënten blijken buiten een aanval en tijdens een aanval een hoger plasma-histaminegehalte te hebben dan controles. De auteurs vermoeden een allergisch mechanisme.<sup>106</sup>

Stimulatie van serotonine-receptoren van het 5-hydroxytryptamine-1d subtype, kan hoofdpijn en bijkomende symptomen van de migraine-aanval verlichten. Stimulatie van deze receptoren veroorzaakt vasoconstrictie en remt depolarisatie van de sensorische perivasculaire afferente zenuwbanen binnen het trigemino-vasculaire systeem. Migraine lijkt te maken te hebben met een verminderde activatie van de craniale serotonine-receptoren. Migraine-patiënten (zowel met als zonder aura) hebben een afwijkend serotonine-metabolisme. Buiten de aanvallen is de omzetting van serotonine groter, met als gevolg een lager serotonine-gehalte in het plasma. Tijdens de aanval is de omzetting van serotonine verminderd, waardoor het gehalte aan serotonine stijgt. Deze serotonine-piek kan een beschermingsmechanisme zijn tegen de hoofdpijn, in plaats van de oorzaak.<sup>107</sup> Sumatriptan, het recent ontwikkelde migraine-aanvalcouperende medicijn, is een selectieve agonist van 5-hydroxytryptamine-1d-receptoren.

Tyramine is een biogeen amine dat voorkomt in kaas, melkproducten, gerookte vis en wijnen.<sup>108</sup> Ook ontstaat tyramine bij bacteriële rotting, zoals deze in de darm voorkomt. Migraine-patiënten bleken na orale toediening van tyramine meer ongeconjugeerd tyramine via de urine uit te scheiden dan controle-personen, hetgeen het vermoeden deed rijzen dat migraine-patiënten een tyramine-conjugatie-defect hebben.<sup>109 110</sup> Het vrije tyramine kan het begin zijn van de biochemische processen die de migraine-aanval inluiden. De onderzoeksresultaten zijn echter tegenstrijdig. Een aantal auteurs heeft bij placebogecontroleerde tyraminebelasting meer migraine-aanvallen gevonden na tyramine dan na placebo.<sup>109 111-113</sup> Daartegenover zijn er ook onderzoeksresultaten, die dit weerspreken.<sup>114-118</sup> Over het geheel genomen lijken er wel aanwijzingen te zijn dat tyramine bij sommige migraine-patiënten een aanval kan uitlokken.<sup>119 120</sup>

Fenylethylamine is een biogeen amine dat onder meer in cacao, kaas en sommige soorten rode wijn wordt aangetroffen.<sup>121</sup> Het is een krachtige vrijmaker van vasoactieve mono-aminen, zoals serotonine en catecholaminen. Fenylethylamine wordt geïnactiveerd door mono-amino-oxidase-B (MAO-B). Migrainepatiënten blijken minder MAO-B in de trombocyten te hebben dan controle-personen. Dit kan leiden tot een hoog fenylethylamine-gehalte in het bloed. Fenylethylamine kan de bloedhersenbarrière passeren, met als gevolg vasoconstrictie en hoofdpijn.<sup>108</sup> Ook betreffende fenylethylamine spreken de onderzoeksresultaten elkaar echter tegen: Sandler e.a. (1974) vonden bij placebogecontroleerde belasting vaker migraine na fenylethylamine dan na placebo.<sup>73</sup> Moffett e.a. (1974) gaven 25 migraine-patiënten, die meenden een aanval te krijgen van chocola, op dubbelblinde wijze placebo of chocola: er was geen duidelijk verschil tussen de twee voedingsmiddelen wat betreft het uitlokken van een migraine-aanval.<sup>122</sup>

Fenolsulfotransferase-P bindt zwavel aan de diëtaire fenolgroep, voornamelijk in de darm. Fenolsulfotransferase-P reageert vooral met fenolen in cacao, melkproducten, alcoholische dranken en sinaasappelsap. De bij lijdens aan voedingsmigraine voorkomende toename van het ongeconjugeerd tyramine in de urine berust volgens sommige auteurs waarschijnlijk op een deficiënte fenolsulfotransferase-P-functie.<sup>108 123</sup> Verschillende voedingsmiddelen, zoals rode wijn, blijken in vitro de werking van fenolsulfotransferase-P te kunnen remmen.<sup>124 125</sup> Littlewood e.a. (1988) vonden wel migraine-provocatie na rode wijn en niet na wodka. Daaruit werd de conclusie getrokken dat mogelijk de flavonoiden in rode wijn migraine veroorzaken als gevolg van hetzij een fenolsulfotransferase-P-defect, hetzij inhibitie van fenolsulfotransferase-P door stoffen in de wijn. Flavonoiden zijn fenolen die ontstaan door gisting van de schillen en de pitten van de druiven tijdens het productieproces van rode wijn.<sup>126</sup>

Fenolsulfotransferase-M katalyseert de sulfoconjugatie van serotonine en andere monoaminen. Monoamino-oxidasen inactiveren eveneens serotonine en andere monoaminen. In het bloed komen deze enzymen voornamelijk voor in de trombocyten. Hoewel monoamino-oxidase van de trombocyten niet direct betrokken lijkt bij de serotonine-degradatie, is er waarschijnlijk een overeenkomst met de omzetting van serotonine in het centrale zenuwstelsel. De activiteit van fenolsulfotransferase-M en monoamino-oxidase is verminderd tijdens een migraine-aanval, zowel met als zonder aura. Mogelijk gebeurt hetzelfde in de hersenen.<sup>107</sup>

Salfeld e.a. (1987) verdeelde 39 kinderen met migraine in twee groepen: de ene groep kreeg een vezelrijkdieet zonder vasoactieve aminen; de andere groep kreeg alleen een vezelrijk dieet. Het vasoactieve-arme dieet bestond uit de eliminatie van chocolade, kaas, yoghurt, citrusfruit, bananen, ananas, frambozen, pruimen, bonen, avocado, gist, schelpdieren, wild, alsmede gerookte en ingemaakte vis. Tevens werden in deze groep koffie, thee en andere cafeïne-houdende dranken geëlimineerd. In beide groepen trad een significante verbetering op van de migraine. Er was geen verschil tussen de twee groepen.<sup>127</sup>

#### *Ad 4. Migraine kan uitgelokt worden door een reactieve hypoglycaemie.*

Het mogelijke effect van het elimineren van suiker op hoofdpijn en migraine zou kunnen berusten op het vermijden van een reactieve hypoglycaemie. Koolhydraten vormen een belangrijk deel van de dagelijkse voeding van de mens. Volgens het Informatorium voor Voeding en Diëtetiek (1986) wordt in Nederland 40 tot 50 % van de dagelijkse calorische voedselname geleverd door koolhydraten. Koolhydraten komen in het voedsel voor in drie vormen: monosachariden, disachariden en polysachariden. De monosachariden in het voedsel zijn glucose (druivesuiker, in zoete vruchten), fructose (vruchtensuiker, in alle vruchten) en galactose (in melksuiker). De disachariden zijn sacharose (riet- en bietsuiker), lactose (melksuiker, in melk) en maltose (moutsuiker, ontstaat bij het kiemen van granen). Als voorbeeld van polysachariden is zetmeel te noemen, dat voorkomt in zaden, granen, wortels en knollen. De polysachariden en de disachariden worden in het spijsverteringskanaal en het darmepitheel gesplitst tot monosachariden. Deze worden in de bloedbaan opgenomen. Glucose kan door alle organen als bron van energie worden gebruikt.<sup>128</sup>

De veronderstelling is dat overmatig gebruik van mono- en disachariden in de voeding, de insulineproductie te sterk stimuleert. Dit wordt veroorzaakt door de snelle splitsing en resorptie van deze suikers. De snelle stijging van de bloedglucosewaarde zou een hoge insulineproductie tot gevolg hebben. Als reactie daarop daalt het glucosegehalte in het bloed te snel: de zogenaamde reactieve hypoglycaemie. Het centrale zenuwstelsel is voor zijn energievoorziening uitsluitend op glucose aangewezen.<sup>128</sup> De sterk wisselende glucosespiegel na het gebruik van mono- en disachariden zou verantwoordelijk gesteld kunnen worden voor hoofdpijn. Dalessio suggereert hieromtrent dat hypoglycaemie de tonus van de craniale vaten beïnvloedt; verlaging van de bloedsuikerspiegel heeft vasodilatatie tot gevolg.<sup>129</sup> De eerdergenoemde zaterdag-ochtend hoofdpijn wordt daarmee ook geweten aan deze reactieve hypoglycaemie; door uit te slapen wordt het ontbijt uitgesteld, met als gevolg een lage bloedsuikerwaarde.

Dexter e.a. (1972) deden een glucosetolerantietest bij 74 migrainepatiënten die vermoedden dat de migraine veroorzaakt werd door vasten. Dit resulteerde bij 6 patiënten in een diabetische curve en bij 56 patiënten in een hypoglycaemische curve. Een dieet met weinig suiker en zes maaltijden per dag had meer dan 75% verbetering tot gevolg bij diegenen met een diabetische curve. Van de 56 andere patiënten werden er 48 drie of meer jaar gevolgd met hetzelfde dieetadvies. Bij 44 patiënten trad een verbetering op van de migraine van meer dan 50%. Er werd geen controlegroep behandeld.<sup>130</sup>

#### *PSYCHE*

Er zijn geen overtuigende onderzoeksbevindingen die wijzen op een verschil in psychische gesteldheid tussen patiënten met migraine en controlepersonen. Hoewel in elke groep patiënten er altijd enkele zullen zijn met psychische problemen, is dit aantal niet groter bij migrainepatiënten. Er zijn enkele algemene bevindingen dat migrainepatiënten meer bezorgdheid en depressies zouden hebben dan controlepersonen. Deze kunnen echter ook een gevolg zijn van de migraine in plaats van de oorzaak.<sup>131</sup> Wel is gebleken dat antidepressiva migraine kunnen verlichten óók als er geen duidelijke depressie aanwezig is.<sup>56</sup>

#### SPIERSPANNING

Nooit is bewezen dat toegenomen spierspanning de oorzaak is van migraine.<sup>132</sup> Wel is gebleken dat veel patiënten met migraine voor, tijdens of na een aanval last hebben van hun nek.<sup>133</sup> Ook hebben vergelijkende onderzoeken met ontspanningsoefeningen en biofeedback aangetoond dat beide effectief kunnen zijn voor het reduceren van migraine.<sup>23 134</sup> Sorbi (1988) deed bij 13 patiënten relaxatietraining en bij 16 patiënten stress-coping training. Beide benaderingen verschilden niet noemenswaardig wat betreft het effect op de frequentie, de duur en de ernst van de migraine-aanvallen. Na negen wekelijkse trainingssessies was de gemiddelde afname van de migraine-frequentie vijfendertig procent. Er werd geen placebocontrole uitgevoerd.<sup>135</sup>

#### DE INVLOED VAN CYTOKINEN

Recentelijk is de hypothese ontwikkeld dat cytokinen de oorzaak kunnen zijn van hoofdpijn en migraine. Cytokinen zoals interferon en erythropoëetine zijn stoffen met een plaatselijke hormoonachtige werking, die onder meer geproduceerd worden door macrofagen en lymfocyten. Een aantal ervan blijkt onder meer migraine te kunnen veroorzaken. De hypothese is dat verschillende factoren de productie van cytokinen kunnen stimuleren, zoals onder meer oestrogenen, koorts en bepaalde voedingsmiddelen. Hoofdpijn als bijverschijnsel van de menstruele cyclus, koortsende ziekten en het gebruik van bepaalde voedingsmiddelen (zoals melkproducten), zou hiermee verklaard kunnen worden.<sup>136</sup>

---

Samenvattend kan gesteld worden dat voor zowel de pathogenese van spanningshoofdpijn als van migraine nog geen concept ontwikkeld is, waarmee de oorzaken van de ziektebeelden volledig verklaard kunnen worden.

Wat betreft *spanningshoofdpijn* kunnen factoren als psychische constellatie, spierspanning en artrose invloed hebben op de pijn, doch zij zijn zelden een afdoende verklaring voor de hoofdpijn.

Wat betreft de pathogenese van *migraine* zijn er duidelijke aanwijzingen dat bepaalde biogene aminen (o.a. serotonine, histamine), aminozuren (glutaminezuur, asparaginezuur) en vaatveranderingen in de zin van een lokale steriele ontsteking, een rol spelen in dit proces. Wellicht is een relatief zuurstoftekort in de hersenen een initiërend moment in het pathofysiologisch proces, hetgeen leidt tot de ontwikkeling van een migraine-aanval.

Over de relatie tussen *voeding*, *spanningshoofdpijn* en *migraine* heerst geen communis opinio. Er zijn weinig placebogecontroleerde onderzoeken met voldoende aantallen patiënten voorhanden. Tevens is de vraag in hoeverre selectie-bias de onderzoeksresultaten beïnvloed heeft. Wat betreft de predictieve waarde van huidtesten en in vitro testen zijn geen eensluidende onderzoeksresultaten aanwezig.

Aangaande een mogelijke relatie tussen *voeding* en *spanningshoofdpijn* werden slechts drie onderzoeken gevonden (Medline vanaf 1966: "migraine, hoofdpijn, voeding, allergie"). Twee hiervan zijn niet placebo-gecontroleerde onderzoeken, waarin een relatie werd gevonden tussen spanningshoofdpijn, histamine-rijk voedsel en nitriet.<sup>34 35</sup> Het derde onderzoek toonde een verband aan tussen de dagelijkse hoeveelheid koffie en (onder meer) het voorkomen van hoofdpijnlachten.<sup>37</sup>

Aangaande een mogelijke relatie tussen *voeding* en *migraine* lijkt een deel van de migrainepatiënten gebaat te zijn bij de eliminatie van bepaalde voedingsmiddelen. Dit kan berusten op een allergisch mechanisme of op een intolerantie voor bepaalde stoffen, waarbij met name de biogene aminen tyramine en fenylethylamine in de belangstelling staan. Hierover bestaat echter geen communis opinio. Mogelijkerwijs spelen cytokinen ook een rol. Hypoglycaëmie kan bij sommige patiënten migraine en / of spanningshoofdpijn uitlokken.

---



#### 1.4.4. NATUURGENEESKUNDIGE VISIE

##### INLEIDING

In de praktijk van de onderzoekster werd waargenomen dat patiënten met spanningshoofdpijn en migraine vaak een afname van deze klachten ondervonden na een voedingsverandering. Het viel daarbij op dat deze afname vaak een zelfde verloop vertoonde. Na aanvang van de voedingsverandering trad er doorgaans een tijdelijke verergering op van zowel spanningshoofdpijn als migraine. Deze verergering duurde gewoonlijk een paar dagen tot een week. Vervolgens trad bij de meeste patiënten een geleidelijke afname van spanningshoofdpijn en migraine op. Na ongeveer acht weken leek de situatie de zijn gestabiliseerd; het optreden van spanningshoofdpijn en migraine leek niet verder af te nemen.

Zowel de beginverergering als de afname van spanningshoofdpijn en migraine deden de vraag rijzen, waardoor deze tot stand kwamen.

Liechti-von Brasch (1986) meende dat migraine een uiting is van een poging van het lichaam om zich van vergiften, slakken en achterstanden te ontdoen: "Dabei sucht sich der Körper stoßweise all der angesammelten Gifte, Schlacken und Rückstände zu entledigen. Das eindrucklichste Reinigungs-drama ist die Migräne."<sup>1</sup> Vanuit de natuurgeneeskunde worden ziekten vaker gezien als een reactie van het lichaam op een ophoping van afvalstoffen. Dit wordt ook wel aangeduid met het begrip "verslacking". Door de eeuwen heen is het begrip "slakken" gebruikt in een poging ziekteverschijnselen te begrijpen en aanknopingspunten te vinden voor therapeutische maatregelen. Wellicht dat het "verslakkingsmodel" inderdaad, zoals Liechti-von Brasch veronderstelde, een verklaring kan bieden voor de mogelijke verlichting van migraine en spanningshoofdpijn na een voedingsverandering.

Hiernavolgend wordt het begrip natuurgeneeskunde omschreven, waarna een indruk wordt gegeven van de plaats van de natuurgeneeskunde in de huidige geneeskundige praktijk in Nederland. Vervolgens wordt op de "verslacking" nader ingegaan. Aansluitend wordt ingegaan op de plaats waar de "verslacking" verondersteld wordt plaats te vinden, de oorzaken en de gevolgen ervan, met tot slot de mogelijke relatie met spanningshoofdpijn en migraine.

De beschreven natuurgeneeskundige visie en de relatie tot spanningshoofdpijn en migraine berust op veronderstellingen. Hoewel het beeld dat geschetst wordt door deze visie voorstelbaar is, blijkt de pathofysiologische onderbouwing schaars te zijn, evenals de empirische toetsing van de (veronderstelde) gevolgen van de pathofysiologische processen. Ondanks deze beperkingen wordt de natuurgeneeskundige visie beschreven in een poging de veronderstelde relatie tussen spanningshoofdpijn, migraine en voeding te begrijpen. Indien deze relatie inderdaad aanwezig is, zal door middel van toekomstig onderzoek de waarde van het hier beschreven theoretische model nader dienen te worden onderzocht.

##### NATUURGENEESKUNDE

De Artsenvereniging tot Bevordering van de Natuurgeneeskunde (ABNG) geeft de volgende definitie: "De natuurgeneeskunde is de geneeskunde, die zich in haar benadering van ziekte richt op de gehele mens en niet primair op zieke organen. In haar denkmodel baseert zij zich in wezen op de mens in wisselwerking met zijn milieu en heeft zij een eigen interpretatie van ziektesymptomen, diagnostiek, therapie en middelen / methoden. Hierbij staat de gehele mens, zijn zelfgenezend vermogen en de aanwending van natuurlijke middelen / methoden centraal. Aan de nog gezonde mens heeft de natuurgeneeskunde iets heel belangrijks te bieden, namelijk een leefwijze die gezond houdt. De ziektesymptomen zijn volgens de natuurgeneeskunde in wezen nuttige, zelfgenezende en zelfbeschermende reacties van de zieke. De diagnostiek is in de natuurgeneeskunde het waarnemen en duiden van deze zelfgenezende en zelfbeschermende reacties".<sup>137</sup>

Van Dijk (1993) gaat in zijn omschrijving van de natuurgeneeskunde in op het pathofysiologische concept dat aan de natuurgeneeskunde ten grondslag ligt: "Alle vormen van ziekte zijn terug te voeren op dezelfde oorzaak, namelijk een ophoping van afvalstoffen (slakken) in het menselijk lichaam. Deze ophoping wordt veroorzaakt door onjuiste lichaamsgewoonten die jarenlang bestaan. De voornaamste achtergronden daarvan zijn verkeerde

voeding, slechte lichaamshouding en beweging, onvolledige ademhaling en psychische spanningen".<sup>138</sup> Onderzoekster geeft de voorkeur aan de formulering: een *aantal* ziekten is terug te voeren op een stapeling van afvalstoffen in het menselijk lichaam.

Eerst zal de plaats van de natuurgeneeskunde in de huidige medische praktijk in Nederland worden belicht. Aansluitend wordt het pathofysiologische model van de "verslacking" nader uitgewerkt.

#### NATUURGENEESKUNDE, ORGANISATORISCH PERSPECTIEF

De natuurgeneeskunde maakt in de huidige geneeskundige praktijk in Nederland deel uit van de "alternatieve behandelmethoden".

Het onderscheid tussen reguliere geneeswijzen en alternatieve behandelmethoden werd in Nederland gemaakt, toen in 1865 de "Wet op de Uitoefening der Geneeskunde" werd aangenomen. Deze wet was ontworpen om de bevolking te beschermen tegen kwakzalvers, die "uit winstbejag en in onkunde de gezondheid zeer ernstig konden bedreigen".<sup>139</sup> De geneeskunde werd door deze wet voorbehouden aan academisch gevormde geneeskundigen. Al diegenen die niet bevoegd waren tot de uitoefening van de geneeskunde en toch geneeskundige adviezen verstrekten, waren in principe strafbaar. Desondanks gingen leken-therapeuten door met het behandelen van diegenen die zich tot hen wendden. Tevens gebruikten sommige artsen (ook) therapieën, welke niet op de universiteit werden gedoceerd. De universitaire gedoceaerde kennis werd reguliere geneeskunde genoemd, de overige behandelmethoden werden en worden als "alternatief" bestempeld.

Zodoende zijn binnen het alternatieve veld zowel artsen als leken-therapeuten werkzaam. Tot 1993 was het uitoefenen van de geneeskunde door niet-artsen volgens de wet strafbaar. In 1993 werd de wet "Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg" (BIG) aangenomen. Door deze wet is het ook aan niet-artsen toegestaan de geneeskunde uit te oefenen, met uitzondering van een aantal "voorbehouden handelingen". Het ligt in de bedoeling, door middel van specifieke uitvoeringsbesluiten, kwaliteitsaspecten van de beroepsuitoefening te regelen, zoals bijscholing, intercollegiale toetsing en waarnemingsafspraken.<sup>140</sup>

Het aantal georganiseerde beroepsbeoefenaars van alternatieve behandelmethoden in Nederland werd in 1993 door van Dijk, op basis van verschillende onderzoeken, geschat op minstens 4000. Volgens schatting van de Nederlandse Organisatie van Verenigingen voor Alternatieve Genezers (NOVAG) is het aantal niet georganiseerde beroepsbeoefenaars minstens even groot.<sup>139</sup> Van de 4000 geregistreerde alternatieve beroepsbeoefenaars zijn ongeveer 1250 arts, welke zijn verenigd in de Artsenfederatie Additieve- Alternatieve Geneeskunde (AAG), en meer dan 1400 fysiotherapeut. In perspectief: in 1993 waren er 6589 praktizerende huisartsen en 10658 fysiotherapeuten in Nederland.<sup>141 142</sup>

De alternatieve artsen hebben zes beroepsorganisaties gevormd, waarin de belangrijkste alternatieve stromingen vertegenwoordigd zijn. Deze zijn: de acupunctuur, de antroposofie, de homeopathie, de manuele geneeskunde, de natuurgeneeskunde en de neuraal- en regulatietherapie. De Artsenfederatie Additieve- Alternatieve Geneeskunde is het overkoepelend orgaan van deze verenigingen.

Momenteel zijn er in Nederland 40 "natuurartsen" werkzaam. Zij zijn verenigd in de, in 1975 opgerichte, "Artsenvereniging tot Bevordering van de Natuurgeneeskunde". Zij doorliepen allen de universitaire medische opleiding en specialiseerden zich vervolgens in de natuurgeneeskunde. De ziektekostenverzekeringen voorzien vrijwel alle in de mogelijkheid zich te verzekeren voor alternatieve behandelmethoden, waaronder de natuurgeneeswijzen.<sup>139</sup>

Om een indruk te geven van de mate waarin de Nederlandse bevolking gebruik maakt van alternatieve behandelmethoden concludeert van Dijk dat per jaar minstens 8 % van de bevolking een alternatieve therapeut of arts bezoekt. Het totaal aantal contacten bedraagt minstens 13 miljoen per jaar, naast 51,1 miljoen "reguliere" contacten met huisartsen en 23,5 miljoen contacten met specialisten.<sup>139</sup>

## "SLAKKEN"

"Stapeling van afvalstoffen" oftewel "verslakking" is in de natuurgeneeskunde een bekend begrip. Het gebruik van het begrip "slakken" in relatie tot de geneeskunde is in de loop der tijd geëvolueerd. De oudste schriftelijke overlevering hieromtrent is afkomstig van Hippocrates (460 - ± 350 v.C.). Hij gebruikte de term "slakken" toen hij het ontstaan van blaasstenen vergeleek met het winnen van ijzer: "zoals het ijzer uit stenen en aarde die men samen brengt ontstaat, zoals bij het eerste inleggen in het vuur de stenen en de aarde door de slakken aan elkaar zijn gekleefd, en als het voor de tweede en derde keer in het vuur gelegd wordt, de slakken, uit het ijzer weggesmolten, weg vloeien en men het proces met de ogen volgen kan, het ijzer blijft echter in het vuur achter, valt, daar de slakken ruimte geven, in elkaar en worden hard en vast, zo vormt zich de neerslag in de blaas".<sup>143</sup>

Het beeld van een neerslag van stoffen is terug te vinden bij Paracelsus (1493-1541). Volgens hem ontstaan vele ziekten zoals jicht, reuma, steenvorming in galwegen en nieren, en aderverkalking op dezelfde manier als wijnsteen uit wijn ontstaat: uit kwade vochten zou een neerslag worden uitgescheiden, die in de weefsels wordt opgeslagen.<sup>144</sup>

Brauchle (1933) gebruikte in dit verband het woord "Stoffwechsellrückstände": "Im Laufe des Lebens werden Arzneimittel, Fett, Harnsäure, Stoffwechsellrückstände in den Geweben und in den Gewebsspalten aufgestapelt". Hij beschrijft wat er lijkt te gebeuren wanneer opgeslagen "slakken" worden uitgescheiden: "Durch eine veränderte Lebensweise, wie sie eine naturgemäße Kur mit sich bringt, etwa durch Fasten, durch Trockenkost, durch Rohkost oder nur vegetarische Lebensweise mit Steigerung der Ausscheidungsvorgänge, findet früher oder später ein Übergang dieser abgelagerten Stoffe in den Blutumlauf statt. Dann erlebt man, daß die bisherigen Besserungen der Kur plötzlich in Frage gestellt scheinen. Die unter dieser Rückvergiftung auftretenden Beschwerden faßt man in ihrer Gesamtheit als Heilkrise auf. (...) Während dieser Heilkrise ist das Wohlbefinden des Kranken sehr gestört. Nach einer Periode der Ruhe und der Kuraussetzung tritt nicht nur das frühere Besserbefinden wieder ein, es macht sich sogar eine Steigerung des Allgemeinbefindens bemerkbar. Man kommt zu der Erfahrung, daß örtlicher Befund und Allgemeinzustand nach einer glücklich überstandenen Krise gebessert sind".<sup>144</sup>

Honegger (1959) ging een stap verder in de beschrijving van het verslakkingsproces: "Das Gewebe wird verschlackt, weil infolge mangelhafter Entfernung der Stoffwechselschlacken sich diese natürlichen Stoffwechselprodukte im Gewebe und in den Zellen anhäufen. Die Gifte werden in den entgiftenden Organen nicht entgiftet und durch die insuffizienten Ausscheidungsorgane (Darm, Haut, Nieren, Menses) nicht entleert. Auch sie sammeln sich in den Geweben und in der Zelle an. Die innere Atmung der Zelle wird gestört und hört allmählich auf. Das Ende ist eine schwere chronische Krankheit. Aus der Dyskrasie des Blutes und der Säfte ist infolge der Giftblockaden eine Zerstörung der Zellfunktion geworden. Damit sind wir bei der Zelle angelangt. Die Zelle ist abhängig vom Blut und den Säften".<sup>145</sup>

Reckeweg (1986) meent dat ziekte een uitdrukking is van een gevecht tegen giften, welke hij niet aanduidt met het woord "slakken" maar met het woord "homotoxinen". Als deze homotoxinen door het lichaam worden opgenomen of door falende orgaanfuncties in het lichaam ontstaan, dan weert het lichaam zich tegen deze homotoxinen. De gevolgen van dit afweergevecht tegen homotoxinen zijn de symptomen, die we als ziekte aanduiden. Ziekten zijn dus gif-afweer-processen of het teken van een gif-schade.<sup>146</sup>

Volgens Heine (1991) treedt de neerslag van stofwisselingsresten vooral op in de grondsubstantie. Hij vat dit als volgt samen: "Altersbedingd und/oder durch falsche Lebensführung wird die Grundsubstanz zunehmend zu einer Deponie von exogenem und endogenem Stoffwechsellmüll: Fremdproteine, nicht abgebaute und aufgrund altersbedingter Immunschwächen nicht abbaubare Reste von Schadstoffen jedweder Genese werden auf Basalmembranen und im Netz der Strukturkomponenten der Grundsubstanz niedergeschlagen."<sup>147</sup>

De begrippen "slakken" en "verslakking", in de betekenis zoals boven beschreven, komen niet voor in "van Dale".<sup>148</sup> Ook is het een weinig aanlokkelijke term om een patiënt mee uit te leggen wat er met hem aan de hand is. Om die redenen zal hiernavolgend het begrip "slakken", zoals hierboven omschreven, zo veel mogelijk worden vermeden. In plaats daarvan zal de term: "stofwisselingsresten" worden gebruikt. In plaats van de term "verslakking" zal de uitdrukking: "opslag van stofwisselingsresten" worden gebruikt.

DE OPSLAG VAN STOFWISSELINGSRESTEN

Zoals bovenstaand opgemerkt, wordt verondersteld dat de opslag van stofwisselingsresten plaatsvindt in de grondsubstantie.<sup>147</sup> De grondsubstantie maakt deel uit van het zachte bindweefsel. Alle weefsels en organen van endodermale en ectodermale afkomst worden omgeven door zacht bindweefsel, dat ontstaan is uit mesenchymaal weefsel.<sup>149</sup> Dit zachte bindweefsel heeft verschillende functies. In de natuurgeneeskunde wordt grote waarde toegekend aan dit weefsel. Daarom zal nader worden ingegaan op de aard en de functie ervan. Omtrent dit weefsel vermeldt het leerboek "Histology" van Bloom & Fawcett (1994) het volgende: "Connective tissue is found throughout the body and provides for cohesion of other structural elements and serves as the medium through which blood vessels are distributed to nourish the organs and to eliminate the waste products of their metabolism. Its cells are widely scattered in an abundant extracellular matrix consisting of fibrous and amorphous components".<sup>150</sup> Dit amorfe materiaal wordt wel de "grondsubstantie" genoemd. Heine (1991) schrijft hierover: "Biochemisch stellt die Grundsubstanz ein Maschenwerk aus hochpolymeren Zucker-Protein-Komplexen dar, in denen die Proteoglykane und hochpolymeren Glykosaminoglykane (vor allem Hyaluronsäure) überwiegen, gefolgt von Strukturglykoproteinen (Kollagen, Elastin) und Vernetzungsglykoproteinen (Fibronektin, Laminin u.a.m.). Sie bilden ein Molekularsieb, durch das der gesamte Stoffwechsel von der Kapillare zur Zelle und umgekehrt hindurch muß: "Transistrecke".<sup>147</sup>

Het zachte bindweefsel fungeert dus als medium tussen het bloed en de organen, waar de voedingsstoffen naar en de afvalstoffen vanuit de cellen doorheen gaan, om de celstofwisseling mogelijk te maken. Dit bindweefsel bestaat uit collageen en elastische vezels, cellen en een amorfe substantie. Het geheel van vezels en amorfe substantie wordt wel extracellulaire matrix genoemd. Voedingsstoffen doordringen deze matrix op hun weg van de capillairen naar de cellen. De afvalstoffen van de celstofwisseling doen dit eveneens, echter in tegengestelde richting. Tevens blijkt dat de zenuwbanen van het vegetatieve zenuwstelsel blind eindigen in de extracellulaire matrix waardoor de neurotransmitters in deze matrix vrijkomen om vervolgens de cellen te bereiken.<sup>147</sup> Van Wijk (1989) schrijft hierover: "Wanneer we de autonome zenuwen volgen naar de periferie, dan blijkt dat de post-ganglionaire vezels verloren raken in een netwerk van celuitlopers. In dit netwerk, dat ook wel wordt beschreven als de neuro-vegetatieve eindformatie, lijken de neuronale uiteinden enige mate van beweeglijkheid te hebben. De neuronale uiteinden vormen fijne, draadvormige extensies, die constant afbuigen en vaak vertakken. Over de geproduceerde stoffen van neuro-vegetatieve oorsprong wordt steeds meer bekend. Deze stoffen kunnen een (vaak nog niet opgehelderde) rol spelen in de regulatie van lokale cellulaire reacties".<sup>149</sup> De neurotransmitters vanuit deze zenuwuiteinden dringen in de grondsubstantie door en kunnen vervolgens de cellulaire receptoren bereiken.<sup>151</sup> Pischinger (1983) schrijft: "Das Interstitium kann also nicht mehr als Bindegewebe schlechthin angesehen werden, denn es ist innerviert und unterliegt dem Einfluß der Bindegewebszellen wie über die Permeabilität der Kapillare auch des Blutes. Es ist der Träger der primären Steuerungen, (...) und schafft die Voraussetzung für ein einwandfreies Funktionieren der speziellen Organzellen und kann so am besten als das vegetative Grundsystem bezeichnet werden."<sup>151</sup>

Heine (1991) vat de functie van dit systeem als volgt samen: "Certainly, the cells of the parenchyma can be excited and active, but in this connection they are partly dependent on the nervous system; they feed themselves and grow, but in this connection they are partly dependent on the vascular system. (...) the connective tissue adopts as a mediator between the parenchyma on the one side and its blood and nerve supply on the other".<sup>152</sup> De grondsubstantie vormt dus een essentiële verbinding tussen de capillairen, het vegetatieve zenuwstelsel en de parenchymcellen.

De grondsubstantie blijkt echter niet alleen een "transport-functie" te hebben. Van Wijk (1989) stelt in dit verband: "Tot voor kort werd verondersteld dat de extracellulaire matrix van gewervelde dieren slechts de functie had van relatief inerte drager, die de fysische structuur van de weefsels in stand houdt. Maar momenteel is duidelijk, dat de matrix een veel actievare en complexere rol speelt in het gedrag van de cellen die er contact mee hebben. Zo beïnvloedt dit contact de ontwikkeling, de proliferatie, de metabole functies, als ook de processen betrokken bij celvormveranderingen en migratie".<sup>149</sup>

De functionele eenheid van capillaire bloedvaatjes, vegetatieve zenuwuiteinden, cellen en extracellulaire matrix wordt ook wel basisbioregulatiesysteem genoemd. Hiermee wordt aangegeven dat op dit niveau essentiële transport- en regulatieprocessen van het levende organisme plaatsvinden. Van Wijk (1993) vat dit als volgt

samen: "The basis bioregulatory system is a structure that is positioned in between the capillary system and the parenchymous cells throughout the whole body. It forms an anatomical, interconnected, wholeness throughout the body. It consists of a cellular, humoral, and neural component. It is the system of the body where regulation and homeostasis is made effective. It governs the direct living conditions of all body cells".<sup>153</sup>

Ook Wendt (1984) spreekt over slakken in zijn onderzoek naar de structuur van het interstitiële bindweefsel. Hij vond dat bij overmatige eiwitconsumptie het eiwit als collageen wordt opgeslagen in de basaalmembran van de capillairen van het interstitium. Als gevolg daarvan konden de cellen van bij voorbeeld de hartspiereen onvoldoende van zuurstof en voedingsstoffen worden voorzien. "Aber nicht nur die Zufuhr der Energieträger zur Muskelzelle ist durch die Verdickung des Interstitiums behindert, sondern auch der Abtransport der Schlacken des Energie- und des Zellstoffwechsels der Muskelzelle, die ja auch wieder durch das verdickte Interstitium abfließen müssen, um mit dem Blut zu den Ausscheidungsorganen der Schlacken gelangen zu können, den Nieren. Da auch der Abfluß der Stoffwechselschlacken durch das verdickte Interstitium behindert ist, können die sauren Spaltprodukte des Reserveenergiestoffwechsels und die Schlacken des Zellstoffwechsels der Muskelzellen nur verzögert aus dem Gewebe abfließen".<sup>154</sup>

Hoewel Wendt de aanwezigheid van collageen als eiwitstapeling in de basaalmembran aantoonde, is voorover bekend niet duidelijk of dit eveneens gebeurt in de extracellulaire matrix en of ook andere stofwisselingsresten in deze matrix worden opgeslagen. Evenmin is duidelijk of een gezonde toestand gepaard gaat met een lage concentratie aan stofwisselingsresten in deze matrix.

#### GEVOLGEN VAN DE OPSLAG VAN STOFWISSELINGSRESTEN

Voor het optimaal functioneren van de cellen, en daarmee van de organen en van het hele lichaam, is het van belang dat de extracellulaire matrix goed doorgankelijk is voor het transport van voedingsstoffen naar en afvalstoffen van de cellen. Het is voorstelbaar dat een neerslag van stofwisselingsresten in het netwerk van de extracellulaire matrix tot gevolg heeft dat deze matrix zijn taak als transport-zone van voedingsstoffen naar en afvalstoffen van de cellen onvoldoende kan vervullen; zoals een zeef waarvan de poriën verstopt raken, minder door zal laten. De opslag van stofwisselingsresten in de extracellulaire matrix zal dan op de lange duur tot gevolg kunnen hebben, dat de zuurstof- en nutriëntenvoorziening van de cellen minder wordt en zelfs te kort gaat schieten. De opslag van stofwisselingsresten zou ook de reactiemogelijkheden van het basisbioregulatiesysteem kunnen doen afnemen. Ouderdomsverschijnselen en verschillende pathologische ontwikkelingen kunnen daarvan het gevolg zijn. Heine (1991) schrijft: "Altersbedingt und/oder durch falsche Lebensführung wird die Grundsubstanz zunehmend zu einer Deponie von exogenem und endogenem Stoffwechsellmüll: Fremdproteine, nicht abgebaute und aufgrund altersbedingter Immunschwächen nicht abbaubare Reste von Schadstoffen jedweder Genese werden auf Basalmembranen und im Netz der Strukturkomponenten der Grundsubstanz niedergeschlagen.(...) damit werden nicht nur zunehmend die Transitrecken zwischen Kapillaren und Zellen verlegt, sondern auch die Entgiftungsfähigkeit der Grundsubstanz gegenüber Radikalen zunehmend gestört. Entsprechend kann sich ein breites Spektrum an Autoimmunerkrankungen, nichtinfektiösen chronischen Gelenks-, Gewebs- und Gefäßentzündungen entwickeln".<sup>147</sup> Hij gebruikt in deze de term: "verschlackung der Grundsubstanz".

Indien de neerslag van stofwisselingsresten inderdaad tot gevolg heeft dat de zuurstofvoorziening van de cellen afneemt, zou dit mogelijk kunnen resulteren in het ontstaan van de "spreading depression" (zuurstof-theorie van Amery, §1.5.3).

In het handboek over hoofdpijn en migraine van de Bircher-Benner kliniek wordt het model van neerslag van stoffen gebruikt om het optreden van een migraine-aanval te verklaren. Migraine zou een poging zijn van het lichaam om opgezamelde vergiften en slakken te verwijderen. "Ein Organismus, der gegen die Folgen jahrzehntelanger Ernährungsfehler zu kämpfen hat und mit Stoffwechselprodukten, schleichenden Infektionen und Toxinen überlastet ist, gerät in einen Überreizungszustand, der ihn auf Schwankungen im inneren Geschehen oder auf solche der Umwelt abnorm stark reagieren läßt. Schreitet die Stoffwechselentgleisung vorwärts, so kommt eine Warnvorrichtung in Gang, um Entspannung, Reinigung und Heilung zu erzielen.(...)Dabei sucht sich der Körper stoßweise all der angesammelten Gifte, Schlacken und Rückstände zu entledigen. Das eindrucklichste

Reinigingsdrama ist die Migräne".<sup>137</sup> De auteur noemt bepaalde voedingsmiddelen welke in de Bircher-Benner Kliniek worden afgeraden aan patiënten met migraine. Genoemd worden: koffie, thee, alcoholische dranken, suiker, chocolade, eieren, vlees (vooral varkensvlees), koemelk en niet-zure koemelk producten, waaronder kaas. Ervaringen van onderzoekster met dit voedingsadvies bij migrainepatiënten deed vermoeden dat pinda's en overmatig zout aan dit rijtje dienen te worden toegevoegd en dat het vermijden van alcoholische dranken, behalve rode wijn, in zijn algemeenheid niet nodig is. De ervaring dat hetzelfde voedingsadvies eveneens effectief leek tegen spanningshoofdpijn deed onderzoekster vermoeden, dat hierbij hetzelfde mechanisme een rol speelt.

Gebaseerd op de bovenstaande gedachtengang veronderstelt onderzoekster, dat spanningshoofdpijn en migraine het gevolg zijn van een toename van stofwisselingsresten in het bloed en de extracellulaire matrix. Indien het lichaam, om welke reden dan ook, stofwisselingsproducten onvoldoende kan uitscheiden, blijven die stoffen in eerste instantie in het bloed aanwezig. Indien het gehalte aan stofwisselingsproducten in het bloed een bepaalde grens heeft bereikt komen deze stoffen, indien zij de capillairwand kunnen passeren, in de extracellulaire matrix terecht. Daar worden zij opgeslagen. De stofwisselingsrestproducten zouden via prikkeling van de nociceptieve zenuwvezels rond de bloedvaten in de hersenen van daartoe gevoelige personen, spanningshoofdpijn en / of migraine kunnen veroorzaken (zie trigeminovasculaire theorie, § 1.5.3).

Zoals blijkt uit bovenstaand overzicht over de verschillende concepten betreffende de pathogenese van spanningshoofdpijn en migraine staat de hier vermelde natuurgeneeskundige visie niet haaks op de reguliere visie. Met name wat betreft de mogelijke rol van de voeding bij migraine overlappen beide concepten elkaar. Dienaangaande kan gesteld worden dat de in dit proefschrift beschreven behandelwijze zich in een randgebied tussen alternatieve en reguliere behandelmethoden bevindt.

#### DE BEGINVERERGERING

Op basis van de effecten van de voedingsverandering bij migraine-patiënten stelde Liechti-von Brasch (1986): "Der Anfang der Umstimmung ist nicht leicht....Es ist verständlich, daß am Anfang eine Häufung von Migräneattacken erwartet werden muß, bezweckt die Ernährungsumstellung doch genau das gleiche wie die Migräne selbst, nämlich die Ausschwemmung unerwünschter Stoffe,...".<sup>137</sup>

Het is ook de ervaring van de onderzoekster dat het begin van de voedingsverandering gepaard gaat met een toename van spanningshoofdpijn en migraine. Deze zogenaamde "beginverergering" duurt doorgaans een paar dagen tot een week. Om na te gaan of deze beginverergering ook werkelijk optreedt was ondermeer doel van dit onderzoek. Waarom deze reactie optreedt, zo dit al gebeurt, is echter niet zo begrijpelijk als door Liechti-von Brasch wordt gesteld.

Bij aanvang van een dieet, dat bestanddelen uit de voeding elimineert waarvan verondersteld wordt dat ze overmatig veel stofwisselingsresten in het lichaam doen ontstaan, daalt het gehalte van deze stoffen in het bloed, omdat de aanvoer beperkt is. Het is voorstelbaar dat, als reactie op een afname van het gehalte aan stofwisselingsresten in het bloed, de afvalstoffen die in de extracellulaire matrix zijn opgeslagen in de bloedbaan verschijnen alvorens uitgescheiden te worden. Dit kan vergeleken worden met het fenomeen dat optreedt tijdens de behandeling van een diabetische hyperglycaemie. Het toedienen van insuline en rehydratie kan leiden tot een snelle daling van de glucosespiegel van het bloed. Indien het hersenweefsel nog veel glucose bevat, kan door het osmotische drukverschil tussen het bloed en het hersenweefsel hersenoedeem ontstaan.<sup>159</sup> Eenzelfde osmotisch mechanisme kan ook ten grondslag liggen aan een eventuele toename van stofwisselingsresten in het bloed na eliminatie van bepaalde voedingsmiddelen. Daarmee is echter nog niet verklaard waarom een "cumulatie van migraine-aanvallen" optreedt.

Wat betreft de beginverergering is het onderzoek naar de elektrodermale eigenschappen van de huid tijdens een vastenkuur vermeldenswaardig. Van Wijk e.a. (1990) verrichtten decoder-dermografische metingen bij veertig patiënten uit een natuurgeneeskundige praktijk die gedurende één week een vastenkuur ondergingen.

Tijdens deze vastenkuur gebruikten de patiënten uitsluitend kruidenthee en waterige groentesappen. Tijdens het decoder-dermografische onderzoek werden, met behulp van een impulsdermograaf, die via zes zilveren elektroden verbonden is met voorhoofd, handen en voeten, segmentsgewijs een aantal metingen verricht. Deze metingen betroffen het potentiaalverschil tussen de verschillende huidlocaties en de mate van geleiding tijdens en nadat over de elektroden een spanning werd aangebracht.<sup>156</sup> Deze metingen werden voor de vastenkuur, na twee dagen vasten en na vier dagen vasten uitgevoerd. Hiervan bleek dat de geleidingswaarden na twee dagen vasten significant afnam.

De resultaten van deze metingen werden vergeleken met eerdere elektrodermale metingen bij zesendertig gezonde controlepersonen die geen klachten hadden en honderd patiënten die "wegens klachten reeds geruime tijd in het medische circuit onder behandeling waren". Deze klachten werden niet nader gespecificeerd. Op basis van de metingen werd onderzocht in hoeverre de resultaten van het elektrodermale onderzoek onderscheidend zijn voor het al dan niet hebben van klachten. Het bleek dat op basis van de verkregen meetresultaten met 90 % zekerheid kon worden aangegeven dat een bepaalde persoon tot de gezonde dan wel tot de patiëntenpopulatie behoorde.<sup>156</sup>

Vergelijking van dit eerdere onderzoek met de resultaten van de metingen tijdens de vastenkuur toonde aan dat "de vastende personen in de eerste dagen sterker gingen lijken op een populatie patiënten. Daarna trad verbetering op waarbij de gemiddelde waarde de bij een populatie gezonde proefpersonen verkregen waarde benaderde. Met name vanwege de grote variabiliteit in de scores van de deelnemende personen was deze laatste tendens niet significant".<sup>158</sup>

Alhoewel het interventiedieet geen vastenkuur betrof doch de eliminatie van tien voedingsmiddelen, kan een beginverergering van de hoofdpijn op een overeenkomst wijzen met de initiële verslechtering van de elektrodermale eigenschappen tijdens de vastenkuur. Het is de vraag hoe de beginverergering en de veranderingen van de elektrodermale meetwaarden gedurende de eerste dagen tot stand komen. Het is mogelijk dat gedurende de eerste week van zowel het interventiedieet als de vastenkuur de "reiniging" gepaard gaat met een verandering van de elektrische geleiding van de huid, bijvoorbeeld door een toename van de uitscheiding van stofwisselingsresten via de huid. Ook is het voorstelbaar dat de verandering van de elektrische geleiding wordt veroorzaakt door een verandering van de samenstelling van de extracellulaire matrix van het bindweefsel.

Indien de beginverergering na eliminatie van de genoemde voedingsmiddelen inderdaad optreedt, en indien dit inderdaad voortkomt uit een toegenomen uitscheiding van stofwisselingsresten, is het de vraag welke van de geëlimineerde voedingsmiddelen van het interventiedieet hiervoor verantwoordelijk zijn. Het is mogelijk dat dit effect alleen veroorzaakt wordt door de eliminatie van cafeïne-houdende dranken. Cafeïne is de enige stof van de geëlimineerde voedingsmiddelen waarvan bekend is dat het staken van het gebruik ervan onthoudingsverschijnselen kan veroorzaken.<sup>38-45</sup> Het zou echter ook kunnen gaan om de stoffen die eerder besproken zijn in dit hoofdstuk, zoals biogene aminen (tyramine in kaas, fenylethylamine in chocola) en histamine en nitriet (in varkensvlees). Ook zijn wel zwavelverbindingen genoemd in varkensvlees.<sup>146</sup>

**Samenvatting:** aan het voedingsadvies ligt een natuurgeneeskundig theoretisch concept ten grondslag. De essentie van dit concept is dat, onder bepaalde omstandigheden, stofwisselingsresten in het lichaam achterblijven en worden opgeslagen. Dit zou kunnen optreden indien er veel voedingsstoffen worden gebruikt die het lichaam te zeer belasten met stofwisselingsresten. De opslag van deze stofwisselingsresten zou plaats vinden in de extracellulaire matrix. Via prikkeling van de nociceptieve zenuwvezels rond de bloedvaten in de hersenen van daartoe gevoelige personen zou dit kunnen leiden tot spanningshoofdpijn en / of migraine. Een voedingsverandering zoals een vastenkuur of de eliminatie van een aantal voedingsmiddelen uit de dagelijkse voeding, zou tot gevolg kunnen hebben dat de aanwezige stofwisselingsresten worden uitgescheiden. Deze uitscheidingsreactie zou een verklaring kunnen zijn voor de verergering van de hoofdpijnklaften welke vaak optreedt na aanvang van een dergelijke voedingsverandering.

Ondanks het feit dat verschillende auteurs zich hebben bezig gehouden met het hypothetische model van de "verslaking", is er weinig concrete informatie te vinden over wat dit feitelijk kan zijn. Er zijn weinig onderzoeks-

resultaten waaruit blijkt of, en zo ja welke, van de geëlimineerde stoffen daadwerkelijk verantwoordelijk kunnen worden gesteld voor het veroorzaken van veranderingen in de extracellulaire matrix en de eventuele ziekteverschijnselen die daaruit kunnen voortkomen. Evenmin is bekend welke stoffen verantwoordelijk gesteld kunnen worden voor de in de natuurgeneeskunde vaak optredende "beginverergering".

Natuurgeneeskunde wordt gerekend tot de "alternatieve" behandelmethoden. Een veel gehoord bezwaar tegen alternatieve behandelmethoden is het feit dat degelijke onderzoeken naar de effectiviteit van de gebruikte interventies veelal ontbreken. Tevens ontbreekt bij de meeste alternatieve stromingen een gedegen theoretische grondslag.<sup>6</sup> Zo blijkt het hypothetische "verslakkingsmodel" ook nauwelijks feitelijk onderbouwd.

Zoals in § 1.3 beschreven is een theoretische onderbouwing van empirische bevindingen in de geneeskunde altijd aanvechtbaar. Toch vraagt een onderzoeksresultaat om een poging tot verklaren van de gevonden resultaten. Het concept "verslaking", in relatie tot hoofdpijn en migraine, dient vooralsnog dan ook gezien te worden als een poging om de gevonden relatie tussen voeding, spanningshoofdpijn en migraine te begrijpen.

De Gezondheidsraad adviseerde ten aanzien van alternatieve behandelmethoden "in eerste instantie alleen de resultaten van de behandeling in de beschouwingen te betrekken, zonder dat men zich verdiept in de mechanismen die deze resultaten teweeg hebben gebracht".<sup>6</sup> De kern van dit proefschrift is dan ook het toetsen van de waarneming dat het optreden van spanningshoofdpijn en migraine na een bepaalde voedingsverandering in eerste instantie toeneemt, om vervolgens af te nemen. In de hiernavolgende hoofdstuk wordt de methode waarmee dit werd onderzocht weergegeven.



---

## 2. METHODE

### *INLEIDING*

Onderzocht werd of het elimineren van bepaalde voedingsmiddelen resulteerde in een vermindering van de duur en de heftigheid van spanningshoofdpijn en / of migraine, en of bij aanvang van de voedingsverandering een verergering van spanningshoofdpijn en / of migraine optrad. Daartoe werden patiënten, welke voldeden aan bepaalde kenmerken, door het toeval verdeeld in twee groepen: de interventiegroep en de controlegroep. Ter beoordeling van het effect van de voedingsverandering op spanningshoofdpijn en migraine werd, voor zover mogelijk, het verloop van de hoofdpijn in de interventiegroep vergeleken met het hoofdpijnbeloop in de controlegroep. Daartoe werd voor de analyse van de onderzoeksresultaten het verschil tussen de veranderingen in de interventiegroep en de controlegroep gebruikt.

Als meetinstrument werd gebruik gemaakt van de registratie van de hoofdpijnklachten door de patiënten op een hoofdpijnregistratieformulier.

Achtereenvolgens worden van het onderzoek beschreven: de vraagstelling (§ 2.1), de patiënten (§ 2.2), de voedingsadviezen (§ 2.3), de onderzoeksopzet (§ 2.4), de randomisatie (§ 2.5), de gegevensverzameling (§ 2.6), de procedure (§ 2.7), de controles op de uitvoering van het protocol (§ 2.8), de therapietrouw (§ 2.9), de ethische aspecten (§ 2.10), de gegevensverwerking (§ 2.11) en de data analyse en statistiek (§2.12).

Ter vereenvoudiging van de tekst wordt daar waar spanningshoofdpijn en migraine tezamen worden bedoeld het woord "hoofdpijn" gebruikt.

## 2.1. VRAAGSTELLING

De vraagstelling van het onderzoek luidde als volgt:

1. Indien patiënten met spanningshoofdpijn en / of migraine bepaalde onderdelen uit de voeding elimineren, treedt er dan een vermindering op van spanningshoofdpijn en / of migraine ?
2. Heeft de eliminatie van bepaalde onderdelen uit de voeding bij patiënten met spanningshoofdpijn en / of migraine gedurende de eerste week een verergering van de klachten, de zogenaamde "beginverergering", tot gevolg ?

Deze vragen werden geoperationaliseerd door ze uit te werken tot vijftientig onderzoeksvragen, welke betrekking hadden op de volgende vier onderwerpen:

- Blok A. Het effect van acht weken interventiedieet op spanningshoofdpijn en migraine.  
Blok B. Het verband tussen verschillende variabelen en het effect van het interventiedieet op spanningshoofdpijn en migraine.  
Blok C. De eerste week van de voedingsverandering.  
Blok D. De overige resultaten, te weten het interventiedieet na twintig weken en het interventiedieet in de controlegroep.

De onderzoeksvragen worden hiernavolgend vermeld. Wat betreft de onderwerpen A tot en met C werd het verloop van de klachten in de interventiegroep vergeleken met het verloop van de klachten in de controlegroep. Bij de overige resultaten was geen parallelle controlegroep voorhanden.

### *BLOK A. BETREFFENDE HET EFFECT VAN ACHT WEKEN INTERVENTIEDIEET OP SPANNINGSHOOFDPIJN EN MIGRAINE:*

1. Treedt er na acht weken interventiedieet een afname op in duur van spanningshoofdpijn en / of migraine wat betreft het aantal uren hoofdpijn, het aantal dagdelen hoofdpijn en het aantal hoofdpijn-vrije dagen ?
2. Is er na acht weken interventiedieet sprake van een afname van het aantal uren lichte, matige of heftige hoofdpijn ?
3. Resulteert het interventiedieet na acht weken in een afname van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn ?
4. Treedt er na acht weken interventiedieet een afname op van het gebruik van analgetica en / of migraine-aanvalcouperende medicijnen ?
5. Treedt er na acht weken interventiedieet een afname op van het aantal dagdelen waarop misselijkheid en / of braken geregistreerd werd ?

### *BLOK B. BETREFFENDE HET VERBAND TUSSEN VERSCHILLENDE VARIABLEN EN HET EFFECT VAN HET INTERVENTIEDIEET:*

6. Is er een verband tussen het aantal uren hoofdpijn per patiënt tijdens de voorregistratie, en het effect van het interventiedieet na acht weken ?
7. Is er een verband tussen de patiëntkarakteristieken en het effect van het interventiedieet na acht weken ?
8. Is er een verband tussen het al dan niet doormaken van een migraine-aanval tijdens de voorregistratie en het effect van het interventiedieet na acht weken ?

**BLOK C. BETREFFENDE DE EERSTE WEEK VAN DE VOEDINGSVERANDERING:**

9. Treedt er gedurende de eerste week van het interventiedieet een verergering op van spanningshoofdpijn en / of migraine gemeten aan het aantal uren hoofdpijn, het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn, en het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen ?
10. Hoeveel patiënten maken gedurende de eerste week van het interventiedieet een verergering van de hoofdpijn-klachten door en hoe sterk is bij hen deze verergering uitgedrukt in het aantal uren hoofdpijn, in het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn, en in het gebruik van medicatie ?
11. Is er een verband tussen de beginverergering en het effect van acht weken interventiedieet op spanningshoofdpijn en migraine ?
12. Is er een verband tussen de patiëntkarakteristieken en de beginverergering ?
13. Is er een verband tussen het al dan niet doormaken van een migraine-aanval tijdens de voorregistratie en de beginverergering ?

**BLOK D1. DE PATIËNTEN VAN DE INTERVENTIEGROEP GINGEN NA TWAALF WEKEN DOOR MET HET INTERVENTIEDIEET. TWINTIG WEKEN NA AANVANG VAN DIT DIEET WERD WEDEROM HET EFFECT OP SPANNINGSHOOFDPIJN EN MIGRAINE ONDERZOCHT:**

14. Treedt er, indien het interventiedieet na twaalf weken nog acht weken wordt voortgezet, een verdere afname op van het aantal uren spanningshoofdpijn en migraine en het aantal hoofdpijnvrije dagen ?
15. Is er, indien het interventiedieet na twaalf weken nog acht weken wordt voortgezet, sprake van een verdere afname van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn ?
16. Is er, indien het interventiedieet na twaalf weken nog acht weken wordt voortgezet, sprake van een verdere afname in het gebruik van analgetica en / of migraine-aanvalcouperende medicijnen ?
17. Treedt er, indien het interventiedieet na twaalf weken nog acht weken wordt voortgezet, een afname op van het aantal dagdelen waarop misselijkheid en / of braken werd geregistreerd ?

**BLOK D2. DE PATIËNTEN VAN DE CONTROLEGROEP KREGEN NA TWAALF WEKEN EVENEENS HET INTERVENTIEDIEET. HIERVAN WERD HET EFFECT OP SPANNINGSHOOFDPIJN EN MIGRAINE NA ACHT WEKEN EN GEDURENDE DE EERSTE WEEK ONDERZOCHT:**

18. Treedt er, acht weken nadat de controlegroep het interventiedieet heeft gekregen, een verschil op in duur van de spanningshoofdpijn en / of de migraine wat betreft het aantal uren hoofdpijn en het aantal hoofdpijnvrije dagen ?
19. Is er, acht weken nadat de controlegroep het interventiedieet heeft gekregen, sprake van een vermindering van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn ?
20. Treedt er, acht weken nadat de controlegroep het interventiedieet heeft gekregen, een afname op van het gebruik van analgetica en / of migraine-aanvalcouperende medicijnen ?
21. Treedt er, acht weken nadat de controlegroep het interventiedieet heeft gekregen, een afname op van het aantal dagdelen waarop misselijkheid en / of braken werd geregistreerd ?
22. Is er een verband tussen de patiëntkarakteristieken en het effect van het interventiedieet in de controlegroep ?
23. Treedt bij de patiënten van de controlegroep, nadat zij het interventiedieet kregen, gedurende de eerste week van het interventiedieet een verergering op van de hoofdpijn gemeten aan het aantal uren hoofdpijn, het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn en het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen ?
24. Hoeveel patiënten van de controlegroep maakten, nadat ze het interventiedieet kregen, een beginverergering door en hoe sterk is bij hen de beginverergering uitgedrukt in het aantal uren hoofdpijn, in het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn, en in het gebruik van medicatie ?
25. Is er een verband tussen de patiëntkarakteristieken en de beginverergering die optrad, nadat de patiënten van de controlegroep het interventiedieet kregen ?

## 2.2. PATIËNTEN

### 2.2.1. CRITERIA VAN IN- EN UITSLUITING

De volgende criteria van insluiting werden gehanteerd: migraine met of zonder aura, episodische en chronische spanningshoofdpijn, zoals deze zijn gedefinieerd door de Classification Committee van de International Headache Society in "Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain, first edition" (zie § 1.4.2).

De minimale frequentie werd gesteld op drie hoofdpijn-episoden per vier weken.

Uitsluitingscriteria waren: leeftijd onder de twaalf jaar, zwangerschap, ergotamine-gebruik vaker dan vijf keer per vier weken en een diastolische bloeddruk (fase 4) hoger dan 105 mmHg, bij herhaling gemeten (twee maal met een tussenperiode van tenminste één week). Patiënten met een tweemaal gemeten diastolische bloeddruk boven de 105 mmHg werden verwezen naar de huisarts. Zij werden alsnog toegelaten tot het onderzoek als de diastolische bloeddruk, met of zonder medicatie, tot onder de 105 mmHg gedaald was. Tevens werden patiënten uitgesloten die voorheen een voedingsadvies hadden ontvangen, dat gelijk was aan het interventie-advies.

### 2.2.2. WERVING VAN PATIËNTEN

Aan het onderzoek werd bekendheid gegeven door middel van een brief aan de plaatselijke huisartsen en neurologen, welke vergezeld ging van een samenvatting van het onderzoeksprotocol. Bedrijfsgeneeskundigen werden eveneens schriftelijk van het onderzoek op de hoogte gebracht, vergezeld van een brief voor hun patiënten. Een brief in de wachtkamer van de praktijk attendeerde de patiënten op het onderzoek (zie bijlage 1, resp nr. 1, 2, 3, 4 en 5). Op verzoek van de pers verscheen een interview over het onderzoek in een plaatselijk dagblad. Halverwege de looptijd van het onderzoek vond een interview plaats over het onderzoek voor de regionale radiozender Radio-Oost.

Deze procedure had tot gevolg dat patiënten zich op eigen initiatief of na verwijzing aanmeldden. Hierdoor konden zowel patiënten die nog niet eerder elders waren behandeld, als patiënten die al andere behandelingen hadden ondergaan tot het onderzoek worden toegelaten. De wijze van aanmelding (eigen initiatief of verwezen) werd op de patiëntenkaart vermeld, zodat deze in de evaluatie van de resultaten kon worden betrokken.

### 2.3. VOEDINGSADVIEZEN

Hier zal worden volstaan met de lijsten van de te elimineren voedingsmiddelen, zoals de patiënten deze kregen. De redenen waarom juist deze voedingsmiddelen werden geëlimineerd zijn vermeld in § 1.1.

#### *HET INTERVENTIE-ADVIES*

Het advies, dat de patiënten in de interventiegroep kregen, luidde:

De volgende voedingsmiddelen mag U voorlopig absoluut niet gebruiken:

1. koffie, ook geen cafeïne-vrije koffie.
2. thee, maar kruidenthee mag wel (dat is thee die er niet zwart uitziet als U de blaadjes in de hand neemt, maar groen of geel of rood).
3. suiker en zoetheid waar suiker in zit.
4. cacao, dus chocolade, chocolade-melk en alles waar chocola of cacao in zit.
5. varkensvlees.
6. melk en melkprodukten, echter wel de zure melk-produkten, zoals karnemelk, biogarde, kwark.
7. kaas.
8. overmatig zout, zoals zoute haring, zoutjes, zoute drop.
9. rode wijn.
10. pinda's.

#### *HET CONTROLE-ADVIES*

De patiënten die waren toegewezen aan de controlegroep, kregen het advies een aantal voedingsmiddelen, waarvan verondersteld werd dat ze geen invloed hebben op hoofdpijn en migraine, niet meer te gebruiken. Bij de keuze van deze voedingsmiddelen werd gezocht naar produkten die enerzijds doorgaans regelmatig worden gebruikt, en waarvan het anderzijds niet al te belastend is ze niet meer te gebruiken. Het controle-advies was als volgt:

De volgende voedingsmiddelen mag U voorlopig absoluut niet gebruiken:

1. ananas, ook niet uit blik.
2. tomaat, tomatenpuree, tomatenketchup, tomatensap, tomatensoep, en alles waar tomaten inzitten.
3. wortelen en winterpeen.
4. maïzena (aardappelmeel mag wel).
5. beschuit.
6. crackers.
7. wit brood.
8. peper.
9. koolzuurhoudende limonades.

Bij het geven van beide adviezen werd gezegd, dat het een lastig dieet was. Daarnaast werd voorzien in argumenten om de adviezen te onderbouwen, indien de patiënt wilde weten waarom de genoemde voedingsmiddelen dienden te worden geëlimineerd. Van de adviezen werd gezegd dat de genoemde stoffen "resten" achterlaten in het lichaam welke hoofdpijn- en migraineklachten kunnen veroorzaken. Tevens werd bij beide adviezen uitgebreid gewaarschuwd voor een mogelijke beginverergering. Daartoe werd de "reinigingsreactie" aan de patiënten uitgelegd.

## 2.4. ONDERZOEKSOPZET

De opzet van het onderzoek is schematisch weergegeven in tabel 1. Het onderzoekstraject nam achtentwintig weken in beslag, verdeeld in zeven perioden van elk vier weken. Gedurende de eerste vier weken (ook wel "voorregistratie" genoemd) registreerden de patiënten de hoofdpijnluchten zonder dat er een voedingsadvies was gegeven. Op de eerste dag van de tweede periode werd aan de interventiegroep het interventiedieet gegeven; de patiënten van de controlegroep kregen op dat moment het controledieet. De voedingsadviezen werden gedurende twaalf weken (week vijf tot en met zestien) volgehouden. Na deze twaalf weken kregen de patiënten van de controlegroep het interventie-advies. De patiënten van de interventiegroep continueerden het interventie-advies.

Tabel 1. De onderzoeksopzet

registratie-periode	week	interventiegroep	controlegroep	doel	Blok
P1	1 - 4	voorregistratie	voorregistratie	frequentie minstens drie aanvallen/vier weken onderscheid hoofdpijn of migrainegroep vergelijkbare groepen uitgangswaarden voor effectmaat	
P2	5 - 8	interventiedieet	controledieet	beginverergering interventiegroep	C
	9 - 12	interventiedieet	controledieet	-	
P3	13 - 16	interventiedieet	controledieet	effect korte termijn interventiegroep	A+B
P4	17 - 20	interventiedieet	interventiedieet	beginverergering controlegroep	D
	21 - 24	interventiedieet	interventiedieet	-	
P5	25 - 28	interventiedieet	interventiedieet	verloop langere termijn interventiegroep verloop korte termijn controlegroep	D

De 123 patiënten werden aanvankelijk ingedeeld in twee groepen, een spanningshoofdpijn- en een migraine-groep. Criterium voor de migrainegroep was minstens drie migraine-aanvallen per vier weken. Het bleek echter dat een aantal patiënten wel migraine-aanvallen doormaakte, maar minder dan drie per maand. Zodoende kwamen zij terecht in de hoofdpijngroep. Dit zou een vertekend beeld van de relatie van voeding tot de twee ziektebeelden hebben gegeven. Daarom werd besloten het aantal uren spanningshoofdpijn en het aantal uren migraine in de totale groep patiënten te evalueren en de indeling in spanningshoofdpijn- en migrainegroep niet te gebruiken.

## 2.5. RANDOMISATIE

Voordat het onderzoek van start ging werden door een onafhankelijke apotheker twee randomisatielijsten gemaakt, één voor de migrainepatiënten, één voor de hoofdpijnpatiënten. Elke lijst bestond uit de getallen 1 tot en met 100. Met zes fiches gelijk verdeeld in twee verschillende kleuren werd in blokken van zes gerandomiseerd. Per patiënt-nummer werd blindelings één fiche getrokken, waarbij de ene kleur stond voor de interventiebehandeling, de andere voor de controlebehandeling. De apotheker noteerde achter elk nummer of deze het interventie- dan wel het controle-advies zou krijgen. Als de zes fiches

gebruikt waren, werden ze opnieuw geschud om de volgende zes patiënten te randomiseren. Onderzoekster kreeg de randomisatielijsten niet te zien.

Nadat een patiënt het onderzoekscontract had getekend, werd zijn naam toegevoegd op de hoofdpijn- of migrainelijst van onderzoekster. Daarmee kreeg de patiënt zijn nummer toebedeeld. Telefonisch werd vervolgens aan de apotheker de naam en het nummer van de patiënt doorgegeven en werd gevraagd welke behandeling aan dat nummer was gekoppeld. De toewijzing tot de interventie- dan wel controlegroep was hiermee voltooid.

Door middel van deze procedure werd met name voorkomen dat onderzoekster invloed kon uitoefenen op de toewijzing van de patiënten tot de interventie- of de controlegroep. Door eerst de naam van de patiënt aan de apotheker te noemen alvorens deze de toewijzing bekend maakte, kon onderzoekster niet weten tot welke groep de patiënt in kwestie zou gaan behoren. Bovendien kon op deze wijze de relatie tussen de patiënt en de uitslag van de randomisatie niet meer verbroken worden. Door de patiënten in volgorde van binnenkomst van een nummer te voorzien, dat op voorhand gekoppeld was aan een, voor onderzoekster onbekende, toewijzing, was beïnvloeding door onderzoekster uitgesloten.

Indien na vier weken voorregistratie de patiënt van mening was dat de voorregistratie geen juist beeld gaf van de mate waarin hij normaal gesproken last had van spanningshoofdpijn en / of migraine, werd de voorregistratie herhaald. In die gevallen werd altijd de tweede registratie gebruikt voor de statistische analyse. Op dit aspect van de procedure zal in hoofdstuk 4 nader worden ingegaan.

## 2.6. GEGEENSVERZAMELING

De gegevensverzameling betreft de gegevens omtrent de patiëntkarakteristieken, de hoofdpijnregistratie en de perioden waarin de hoofdpijnregistratie plaatsvond.

### 2.6.1. PATIËNTKARAKTERISTIEKEN

Om voor verschillende subgroepen het effect van het voedingsadvies te kunnen evalueren, werden de volgende patiëntkarakteristieken verzameld: geslacht, leeftijd en diagnose. Ook werd vastgelegd op welke wijze de patiënt ertoe gekomen was zich voor het onderzoek aan te melden: door verwijzing of op eigen initiatief. Tevens werd genoteerd hoelang de huidige hoofdpijnklasten bestonden, hoeveel en welke eerdere therapieën en werden gevolgd.

Bij vrouwen werd genoteerd of zij al dan niet in de menopauze of de postmenopauze waren alsmede of zij orale anticonceptiva gebruikten.

De comorbiditeit werd vermeld, met een aparte notitie van mogelijke allergieën. Dit laatste gebeurde omdat door sommigen verondersteld wordt dat migraine berust op een allergisch mechanisme (zie §1.4.3). Door een allergische predispositie op te nemen in de patiëntkarakteristieken kon nagegaan worden in hoeverre het al dan niet voorkomen van een allergie bij de patiënt invloed had op de effect.

De reden om mee te doen aan het onderzoek, de indruk van de patiënt betreffende het effect van voeding op hoofdpijn / migraine alvorens aan het onderzoek deel te nemen, en het al dan niet bekend zijn met het feit dat er voedingsadviezen werden gegeven, werden tevens vermeld.

### 2.6.2. HOOFDPIJNREGISTRATIE

Gegevens over het verloop van de hoofdpijn werden verkregen uit de hoofdpijnregistratieformulieren. Tijdens vijf perioden van elk vier weken hield de patiënt dit hoofdpijnregistratieformulier bij (bijlage 1, nr 6). Hierin werd de duur en de mate van de hoofdpijn, het optreden van nevenverschijnselen, zoals misselijkheid en braken, alsmede het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen genoteerd. Informatie over de

registratie werd zowel mondeling als schriftelijk aan iedere patiënt gegeven (bijlage 1, nr 7).

Voor het opstellen van het hoofdpijnregistratieformulier werd gebruik gemaakt van ideeën uit de hoofdpijnregistratieformulieren van de Hoofdpijnwerkgroep onder leiding van H.H.Emmen (Subfaculteit Psychologie, Vakgroep Functieleer en Methodenleer, Vrije Universiteit Amsterdam) en M.Sorbi (Vakgroep Klinische Psychologie, Rijksuniversiteit Utrecht).<sup>135</sup>

Gevraagd werd het registratieformulier vier maal per dag in te vullen, rond elke maaltijd en voor het naar bed gaan. Uitdrukkelijk werd gevraagd het registratieformulier goed bij te houden en ook als er geen hoofdpijn was, dit te noteren. Genoteerd werd achtereenvolgens: de duur van de hoofdpijn, de intensiteit, misselijkheid en braken, medicijn-gebruik en verdere bijzonderheden.

De duur werd weergegeven in uren hoofdpijn. Wat betreft de registratie van nachtelijke hoofdpijn werd gesteld dat, indien de patiënt met hoofdpijn in slaap was gevallen en de hoofdpijn bij het wakker worden in dezelfde mate aanwezig was als de avond tevoren, mocht verondersteld worden dat de hoofdpijn de hele nacht aanwezig was. Zo diende dit ook worden genoteerd in het registratieformulier.

Wat betreft de intensiteit van de hoofdpijn werd gestreefd naar een zo eenvoudig mogelijke weergave. Daarnaast was het van belang een concreet criterium te gebruiken om de mate van pijn aan te geven. Gekozen werd voor de volgende criteria: "ik doe alles", "ik doe minder dan normaal" en "ik lig in bed". Deze criteria betreffen alle een waarneming over het eigen gedrag. Hierbij is weinig ruimte voor discussie; de patiënt vermeldt achteraf datgene, wat er feitelijk gebeurd is: hij deed alles, minder of niets. Zodoende kon de intensiteit worden weergegeven in één van de volgende vier gradaties:

geen hoofdpijn:	" - "
intensiteit 1, lichte hoofdpijn, ik doe alles:	" + "
intensiteit 2, matige hoofdpijn, ik doe minder:	" + + "
intensiteit 3, heftige hoofdpijn, ik lig in bed:	" + + + "

Gezegd werd dat een mens zijn hoofd niet behoort te voelen, net zoals bv. de pinken normaal gesproken niet te voelen zijn. Iedere sensatie in het hoofd, ook een licht drukkend gevoel, diende genoteerd te worden. Onder lichte hoofdpijn werd een hoofdpijn verstaan, waarbij alle activiteiten normaal uitgevoerd konden worden. Daarbij werd gesteld dat indien de hoofdpijn aanleiding was om zelfs iets heel simpels niet te doen, dit geen lichte, maar matige hoofdpijn was. Matige hoofdpijn werd gedefinieerd als een hoofdpijn waarbij nog wel wat gedaan werd, maar toch minder dan normaal. De hoofdpijn werd heftig genoemd indien hoofdpijn zodanig erg was dat de patiënt ging liggen. Als liggen niet mogelijk maar wel wenselijk was, diende dit als heftige hoofdpijn genoteerd te worden.

De verdeling van de hoofdpijn in deze drie "intensiteiten" werd gedaan om twee redenen. Ten eerste kon eruit opgemaakt worden of de hoofdpijn wat betreft heftigheid onder invloed van het interventiedieet al dan niet was afgenomen. Ten tweede werd de intensiteit gebruikt om te evalueren in hoeverre de hoofdpijn voor de patiënt belastend was. Dit werd uitgedrukt in het "voor intensiteit gecorrigeerde" aantal uren hoofdpijn. Hierbij werd ervan uit gegaan dat voor de berekening van het effect van de voedingsverandering de mate van ernst van de hoofdpijn zeker zo belangrijk is als het aantal uren hoofdpijn. Het maakt veel verschil of tijdens een hoofdpijnaanval bijvoorbeeld alles gewoon gedaan kan worden, of dat de hoofdpijn noopt tot bedrust. Om het aantal uren hoofdpijn te voorzien van een wegingsfactor voor de mate van intensiteit werd de volgende formule gehanteerd: het aantal uren hoofdpijn van intensiteit 1 werd vermenigvuldigd met factor één, het aantal uren hoofdpijn van intensiteit 2 met factor twee en het aantal uren hoofdpijn van intensiteit 3 met factor drie. Van elke periode werden het aldus verkregen aantal "voor intensiteit gecorrigeerde uren" opgeteld. Deze som staat ook wel bekend als de "hoofdpijindex".<sup>159-163</sup>

Misselijkheid en braken werd weergegeven door in de desbetreffende kolom een M of B in te vullen.

Als bijzonderheden werden genoemd: dieetfouten (waarbij ook vermeld diende te worden, wat er gegeten was), menstruaties, spanningen, slaapgebrek en eventuele andere factoren waarvan de patiënt een invloed op de hoofdpijn vermoedde.



### 2.6.3. HOOFDPIJNREGISTRATIEPERIODEN

Gedurende vijf perioden van elk vier weken noteerden de patiënten hun hoofdpijnklachten op het hoofdpijnregistratieformulier.

De eerste registratieperiode betrof de vier weken voor aanvang van de behandeling (de eerste tot en met de vierde week). Deze voorregistratie had vier functies. Ten eerste vormde de voorregistratie een controle op de frequentie van de hoofdpijn en migraine; minder dan drie maal per vier weken hoofdpijn vormde een criterium van uitsluiting. Ten tweede waren minimaal drie migraine-aanvallen per vier weken een voorwaarde om in de migraine-groep te komen. Ten derde werd de voorregistratie gebruikt om te zien of de interventie- en de controlegroep goed vergelijkbaar waren. In de vierde plaats voorzag de voorregistratie in de uitgangswaarden voor het bepalen van de mate van effect van het voedingsadvies.

De patiënt was op basis van de anamnestiche gegevens toegewezen tot de spanningshoofdpijn- dan wel de migraine-groep. Drie of meer migraine-aanvallen per vier weken resulteerden in toewijzing tot de migraine-groep. Patiënten zonder migraine of met minder dan drie migraine-aanvallen per vier weken kwamen in de spanningshoofdpijngroep. De voorregistratie werd onder meer gebruikt om na te gaan of de patiënt wat betreft het aantal migraine-aanvallen, in de goede groep zat. Indien bleek dat dit niet het geval was volgde alsnog overplaatsing naar de andere groep. De patiënt kreeg het eerstvolgende vrije nummer in de andere groep en werd, volgens bovenbeschreven methode, opnieuw gerandomiseerd. Zoals eerder vermeld, werd dit onderscheid tussen spanningshoofdpijn- en migrainepatiënten voor de analyse niet gebruikt, maar is uitgegaan van het feitelijk aantal geregistreerde uren spanningshoofdpijn en migraine.

De volgende registratieperiode vond plaats tijdens de eerste vier weken van de eerste dieetperiode (de vijfde tot en met de achtste week). De bedoeling hiervan was zicht te krijgen op een mogelijke "beginverergering" gedurende de eerste weken van het voedingsadvies.

Gedurende de volgende vier weken (de negende tot en met de twaalfde week) werd het registratieformulier niet bijgehouden. De reden daarvan was, dat gedurende de jaren dat er ervaring was opgedaan met het voedingsadvies, was gebleken dat de hoofdpijnklachten in de loop van de tweede vier weken van het dieet doorgaans geleidelijk aan verminderden. De geleidelijke vermindering was voor de evaluatie van het uiteindelijke effect niet van belang. Om de patiënten niet onnodig te belasten met de hoofdpijnregistratie werd besloten gedurende de tweede vier weken van het dieet geen registratie te laten verrichten.

De derde registratieperiode (de dertiende tot en met de zestiende week) had tot doel het effect van de voedingsverandering op de korte termijn te evalueren.

Aan het begin van de vierde meetperiode (de zeventiende tot en met de twintigste week) werd aan de controlegroep het interventiedieet gegeven. In die periode werd het hoofdpijnregistratieformulier bijgehouden om zicht te krijgen op een mogelijke beginverergering. De groep met het interventiedieet continueerde dit dieet. Vervolgens werd gedurende vier weken wederom geen registratie uitgevoerd. Tijdens de laatste vier weken van het onderzoekstraject (de vijfentwintigste tot en met de achtentwintig week) vond wel weer registratie plaats. Dit resulteerde in informatie over het interventiedieet op de langere termijn (in de interventiegroep) en informatie over het effect van het interventiedieet in de controlegroep op korte termijn.

### 2.7. PROCEDURE

Vanaf het moment dat het onderzoek van start ging werd van iedere patiënt die zich met spanningshoofdpijn en / of migraine in de praktijk aanmeldde anamnestiche nagegaan aan welk(e) soort(en) hoofdpijn hij leed. Vervolgens werd nagegaan of hij voldeed aan de criteria van insluiting en of de criteria van uitsluiting al dan niet van toepassing waren. In die gevallen waarin de anamnese deed vermoeden, dat er een criterium van uitsluiting aanwezig was in de vorm van secundaire hoofdpijn als gevolg van een ander lichamelijk lijden, werd tijdens dit consult tevens een lichamelijk onderzoek verricht. Dit was bijvoorbeeld het geval bij verdenking op sinusitiden en hypertensie. Indien er geen aanwijzingen waren voor een dergelijke oorzaak van de hoofdpijnklachten werd het lichamelijk onderzoek bij het tweede consult verricht.

Indien uit de anamnese bleek dat de patiënt geschikt was voor deelname, werd informatie gegeven omtrent het onderzoek. Om de patiënt uit te leggen waarom gekozen was voor dit onderzoek en voor deze onderzoeksopzet, werd verteld dat in de praktijk was gebleken dat het optreden van spanningshoofdpijn en migraine verminderde door de eliminatie van een aantal voedingsmiddelen. Daarbij werd uitleg gegeven over de factoren, welke het trekken van conclusies uit een dergelijke waarneming in de weg staan. Met name het placebo-effect werd uitgelegd om de noodzaak van een controlegroep duidelijk te maken. Vervolgens werd de onderzoeksopzet uitgelegd. Daarbij werd gebruik gemaakt van de schematische voorstelling van het onderzoekstraject, zoals afgebeeld in tabel 1. De voor- en de nadelen van deelname werden uiteengezet.

Wat betreft de voordelen werd genoemd dat de patiënt inzicht zou krijgen in de relatie tussen zijn hoofdpijn en deze voedingsverandering en dat er een grote kans was op verbetering. Ook werd gezegd dat elke patiënt, in de loop van het onderzoek, zeker het interventie-advies zou krijgen. Toewijzing tot de controlegroep had alleen een vertraging van de behandeling tot gevolg. Tevens werd vermeld, dat deelname aan het onderzoek een reductie van de gebruikelijke consultatiekosten met zich meebracht. Daarbij werd ervan uitgegaan dat onderzoekster de consulten van de patiënten die het controledieet kregen niet in rekening bracht. Daartoe werd een reductie toegekend aan alle deelnemende patiënten, ook diegenen van de interventiegroep, om te vermijden dat de patiënten uit het tarief konden afleiden of ze in de interventie- dan wel de controlegroep zaten. Daarnaast kreeg elke patiënt een reductie van het consultatarief uit dank voor het feit dat ze aan het onderzoek wilden deelnemen. Totaal resulteerde dit in een reductie van het normale tarief van fl. 75,- naar fl. 48,-.

Als nadeel van deelname werd genoemd de vertraging van de behandeling door het onderzoek. Ten eerste door de voorregistratie van vier weken, waarin nog geen voedingsadviezen werden gegeven. Ten tweede door de kans (vijftig procent) om in de controle-groep te komen, hetgeen een uitstel van de interventiebehandeling met zich meebracht van twaalf weken.

Indien de patiënt toestemde tot deelname aan het onderzoek werd het onderzoekscontract (zie bijlage 1, nr 8) aan hem gegeven. Nadat dit was doorgelezen, werd het contract door zowel de patiënt als door de onderzoekster ondertekend. Bij merkbare twijfel werd voorgesteld er nog over na te denken of zonodig te overleggen met naasten. Aan de patiënt werd de schriftelijke informatie over het onderzoek meegegeven (zie bijlage 1, nr 9).

Vervolgens werd uitgelegd hoe de mate van hoofdpijn op het hoofdpijnregistratieformulier genoteerd diende te worden (zie § 2.6.2). Aan de patiënt werd gevraagd de eerstvolgende maandag met de registratie van de hoofdpijnklachten te beginnen.

Na twee weken werd de patiënt teruggezien ter controle van het juist invullen van het hoofdpijnregistratieformulier. Tevens vond dan een algemeen lichamenlijk onderzoek en een oriënterend neurologisch onderzoek plaats. Het algemeen lichamenlijk onderzoek bestond uit het meten van de bloeddruk, palpatie van lymfklieren en buikorganen, en percussie en auscultatie van hart en longen. Bij vrouwen vond eveneens palpatie van de mammae plaats. Het neurologisch onderzoek betrof de nervi craniales, de motoriek, de sensibiliteit, de reflexen, de coördinatie en het evenwicht. Tevens werd het hemoglobine-gehalte gemeten. Dit alles gebeurde om pathologie op intern- en / of neurologisch gebied, voor zover dat door middel van een oriënterend onderzoek mogelijk is, uit te sluiten. Indien het lichamenlijk onderzoek en de anamnese geen reden gaven andere pathologie te vermoeden, kon de voorregistratie worden voortgezet.

Vier weken na aanvraag werden de hoofdpijnregistratieformulieren ingeleverd. Aan de patiënt werd gevraagd of de vier weken voorregistratie een representatief beeld gaven van de mate van hoofdpijn. Indien dit naar het oordeel van de patiënt niet het geval was, werd nog geen dieet gegeven en werd de voorregistratie gedurende vier weken herhaald, waarna het dieetadvies werd gegeven. Indien de voorregistratie wel representatief was, werd het interventie- dan wel het controledieet direct verstrekt. De patiënt was inmiddels toegewezen aan de interventie- of de controlegroep (zie § 2.6) en kreeg het daarbij behorende voedingsadvies. Bij beide adviezen werd uitleg gegeven over een eventuele beginverergering gedurende de eerste twee weken van het dieet. De nieuwe hoofdpijnregistratieformulieren werden meegegeven.

Hierna werden de patiënten om de vier weken gezien. Daarbij werd de registratie gecontroleerd, vragen over het dieet beantwoord en hoofdpijnregistratieformulieren ingezameld en uitgedeeld.

## 2.8. CONTROLES OP DE UITVOERING VAN HET PROTOCOL

De eerste 20 patiënten werden door twee onafhankelijke collega's, een huisarts en een neuroloog, gecontroleerd op het correct toepassen van de criteria van in- en uitsluiting en op het juist invullen van het hoofdpijnregistratieformulier. Daartoe maakten deze patiënten een afspraak voor het spreekuur van één van beide collega's. Tijdens dit consult werd gecontroleerd of de patiënt wat betreft de criteria van insluiting tot de te onderzoeken populatie kon worden gerekend.

Tevens werd de registratie van de hoofdpijnklachten op het hoofdpijnregistratieformulier gecontroleerd. Daartoe werd gevraagd hoe vaak per dag het registratieformulier werd bijgehouden. Ook werd gecontroleerd of de registratie van de laatste 24 uur in overeenstemming was met de mondeling verkregen informatie daaromtrent, en of er anderszins fouten in de registratie waren opgetreden.

## 2.9. THERAPIETROUW

Gedurende het hele traject van het onderzoek werd, bij ieder contact, aan de patiënt werd gevraagd eventuele dieetfouten vooral wel te noteren. Bij ieder consult werd gevraagd of het moeilijk was het dieet aan te houden en of er "overtredingen" hadden plaatsgevonden. Indien er inderdaad dieetfouten waren opgetreden werd gecontroleerd of deze ook genoteerd stonden op het hoofdpijnregistratieformulier. Zo niet, dan werd dat alsnog gedaan. Daarbij werd nagegaan of er nog andere niet-vermelde dieetfouten opgetreden waren. Indien dit het geval was werden deze eveneens door de patiënt op het hoofdpijnregistratieformulier bijgeschreven. Indien het dieet problemen opleverde werden deze besproken, waarbij zo mogelijk suggesties werden gedaan ter vervanging van de "verboden" voedingsmiddelen.

De notering van de intensiteit van de hoofdpijn werd gecontroleerd. Dit gebeurde middels terugvertalen van de gebruikte symbolen. Zo werd bij een intensiteit "+++" gevraagd of bedrust inderdaad gewenst was, bij "++" of er minder was gedaan dan normaal en bij "+" of inderdaad alle activiteiten gewoon doorgang konden vinden.

## 2.10. ETHISCHE ASPECTEN

Alvorens het onderzoek van start ging werd het protocol voorgelegd aan de Ethische Commissie van het Medisch Spectrum Twente. De commissie zag geen ethische bezwaren in de onderzoeksopzet. Wel adviseerde de commissie om een onafhankelijke arts de intake te laten verrichten, opdat de toewijzing tot het onderzoek onpartijdig zou gebeuren. Omdat dit organisatorische bezwaren had werd besloten de criteria van in- en uitsluiting bij de eerste twintig patiënten te laten controleren door twee onafhankelijke artsen: een neuroloog en een huisarts. Indien hierbij problemen optraden zou tot uitgebreidere controle kunnen worden overgegaan. De onderzochte behandelwijze bevatte geen risico's voor de proefpersonen. Hooguit was er voor diegenen die tot de controlegroep waren toegewezen een vertraging van de in te stellen behandeling, hetgeen niet schadelijk was te noemen.

Concluderend kan gezegd worden dat het onderzoek geen ethische problemen met zich meebracht.

## 2.11. GEGEVENSVERWERKING

De ingevulde hoofdpijnregistratieformulieren werden in een enveloppe gedaan welke in het bijzijn van de patiënt werd dichtgeplakt. Onderzoekster bracht de gesloten enveloppen naar de apotheker, die de enveloppen bewaarde.

De anamnestiche gegevens werden door een secretaresse ingevoerd in Rapidfile en vervolgens geconverteerd naar dBase IV. De hoofdpijnregistratieformulieren van de patiënten werden door dezelfde secretaresse overgenomen in QuattroPro. Daartoe was een model-document gemaakt in QuattroPro welke identiek was aan het hoofdpijnregistratieformulier; dit om fouten bij de invoer te minimaliseren. In één document konden alle twintig registratieweken van één patiënt worden ingevuld. Hierbij werd van elke hoofdpijnintensiteit het aantal uren opgeteld, alsmede het aantal dagdelen waarop hoofdpijn geregistreerd stond. Tevens werden automatisch het aantal migraine-aanvallen geteld. Een migraine-aanval werd gedefinieerd als een aanval van matige of heftige intensiteit, welke gepaard ging met misselijkheid en / of braken. Bijlage 1.10 toont een voorbeeld van een bladzijde van het hoofdpijnregistratieformulier, zoals dat werd ingevoerd in QuattroPro.

Alle documenten werden geprint, waarna deze door een onafhankelijke derde gecontroleerd werden. Indien er fouten in de invoer waren opgetreden, werden deze geretourneerd, verbeterd en opnieuw ter controle aangeboden. Dit ging door totdat alle files foutloos waren ingevoerd. Steekproefsgewijs werden van tien patiënten alle hoofdpijnregistratieformulieren op het instituut Beleid en Management Gezondheidszorg van de faculteit Geneeskunde van de Erasmus Universiteit te Rotterdam gecontroleerd op correcte invoer, nadat al het materiaal voor de analyse was ingeleverd.

## 2.12. DATA-ANALYSE EN STATISTIEK

De onderzoeksresultaten zijn te onderscheiden in de resultaten die verkregen werden door de verschillen tussen de veranderingen in de interventiegroep en de veranderingen in de controlegroep te vergelijken (blok A, B, en C) en de resultaten waarvoor geen controlegroep aanwezig was (blok D). Voor de resultaten waarbij vergeleken werd met een controlegroep werd de effectmaat gedefinieerd als het verschil tussen de veranderingen in de interventiegroep en de veranderingen in de controlegroep wat betreft een aantal variabelen. Deze variabelen waren: het aantal uren en dagdelen spanningshoofdpijn en migraine, het aantal spanningshoofdpijn-vrije en migrainevrije dagen, het aantal uren spanningshoofdpijn en migraine van intensiteit 1, 2 en 3, het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, het aantal dagdelen waarop misselijkheid en / of braken genoteerd werd, alsmede het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen.

---

Voor wat betreft de resultaten zonder controlegroep werden de veranderingen binnen de groepen getoetst. Indien de patiënt tijdens één episode 2 intensiteiten noteerde, dan is voor de analyse gebruik gemaakt van het totaal aantal uren en de hoogste intensiteit; bovendien is de duur van de hoofdpijn steeds afgerond naar hele uren. Er is dus uitgegaan van een maximale belasting voor de patiënt.

Alle 123 patiënten, ook de 23 patiënten die tijdens het doorlopen van het onderzoekstraject uitvielen, werden meegenomen in de analyse ("intention to treat" principe met "carry forward"). Hierbij werd de situatie na de laatste volledige waarneming als onveranderd beschouwd. De afzonderlijke bestanden in Quattro Pro van de 123 patiënten werden samengevoegd en in eerste instantie gecontroleerd via dBase IV. Vervolgens werden de gegevens opgeschoond en geaggregeerd naar het gewenste niveau (week, periode) en pijnsoort (hoofdpijn, migraine) met behulp van SPSS 6.1. Alle verdere analyses werden uitgevoerd met behulp van SPSS 6.1. Gebruik is gemaakt van standaard statistische technieken. Waar mogelijk is niet-parametrisch getoetst. Zo zijn de verschillen tussen interventie- en controlegroep getoetst met de Mann-Whitney U test. Verschillen binnen een groep zijn gepaard getoetst met de toets volgens Wilcoxon. Effecten naar diverse patiëntkarakteristieken zijn geanalyseerd met behulp van multiple regressie-analyse of covariantie-analyse.

3. RESULTATEN

INLEIDING

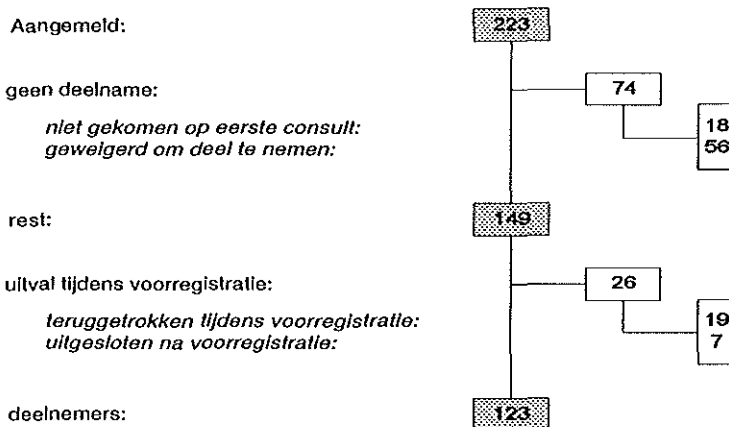
Achtereenvolgens worden behandeld: de patiënten-instroom en de samenstelling van de vergeleken onderzoeks-groepen (§3.1), de patiënten waarbij de voorregistratie werd herhaald (§3.2), de patiëntkarakteristieken bij aanvang van het onderzoek (§3.3), de mate van ernst van de hoofdpijn in de interventie- en de controlegroep gedurende de voorregistratie (§3.4), alsmede de mate waarin de deelnemende patiënten zich hielden aan het onderzoeksprotocol (§3.5). Aansluitend worden de resultaten van de controles op de uitvoering van het protocol genoemd (§3.6).

Vervolgens worden de antwoorden op de onderzoeksvragen beschreven. Allereerst zijn de gegevens vermeld over de onderzoeksvragen van Blok A, betreffende de resultaten van acht weken interventiedieet op spanningshoofdpijn en migraine (§3.7). Daarna worden de resultaten van Blok B vermeld; deze betreffen het verband tussen verschillende variabelen en het effect van het interventiedieet (§3.8). Aansluitend wordt Blok C beschreven, aangaande het effect van de voedingsverandering gedurende de eerste week (§3.9). Daarop volgt Blok D, de overige resultaten (§3.10). Tot slot worden de resultaten samengevat (§ 3.11).

3.1. PATIËNTEN-INSTROOM EN DE SAMENSTELLING VAN DE VERGELEKEN ONDERZOEKSGROEPEN

Het onderzoek startte op 1 september 1990 en de laatste patiënt werd toegelaten op 9 juni 1995. Van de 223 patiënten die contact opnamen omtrent het onderzoek waren er 149 bereid tot deelname. Van deze 149 trokken 19 patiënten zich terug tijdens de voorregistratie. Naar aanleiding van de voorregistratie werden er 7 patiënten uitgesloten van deelname. De redenen hiervoor waren: bij vier patiënten was de frequentie van spanningshoofdpijn en / of migraine lager dan drie maal per vier weken (criterium van uitsluiting), één patiënt bleek hypertensie te hebben, en twee patiënten kregen tijdens de voorregistratie een andere ziekte. Er bleven 123 deelnemers over. Figuur 1 toont het aantal patiënten dat zich aanmeldde, het aantal dat deelname weigerde en het aantal dat uitviel tijdens de voorregistratie.

Van de 123 patiënten die overbleven werden er 58 toegewezen aan de interventiegroep en 65 aan de controlegroep.



Figuur 1. Het aantal patiënten dat zich aanmeldde, deelname weigerde en uitviel tijdens de voorregistratie.

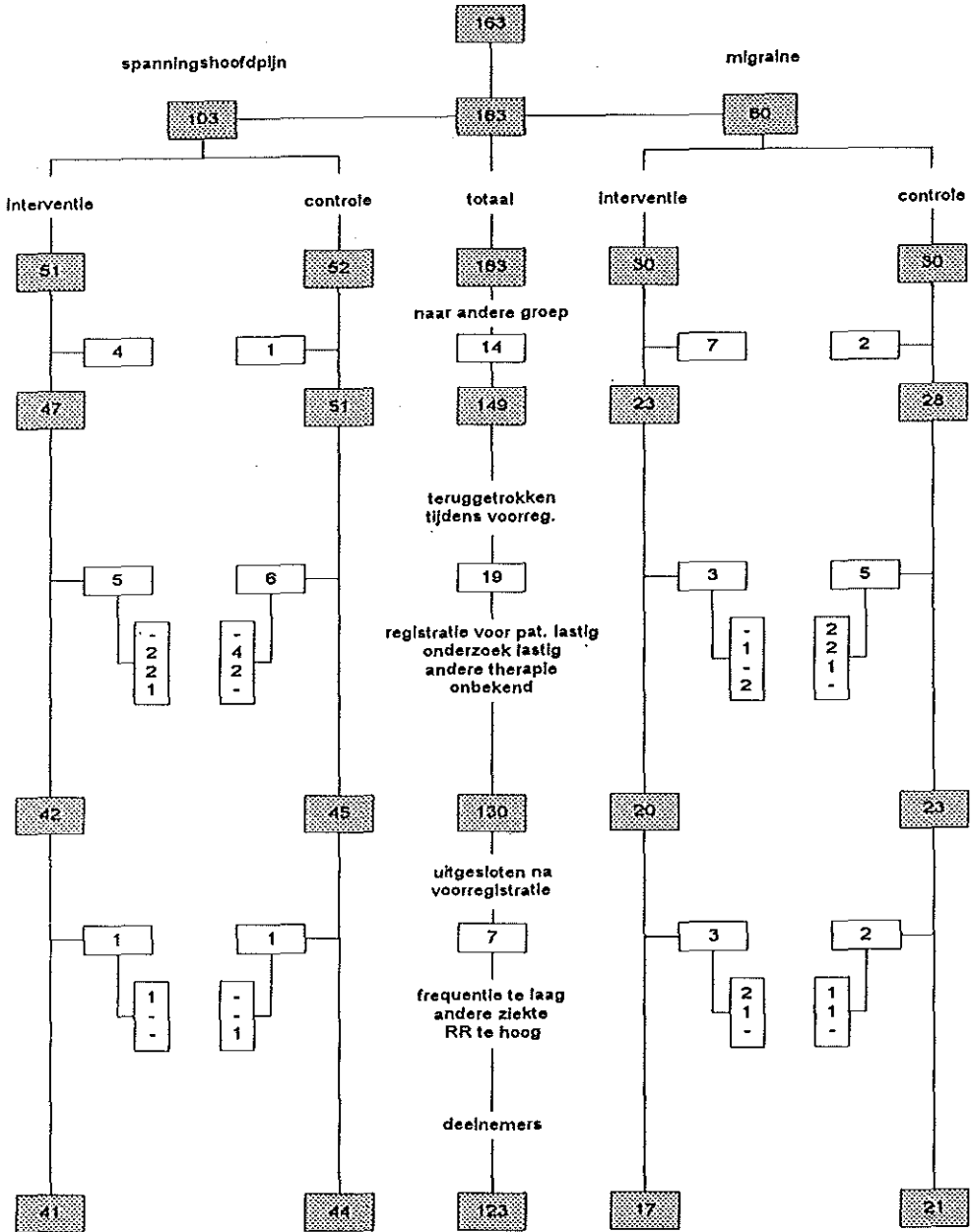
Zoals beschreven in hoofdstuk 2 werden de patiënten aanvankelijk ingedeeld in twee groepen: de hoofdpijn- en de migrainegroep. Het onderscheid werd gemaakt op basis van de anamnestiche gegevens. Indien daaruit bleek dat de patiënt minstens drie migraine-aanvallen per vier weken doormaakte, werd hij ingedeeld in de migrainegroep. Spanningshoofdpijn, eventueel met minder dan drie migraine-aanvallen per vier weken, resulteerde in toewijzing tot de spanningshoofdpijngroep. Zodra de patiënt instemde tot deelname aan het onderzoek kreeg hij zijn onderzoeksnummer en werd hij op de lijst van deelnemers van de betreffende groep bijgeschreven. Indien na de voorregistratie bleek dat het aantal doorgemaakte migraine-aanvallen tijdens de voorregistratie niet overeenkwam met de groep waarin de patiënt zat werd de patiënt overgeplaatst naar de andere groep. Hij kreeg het eerstvolgende vrije nummer in de andere groep. Zodoende werden deze patiënten voor de tweede maal gerandomiseerd. Deze overplaatsing naar de andere groep gebeurde bij veertien patiënten; vijf patiënten werden van de spanningshoofdpijngroep naar de migrainegroep verplaatst en 9 patiënten gingen van de migrainegroep naar de spanningshoofdpijngroep. Door de veertien patiënten die werden overgeplaatst naar een andere groep waren er in de totale groep van 149 patiënten 163 randomisatie-toewijzingen verricht.

Figuur 2 toont het resultaat van de randomisatie, waarbij de spanningshoofdpijn- en de migrainegroep zijn gescheiden.

De verklaring voor het feit dat de verdeling van de patiënten over de interventie- en de controlegroep niet gelijk is lag in het feit dat:

1. Het aantal uitvallers gedurende de voorregistratie niet gelijk was verdeeld over de twee groepen
2. Een aantal patiënten opnieuw werd gerandomiseerd toen na de voorregistratie bleek dat ze ten onrechte in de spanningshoofdpijn- of de migrainegroep waren toegewezen.
3. Het spreekwoordelijke toeval van elke randomisatieprocedure.

Conclusie: van de 123 patiënten die deelnamen aan het onderzoek werden er "ad random" 58 toegewezen aan de interventiegroep en 65 aan de controlegroep.



Figuur 2. Het resultaat van de randomisatie.



### 3.2. DE PATIËNTEN WAARBIJ DE VOORREGISTRATIE WERD HERHAALD

Zestien maal werd de voorregistratie overgedaan. Indien besloten werd de voorregistratie te herhalen werd altijd de laatste periode voor de analyse gebruikt.

De voorregistratie werd om de volgende redenen herhaald: tien maal omdat de patiënt van mening was dat de voorregistratie niet representatief was voor de mate waarin de spanningshoofdpijn en / of migraine optrad. In alle gevallen was de patiënt van mening dat de klachten minder vaak waren opgetreden dan gebruikelijk het geval was. Dit vond vijf maal plaats bij patiënten die waren gerandomiseerd in de interventiegroep en vijf maal bij patiënten van de controlegroep. Eenmaal werd de voorregistratie overgedaan wegens een te hoge bloeddruk (controledieet), en tweemaal wegens te groot ergotamine-gebruik (beide controledieet). Deze patiënten werden opnieuw toegelaten tot het onderzoek toen de bloeddruk genormaliseerd was respectievelijk het ergotaminegebruik was gedaald tot maximaal vijf per vier weken. Tweemaal werd de voorregistratie herhaald wegens een spontane verbetering waardoor de patiënt zich, tijdelijk, terugtrok (éénmaal interventie-, éénmaal controledieet) en eenmaal wegens een andere ziekte waarvoor tijdelijk veel analgetica werden gebruikt (controledieet).

**Conclusie: de voorregistratie werd bij zestien patiënten overgedaan.**

## 3.3. DE PATIËNTKARAKTERISTIEKEN

Tabel 2 toont de gegevens omtrent de patiëntkarakteristieken. Van de 123 patiënten die aan het onderzoek deelnamen waren 97 patiënten (79 %) van het vrouwelijke geslacht. De gemiddelde leeftijd was 35 jaar (SD  $\pm$  15). Qua leeftijd waren 91 patiënten (74 %) 45 jaar of jonger.

Op basis van de anamnese en de criteria van de International Headache Society hadden 35 patiënten (29%) spanningshoofdpijn zonder migraine, 68 patiënten (55%) hadden migraine zonder aura en 20 patiënten (16 %) hadden migraine waarbij minstens de helft van de aanvallen gepaard ging met aura-verschijnselen. Alle patiënten met migraine hadden tevens last van spanningshoofdpijn.

De gemiddelde duur van de hoofdpijnklachten voorafgaande aan het onderzoek was 11 jaar (SD  $\pm$  10). De mediane duur van de hoofdpijn voorafgaande aan het onderzoek was 7 jaar, met een spreiding van 1 tot 42 jaar. De hoofdpijnklachten bestonden bij 54 patiënten (44 %) langer dan tien jaar.

Door 6 patiënten (5 %) was nooit eerder hulp gezocht voor de hoofdpijn, 33 patiënten (27 %) hadden de huisarts om raad gevraagd en 84 patiënten (68 %) hadden meerdere therapieën geprobeerd.

Een aantal van 50 patiënten (41 %) was verwezen, de overige patiënten meldden zich aan op eigen initiatief naar aanleiding van een artikel in een plaatselijk dagblad, een uitzending van de regionale radiozender of via andere wegen.

Zesenzeventig patiënten (54%) hadden naast spanningshoofdpijn en/of migraine één of meer andere aandoeningen. Negenentwintig patiënten (24 %) zeiden allergisch te zijn voor één of meerdere stoffen, zoals grassen, huisstof, honden, katten etc.

Van de vrouwen waren er 78 (80 %) premenopausaal en 19 (20 %) in de menopauze. Van de 97 vrouwen gebruikten 41 patiënten (42 %) orale anticonceptiva.

Wat betreft de indruk van de patiënten ten aanzien van de relatie tussen hoofdpijn, migraine en voeding meenden 52 patiënten (42 %) dat er geen relatie bestaat, 70 patiënten (57 %) meenden dat er wel een relatie is, en één patiënt (1 %) had hierover geen mening. Van de 123 patiënten vermeden er 20 (16 %) al één of meerdere voedingsmiddelen voordat ze aan het onderzoek deelnamen. Van de voedingsmiddelen welke behoorden tot het interventiedieet waren dit: koffie (9), thee (2), suiker (3), cacao (10), varkensvlees (4), melk (4), kaas (2), rode wijn (4) en pinda's (1). Vet, hetgeen niet behoorde tot het interventiedieet, werd door 3 patiënten vermeden.

Van de 123 patiënten waren 62 patiënten (50 %) bij aanmelding op de hoogte van het feit dat de behandeling uit een voedingsadvies bestond, 60 (49%) wisten dit niet en van een patiënt was dit niet bekend.

Wat betreft alle geregistreerde patiëntkarakteristieken bleken de interventie- en controlegroep goed vergelijkbaar te zijn.

**Conclusie:** De interventie- en de controlegroep waren goed vergelijkbaar wat betreft de demografische kenmerken en de voorgeschiedenis.

Tabel 2. De patiëntkarakteristieken in de interventiegroep en de controlegroep.

	Interventie N=58		Controle N=65		Totaal N=123	
	aantal	%	aantal	%	aantal	%
geslacht: vrouw	43	74	54	83	97	79
leeftijd in jaren: gemiddeld spreiding t/m 45 jaar	38 jr 12-81 jr 41	71	33 jr 12-70 jr 50	77	35 jr 12-81 jr 91	74

Vervolg Tabel 2. De patiëntkarakteristieken in de interventiegroep en de controlegroep

	Interventie N=58		Controle N=65		Totaal N=123	
	aantal	%	aantal	%	aantal	%
aantal patiënten met alleen spanningshoofdpijn tevens migraine, zonder aura helft van de aanvallen met aura	15 33 10	26 57 17	20 35 10	31 54 15	35 68 20	29 55 16
aantal jaren hoofdpijn / migraine: gemiddeld spreiding > 10 jaar	11 jr 1 - 42 jr 25	43	11 jr 1 - 40 jr 29	45	11 jr 1 - 42 jr 54	44
eerdere therapieën geen huisarts meerdere	3 16 39	5 28 67	3 17 45	5 26 69	6 33 84	5 27 68
wijze van aanmelden vervezen eigen initiatief	22 36	38 62	28 37	43 57	50 73	41 59
comorbiditeit ja nee	32 26	55 45	34 31	52 48	66 57	54 46
allergie ja nee	12 46	21 79	17 48	26 74	29 94	24 76
vrouwen premenopauze menopauze orale anticonceptiva ja nee	32 11 18 25	74 26 42 58	46 8 23 31	85 15 43 57	78 19 41 56	80 20 42 58
verwachtingspatroon t.a.v. effect van voeding geen effect wel effect geen mening	28 29 1	48 50 2	24 41 0	37 63 0	52 70 1	42 57 1
al dieet ja nee	9 49	16 84	11 54	17 83	20 103	16 84
patiënt wist dat behandeling bestond uit een voedingsadvies ja nee onbekend	26 31 1	45 53 2	36 29 0	55 45 0	62 60 1	50 49 1

### 3.4. DE MATE VAN ERNST VAN SPANNINGSHOOFDPIJN EN MIGRAINE TIJDENS DE VOORREGISTRATIE

Tabel 3 toont de gegevens omtrent de mate van ernst van de hoofdpijn tijdens de voorregistratie bij de patiënten van de interventiegroep, de patiënten van de controlegroep en in de totale patiëntengroep. Gedurende de voorregistratie van vier weken (= 672 uur) was het gemiddelde aantal uren hoofdpijn voor de gehele patiëntenpopulatie 223 uur. Daarvan waren 207 uren spanningshoofdpijn en 16 uren migraine. Indien op het hoofdpijnregistratieformulier halve uren waren genoteerd, werden deze consequent naar boven afgerond tot hele uren. Daardoor kon het voorkomen dat een enkele patiënt meer dan 672 uren hoofdpijn per vier weken had genoteerd. Het gemiddelde aantal dagdelen (vier weken = 112 dagdelen) waarop hoofdpijn werd geregistreerd in deze vier weken was 49 dagdelen. Daarvan waren 46 dagdelen met spanningshoofdpijn en 3 dagdelen met migraine. Onder een dagdeel wordt verstaan een ochtend, een middag, een avond of een nacht. Het gemiddelde aantal hoofdpijnvrije dagen was 9 dagen. Gemiddeld waren er 9 spanningshoofdpijnvrije dagen en 26 migrainevrije dagen.

Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn bedroeg 338 uren. Daarvan bestonden 295 voor intensiteit gecorrigeerde uren uit spanningshoofdpijn en 43 voor intensiteit gecorrigeerde uren uit migraine. Het "voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren" is de som van de volgende producten: het aantal uren "lichte" hoofdpijn maal één, het aantal uren "matige" hoofdpijn maal twee en het aantal uren "heftige" hoofdpijn maal drie.

De patiënten gebruikten gedurende de voorregistratie gemiddeld 15 eenheden analgetica per vier weken. Het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen was 1,6 eenheden per vier weken. Het gemiddelde aantal dagdelen waarop misselijkheid was genoteerd bedroeg 4,3 dagdelen. Er werd gemiddeld op 0.8 dagdeel gebraakt.

De interventiegroep en de controlegroep waren, gedurende de voorregistratie, vergelijkbaar wat betreft de ernst van spanningshoofdpijn en migraine alsmede wat betreft het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen. Alleen het gebruik van analgetica verschilde tussen de twee groepen significant: de patiënten van de interventiegroep bleken tijdens de voorregistratie gemiddeld meer analgetica te hebben gebruikt dan de patiënten van de controlegroep, respectievelijk 16 en 14 tabletten per vier weken.

In de interventiegroep maakten 37 van de 58 patiënten (64 %) tijdens de voorregistratie een migraine-aanval door. In de controlegroep waren dit er 42 van de 65 (65 %).

Hiernavolgend zal, ter vereenvoudiging van de tekst, voor de combinatie "spanningshoofdpijn en migraine", waar nodig, het woord "hoofdpijn" gebruikt worden. Wanneer wordt gesproken over bijvoorbeeld "het aantal uren hoofdpijn", wordt het gemiddelde aantal uren per patiënt voor die periode bedoeld.

**Conclusie: tijdens de voorregistratie was er geen significant verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep behalve wat betreft het aantal gebruikte analgetica: de patiënten van de interventiegroep gebruikten tijdens de voorregistratie gemiddeld meer analgetica dan de patiënten van de controlegroep.**

Tabel 3. De ernst van de spanningshoofdpijn en de migraine tijdens de voorregistratie (week 1 t/m 4) in de interventiegroep en de controlegroep.

	bijlage 2 tabel nr.	Interventiegroep		Controlegroep		Totaal	
		gemid.	spreiding	gemid.	spreiding	gemid.	Spreiding
uren hoofdpijn	I	208	23 - 662	236	22 - 687	223	22 - 687
uren spanningshoofdpijn		193	18 - 662	219	10 - 687	207	10 - 687
uren migraine		15	0 - 105	17	0 - 150	16	0 - 150
dagdelen hoofdpijn	II	47	11 - 112	51	8 - 112	49	8 - 112
dagdelen spanningshoofdpijn		44	8 - 108	47	4 - 112	46	4 - 112
dagdelen migraine		3	0 - 18	4	0 - 44	3	0 - 4
aantal pijnvrije dagen	III	9	0 - 23	9	0 - 24	9	0 - 24
spanningshoofdpijn-vrij		10	0 - 23	9	0 - 25	9	0 - 25
migraine-vrij		26	18 - 23	26	10 - 28	26	10 - 28
aantal uren intensiteit 1 *	IV	119	2 - 562	147	0 - 654	134	0 - 654
uren spanningshoofdpijn		119	2 - 562	147	0 - 654	134	0 - 654
uren migraine		0	0 - 0	0	0 - 0	0	0 - 0
aantal uren intensiteit 2 **	V	67	2 - 269	61	0 - 444	64	0 - 444
uren spanningshoofdpijn		60	0 - 269	55	0 - 444	58	0 - 444
uren migraine		7	0 - 105	6	0 - 77	6	0 - 105
aantal uren intensiteit 3 ***	VI	22	0 - 94	29	0 - 265	26	0 - 265
uren spanningshoofdpijn		14	0 - 90	17	0 - 265	16	0 - 265
uren migraine		8	0 - 43	12	0 - 93	10	0 - 93
aantal uren intensiteit 2 + 3	VII	89	7 - 302	90	0 - 540	89	0 - 540
uren spanningshoofdpijn		74	5 - 287	73	0 - 540	73	0 - 540
uren migraine		15	0 - 105	17	0 - 150	16	0 - 150
voor intensiteit gecorrigeerde uren	VIII	318	36 - 899	355	37 - 1323	338	36 - 1323
uren spanningshoofdpijn		279	23 - 899	309	16 - 1323	295	16 - 1323
uren migraine		39	0 - 210	46	0 - 373	43	0 - 373
medicatie per vier weken	IX						
analgetica		16	0 - 107	14	0 - 216	15	0 - 216
migr.aanv.coup. medicijnen		1.7	0 - 60	1.5	0 - 19	1.6	0 - 60
misselijkheid en braken	X						
aantal dagdelen misselijkheid		4.1	0 - 33	4.4	0 - 46	4.3	0 - 46
aantal dagdelen braken		0.4	0 - 10	1.0	0 - 11	0.7	0 - 11
aantal patiënten (%) tijdens voorreg.							
zonder migraine:		21 (36)		23 (35)			
met migraine:		37 (64)		42 (65)			

\* intensiteit 1: lichte hoofdpijn, "ik doe alles"

\*\* intensiteit 2: matige hoofdpijn, "ik doe minder"

\*\*\* intensiteit 3: heftige hoofdpijn, "ik lig in bed"

### 3.5. DE MATE WAARIN DE DEELNEMENDE PATIËNTEN ZICH HIELDEN AAN HET ONDERZOEKSPROTOCOL

In deze paragraaf worden het aantal uitgevallen en uitgesloten patiënten besproken alsmede de redenen hiervan. Ook worden de wijzingen in het doorlopen van het onderzoekstraject genoemd.

#### 3.5.1. UITGEVALLEN EN UITGESLOTEN PATIËNTEN

Tijdens het doorlopen van het onderzoekstraject vielen er 23 patiënten uit (figuur 3).

In de interventiegroep vielen er elf patiënten uit: twee vonden het dieet te belastend, drie patiënten meenden te weinig baat te ondervinden van de behandeling, twee patiënten waren te ongeduldig om het dieet te blijven volgen, één patiënte trok zich terug wegens gewichtsverlies en drie patiënten kregen een andere ziekte.

Tijdens het controledieet vielen er twee patiënten uit: één patiënte viel tijdens het controle-dieet uit wegens een andere ziekte en één patiënt viel uit vanwege een niet nader genoemde reden. In de controlegroep vielen vervolgens tien patiënten uit nadat met het interventiedieet was begonnen: voor vijf patiënten duurde het onderzoekstraject te lang, één patiënt ondervond te weinig baat, drie kregen een andere ziekte en één patiënte trok zich om een onbekende reden terug.

Van de patiënten die uitvielen in de controlegroep was de gemiddelde leeftijd hoger dan van de patiënten uit de controlegroep die het gehele traject doorliepen. De gemiddelde leeftijd in de vierde en vijfde periode in de controlegroep was daardoor lager, 32 jaar ( $SD \pm 14$ ), dan in de interventiegroep, 38 jaar ( $SD \pm 15$ ).

Alle 123 patiënten, ook de 23 patiënten die tijdens het doorlopen van het onderzoekstraject uitvielen, werden meegenomen in de analyse ("intention to treat" principe met "carry forward").

#### 3.5.2. WIJZIGINGEN IN HET DOORLOPEN VAN HET ONDERZOEKSTRAJECT

Wijzigingen in het doorlopen van het onderzoekstraject gebeurde:

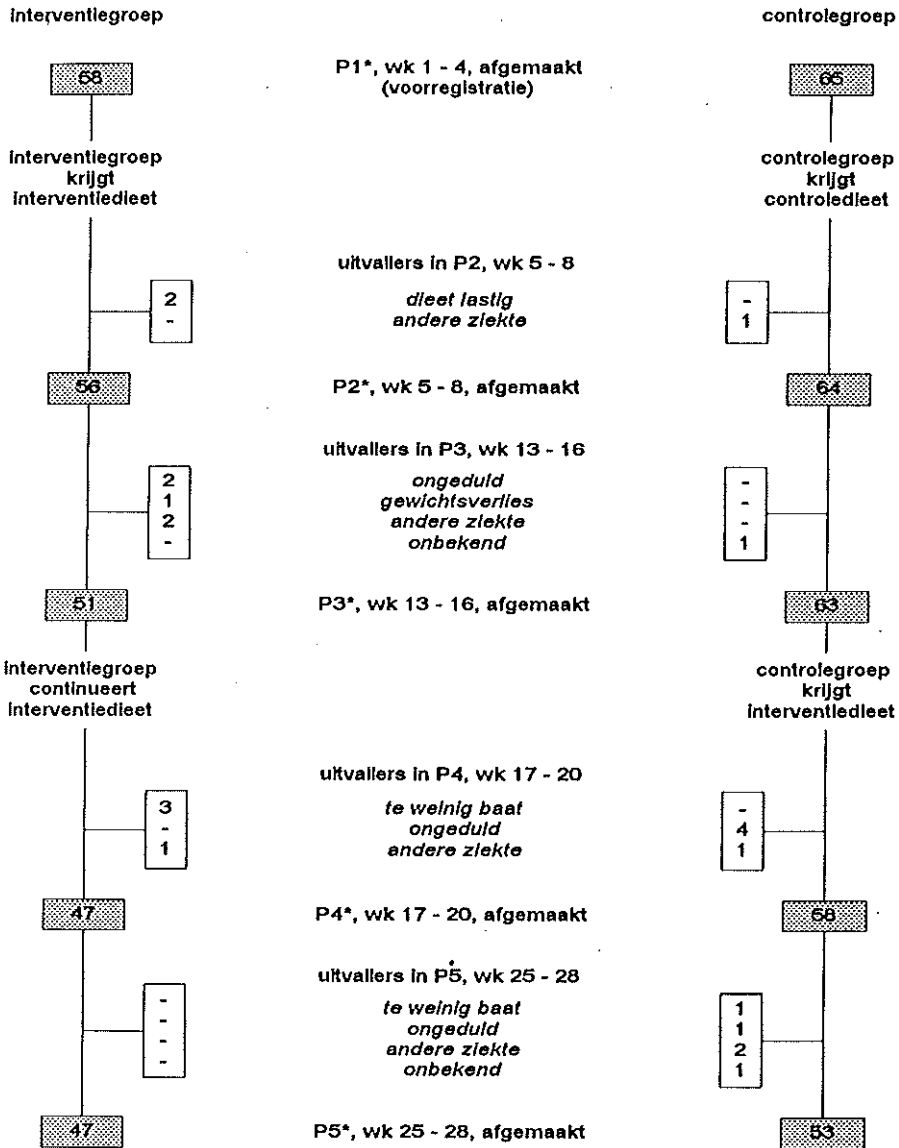
- eenmaal in de interventiegroep door periode vier te herhalen
- zesmaal in de controlegroep door een pauze in te lassen tussen de derde en de vierde periode
- driemaal in de controlegroep door periode vier te herhalen.

Dit gebeurde om de volgende redenen.

- Eénmaal in de interventiegroep omdat een patiënte cafeïne gebruikt had.
- Tussen de derde en de vierde periode (bij de overgang van het controledieet naar het interventiedieet) werd bij zes patiënten een pauze ingelast. De reden was het feit dat deze patiënten op vakantie gingen en niet met een dieetverandering wilden beginnen tijdens de vakantie. Verondersteld werd dat het uitstellen van de aanvang van het interventiedieet geen invloed zou uitoefenen op het klachtenverloop. Het interventiedieet werd meegegeven met de uitdrukkelijke opdracht pas op de eerste dag van de vierde periode met het dieet te beginnen, opdat de eventuele beginverergering meetbaar zou zijn.
- De vierde periode werd in de controlegroep drie maal overgedaan: éénmaal wegens frequent cafeïne gebruik (paracetamol met cafeïne), éénmaal wegens te veel gebruik van migril en éénmaal omdat een patiënte geopereerd werd aan een hielspoor, waarbij de registratie onvolledig was, en veel analgetica werden gebruikt, hetgeen vermoedelijk invloed had op de hoofdpijn.

Conclusie: van de 123 patiënten doorliepen er 100 het gehele onderzoekstraject; de 23 patiënten die uitvielen of werd uitgesloten werden volgens het "intention to treat"-principe meegenomen in de analyse.

Bij één patiënte van de interventiegroep werd de vierde periode herhaald wegens cafeïnegebruik. Van de patiënten van de controlegroep werd bij zes patiënten een pauze ingelast tussen het controledieet en het interventiedieet, en bij drie patiënten werd de vierde periode herhaald.



\* P1 tot en met P5: registratieperiode I tot en met 5

Figuur 3. Het aantal patiënten en de redenen van uitval.

### 3.6. DE CONTROLES OP HET UITVOEREN VAN HET PROTOCOL

Ter controle op de uitvoering van het protocol werd nagegaan of de criteria van in- en uitsluiting correct waren gehanteerd en of de patiënten de hoofdpijnregistratieformulieren goed hadden ingevuld. Tevens werd gecontroleerd of de hoofdpijnregistratieformulieren correct waren overgenomen in QuattroPro.

#### 3.6.1. DE CRITERIA VAN IN- EN UITSLUITING EN DE HOOFDPIJNREGISTRATIEFORMULIEREN

De eerste twintig patiënten die deelnamen aan het onderzoek werden door een huisarts en een neuroloog gecontroleerd op het correct toepassen van de criteria van in- en uitsluiting en op het correct invullen van de hoofdpijnregistratieformulieren. Daarbij werden geen afwijkingen in het protocol of in de registratie vastgesteld.

#### 3.6.2. DE GEGEVENSINVOER

Nadat de data waren ingevoerd in Quattro Pro, geconverteerd naar dBase IV en verzonden naar de Erasmus Universiteit voor analyse, werden door de epidemioloog aldaar naar willekeur 10 patiënten uitgezocht voor controle op het correct invoeren van de data. Van deze 10 patiënten werden de hoofdpijnregistratieformulieren naar de Erasmus Universiteit gestuurd, alwaar het computerbestand vergeleken werd met de feitelijke registratieformulieren. Er bleken hierbij geen fouten in de gegevensinvoer te zijn gemaakt.

**Conclusie:** bij controle op het handhaven van het protocol wat betreft de criteria van in- en uitsluiting, de hoofdpijnregistratieformulieren en de gegevensverwerking bleken er geen fouten te zijn gemaakt.



### 3.7. BLOK A. HET EFFECT VAN ACHT WEKEN INTERVENTIEDIEET OP SPANNINGSHOOFDPIJN EN MIGRAINE

Het effect van acht weken voedingsverandering op spanningshoofdpijn en migraine werd geëvalueerd aan de hand van de duur van de hoofdpijn, de intensiteit van de hoofdpijn, het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn, het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen alsmede het optreden van misselijkheid en braken. Tabel 4 geeft een overzicht van de gemiddelde veranderingen wat betreft deze variabelen in de interventie- en de controlegroep en het gemiddelde verschil tussen de veranderingen in de beide groepen. Daarna worden de antwoorden op de verschillende onderzoeksvragen van blok A weergegeven.

Tabel 4. De veranderingen na acht weken voedingsverandering, gemeten over een periode van vier weken.

onderzoeks- vraag nr. betreffende	variabelen aantal	bijlage 2, label nr.	Interventie- groep N=58		Controlegroep N=65		Interventie - Controle		
			gemid. verand.	SD	gemid. ve- rand.	SD	gemid. verschil	betrouw- interval	p
1. duur	uren hoofdpijn spanningshoofdpijn migraine	I	-89	131	-43	70	-46	[-84;-8]	*
			-80	124	-36	72	-44	[-80;-8]	*
			-9	20	-7	22	-2	[-9;5]	ns
	dagdelen hoofdpijn spanningshoofdpijn migraine	II	-18	22	-10	13	-8	[-14;-2]	*
			-16	20	-8	13	-8	[-14;-2]	*
			-2	4	-2	5	0	[-2;2]	ns
	hoofdpijnvrije dagen spanningshoofdpijn migraine	III	+6	6	+4	5	+2	[0;4]	ns
			+6	6	+4	5	+2	[0;4]	ns
			+1	2	+1	2	0	[-1;1]	ns
2. intensiteit	uren int.1 spanningshoofdpijn migraine	IV	-46	107	-58	89	+12	[-23;47]	ns
			-46	107	-58	89	+12	[-23;47]	ns
			0	0	0	0	0	[0;0]	ns
	uren int.2 spanningshoofdpijn migraine	V	-33	45	24	81	-57	[-80;-34]	***
			-29	44	26	79	-55	[-77;-33]	***
			-4	16	-2	12	-2	[-7;3]	ns
	uren int.3 spanningshoofdpijn migraine	VI	-11	19	-9	34	-2	[-12;8]	ns
			-6	16	-4	35	-2	[-11;7]	ns
			-5	9	-5	15	0	[-4;4]	ns
	uren int.2 + 3 spanningshoofdpijn migraine	VII	-44	49	15	84	-59	[-83;-35]	***
			-35	47	22	81	-57	[-80;-34]	***
			-9	20	-7	22	-2	[-9;5]	ns
3. belasting	voor intensiteit ge- corrigeerde uren spanningshoofdpijn migraine	VIII	-143	170	-37	139	-106	[-161;-51]	**
			-119	157	-19	139	-100	[-153;-47]	***
			-24	46	-18	57	-6	[-24;12]	ns
4. medicatie	analgetica migr.aanv.coup.med.	IX	-7.2	11.3	+0.5	14.5	-7.7	[-12.3;-3.1]	***
			-0.3	3.4	-0.2	1.7	-0.1	[-1.1;0.9]	ns
5. miss braken	dagdelen misselijkheid dagdelen braken	X	-2.6	6.5	-1.9	4.8	-0.7	[-2.6;1.4]	ns
			-0.1	1.0	-0.5	2.2	+0.4	[-0.2;1.0]	ns

gemid. verand. = gemiddelde verandering

betrouwb. interval = 95%-betrouwbaarheidsinterval van het verschil

p betreft het gemiddelde verschil tussen de veranderingen in de interventiegroep en de controlegroep:

ns = niet significant \* &lt; 0.05 \*\* &lt; 0.01 \*\*\* &lt; 0.001

**Onderzoeksvraag 1. Treedt er na acht weken interventiedieet een afname op in duur van spanningshoofdpijn en / of migraine wat betreft het aantal uren hoofdpijn, het aantal dagdelen hoofdpijn en het aantal hoofdpijnvrije dagen ?**

*HET TOTALE AANTAL UREN (TABEL 4, FIGUUR 4, BIJLAGE 2 TABEL I)*

In de interventiegroep was het aantal uren hoofdpijn (d.w.z. spanningshoofdpijn en migraine tezamen) na acht weken voedingsverandering 89 uur gedaald, in de controlegroep was dit 43 uur. Wat betreft de afname van het aantal uren hoofdpijn was het gemiddelde verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep 46 uren ( $p < 0.05$ ). De totale afname in de interventiegroep van gemiddeld 89 uur hoofdpijn, gemeten over vier weken, betekent een vermindering van 22 uren hoofdpijn, oftewel vrijwel een etmaal, per week.

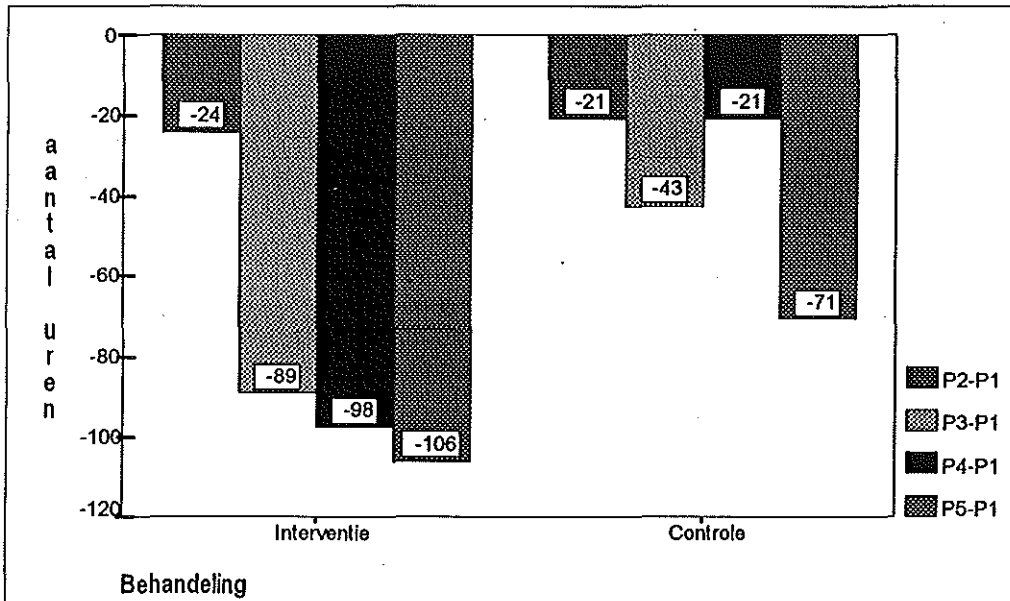
*Het aantal uren spanningshoofdpijn (tabel 4, bijlage 2 tabel I)*

In de interventiegroep was het aantal uren spanningshoofdpijn na acht weken voedingsverandering 80 uur gedaald, in de controlegroep was dit 36 uur. Wat betreft de afname van het aantal uren spanningshoofdpijn was het gemiddelde verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep na acht weken voedingsverandering 44 uur ( $p < 0.05$ ).

*Het aantal uren migraine (tabel 4, bijlage 2 tabel I)*

In de interventiegroep was het aantal uren migraine na acht weken voedingsverandering 9 uur gedaald, in de controlegroep was dit 7 uur. Wat betreft de afname van het aantal uren migraine was het gemiddelde verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep na acht weken voedingsverandering 2 uur (ns).

In deze en de volgende figuren zijn alle vijf registratieperioden weergegeven. De controlegroep ontving tijdens registratieperioden P4 en P5 het interventiedieet. De resultaten van P4 en P5 worden behandeld in blok D.



Figuur 4. De afname van het gemiddelde aantal uren hoofdpijn in de interventie- en de controlegroep gedurende de vier meetperioden (P2 - P5). De base-line is het aantal uren hoofdpijn tijdens de voorregistratie (P1).

*HET AANTAL DAGDELEN (TABEL 4, FIGUUR 5, BIJLAGE 2 TABEL II)*

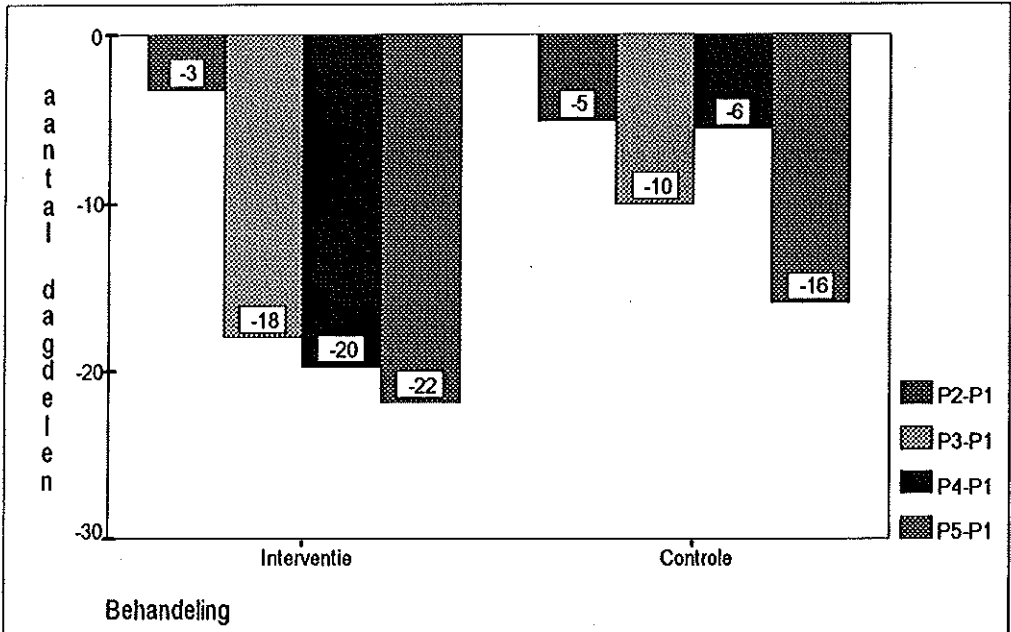
In de interventiegroep was het aantal dagdelen waarin hoofdpijn werd geregistreerd na acht weken voedingsverandering met 18 gedaald, in de controle-groep was dit met 10 dagdelen. Wat betreft de afname van het aantal dagdelen hoofdpijn was het gemiddelde verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep 8 dagdelen ( $p < 0.05$ ). Achttien dagdelen minder hoofdpijn, gemeten over een periode van vier weken, betekent vier tot vijf dagdelen per week zonder hoofdpijn, waar, vóór de voedingsverandering, wel hoofdpijn was.

*Het aantal dagdelen spanningshoofdpijn (tabel 4, bijlage 2 tabel II)*

In de interventiegroep was het aantal dagdelen spanningshoofdpijn na acht weken voedingsverandering met 16 dagdelen gedaald, in de controlegroep was deze daling 8 dagdelen. Wat betreft de afname van het aantal dagdelen spanningshoofdpijn was het gemiddelde verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep na acht weken voedingsverandering 8 dagdelen ( $p < 0.05$ ).

*Het aantal dagdelen migraine (tabel 4, bijlage 2 tabel II)*

In de interventiegroep was het aantal dagdelen migraine na acht weken voedingsverandering met 2 dagdelen gedaald, in de controlegroep was deze afname eveneens 2 dagdelen. In vergelijking met de controlegroep nam het aantal dagdelen migraine in de interventiegroep niet significant méér af.



Figuur 5. De afname van het gemiddelde aantal dagdelen hoofdpijn in de interventie- en de controlegroep gedurende de vier meetperioden (P2 - P5). De base-line is het aantal uren hoofdpijn tijdens de voorregistratie (P1).

**DE HOOFDPIJNVRIJE DAGEN (TABEL 4, FIGUUR 6, BIJLAGE 2 TABEL III)**

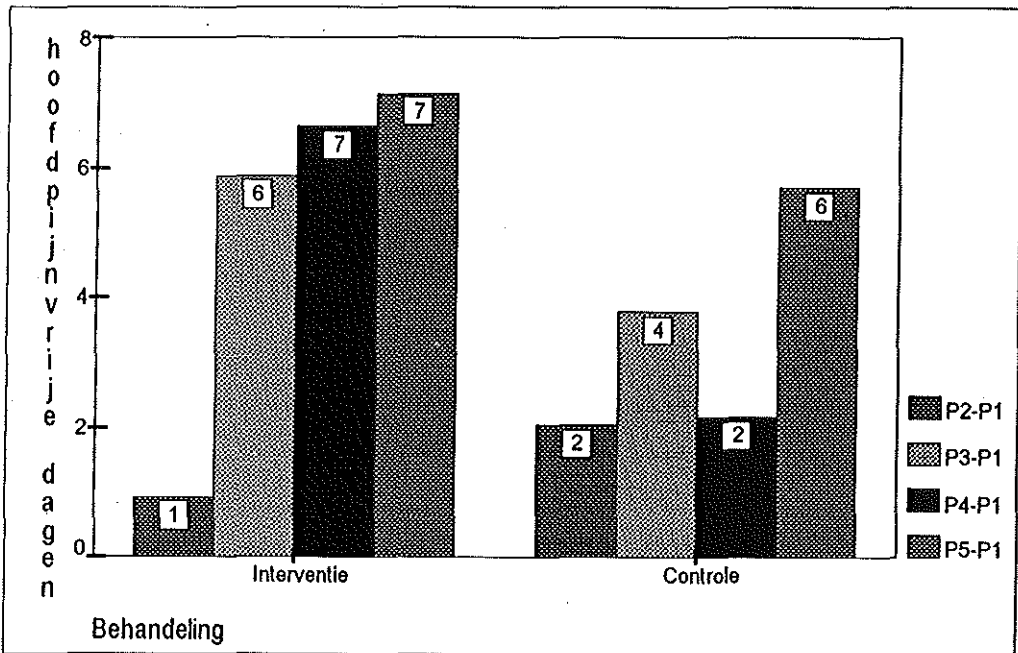
In de interventiegroep was het aantal hoofdpijnvrije dagen na acht weken voedingsverandering met 6 gestegen; in de controlegroep was het aantal hoofdpijnvrije dagen met 4 gestegen. Het verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep wat betreft de toename van het aantal pijnvrije dagen na acht weken voedingsverandering was 2 dagen. Dit was bij non-parametrische toetsing niet significant ( $p < 0.10$ ), bij parametrische toetsing wel ( $p < 0.05$ ). De toename van 6 pijnvrije dagen, gemeten over vier weken, in de interventiegroep komt neer op een winst van anderhalve hoofdpijnvrije dag per week.

*Het aantal spanningshoofdpijnvrije dagen (tabel 4, bijlage 2 tabel III)*

In de interventiegroep was het aantal spanningshoofdpijnvrije dagen na acht weken voedingsverandering met 6 gestegen, in de controlegroep was dit 4 dagen. Wat betreft de toename van het aantal spanningshoofdpijnvrije dagen was het gemiddelde verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep 2 dagen (ns).

*Het aantal migrainevrije dagen (tabel 4, bijlage 2 tabel III)*

Zowel in de interventiegroep als in de controlegroep steeg het aantal migrainevrije dagen met 1 dag.



Figuur 6. De toename van het gemiddelde aantal hoofdpijnvrije dagen in de interventie- en de controlegroep gedurende de vier meetperioden (P2 - P5). De base-line is het aantal hoofdpijnvrije dagen tijdens de voorregistratie (P1).

**Conclusie:** na acht weken bestond het effect van het interventiedieet uit een significante afname van 46 uren spanningshoofdpijn en een afname van 2 uren migraine, gemeten over vier weken. Het aantal dagdelen spanningshoofdpijn daalde significant met 8 dagdelen terwijl het aantal dagdelen migraine niet veranderde. Het aantal spanningshoofdpijnvrije dagen steeg met 2 dagen (ns), terwijl het aantal dagen migraine niet veranderde.

**Onderzoeksvraag 2. Is er na acht weken interventiedieet sprake van een afname van het aantal uren lichte, matige of heftige hoofdpijn ?**

---

*LICHTE HOOFDPIJN (TABEL 4, BIJLAGE 2 TABEL IV)*

In de interventiegroep was het aantal uren hoofdpijn van lichte intensiteit na acht weken voedingsverandering van 119 uur naar 73 uur gedaald. In de controlegroep daalde dit van 147 naar 89 uur. De afname van het aantal uren hoofdpijn van lichte intensiteit was in de interventiegroep gemiddeld 12 uur minder dan in de controlegroep (ns).

*MATIGE HOOFDPIJN (TABEL 4, BIJLAGE 2 TABEL V)*

In de interventiegroep was het aantal uren matige hoofdpijn na acht weken voedingsverandering van 67 uur naar 34 uur gedaald. In de controlegroep steeg dit van 61 naar 85 uur. Het verschil tussen de afname in de interventiegroep en de toename in de controlegroep wat betreft van het aantal uren matige hoofdpijn was 57 uur ( $p < 0.001$ ).

*HEFTIGE HOOFDPIJN (TABEL 4, BIJLAGE 2 TABEL VI)*

In de interventiegroep was het aantal uren hoofdpijn van heftige intensiteit na acht weken voedingsverandering van 22 uur naar 11 uur gedaald. In de controlegroep daalde dit van 29 naar 20 uur. Het verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep wat betreft de afname van het aantal uren heftige hoofdpijn was 2 uur (ns).

*MATIGE EN HEFTIGE HOOFDPIJN TESAMEN (TABEL 4, BIJLAGE 2 TABEL VII)*

In de interventiegroep was het aantal uren matige en heftige hoofdpijn na acht weken voedingsverandering van 89 uur naar 45 uur gedaald. In de controlegroep steeg dit van 90 naar 105 uur. Het verschil tussen de afname in de interventiegroep en de toename in de controlegroep wat betreft het aantal uren matige en heftige hoofdpijn was 59 uur ( $p < 0.001$ ).

**Conclusie:** na acht weken had het interventiedieet geleid tot een significante afname van het aantal uren hoofdpijn van matige intensiteit. Het aantal uren matige hoofdpijn nam in de interventiegroep met de helft af, terwijl dit in de controlegroep toenam. Het aantal uren lichte hoofdpijn daalde in de controlegroep meer dan in de interventiegroep; dit was echter niet significant. Het aantal uren heftige hoofdpijn daalde in de interventiegroep sterker, doch dit was niet significant.

### Onderzoeksvraag 3. Resulteert het interventiedieet na acht weken in een afname van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn ?

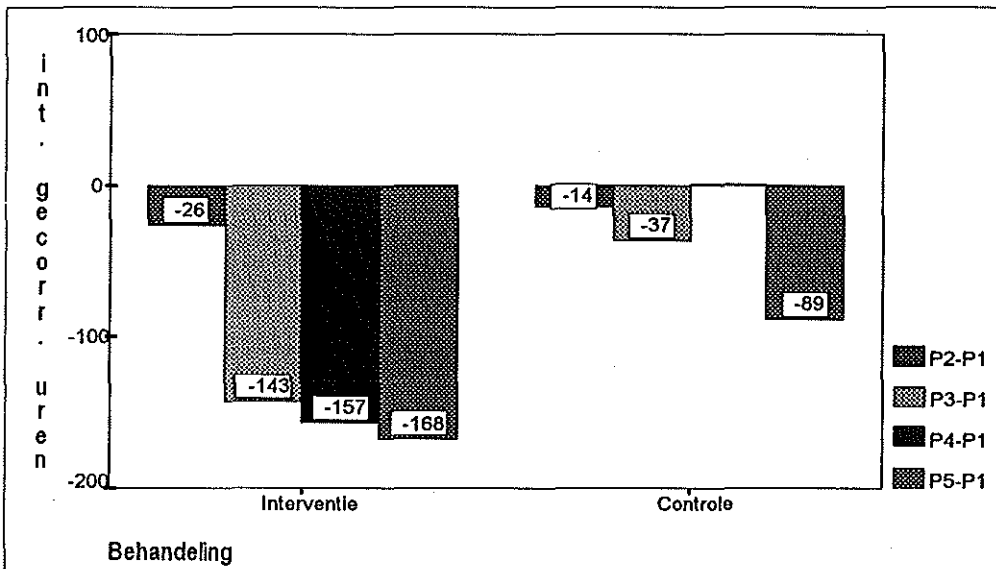
De mate waarin de hoofdpijn voor de patiënt belastend was, werd weergegeven met het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren. In de interventiegroep was het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren na acht weken voedingsverandering van 318 naar 175 gedaald, in de controlegroep van 355 naar 318. Het verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep wat betreft de afname van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren was 106 voor intensiteit gecorrigeerde uren ( $p < 0.01$ ).

*Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn (tabel 4, figuur 7, bijlage 2 tabel VIII)*

In de interventiegroep was het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn na acht weken voedingsverandering met 119 gedaald, in de controlegroep was dit 19 voor intensiteit gecorrigeerde uren. Wat betreft de afname van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn was het gemiddelde verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep 100 ( $p < 0.001$ ).

*Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine (tabel 4, figuur 7, bijlage 2 tabel VIII)*

In de interventiegroep was het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine na acht weken voedingsverandering met 24 gedaald, in de controlegroep was dit 18 voor intensiteit gecorrigeerde uren. Wat betreft de afname van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine was het gemiddelde verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep 6 (ns).



Figuur 7. De afname van het voor intensiteit gecorrigeerde, gemiddelde aantal uren hoofdpijn in de interventie- en de controlegroep gedurende de vier meetperioden (P2 - P5). De base-line is het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn tijdens de voorregistratie (P1).

**Conclusie:** na acht weken bestond het effect van het interventiedieet uit een significante afname van 100 voor intensiteit gecorrigeerde uren spanningshoofdpijn. Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine daalde met 6 voor intensiteit gecorrigeerde uren.

Onderzoeksvraag 4. Treedt er na acht weken interventiedieet een afname op van het gebruik van analgetica en / of migraine-aanvalcouperende medicijnen ?

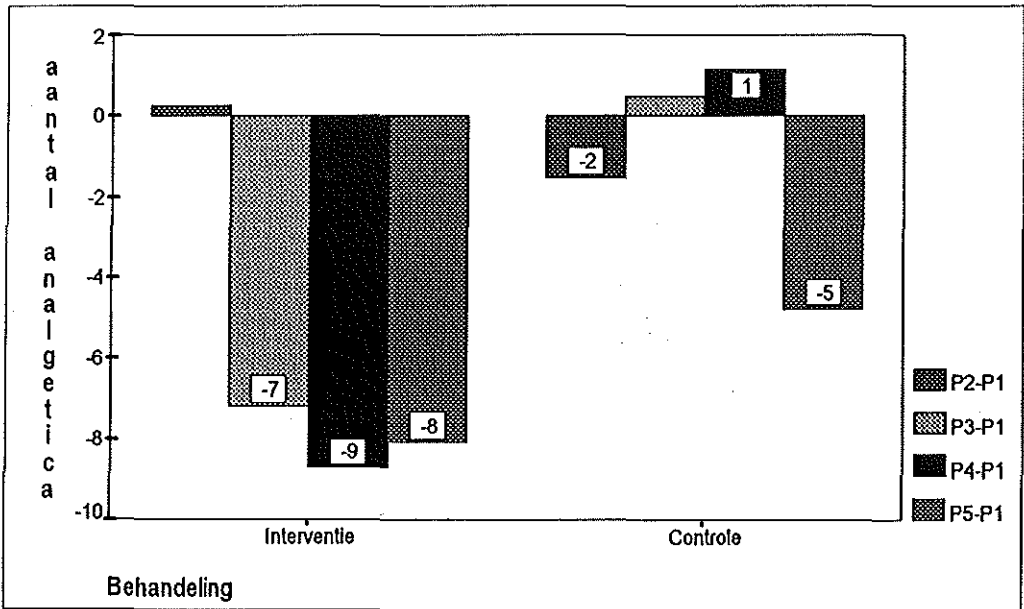
Ten aanzien van het gebruik van medicijnen tegen de hoofdpijn is onderscheid gemaakt tussen het gebruik van analgetica (zoals paracetamol, acetylsalicylzuur en niet-steroïde-anti-inflammatoire medicijnen) en migraine-aanvalcouperende medicijnen zoals ergotamine en sumatriptan.

ANALGETICA (TABEL 4, FIGUUR 8, BIJLAGE 2 TABEL IX)

In de interventiegroep was het analgetica-gebruik na acht weken voedingsverandering van 16.0 naar 8.8 eenheden gedaald. In de controlegroep was het gebruik van analgetica van 13.9 naar 14.4 eenheden gestegen. Het verschil tussen de verandering in de interventiegroep en de verandering in de controlegroep wat betreft het aantal gebruikte analgetica was 7.7 eenheden ( $p < 0.001$ ).

MIGRAINE-AANVALCOUPERENDE MEDICIJNEN (TABEL 4, BIJLAGE 2 TABEL IX)

In de interventiegroep was het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen na acht weken voedingsverandering van 1.7 naar 1.3 eenheden gedaald. In de controlegroep daalde dit gebruik van 1.5 naar 1.3. Er was geen duidelijk verschil tussen de interventie- en de controlegroep wat betreft de afname van het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen.



Figuur 8. De afname van het gemiddelde aantal gebruikte analgetica in de interventie- en de controlegroep gedurende de vier meetperioden (P2 - P5). De base-line is het aantal gebruikte analgetica tijdens de voorregistratie (P1).

Conclusie: na acht weken interventiedieet was het gebruik van analgetica significant gedaald tot vrijwel de helft van de uitgangswaarden. Het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen daalde niet.



---

**Onderzoeksvraag 5. Treedt er na acht weken interventiedieet een afname op van het aantal dagdelen waarop misselijkheid en / of braken geregistreerd werd ?**

---

**MISSELIJKHEID (TABEL 4, BIJLAGE 2 TABEL X)**

Het aantal dagdelen waarop misselijkheid werd geregistreerd was in de interventiegroep na acht weken voedingsverandering van 4.1 naar 1.5 dagdelen gedaald. In de controlegroep daalde dit van 4.4 naar 2.5 dagdelen. Het verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep wat betreft de afname van het aantal dagdelen misselijkheid was 0.7 dagdelen (ns).

**BRAKEN (TABEL 4, BIJLAGE 2 TABEL X)**

In de interventiegroep was het aantal dagdelen met braken na acht weken voedingsverandering 0.1 dagdeel gedaald, in de controlegroep was dit 0.5 dagdeel. In vergelijking met de controlegroep daalde in de interventiegroep na acht weken het aantal dagdelen met braken met 0.4 minder (ns).

---

**Conclusie: het interventiedieet had na acht weken geen effect op het aantal dagdelen met misselijkheid, en het aantal dagdelen waarop gebraakt werd.**

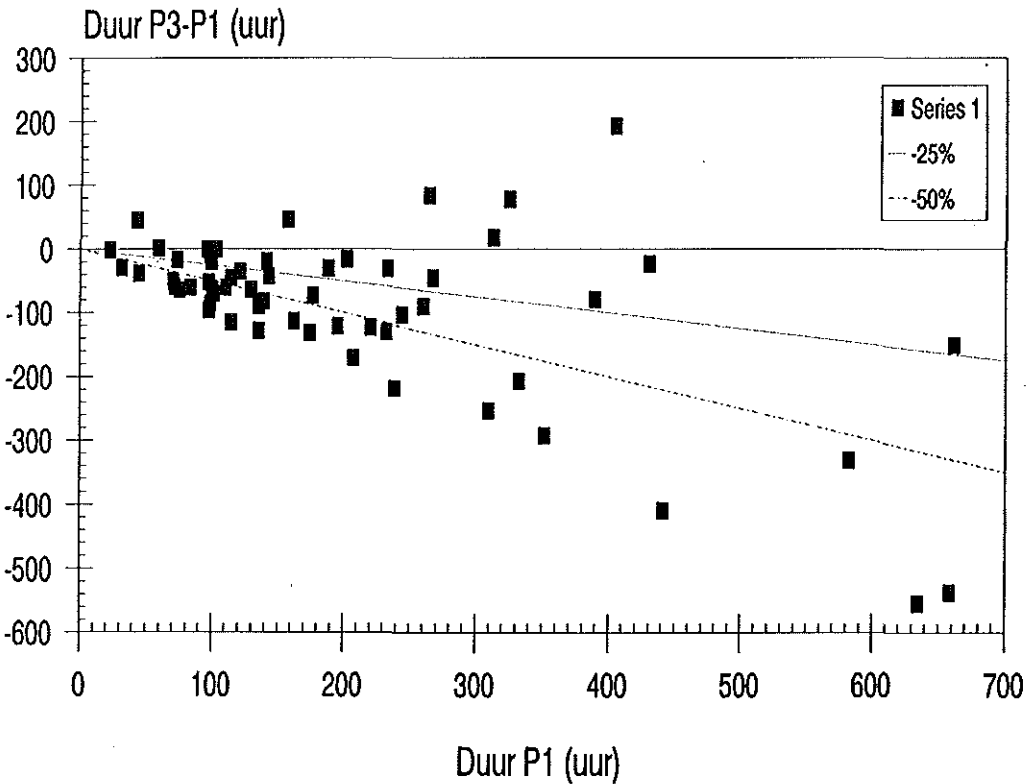
---

3.8. BLOK B. HET VERBAND TUSSEN VERSCHILLENDE VARIABLEN EN HET EFFECT VAN HET INTERVENTIEDIEET

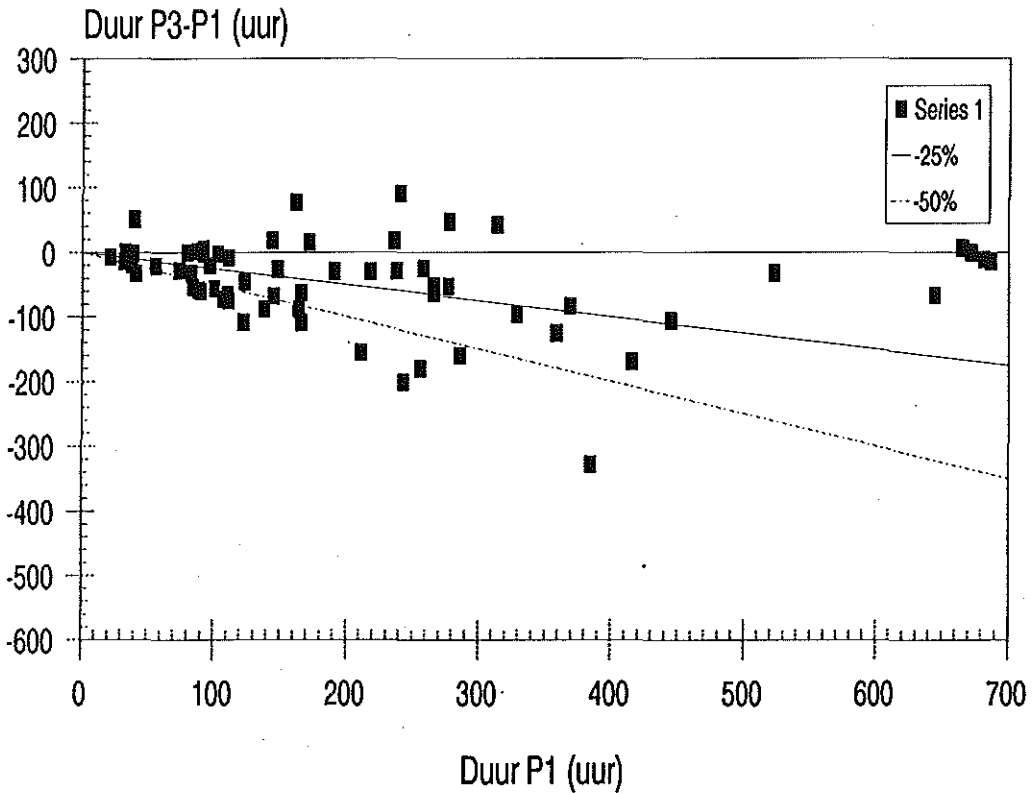
Onderzocht werd het verband tussen het aantal uren hoofdpijn tijdens de voorregistratie en het effect van acht weken voedingsverandering. Tevens werd het verband onderzocht tussen de volgende uitgangswaarden en het effect van acht weken voedingsverandering: de patiëntkarakteristieken en het feit dat de patiënt al dan niet een migraine-aanval doormaakte tijdens de voorregistratie.

Onderzoeksvraag 6. Is er een verband tussen het aantal uren hoofdpijn per patiënt tijdens de voorregistratie, en het effect van het interventiedieet na acht weken ?

De relatie tussen de beginwaarden en de verandering van het aantal uren hoofdpijn na acht weken interventie- en controledieet zijn weergegeven in respectievelijk de figuren 9 en 10. De correlatie-coëfficiënt tussen het aantal uren hoofdpijn tijdens de voorregistratie en na acht weken voedingsverandering is in de interventiegroep - 0.61 ( $p < 0.001$ ) en in de controlegroep - 0.04 (ns). Dit betekent dat hoe meer uren hoofdpijn de patiënt had tijdens de voorregistratie, des te meer baat hij ondervond van de voedingsverandering.



Figuur 9. De verandering van het aantal uren hoofdpijn per patiënt na acht weken interventiedieet (P3 - P1), afgezet tegen het aantal uren hoofdpijn tijdens de voorregistratie (P1). Elk blokje is één patiënt.



Figuur 10. De verandering van het aantal uren hoofdpijn per patiënt na acht weken controledieet (P3 - P1), afgezet tegen het aantal uren hoofdpijn tijdens de voorregistratie (P1). Elk blokje is één patiënt.

Uit tabel 5 valt op te maken hoe groot het aantal patiënten was dat geen afname van het aantal uren hoofdpijn ondervond en dat respectievelijk 0 tot 25 %, 25 - 50 %, 50 tot 75 % en meer dan 75 % afname ondervond na de voedingsadviezen.

Een veel gebruikte maat voor het effect van een behandeling tegen migraine is het aantal patiënten dat 50 % vermindering van de klachten vertoont. Deze tabel laat zien dat in de interventiegroep 53 % van de patiënten vijftig procent of meer verbeterden, tegenover 28 % van de patiënten in de controlegroep.

Tabel 5. Afname van het aantal uren hoofdpijn.

	Interventiegroep		Controlegroep		Totaal	
	aantal	%	aantal	%	aantal	%
geen	6	10	22	33	28	23
0 - 25%	9	16	9	14	18	14
25 - 50%	12	21	16	25	28	23
50 - 75%	9	16	13	20	22	18
> 75%	22	37	5	8	27	22
Totaal	58	100	65	100	123	100

Conclusie: de mate van afname van de hoofdpijn na acht weken interventie deed toonde een significant verband met het aantal uren hoofdpijn gedurende de voorregistratie : hoe meer uren last, des te meer baat. Bij 53 % van de patiënten in de interventiegroep trad vijftig of meer procent verbetering op van het aantal uren hoofdpijn. In de controlegroep was dit bij 28 % van de patiënten het geval.

---

**Onderzoeksvraag 7. Is er een verband tussen de patiëntkarakteristieken en het effect van het interventiedieet na acht weken ?**

---

De volgende patiëntkarakteristieken bleken niet in verband te staan met het effect van acht weken interventiedieet: het geslacht, de leeftijd, het aantal eerdere therapieën, de wijze van aanmelden, comorbiditeit, het hebben van een allergie, de menopauze, het gebruik van orale anticonceptiva, het al volgen van een dieet en bekendheid met het soort advies.

De volgende patiëntkarakteristieken bleken significant samen te hangen met het behandeldeffect:

1. het aantal jaren hoofdpijn voor de behandeling
  2. het verwachtingspatroon van de patiënt ten aanzien van het effect van een voedingsverandering
  3. het feit dat de patiënt tijdens de voorregistratie vijftig of meer procent van de dagen hoofdpijn had
- Deze zijn samengevat in tabel 6 en worden achtereenvolgens besproken.

*1. HET AANTAL JAREN HOOFDPIJN VOOR DE BEHANDELING (TABEL 6, BIJLAGE 2 TABELLEN XI, XII)*

De patiënten met tien of minder jaren hoofdpijn hadden duidelijk meer baat bij dit voedingsadvies dan diegenen die meer dan tien jaar aan hoofdpijn leden ( $p < 0.001$ ). Multivariate analyse bevestigde dit verband ( $p < 0.05$ ).

*2. HET VERWACHTINGSPATROON VAN DE PATIËNT TEN AANZIEN VAN HET EFFECT VAN EEN VOEDINGSVERANDERING (TABEL 6, BIJLAGE 2 TABELLEN XIII, XIV)*

De patiënten die verwachtten dat een voedingsverandering niet zou leiden tot een vermindering van de hoofdpijn hadden duidelijk meer baat bij de voedingsverandering dan diegenen die wel verwachtten baat te hebben van een voedingsverandering ( $p < 0.05$ ). Dit werd multivariaat bevestigd ( $p < 0.01$ ).

*3. HET FEIT DAT DE PATIËNT TIJDENS DE VOORREGISTRATIE VIJFTIG OF MEER PROCENT VAN DE DAGEN HOOFDPIJN HAD (TABEL 6, BIJLAGE 2 TABELLEN XV, XVI)*

De patiënten met meer dan 50 % van de tijd hoofdpijn hadden eveneens duidelijk meer baat bij het voedingsadvies ( $p < 0.05$ ). Ook dit werd multivariaat bevestigd ( $p < 0.05$ ).

**Conclusie:** patiënten met tien of minder jaren hoofdpijn hadden meer baat van het interventiedieet dan patiënten die langer aan hoofdpijn leden. Patiënten die geen effect van een voedingsverandering verwachtten hadden meer baat dan diegenen die wel effect verwachtten. Patiënten met meer dan vijftig procent van de tijd hoofdpijn hadden meer baat dan diegenen met minder vaak hoofdpijn.

Tabel 6. Het verband tussen de patiëntkarakteristieken en het effect, gemeten aan het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren.

		Aantal jaren hoofdpijn		Verwachtingspatroon		Mate van hoofdpijn	
		> 10 jaar	Tot en met 10 jaar	Wel effect	Geen effect	Meer dan 50% vd dg	Minder dan 50% vd dg
Aantal patiënten	Int.groep	25	32	29	28	39	19
	Ctr.groep	29	35	41	24	46	19
Verschil in aantal voor intensiteit gecorrigeerde uren	Int-Ctr	1	198	-55	-170	-146	-22
	betrouwb. interval	[-49/51]	[-284/-112]	[-123/13]	[-255/-85]	[-222/-70]	[-72/28]
univariaat	effect pat. kar.	199		116		-125	
	betrouwb. interval	[94/256]		[12/172]		[-241/-62]	
	p	***		*		*	
multivariaat	effect pat. kar.	156		192		130	
	betrouwb. interval	[28/225]		[68/259]		[-261/-60]	
	p	*		**		*	
Bijlage 2 tabel nr.		XI & XII		XIII & XIV		XV & XVI	

betrouwb. interval = 95%-betrouwbaarheidsinterval

pat. kar. = patiëntkarakteristieken

\* &lt;0.05    \*\* &lt;0.01    \*\*\* &lt;0.001

---

**Onderzoeksvraag 8. Is er een verband tussen het al dan niet doormaken van een migraine-aanval tijdens de voorregistratie en het effect van het interventiedieet na acht weken ?**

---

Ter evaluatie van dit verband werd het aantal uren hoofdpijn en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn bekeken.

*HET AANTAL UREN HOOFDPIJN (BIJLAGE 2 TABELLEN XVII, XVIII)*

Het verschil tussen patiënten met en zonder migraine tijdens de voorregistratie wat betreft het effect van het interventiedieet op het aantal uren hoofdpijn is niet significant. Bij patiënten zonder migraine tijdens de voorregistratie was het verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep, wat betreft de afname van het totaal aantal uren hoofdpijn, 34 uur. Dit beruiste op een afname van gemiddeld 35 uur spanningshoofdpijn en een toename van één uur migraine. Bij de patiënten met migraine tijdens de voorregistratie was het verschil tussen de afname in de interventiegroep en de afname in de controlegroep 53 uren: 49 uur spanningshoofdpijn en vier uur migraine.

*HET VOOR INTENSITEIT GECORRIGEERDE AANTAL UREN HOOFDPIJN (BIJLAGE 2 TABELLEN XIX, XX)*

Zowel bij de patiënten met als zonder migraine tijdens de voorregistratie, trad in de interventiegroep, in vergelijking met de controlegroep, wat betreft het aantal voor intensiteit gecorrigeerde uren, na acht weken voedingsverandering, een afname op van rond de 100 voor intensiteit gecorrigeerde uren spanningshoofdpijn.

---

**Conclusie: het al dan niet doormaken van een migraine-aanval tijdens de voorregistratie stond niet in verband met het effect van acht weken interventiedieet.**

---

## 3.9. BLOK C. DE EERSTE WEEK VAN DE VOEDINGSVERANDERING

Om het effect van de voedingsverandering gedurende de eerste week te evalueren werd de hoofdpijnregistratie van de eerste week na de voedingsverandering vergeleken met de gemiddelde waarden van de vier weken van de voorregistratie. Hiertoe werd geëvalueerd: het aantal uren hoofdpijn, het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn en het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen, het aantal patiënten dat een verergering van de hoofdpijn doormaakte, de mate waarin bij die groep de verergering optrad, het verband tussen de patiëntkarakteristieken en de verergering en tot slot het verband tussen het al dan niet doormaken van een migraine-aanval tijdens de voorregistratie en de verergering van de hoofdpijn gedurende de eerste week.

De veranderingen gedurende de eerste week van de voedingsverandering zijn samengevat in tabel 7.

Tabel 7. De eerste week van de voedingsverandering.

vraag nr. betreffende	variabelen aantal	bijlage 2 tabel nr.	Interventie-groep		Controle-groep		Interventie - Controle		
			gemid. verschil	SD	gemid. verschil	SD	totaal	betrouw. interval	p
9. eerste week	uren hoofdpijn spanningshoofdpijn migraine	XXI	+14	35	-1	21	+15	[5/25]	***
			+9	31	-1	20	+10	[1/19]	***
			+5	13	0	8	+5	[1/9]	***
	voor int.gecorr.uren spanningshoofdpijn migraine	XXII	+38	70	+4	43	+34	[13/55]	***
			+25	55	+5	38	+20	[3/37]	**
			+13	35	-1	23	+14	[3/25]	***
	medicatie analgetica migr.coup.med.	XXIII	+3.6	12.5	-0.3	2.7	+3.9	[0.6/7.2]	***
			+0.2	0.8	-0.1	0.4	+0.3	[0.1/0.5]	*

gemid. verschil = gemiddeld verschil gedurende de eerste week

betrouw. interval = 95%-betrouwbaarheidsinterval van het verschil

voor int. gecorr. uren = voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren

migr. coup. med. = migraine-aanvalcouperende medicijnen

\* < 0.05    \*\* < 0.01    \*\*\* < 0.001

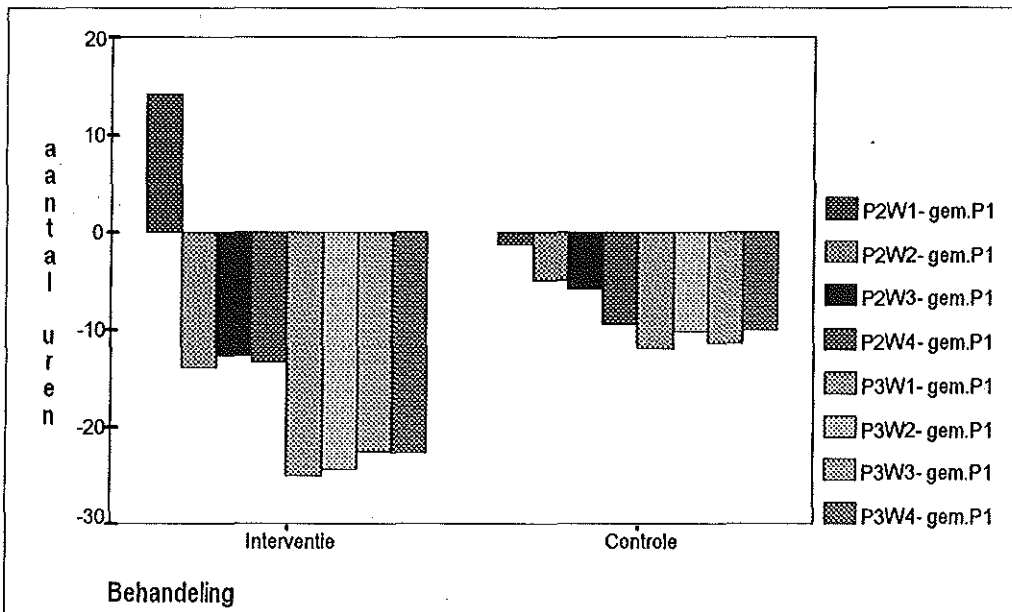


Onderzoeksvraag 9. Treedt er gedurende de eerste week van het interventiedieet een verergering op van spanningshoofdpijn en / of migraine gemeten aan het aantal uren hoofdpijn, het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn, en het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen ?

*HET AANTAL UREN (TABEL 7, FIGUUR 11, BIJLAGE 2 TABEL XXI)*

Gedurende de eerste week van het interventiedieet trad bij de interventiegroep een toename op van 52 naar 66 uren hoofdpijn. In de controlegroep was er sprake van een afname van 59 uur naar 58 uur. Het verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep wat betreft de toename van het aantal uren hoofdpijn gedurende de eerste week was vijftien uur ( $p < 0.001$ ).

Het verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep wat betreft de toename van het aantal uren spanningshoofdpijn tijdens de eerste week van de voedingsverandering was tien uren ( $p < 0.001$ ). Wat betreft het aantal uren migraine was dit verschil vijf uren ( $p < 0.001$ ).

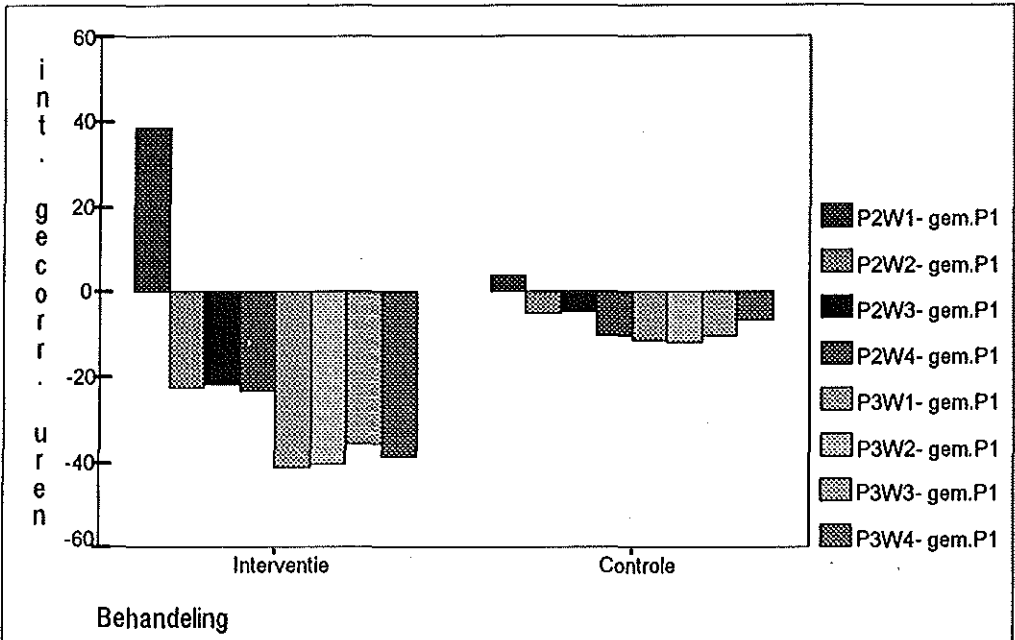


Figuur 11. De verschillen tussen de vier weken van de voorregistratie (P1 = baseline = het gemiddelde van week 1 tot en met 4 in registratieperiode 1), de eerste vier weken van de voedingsverandering en de derde vier weken van de voedingsverandering wat betreft het aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, in de interventie- en de controlegroep (P2W1 = periode 2, week1, etc.).

HET VOOR INTENSITEIT GECORRIGEERDE AANTAL UREN (TABEL 7, FIGUUR 12, BIJLAGE 2 TABEL XXII)

Gedurende de eerste week van het interventiedieet trad bij de interventiegroep een toename op van 80 naar 118 voor intensiteit gecorrigeerde uren hoofdpijn. In de controlegroep was er sprake van een toename van 89 naar 93 voor intensiteit gecorrigeerde uren hoofdpijn. Het verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep wat betreft de toename van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn gedurende de eerste week was 34 uur ( $p < 0.001$ ).

Het verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep wat betreft de toename van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn tijdens de eerste week van de voedingsverandering was twintig uren ( $p < 0.01$ ). Wat betreft het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine was dit verschil veertien uren ( $p < 0.001$ ).



Figuur 12. De verschillen tussen de vier weken van de voorregistratie (P1 = baseline = het gemiddelde van week 1 tot en met 4 in registratieperiode 1), de eerste vier weken van de voedingsverandering en de derde vier weken van de voedingsverandering wat betreft het voor intensiteit gecorrigeerde, aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, in de interventie- en de controlegroep (P2W1 = periode 2, week 1, etc.).

*HET AANTAL GEBRUIKTE ANALGETICA IN DE EERSTE WEEK VAN DE VOEDINGSVERANDERING (TABEL 7, BIJLAGE 2 TABEL XXIII)*

Gedurende de eerste week van het interventiedieet steeg het gebruik van analgetica bij de patiënten van de interventiegroep van 4.0 naar 7.6 eenheden. In de controlegroep daalde het gebruik van 3.5 naar 3.2 eenheden. Het verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep wat betreft de toename van het aantal gebruikte analgetica was 3.9 eenheden analgetica ( $p < 0.001$ ).

*HET AANTAL GEBRUIKTE MIGRAINE-AANVALCOUPERENDE MEDICIJNEN IN DE EERSTE WEEK VAN DE VOEDINGSVERANDERING (TABEL 7, BIJLAGE 2 TABEL XXIII)*

Gedurende de eerste week van het interventiedieet steeg het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen bij de patiënten van de interventiegroep van 0.4 naar 0.6 eenheden. In de controlegroep daalde het gebruik van 0.4 naar 0.3 eenheden. Het verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep wat betreft de toename van het aantal gebruikte migraine-aanvalcouperende medicijnen was 0.3 eenheden ( $p < 0.05$ ).

**Conclusie:** gedurende de eerste week van het interventiedieet trad er een significante toename op van het aantal uren hoofdpijn, en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn, alsmede van het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen.

**Onderzoeksvraag 10.** Hoeveel patiënten maken gedurende de eerste week van het interventiedieet een verergering van de hoofdpijnlachten door en hoe sterk is bij hen deze verergering uitgedrukt in het aantal uren hoofdpijn, en in het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn, en in het gebruik van medicatie ?

Tabel 8 toont de patiënten die gedurende de eerste week van de voedingsverandering een verergering van de hoofdpijnlachten doormaakten.

Van de 58 patiënten in de interventiegroep ondervonden 42 patiënten (72 %) een toename van het aantal uren hoofdpijn gedurende de eerste week van de voedingsverandering. Drieënveertig patiënten (74 %) ondervonden een toename van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren. In de controlegroep was dit voor beide variabelen 28 (43 %) patiënten. Het verschil tussen de interventie- en de controlegroep wat betreft het percentage patiënten dat gedurende de eerste week meer uren hoofdpijn doormaakte was 29 % ( $p < 0.01$ ).

Tabel 8. De patiënten met een beginverergering.

vraag nr. betreffende	variabele	bijlage 2 tabel nr.	Interventiegroep N=58		Controlegroep N=65	
			N (%)	gemid. (%)	N (%)	gemid. (%)
10. patiënten met een beginverergering	uren spanningshoofdpijn migraine	XXIV	42 (72)	29 (63) 22 (51) 7 (175)	28 (43)	15 (27) 13 (26) 2 (40)
	voor int.gecorr.uren spanningshoofdpijn migraine	XXV	43 (74)	66 (88) 45 (69) 21 (210)	28 (43)	38 (40) 30 (35) 8 (62)
	medicatie analgetica migr.aanv.coup.med.	XXVI	42 (72)	3.1 (89) 0.3 (60)	28 (43)	0.4 ( 8) 0.1 (50)

gem. = gemiddelde

voor int. gecorr. uren = voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren

migr. coup. med. = migraine-aanvalcouperende medicijnen

Bij de 42 patiënten van de interventiegroep die gedurende de eerste week een verergering van de hoofdpijn doormaakten was de toename 29 uur, waarvan 22 uur spanningshoofdpijn en 7 uur migraine. Bij de 28 patiënten met een verergering van de controlegroep was dit 15 uur, waarvan 13 uur spanningshoofdpijn en 2 uur migraine (tabel 8, bijlage 2 tabel XXIV). Het verschil tussen de interventie- en de controlegroep wat betreft de toename van het aantal uren hoofdpijn was 14 uur, waarvan 9 uur spanningshoofdpijn en 5 uur migraine. Bij de patiënten met een verergering gedurende de eerste week nam het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn in de interventiegroep toe met 66 uren, waarvan 45 uur spanningshoofdpijn en 21 uur migraine, en in de controlegroep met 38 uren, waarvan 30 uur spanningshoofdpijn en 8 uur migraine (tabel 8, bijlage 2 tabel XXV). Het verschil tussen de interventie- en de controlegroep wat betreft de toename van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn was 28 uur, waarvan 15 uur spanningshoofdpijn en 13 uur migraine.

Het gebruik van analgetica bij de patiënten met een beginverergering in de interventiegroep steeg gedurende de eerste week van gemiddeld 3.5 naar 6.6 eenheden. In de controlegroep steeg dit van 5.0 naar 5.4 eenheden. Het verschil tussen de interventie- en de controlegroep wat betreft de toename van het aantal gebruikte analgetica was 2.7 eenheden. Het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen steeg in de interventiegroep van gemiddeld 0.5 naar 0.8 eenheden. In de controlegroep steeg dit van 0.2 naar 0.3 eenheden (tabel 8, bijlage 2 tabel XXVI). Het verschil tussen de interventie- en de controlegroep wat betreft de toename van het aantal gebruikte migraine-aanvalcouperende medicijnen was 0.2 eenheden.

**Conclusie:** de hoofdpijnklachten bleken gedurende de eerste week bij 42 patiënten in de interventiegroep gemiddeld meer dan vijftig procent te zijn toegenomen. Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn nam toe met vrijwel 70%. Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine nam toe met 210%. Het gebruik van analgetica gedurende die week was bijna verdubbeld, terwijl het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen met meer dan 50% toenam. Deze laatste twee betreffen echter kleine getallen.

---

**Onderzoeksvraag 11. Is er een verband tussen de beginverergering en het effect van acht weken interventiedieet op spanningshoofdpijn en migraine ?**

---

Analyse van het verband tussen de mate van beginverergering en het effect van de voedingsverandering na acht weken toonde aan dat er geen verband was tussen deze twee; de correlatiecoëfficiënt in de interventiegroep was +0.43 en in de controlegroep +0.44 (ns).

**Conclusie: er was geen verband tussen de ernst van de beginverergering en het effect van de voedingsverandering na acht weken.**

---

**Onderzoeksvraag 12. Is er een verband tussen de patiëntkarakteristieken en de beginverergering ?**

---

Zowel met univariate als met multivariate analyse bleek geen enkele van de genoemde patiëntkarakteristieken verband te houden met de mate van verergering van de hoofdpijn gedurende de eerste week van de voedingsverandering.

**Conclusie: er was geen verband tussen de patiëntkarakteristieken en de mate van beginverergering.**

---

**Onderzoeksvraag 13. Is er een verband tussen het al dan niet doormaken van een migraine-aanval tijdens de voorregistratie en de beginverergering ?**

---

Het feit dat de patiënt tijdens de voorregistratie al dan niet een migraine-aanval doormaakte bleek geen verband te houden met de mate van beginverergering.

**Conclusie: het feit of de patiënt tijdens de voorregistratie al dan niet een migraine-aanval doormaakte hield geen verband met de mate van beginverergering.**

### 3.10. BLOK D. DE OVERIGE RESULTATEN

Naast de hiervoor beschreven resultaten, waarbij het verloop van de hoofdpijn in de interventiegroep steeds vergeleken werd met het verloop in de controlegroep, zijn er ook resultaten van de patiënten van de interventiegroep die de behandeling voortzetten zonder een parallel lopende controlegroep. Tevens zijn er de resultaten van de controlegroep vanaf het moment dat deze het interventiedieet kreeg (na twaalf weken controledieet). Al deze resultaten hebben als gemeenschappelijk kenmerk dat zij niet gekoppeld zijn aan een controlegroep. Zodoende zal aan deze resultaten minder waarde gehecht moeten worden dan aan de al eerder beschreven data. Zij kunnen echter wel een indruk geven van het effect van het interventiedieet na twintig weken en van de reacties van de controlegroep op het interventiedieet.

De resultaten van het interventiedieet na twintig weken in de interventiegroep en na acht weken in de controlegroep worden achtereenvolgens beschreven.

#### 3.10.1. HET INTERVENTIEDIEET NA TWINTIG WEKEN

Onderzocht werden: de duur van de hoofdpijn, het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn, het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen en het optreden van misselijkheid en braken. Een overzicht van de resultaten in de interventiegroep, na twintig weken, is weergegeven in tabel 9.

Tabel 9. Het interventiedieet na acht en na twintig weken.

vraag nr. betreffende (bijlage 2 tabel nr.)	variabelen aantal	A.	B.	C.	C - B		C - A	
		voor- registra- tie	na acht weken	na twin- tig weken	gemid. SD	p	gemid. SD	p
14. duur (XXVII)	uren totaal	208	119	102	-17	**	-106	**
		23 - 662	0 - 597	0 - 549	52		128	
	sp.hfdp.	193	113	97	-16	**	-96	**
		18 - 662	0 - 597	0 - 549	48		122	
	migraine	15	6	5	-1	ns	-10	ns
		0 - 105	0 - 63	0 - 63	10		18	
	pijnvrije dagen totaal	9	15	16	+1	**	+7	**
0 - 23		0 - 28	0 - 28	3		7		
sp.hfdp.	10	16	17	+1	**	+7	**	
	0 - 23	0 - 28	0 - 28	3		7		
migraine	26	27	27	0	ns	+1	ns	
	18 - 28	16 - 28	9 - 28	2		3		
15. belasting (XXIX)	v.int.gec.uren	318	175	150	-25	*	-168	***
		36 - 899	0 - 741	0 - 705	95		178	
	sp.hfdp.	279	160	137	-23	*	-142	***
		23 - 899	0 - 741	0 - 705	85		168	
migraine	39	15	13	-2	ns	-26	***	
	0 - 210	0 - 151	0 - 151	25		43		
16. medicatie (XXX)	analgetica	16	8,8	7,9	-0,9	ns	-8,1	***
		0 - 107	0 - 56	0 - 46	7,2		11,4	
migr.coup.med.	1,7	1,4	1,0	-0,4	ns	-0,7	ns	
	0 - 60	0 - 40	0 - 33	2,2		3,6		
17. misselijkheid en braken (XXXI)	dagdelen misselijkheid	4,1	1,5	1,4	-0,1	ns	-2,7	***
		0 - 33	0 - 10	0 - 21	3,7		6,6	
braken	0,4	0,3	0,4	0,1	ns	0,0	ns	
	0 - 10	0 - 10	0 - 10	1,0		1,1		

gemid. = gemiddelde

sp. hfdp. = spanningshoofdpijn

v. int. gec. uren = voor intensiteit gecorrigeerde uren

migr. coup. med. = migraine-aanvalcouperende medicijnen

\* &lt; 0.05

\*\* &lt; 0.01

\*\*\* &lt; 0.001

Onderzoeksvraag 14. Treedt er, indien het interventiedieet na twaalf weken nog acht weken wordt voortgezet, een verdere afname op van het aantal uren spanningshoofdpijn en migraine en het aantal hoofdpijnvrije dagen ?

---

*HET AANTAL UREN HOOFDPIJN (TABEL 9, FIGUUR 4, BIJLAGE 2 TABEL XXVII)*

Het verloop van het aantal uren hoofdpijn in de interventiegroep vanaf de twaalfde week tot de twintigste week van het interventiedieet toonde een verdere afname van 119 naar 102 uur. Dit verschil is significant bij gepaarde toetsing ( $p < 0.01$ ). De vermindering bleek vooral veroorzaakt te worden doordat het aantal uren spanningshoofdpijn met 16 uren daalde ( $p < 0.01$ ). Het aantal uren migraine daalde met één uur (ns). Gedurende de twintig weken dat de patiënten van de interventiegroep het interventiedieet gebruikten nam het aantal uren hoofdpijn af van 208 naar 102 uren, gemeten over een periode van vier weken, oftewel meer dan een halvering van het aantal uren hoofdpijn. Deze afname bestond gemiddeld uit zesennegentig uren spanningshoofdpijn en tien uur migraine.

*HET AANTAL HOOFDPIJNVRIJE DAGEN (TABEL 9, FIGUUR 6, BIJLAGE 2 TABEL XXVIII)*

Het aantal hoofdpijnvrije dagen in de interventiegroep vanaf de twaalfde week tot de twintigste week interventiedieet nam toe van 15 naar 16 dagen. Dit verschil was significant bij gepaarde toetsing ( $p < 0.01$ ). Het interventiedieet bleek, na twintig weken, te resulteren in een toename van 9 naar 16 hoofdpijnvrije dagen, oftewel een winst van 7 hoofdpijnvrije dagen gemeten over een periode van vier weken.

**Conclusie:** nadat de patiënten van de interventiegroep het interventiedieet na twaalf weken nog eens acht weken hadden voortgezet, was het aantal uren spanningshoofdpijn verder gedaald en het aantal spanningshoofdpijnvrije dagen gestegen. Deze veranderingen waren bij gepaarde toetsing beide significant. Het aantal uren migraine en het aantal migrainevrije dagen veranderden nauwelijks.

---

Onderzoeksvraag 15. Is er, indien het interventiedieet na twaalf weken nog acht weken wordt voortgezet, sprake van een verdere afname van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn ?

---

Het verloop van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn in de interventiegroep vanaf de twaalfde week tot de twintigste week interventiedieet toonde een verdere afname van 175 naar 150 uren. Dit was eveneens significant bij gepaarde toetsing ( $p < 0.05$ ).

In het totaal nam het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn in de interventiegroep na twintig weken voedingsverandering af van 318 naar 150 voor intensiteit gecorrigeerde uren hoofdpijn, oftewel meer dan een halvering (tabel 9, figuur 6, bijlage 2 tabel XXIX). Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn daalde van 279 naar 137 voor intensiteit gecorrigeerde uren. Wat betreft migraine trad er na twintig weken een verbetering op van 26, voor intensiteit gecorrigeerde uren.

**Conclusie:** nadat de patiënten van de interventiegroep het interventiedieet na twaalf weken nog eens acht weken hadden voortgezet, was het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn significant verder gedaald. Bij het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine was dit niet het geval.



---

Onderzoeksvraag 16. Is er, indien het interventiedieet na twaalf weken nog acht weken wordt voortgezet, sprake van een verdere afname in het gebruik van analgetica en / of migraine-aanvalcouperende medicijnen ?

---

*HET GEBRUIK VAN ANALGETICA (TABEL 9, FIGUUR 8, BIJLAGE 2 TABEL XXX)*

Nadat de patiënten van de interventiegroep het interventiedieet na twaalf weken nog eens acht weken hadden voortgezet daalde het gebruik van analgetica verder van 8.8 naar 7.9 eenheden (ns). Dit betekent dat er, na twintig weken interventiedieet, een totale afname van het gebruik van analgetica optrad van 16 naar 7.9 eenheden, gemeten over een periode van vier weken, oftewel een halvering van het aantal gebruikte analgetica.

*HET GEBRUIK VAN MIGRAINE-AANVALCOUPERENDE MEDICIJNEN (TABEL 9, BIJLAGE 2 TABEL XXX)*

Nadat de patiënten van de interventiegroep het interventiedieet na twaalf weken nog eens acht weken hadden voortgezet daalde het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen verder van 1.3 naar 1.0 eenheden (ns). Dit betekent dat, na twintig weken interventiedieet, het totale aantal gebruikte migraine-aanvalcouperende medicijnen daalde van 1.7 naar 1.0 eenheden, oftewel een vermindering van meer dan 40 %.

**Conclusie:** nadat de patiënten van de interventiegroep het interventiedieet na twaalf weken nog eens acht weken hadden voortgezet, was het aantal gebruikte analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen verder gedaald, alhoewel deze daling niet significant was.

---

Onderzoeksvraag 17. Treedt er, indien het interventiedieet na twaalf weken nog acht weken wordt voortgezet, een afname op van het aantal dagdelen waarop misselijkheid en / of braken werd geregistreerd?

---

*MISSELIJKHEID (TABEL 9, BIJLAGE 2 TABEL XXXI)*

In de interventiegroep was het aantal dagdelen met misselijkheid na twintig weken verder gedaald van 1.5 naar 1.4 dagdelen (ns). Dit betekent dat, na twintig weken interventiedieet, het aantal dagdelen misselijkheid gedaald was van 4.1 naar 1.4 dagdelen, oftewel tot eenderde was gereduceerd.

*BRAKEN (TABEL 9, BIJLAGE 2 TABEL XXXI)*

Het aantal dagdelen met braken bleef onveranderd gemiddeld 0.4 dagdelen, in de laatste 12 weken. Dit betekent dat, na 20 weken interventiedieet, het aantal dagdelen waarop was gebraken constant is gebleven.

**Conclusie:** nadat de patiënten van de interventiegroep het interventiedieet na twaalf weken nog eens acht weken hadden voortgezet, was het aantal dagdelen met misselijkheid nauwelijks verder gedaald. Het aantal dagdelen met braken bleef onveranderd.

## 3.10.2. HET INTERVENTIEDIEET BIJ DE CONTROLEGROEP

Wat betreft het effect van het interventiedieet bij de controlegroep werd het volgende geëvalueerd: de duur van de spanningshoofdpijn en migraine, het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen, het optreden van misselijkheid en braken en de beginverergering. Een overzicht van de resultaten in de controlegroep, na acht weken interventiedieet, is weergegeven in tabel 10.

Tabel 10. Het controledieet en het interventiedieet bij de controlegroep.

vraag nr. betreffende (bijlage 2 tabel nr.)	variabelen aantal	A. voor registratie	B. na acht weken controledieet	C. na acht weken interventiedieet	C - B		C - A		
		gemid. spreiding	gemid. spreiding	gemid. spreiding	gemid. SD	p	gemid. SD	p	
18 duur (XXXII)  (XXXIII)	uren	236 22 - 687	194 8 - 692	165 0 - 678	- 28 90	* **	- 71 96	*** **	
	sp.hfdp.	219 10 - 687	183 0 - 692	154 0 - 678	- 28 78	** ns	- 65 96	** **	
	migraine	17 0 - 150	11 0 - 87	11 0 - 102	0 21	ns	- 6 22	**	
	pijnvrije dagen	9 0 - 24	12 0 - 26	15 0 - 28	+ 2 6	**	+ 6 6	***	
	sp.hfdp.	9 0 - 25	13 0 - 28	15 0 - 28	+ 2 5	**	+ 6 6	***	
	migraine	26 10 - 28	27 14 - 28	27 16 - 28	0 2	ns	+ 1 2	**	
	19 belasting (XXXIV)	v.int.gec.uren	355 37 - 1323	318 14 - 1488	266 0 - 1298	- 52 173	* **	- 89 170	*** **
	sp.hfdp.	309 16 - 1323	290 0 - 1488	238 0 - 1298	- 52 148	**	- 71 165	**	
migraine	46 0 - 373	28 0 - 213	28 0 - 306	0 53	ns	- 18 57	**		
20 medicatie (XXXV)	analgetica	13.9 0 - 216	14.4 0 - 254	9.1 0 - 110	- 5.3 21.5	* ns	- 4.8 16.3	* ns	
	migr.coup.med.	1.5 0 - 19	1.3 0 - 15	1.1 0 - 13	- 0.2 2.0	ns	- 0.4 2.2	ns	
	21 misselijkheid en braken (XXXVI)	dagdelen misselijkheid	4.4 0 - 46	2.5 0 - 25	2.7 0 - 29	+ 0.2 4.3	ns	- 1.7 5.5	**
braken	1.0 0 - 11	0.5 0 - 5	0.4 0 - 8	- 0.1 1.7	ns	- 0.6 2.4	*		

sp. hfdp. = spanningshoofdpijn

v. int. gec. uren = voor intensiteit gecorrigeerde uren

migr. coup. med. = migraine-aanvalcouperende medicijnen

\* < 0.05      \*\* < 0.01      \*\*\* < 0.001

---

**Onderzoeksvraag 18. Treedt er, acht weken nadat de controlegroep het interventiedieet heeft gekregen, een verschil op in duur van spanningshoofdpijn en / of migraine wat betreft het aantal uren hoofdpijn en het aantal hoofdpijnvrije dagen ?**

---

*HET AANTAL UREN HOOFDPIJN (TABEL 10, FIGUUR 4, BIJLAGE 2 TABEL XXXII)*

In de controlegroep was het aantal uren spanningshoofdpijn na acht weken interventiedieet 28 uur gedaald. Bij gepaarde toetsing was dit significant ( $p < 0.01$ ). Het aantal uren migraine daalde niet.

De afname van het aantal uren hoofdpijn, vanaf het begin van het onderzoek tot aan de twintigste week bedroeg gemiddeld 71 uur, gemeten over vier weken, van 236 naar 165 uur.

*HET AANTAL HOOFDPIJNVRIJE DAGEN (TABEL 10, FIGUUR 6, BIJLAGE 2 TABEL XXXIII)*

Nadat de controlegroep gedurende acht weken het interventiedieet aanhield, was het aantal hoofdpijnvrije dagen van 12 naar 14 gestegen. Dit verschil was significant bij gepaarde toetsing ( $p < 0.01$ ). Het aantal migrainevrije dagen steeg niet noemenswaardig.

Over het hele onderzoekstraject van twintig weken werd in de controlegroep een winst van gemiddeld 6 hoofdpijnvrije dagen, gemeten over vier weken, geboekt.

**Conclusie:** nadat de patiënten van de controlegroep gedurende acht weken het interventiedieet volgden daalde het aantal uren spanningshoofdpijn significant en nam het aantal spanningshoofdpijnvrije dagen significant toe. Het aantal uren migraine en het aantal migrainevrije dagen veranderden niet.

---



---

**Onderzoeksvraag 19. Is er, acht weken nadat de controlegroep het interventiedieet heeft gekregen, sprake van een vermindering van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn ?**

---

Na acht weken interventiedieet was het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn in de controlegroep gedaald van 290 naar 238 uren. Dit was significant bij gepaarde toetsing ( $p < 0.01$ ). Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine daalde niet.

Het verschil in het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn vanaf het begin van het onderzoek tot aan de twintigste week bedroeg gemiddeld 89 uur, van 355 naar 266 uur (tabel 10, figuur 6, bijlage 2 tabel XXXIV).

**Conclusie:** nadat de patiënten van de controlegroep gedurende acht weken het interventiedieet volgden was het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn significant gedaald. Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine daalde niet.

---



---

**Onderzoeksvraag 20. Treedt er, acht weken nadat de controlegroep het interventiedieet heeft gekregen, een afname op van het gebruik van analgetica en / of migraine-aanvalcouperende medicijnen ?**

---

*HET GEBRUIK VAN ANALGETICA (TABEL 10, BIJLAGE 2 TABEL XXXV)*

Acht weken nadat de controlegroep het interventiedieet had gekregen was het gebruik van analgetica gedaald van 14.4 naar 9.1 eenheden. Dit was significant bij gepaarde toetsing ( $p < 0.05$ ). Het verschil in het aantal gebruikte analgetica vanaf het begin van het onderzoek tot aan de twintigste week bedroeg gemiddeld 4.8 eenheden, van 13.9 naar 9.1, gemeten over vier weken.

---

*HET GEBRUIK VAN MIGRAINE-AANVALCOUPERENDE MEDICIJNEN (TABEL 10, BIJLAGE 2 TABEL XXXV)*

Acht weken nadat de controlegroep het interventiedieet had gekregen, was het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen gedaald van 1.3 naar 1.1 eenheden (ns). Het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen daalde vanaf het begin van het onderzoek tot aan de twintigste week van 1.5 naar 1.1 eenheden.

Conclusie: nadat de patiënten van de controlegroep het interventiedieet hadden gekregen daalde het aantal gebruikte analgetica significant. Het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen veranderde niet noemenswaardig.

---

Onderzoeksvraag 21. Treedt er, acht weken nadat de controlegroep het interventiedieet heeft gekregen, een afname op van het aantal dagdelen waarop misselijkheid en / of braken werd geregistreerd ?

---

*MISSELIJKHEID (TABEL 10, BIJLAGE 2 TABEL XXXVI)*

Nadat de controlegroep het interventiedieet kreeg steeg het aantal dagdelen misselijkheid van 2.5 naar 2.7 dagdelen (ns). Het aantal dagdelen misselijkheid daalde vanaf het begin van het onderzoek tot aan de twintigste week van 4.4 naar 2.7 dagdelen.

*BRAKEN (TABEL 10, BIJLAGE 2 TABEL XXXVI)*

Nadat de controlegroep het interventiedieet kreeg, daalde het aantal dagdelen waarop gebraakt werd van 0.5 naar 0.4 dagdelen (ns). Het aantal dagdelen braken daalde vanaf het begin van het onderzoek tot aan de twintigste week van 1.0 naar 0.4 dagdelen.

Conclusie: nadat de patiënten van de controlegroep het interventiedieet hadden gekregen daalde het aantal dagdelen misselijkheid en het aantal dagdelen waarop gebraakt werd niet.

---

Onderzoeksvraag 22. Is er een verband tussen de patiëntkarakteristieken en het effect van het interventiedieet in de controlegroep ?

---

Zowel bij univariate als bij multivariate analyse bleek er geen verband te zijn tussen de patiëntkarakteristieken en het effect van het interventiedieet op spanningshoofdpijn en migraine in de controlegroep.

Conclusie: de patiëntkarakteristieken hadden geen verband met de veranderingen die optraden nadat de controlegroep het interventiedieet had gekregen.

---

Onderzoeksvraag 23. Treedt bij de patiënten van de controlegroep, nadat zij het interventiedieet kregen, gedurende de eerste week van de voedingsverandering een verergering op van de hoofdpijn gemeten aan het aantal uren hoofdpijn, het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn en het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen ?

Ter beantwoording van deze vraag werden het aantal uren hoofdpijn, het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn en het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen geëvalueerd. De resultaten zijn samengevat in tabel 11.

Tabel 11. De eerste week nadat de controlegroep het interventiedieet kreeg.

vraagnr. betreffende	variabelen	bijlage 2 tabel nr.	voorgaande periode (gemiddelde per week)		eerste week voedingsverandering		verschil		p
			gem.	spreiding	gem.	spreiding	gem.	SD	
23. eerste week	aantal uren hoofdpijn spanningshoofdpijn migraine	XXXVII	48	0-173	67	0-174	+ 19	31	***
			45	0-173	61	0-174	+ 16	25	***
			3	0-22	6	0-62	+ 3	12	**
	voor int.gecorr.uren spanningshoofdpijn migraine	XXXVIII	79	0-372	116	0-376	+ 37	61	***
			72	0-372	99	0-376	+ 27	44	***
			7	0-53	17	0-169	+ 10	33	*
	medicatie analgetica migr.coup.med.	XXXIX	3.6	0-64	4.5	0-58	+ 0.9	3.3	*
			0.3	0-4	0.6	0-6	+ 0.3	0.8	*

gem. = gemiddelde

voor int. gecorr. uren = voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren

migr. coup. med. = migraine-aanvalcouperende medicijnen

\* < 0.05      \*\* < 0.01      \*\*\* < 0.001

#### DE DUUR VAN DE HOOFDPIJN (TABEL 11, BIJLAGE 2 TABEL XXXVII)

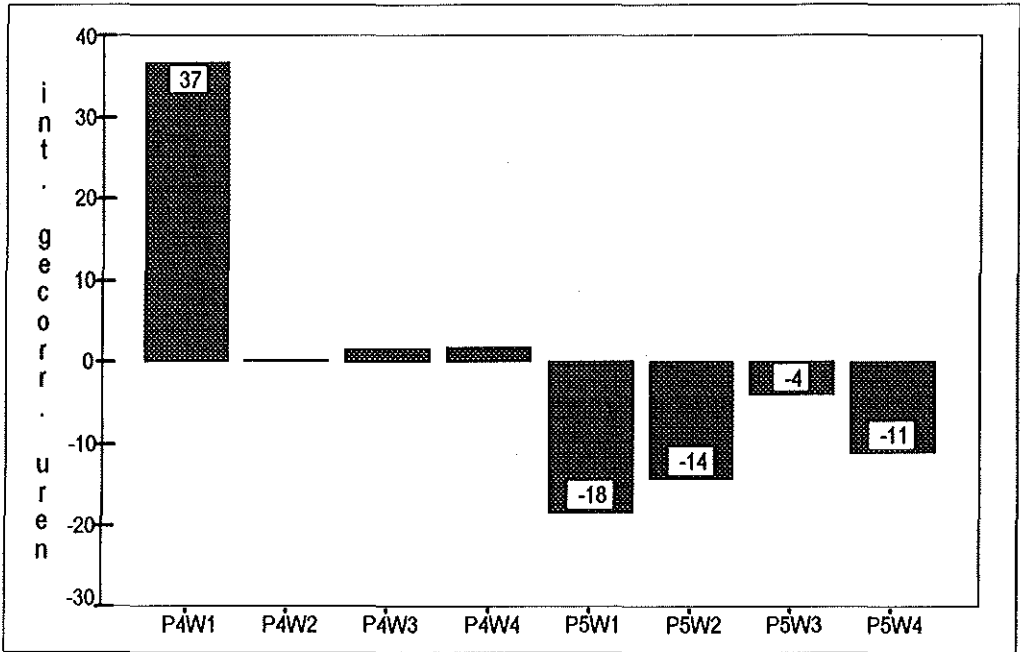
In de eerste week van de vierde periode begon de controlegroep met het interventiedieet. Er trad een toename op van gemiddeld van 48 naar 67 uur hoofdpijn, gemeten over een week ( $p < 0.001$ ). Het aantal uren spanningshoofdpijn nam toe van 45 naar 61 uur ( $p < 0.001$ ). Het aantal uren migraine nam toe van 3 naar 6 uur ( $p < 0.01$ ).

#### HET VOOR INTENSITEIT GECORRIGEERDE AANTAL UREN (TABEL 11, FIGUUR 13, BIJLAGE 2 TABEL XXXVIII)

Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren nam gedurende de eerste week van de voedingsverandering toe van 79 naar 116 uren ( $p < 0.001$ ). Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn nam toe van 72 naar 99 uur ( $p < 0.001$ ). Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine nam toe van 7 naar 17 uur ( $p < 0.05$ ).

#### DE MEDICATIE (TABEL 11, BIJLAGE 2 TABEL XXXIX)

Gedurende deze week nam het aantal gebruikte analgetica toe van gemiddeld 3.6 naar 4.4 eenheden ( $p < 0.05$ ). Het aantal gebruikte migraine-aanvalcouperende medicijnen steeg in deze week van 0.3 naar 0.6 eenheden ( $p < 0.05$ ).



Figuur 13. De verschillen tussen de vier weken voor (base-line = het gemiddelde van week 1 tot en met week 4 in periode I) en de eerste vier weken nadat de controlegroep het interventie-dieet kreeg en de derde vier weken interventie-dieet wat betreft het voor intensiteit gecorrigeerde, gemiddelde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine (P4W1 = de eerste week van de vierde periode, etc).

Conclusie: nadat de patiënten van de controlegroep het interventiedieet kregen trad ook bij hen een significante toename op van het aantal uren hoofdpijn en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn. Het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen nam tijdens deze week eveneens significant toe.

Onderzoeksvraag 24. Hoeveel patiënten van de controlegroep maakten, nadat ze het interventiedieet kregen, een beginverergering door en hoe sterk is bij hen de beginverergering uitgedrukt in aantal uren hoofdpijn en in het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn, en in het gebruik van medicatie?

Tabel 12 toont een overzicht van de veranderingen gedurende de eerste week dat de controlegroep het interventiedieet kreeg. Van de 65 patiënten ondervonden 46 personen een verergering van het aantal uren hoofdpijn en 49 een verergering van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn. De toename van het aantal uren was 29 uur (78 %), waarvan 24 uur (71 %) spanningshoofdpijn en 5 uur (167 %) migraine. De toename van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren was 55 uur (74 %), waarvan 40 uur (59 %) spanningshoofdpijn en 15 uur (250 %) migraine. Het gebruik van analgetica nam toe met 1.3 eenheden (34 %). Het aantal gebruikte migraine-aanvalcouperende medicijnen steeg met 0.4 eenheden (133 %).

Tabel 12. De patiënten van de controlegroep met een beginverergering.

vraag nr. betreffende	variabelen	bijlage 2 tabel nr.	aantal patiënten	verandering
24. patiënten met een beginverergering			N (%) totaal = 65	gemiddelde (%)
	uren spanningshoofdpijn migraine	XI	46 (71)	29 (78) 24 (71) 5 (167)
	voor int.gecorr.uren spanningshoofdpijn migraine	XLI	49 (75)	55 (74) 40 (59) 15 (250)
	medicatie analgetica migr.aanv.coup.	XLII	46 (71)	1.3 (34) 0.4 (133)

Conclusie: nadat de patiënten van de controlegroep het interventiedieet hadden gekregen maakten driekwart van hen, gedurende de eerste week, een verergering van hoofdpijnlachten door. Het aantal uren spanningshoofdpijn en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn steeg bij hen met meer dan de helft, terwijl het aantal uren migraine en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine ruim verdubbelde. Het gebruikte aantal analgetica nam bij hen gedurende de eerste week met eenderde toe, terwijl het gebruikte aantal migraine-aanvalcouperende medicijnen ruim verdubbelde.

---

**Onderzoeksvraag 25. Is er een verband tussen de patiëntkarakteristieken en de beginverergering die optrad, nadat de patiënten van de controlegroep het interventiedieet kregen ?**


---

De volgende patiëntkarakteristieken bleken niet in verband te staan met het effect van acht weken interventiedieet: het geslacht, de leeftijd, het aantal jaren hoofdpijn en / of migraine, de wijze van aanmelden, comorbiditeit, het hebben van een allergie, de menopauze, het gebruik van orale anticonceptiva, het verwachtingspatroon t.a.v. het dieet, het al volgen van een dieet en bekendheid met het soort advies.

Patiënten die géén of slechts één eerdere therapie ondergingen bleken meer last te hebben van een beginverergering dan diegenen met meer dan één eerdere therapie ( $p < 0.05$ ). Multivariate analyse bevestigde dit verband ( $p < 0.01$ ) (Tabel 13, bijlage 2 tabel XLIII).

Tabel 13. Het verband tussen de patiëntkarakteristieken en de beginverergering nadat de controlegroep het interventiedieet kreeg.

		Eerdere therapieën	
		meer dan één	maximaal één
Aantal patiënten	Controle	42	23
Aantal uren voor intensiteit gecorrigeerd	Controle	25	58
univariaat	effect patiëntkarakteristieken	33	
	betrouwbaarheidsinterval	[0-66]	
	p	*	
multivariaat	effect patiëntkarakteristieken	63	
	betrouwbaarheidsinterval	[22-103]	
	p	**	

\* <0.05    \*\* <0.01    \*\*\* <0.001

---

Conclusie: nadat de patiënten van de controlegroep het interventiedieet hadden gekregen trad de beginverergering vooral op bij patiënten die géén of slechts één eerdere therapie hadden ondergaan.

---



### 3.1.1. SAMENVATTING

Na acht weken voedingsverandering bleek het verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep wat betreft de afname van het aantal uren, het aantal dagdelen en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn significant te zijn. Ook het gebruik van analgetica zoals paracetamol, acetylsalicylzuur en NSAID's daalde in de interventiegroep significant meer dan in de controlegroep.

Geen invloed had de voedingsverandering op het aantal uren, het aantal dagdelen en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine. Ook het voorkomen van misselijkheid en braken en het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen daalde in de interventiegroep niet meer dan in de controlegroep.

Wat betreft het verband tussen de patiëntkarakteristieken en het effect bleek dat patiënten met tien of minder jaren hoofdpijn significant meer baat hadden van het interventiedieet dan diegenen, die langer dan tien jaar aan hoofdpijn leden. Tevens bleek dat de patiënten die niet verwachtten dat een voedingsadvies effectief zou zijn tegen spanningshoofdpijn en / of migraine meer baat hadden dan diegenen die wel effect verwachtten. Het interventiedieet bleek ook significant beter te helpen bij patiënten met vijftig procent van de tijd hoofdpijn. De mate van hoofdpijn en migraine tijdens de voorregistratie toonde een significant verband met de mate van effect van de voedingsverandering: hoe meer last, hoe meer baat.

Er was geen verband tussen het feit dat de patiënt tijdens de voorregistratie al dan niet een migraine-aanval doormaakte, en de mate van effect van acht weken voedingsverandering op spanningshoofdpijn en migraine.

Gedurende de eerste week van het interventiedieet trad er, in vergelijking met het controledieet, een significante toename op van zowel het aantal uren spanningshoofdpijn als het aantal uren migraine en het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen.

De patiëntkarakteristieken bleken niet in verband te staan met de mate van verergering van de hoofdpijn gedurende de eerste week. Ook het feit dat de patiënt tijdens de voorregistratie al dan niet een migraine-aanval doormaakte, bleek niet van invloed te zijn op de toename van de spanningshoofdpijn en de migraine gedurende de eerste week van het interventiedieet.

Nadat de interventiegroep, na acht weken interventiedieet, dit dieet nog twaalf weken voortzette, trad er een verdere, significante afname op van het aantal uren hoofdpijn, het aantal dagdelen hoofdpijn en het gebruik van analgetica. Gerekend vanaf de beginsituatie was het aantal uren en het aantal dagdelen spanningshoofdpijn en het gebruik van analgetica na twintig weken voedingsverandering ruim gehalveerd.

Nadat de controlegroep het interventiedieet kreeg trad er, na acht weken, een afname op van het aantal uren en van het aantal dagdelen hoofdpijn welke eveneens significant was. Het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen daalde nauwelijks.

De patiëntkarakteristieken bleken in deze groep geen verband te houden met het effect van de voedingsverandering op het optreden van spanningshoofdpijn en migraine.

De eerste week dat de controlegroep het interventiedieet kreeg, trad er een significante toename op van het aantal uren spanningshoofdpijn en migraine en eveneens een significante toename van het gebruikte aantal analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen.

In deze groep bleek dat patiënten die géén of slechts één eerdere therapie ondergingen meer last hadden van een beginverergering dan diegenen met meer dan één eerdere therapie.

**Conclusie:** het interventiedieet resulteerde, in vergelijking tot het controledieet, na acht weken in een significante afname van het aantal uren en het aantal dagdelen spanningshoofdpijn alsmede van het analgeticagebruik. Gedurende de aansluitende acht weken interventiedieet zette deze afname zich voort tot de helft van de aanvangswaarden. Het effect van het interventiedieet op migraine en migraine-aanvalcouperende medicijnen was, in vergelijking tot het controledieet, niet significant. De eerste week van het interventiedieet trad er een verergering op van zowel spanningshoofdpijn als van migraine.

## 4. BESCHOUWING

### INLEIDING

In dit hoofdstuk wordt eerst ingegaan op de onderzoeksmethode en vervolgens op de onderzoeksresultaten. Daarna worden de resultaten geplaatst in het licht van het theoretische model. Vervolgens worden aanbevelingen gedaan, zowel voor de toepassing van de interventie-behandeling in de individuele patiëntzorg, als voor toekomstig onderzoek.

### 4.1. DE ONDERZOEKSMETHODE

In deze paragraaf worden enkele kanttekeningen geplaatst bij de onderzoeksmethode. Vervolgens worden de beperkingen beschreven, zowel wat betreft de onderzoeksopzet als wat betreft de uitvoering van het onderzoek.

#### 4.1.1. KANTTEKENINGEN BIJ DE ONDERZOEKSMETHODE

##### DE CONTROLEGROEP

Zoals genoemd in hoofdstuk 1 kan de validiteit van een onderzoek verstoord worden door het natuurlijk beloop, het placebo-effect, waarnemingsfouten, het Hawthorne-effect, het novelty-effect, het sociaal-wenselijkheidseffect en het Pygmalion-effect. Met uitzondering van de waarnemingsfouten en het Pygmalion-effect kan voor deze invloeden worden gecorrigeerd door, zoals in dit onderzoek is gedaan, gebruik te maken van een parallellopende controlegroep. Gezien de randomisatie is te verwachten dat de patiëntkarakteristieken gelijk zijn verdeeld over de twee onderzoeksgroepen en dat daarvan het natuurlijk beloop hetzelfde zou zijn geweest als beide groepen op dezelfde wijze zouden zijn behandeld. Na analyse van de verdeling van de patiëntkarakteristieken bleken deze inderdaad gelijk verdeeld te zijn over de beide groepen. Het Hawthorne-effect, het novelty-effect en het sociaal-wenselijkheidseffect werden geëlimineerd door de patiënten van de controlegroep eenzelfde onderzoekstraject te laten doorlopen als de patiënten van de interventiegroep. Door het effect van de behandeling in de controlegroep te vergelijken met het effect in de behandelgroep, kan redelijkerwijs worden aangenomen dat invloeden van deze factoren verdisconteerd werden. Voor de aanwezige verschillen werd gecorrigeerd door als effectmaat het verschil te nemen tussen de veranderingen in de interventiegroep en de veranderingen in de controlegroep. Van het placebo-effect en het Pygmalion-effect kan dit echter niet gesteld worden, aangezien het een open vergelijkend onderzoek betrof. Hierop wordt ingegaan in § 4.1.2.

**Conclusie:** door gebruik te maken van een gerandomiseerde controlegroep werden de invloeden van het natuurlijk beloop, het Hawthorne-effect, het novelty-effect en het sociaal-wenselijkheidseffect geëlimineerd.

##### CROSS-OVER OF NIET ?

Bij het maken van het onderzoeksprotocol werd in eerste instantie een volledige kruislingse of zgn. "cross-over" opzet overwogen. De groep die eerst het interventiedieet kreeg, zou in dat geval in het begin van de vierde registratieperiode het controledieet krijgen. Voordeel daarvan zou zijn, dat tweemaal data werden verkregen met een controlegroep, terwijl dat bij de gebruikte opzet slechts eenmaal het geval was. Toch werd besloten hiervan af te zien. De reden daarvoor lag in het vermoeden, dat patiënten die goed hadden gereageerd op het interventiedieet, moeilijk te overtuigen zouden zijn om datgene weer te gaan eten, waarvan ze net gemerkt hadden hoofdpijn te krijgen. Allicht zou dat kunnen leiden tot vermindering van het gebruik van die voedingsmiddelen. Bovendien was het de vraag of de klachten na het hervatten van oude eetgewoonten terug zouden komen, en of dat binnen een tijdsbestek van twaalf weken zou gebeuren.

Het (menselijk) lichaam is een systeem dat doorlopend aan veranderingen onderhevig is. Het is niet uitgesloten dat een tijdelijke interventie een langdurig of zelfs blijvende verandering tot stand brengt. Het cross-over model berust op de aanname dat na het staken van de eerste interventie de situatie van voor de interventie terugkomt. Gezien de onzekerheid hieromtrent kunnen van een dergelijke manoeuvre geen betrouwbare waarnemingen worden verwacht. Voor de opzet van dit onderzoek werd dan ook afgezien van de volledige cross-over-methode.

**Conclusie:** voor het onderzoek werd niet gekozen voor een cross-over opzet omdat het onduidelijk is hoe lang de gevolgen van de eerste interventie stand houden.

#### HET MEETINSTRUMENT

Als meetinstrument werd gebruik gemaakt van hoofdpijnregistratieformulieren, ook wel een "hoofdpijndagboek" genoemd. Uit een meta-analyse naar therapeutische interventies bij chronische hoofdpijn van Bogaards & Ter Kuile bleek dat de gemeten resultaten van interventies bij hoofdpijnklasten geringer zijn indien gebruik werd gemaakt van een hoofdpijndagboek, dan wanneer gebruik werd gemaakt van de globale mening van de patiënt of de behandelaar, respectievelijk 24% en 35%.<sup>53</sup> Ook Holroyd e.a. vonden bij de meta-analyse van 53 studies naar het effect van propranolol als migraine-profylacticum minder gemiddelde verbetering wanneer gebruik werd gemaakt van een hoofdpijndagboek dan wanneer gebruik werd gemaakt van de mening van de patiënt of de arts als effectmaat. Het gemiddelde percentage verbetering bedroeg 44 respectievelijk 55%.<sup>165</sup>

Hoofdpijn is een subjectieve klacht die op geen enkele wijze is te objectiveren. Als enige maatstaf kan de mening van de patiënt dienen omtrent de mate waarin de hoofdpijn hem hindert, de mate waarin hij voor de hoofdpijn medicijnen inneemt, en bijkomende verschijnselen zoals misselijkheid en braken. Om de mate van intensiteit van de hoofdpijn zo concreet mogelijk te maken werd voor het hoofdpijnregistratieformulier gebruik gemaakt van waarnemingen die de patiënt bij zichzelf deed (ik doe alles, minder of niets). Deze indeling komt overeen met de indeling die Tfelt-Hansen & Olesen adviseren voor de evaluatie van het effect van migraineproylactica.<sup>163</sup>

Bij de effectmaat: "het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren", ook wel de "hoofdpijindex" genoemd, dient een kanttekening geplaatst te worden. Voor deze effectmaat werd het aantal uren hoofdpijn vermenigvuldigd met de mate van intensiteit van de hoofdpijn. Deze effectmaat wordt vaak gebruikt in onderzoeken naar het effect van behandelmethoden tegen spanningshoofdpijn en migraine. Voor de meta-analysen van Holroyd e.a. betreffende propranolol als migraineproylacticum en van Bogaards e.a. betreffende interventies tegen spanningshoofdpijn werd bij voorkeur de hoofdpijindex als effectmaat gehanteerd. Tfelt-Hansen & Olesen merken hierover op dat factoren van elkaar onafhankelijk dienen te zijn wil men ze, voor een betrouwbare effectmaat, kunnen vermenigvuldigen.<sup>163</sup> Bij duur en ernst van hoofdpijn staat die onafhankelijkheid geenszins vast. Het tegenovergestelde is meer waarschijnlijk: heftige hoofdpijn zal vaak langer duren dan lichte hoofdpijn. Het lijkt dan ook aan te bevelen voor de evaluatie van spanningshoofdpijn en migraine niet alleen het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren te gebruiken, maar eveneens variabelen waarmee niet is gemanipuleerd, zoals het totaal aantal uren hoofdpijn en het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen.

**Conclusie:** een hoofdpijnregistratieformulier is de meest kritische effectmaat als het gaat om de evaluatie van spanningshoofdpijn en migraine. De gebruikelijke effectmaten werden gehanteerd. Voor de evaluatie van de klachten verdient het aanbeveling de veranderingen van verschillende variabelen, zoals het aantal uren, het aantal voor intensiteit uren, en het medicijngebruik te analyseren, zoals in dit onderzoek werd gedaan.

#### DE UITVALLERS

Van de 123 deelnemers trokken 23 zich tijdens het onderzoek terug. Eénentwintig trokken zich terug tijdens het interventiedieet, twee patiënten trokken zich terug tijdens het controledieet. Van de éénentwintig patiënten die

zich terugtrokken tijdens het interventiedieet, vonden twee patiënten het interventiedieet te belastend, viel één patiënt tijdens het interventiedieet te veel af, hadden vier patiënten te weinig baat en kregen zes patiënten een andere ziekte. Zeven patiënten trokken zich terug op een moment dat het nog te vroeg was om baat te hebben van het interventiedieet: vier nadat de controledieet-periode was beëindigd en drie na vier weken interventiedieet. Eén patiënt trok zich om onbekende redenen terug. Van de twee patiënten die zich terugtrokken uit het controledieet was dat eenmaal wegens een andere ziekte en éénmaal wegens onbekende redenen.

Uit het feit dat veel meer patiënten zich terugtrokken tijdens het interventie dieet dan tijdens het controledieet kan geconcludeerd worden dat het interventiedieet voor een aantal van de 123 patiënten toch niet eenvoudig was vol te houden.

Zoals vermeld in hoofdstuk 2 werd de analyse uitgevoerd op basis van het "intention to treat" -principe. Dat wil zeggen dat alle 123 patiënten werden meegenomen in de analyse. Van de 23 patiënten die voortijdig met de behandeling stopten werd de situatie na de laatste volledige periode als onveranderd beschouwd. Deze wijze van benadering van het onderzoeksmateriaal voorkomt dat de effectmaat te groot wordt ingeschat door het uitsluiten van de uitvallers uit de analyse.

**Conclusie:** door alle uitvallers mee te nemen in de analyse werd voorkomen dat de onderzoeksresultaten positief gekleurd werden door het uitsluiten van diegenen die geen baat hadden.

#### *TYPE INTERVENTIE: REGULIER OF NATUURGENEESKUNDIG*

Volgens de definitie van de Artsenvereniging tot bevordering van de Natuurgeneeskunde richt de natuurgeneeskundig arts zich op de mens in wisselwerking met zijn milieu, waarbij de gehele mens, zijn zelfgenezend vermogen, en de aanwending van natuurlijke middelen centraal staat. Het toepassen van één en dezelfde interventie bij verschillende patiënten is vanuit het oogpunt van de natuurarts dan ook ongebruikelijk. Het ligt meer voor de hand dat de natuurarts voor elke patiënt die zich tot hem richt, persoonlijke adviezen samenstelt. De behandeling van iedere patiënt dient gericht te zijn op de persoonlijke situatie van die patiënt. Zo zal de natuurarts niet alleen aandacht hebben voor wat de patiënt eet, maar ook voor bijvoorbeeld de spijsvertering, lichaamsbeweging en het evenwicht tussen inspanning en ontspanning. Wat dat betreft kan gesteld worden dat de onderzoeksopzet geen recht deed aan de "natuurgeneeskundige" behandelprincipes. Het dieet is één, kunstmatig geïsoleerd, facet van de behandeling. Het onderzoek naar de effectiviteit van één interventie heeft als voordeel dat inzicht wordt verkregen in de zin van deze ene interventie. Dat kan ertoe leiden dat, gefundeerd, besloten kan worden deze interventie al dan niet te handhaven in het gehele behandelplan van de individuele patiënt.

In hoofdstuk 1 werd opgemerkt dat er een overlap is tussen een aantal voedingsmiddelen van het interventiedieet en de voedingsmiddelen die in de reguliere geneeskunde door sommigen in relatie gebracht worden met migraine. Met name betreft dit de relatie met chocolade, kaas en rode wijn. Wat dat betreft is het interventiedieet geen voorbeeld van een volkomen "alternatieve" behandelmethode.

**Conclusie:** het interventiedieet bevindt zich op een randgebied tussen reguliere en alternatieve behandelmethoden, en is een geïsoleerd facet van een behandeling die zich in zijn geheel dient te richten op de individuele situatie van de patiënt.

#### *KANTEKENING BIJ DE STATISTISCHE ANALYSE*

Ter evaluatie van het effect van het interventiedieet op spanningshoofdpijn en migraine werd van de gebruikte variabelen een aantal grootheden weergegeven. Van de waarnemingen in de interventiegroep en in de controlegroep werd, naast het gemiddelde aantal, tevens de spreiding vermeld. Van de veranderingen die optraden in de twee groepen werden de gemiddelden met de standaarddeviatie genoemd. De grootte van het effect werd

weergegeven als het gemiddelde verschil tussen de veranderingen in de interventiegroep en de veranderingen in de controlegroep. Van deze effectmaat werd de p-waarde berekend. Om tevens een indruk te geven over de precisie van het onderzoek werd van dit gemiddelde verschil ook het 95%-betrouwbaarheidsinterval vermeld.

#### 4.1.2. BEPERKINGEN WAT BETREFT DE ONDERZOEKSMETHODE

Door de symmetrie van rapportage en waarnemingen tussen de interventie- en de controlegroep werd gestreefd naar een optimale eliminatie van waarnemingsfouten. Toch vertoonde de onderzoeksopzet een aantal beperkingen: de opzet was niet dubbelblind, de behandelaar en de onderzoekster waren dezelfde persoon, de definitie van een migraine-aanval werd vereenvoudigd, en meerdere voedingsmiddelen werden tegelijkertijd geëlimineerd. Achtereenvolgens worden deze beperkingen belicht.

##### *EEN OPEN VERGELIJKEND ONDERZOEK VERSUS DUBBELBLIND*

In opzet was dit een open vergelijkend onderzoek. De onderzoekster wist welk advies het interventiedieet en welk advies het controledieet was. Hoewel de patiënten niet wisten of ze het interventie- dan wel controledieet kregen, wisten ze wel welke voedingsmiddelen geëlimineerd dienden te worden. Een dergelijke situatie kan op drie momenten invloed uitoefenen op het onderzoeksresultaat en daarmee afbreuk doen aan de interne en externe validiteit van het onderzoek: bij het geven van de adviezen, bij het opvolgen van de adviezen en bij het beoordelen van de werkzaamheid van de adviezen.

Indien de onderzoeker bekend is met de aard van de te vergelijken interventies kan dit invloed uitoefenen op de keuze welke interventie aan welke patiënt wordt gegeven. Om te vermijden dat dit selectief gebeurde, werd de toewijzing tot het interventie- dan wel het controledieet aan het toeval overgelaten. Deze randomisatie werd verricht door een onafhankelijke derde. Op dit punt was geen sprake van beïnvloeding door de onderzoekster. Wat betreft het geven van adviezen is het bekend dat onder meer het vertrouwen van de behandelaar in de ingestelde behandeling van invloed kan zijn op het effect van de behandeling. Indien de behandelaar weet welk advies gegeven wordt, is het voorstelbaar dat het geven van het controle-advies (bewust of onbewust) minder overtuigend gebeurt dan het geven van het interventie-advies. Dit zou het behandelingseffect kunnen beïnvloeden. Daar de gebruikte interventie een voedingsadvies was, moest de behandelaar wel weten welk advies aan de patiënt werd gegeven, omdat er altijd vragen kwamen zoals: "mag ik dit wel of dat niet eten?". Ook vragen naar vervangingen van bijvoorbeeld suiker en koffie werden door vrijwel iedereen gesteld. Zodoende was het niet te vermijden dat de opzet enkelblind was. Onderzoekster was zich bewust van deze beperking in de opzet. Daarom werd aandacht besteed aan het overtuigend overbrengen van beide adviezen. Er werd voorzien in argumenten om de adviezen te onderbouwen. Tevens werd de "reinigingsreactie" aan alle patiënten uitgelegd, waarbij gewaarschuwd werd voor een mogelijke beginverergering. Ondanks deze zorgvuldig bewaakte voorzorgen, is het niet geheel uit te sluiten dat de attitude van de onderzoekster ongewild invloed heeft uitgeoefend op het verschil in behandelingseffect tussen de interventie- en de controlegroep.

Enkele van de in het interventiedieet genoemde voedingsmiddelen worden wel vaker in relatie gebracht tot migraine. Een aantal patiënten hadden dan ook de indruk dat ze het interventie- dan wel het controledieet kregen. Dit was niet te vermijden. Indien dit werd opgemerkt door de patiënt werd daarop geantwoord dat de natuurgeneeskundige visie op de relatie tussen voeding, hoofdpijn en migraine een andere is dan de gebruikelijke reguliere opvatting, en dat het dieet dientengevolge ook anders zal zijn. Het feit dat de patiënt denkt de aard van de behandeling te weten (interventie of controle) kan de interne validiteit echter wel verstoren.

De open onderzoeksopzet kan ook effect hebben op de beoordeling van de resultaten. Dit is mogelijk indien het oordeel van de behandelaar en / of de patiënt betreffende de werkzaamheid van de interventie invloed heeft op de effectmaat. Ter vermindering hiervan werd bij dit onderzoek een hoofdpijnregistratieformulier gebruikt waarin door de patiënt de uren hoofdpijn en de intensiteit daarvan genoteerd werden. Dit gebeurde aan de hand van waarnemingen die de patiënt bij zichzelf deed. Zo werd de mate van hoofdpijn geregistreerd op basis van datgene wat de patiënt aan activiteiten deed: alle dagelijkse dingen, minder dan normaal, of geheel niets. Hiermee werd gestreefd naar een zo concreet mogelijke intensiteitsmaat. De behandelaar had hierop geen

enkele invloed. De effectparameters werden zonder tussenkomst van de onderzoekster door een onafhankelijk epidemioloog bewerkt op het instituut Beleid en Management Gezondheidszorg van de Erasmus Universiteit, zodat op dit niveau geen sprake kon zijn van beïnvloeding.

Concluderend kan worden gesteld dat, hoewel het onderzoek niet dubbelblind kon worden opgezet, beïnvloeding van het effect door de onderzoekster zoveel mogelijk werd vermeden door te kiezen voor een gerandomiseerde controlegroep en een effectmaat waarop de onderzoekster geen invloed had. De interne validiteit is niet zeker doordat de onderzoekster bekend was met de aard van de behandeling (interventie of controle) en doordat de patiënt dit kon vermoeden.

#### BEHANDELAAR EN ONDERZOEKSTER IN ÉÉN PERSOON

De bezwaren tegen het feit dat de behandelaar en de onderzoekster dezelfde persoon waren, zijn te verdelen in ethische aspecten in relatie tot het belang van de patiënt, en mogelijke beïnvloeding van het onderzoeksresultaat.

Wat betreft de ethische aspecten wordt enerzijds wel genoemd dat, bij het sluiten van het onderzoekscontract, positief gekleurde informatie wordt gegeven om de patiënt tot deelname aan te moedigen. Anderzijds kan de patiënt zich tijdens het onderzoek minder vrij voelen om zich uit het onderzoek terug te trekken indien onderzoeker en behandelaar dezelfde zijn.<sup>164</sup> Ondanks de bezwaren die aan de combinatie behandelaar - onderzoeker zijn verbonden werd toch gekozen voor deze aanpak. De reden daarvoor was bezorgdheid om de uitvoering van het protocol in handen van derden te geven, en daarmee afhankelijk te zijn van diens inzet en nauwgezetheid. Daarnaast was te verwachten dat de patiënten om uitleg zouden vragen omtrent het hoe en waarom van de verstrekte adviezen. Aangezien de visie op het werkingsmechanisme van de voedingsverandering afwijkt van de gebruikelijke visie, werd gevreesd dat het uit handen geven van de uitvoering zou kunnen leiden tot incorrecte informatie-overdracht naar de patiënten. Dit zou de motivatie tot deelname en voltooiën van het onderzoek negatief kunnen beïnvloeden. Onderzoekster heeft getracht de genoemde risico's te minimaliseren door de patiënten zowel mondeling als schriftelijk uitdrukkelijk te wijzen op de vrijheid te allen tijde deelname aan het onderzoek te mogen beëindigen. Het feit dat de aandoening niet levensbedreigend is en dat bij terugtrekking er altijd nog de huisarts en / of neuroloog was om de behandeling over te nemen, woog op tegen de genoemde nadelen die het uitbesteden van de uitvoering van het onderzoek zou hebben.

Wat betreft de invloed op het onderzoeksresultaat is het mogelijk dat het uiteindelijke effect van de voedingsverandering op de hoofdpijn positief gekleurd is door enthousiasme van de onderzoekster. Dit zogenaamde "Pygmalion-effect" (zie hoofdstuk 1) kan, bij een geblindeerde onderzoeker, een positieve invloed uitoefenen op zowel de interventiebehandeling als de controlebehandeling. Indien voor het beoordelen van de werkzaamheid van de interventie het effect in de interventiegroep wordt vergeleken met het effect in de controlegroep, zal dit Pygmalion-effect, dat in beide groepen in gelijke mate een rol speelt, tegen elkaar wegvallen. Echter, bij een onderzoek met een niet-geblindeerde onderzoeker, zoals in het hier beschreven onderzoek, is de kans aanwezig dat het Pygmalion-effect groter was in de interventiegroep. Het is niet geheel uit te sluiten dat dit het onderzoeksresultaat positief heeft beïnvloed. Echter, het is moeilijk voorstelbaar dat dit het verschil tussen het verloop in de interventie- en de controlegroep kan verklaren.

Vermoedelijk zal van dit onderzoek, zoals gebruikelijk bij onderzoeksresultaten, de werkzaamheid in de onderzoekssituatie (efficacy) de doeltreffendheid (effectiveness) enigszins overtreffen.

Conclusie: het is niet geheel uit te sluiten dat de onderzoeksresultaten enigszins beïnvloed zijn door het enthousiasme van de onderzoekster. Dit kan afbreuk doen aan zowel de interne als de externe validiteit van het onderzoek. Het is echter moeilijk voorstelbaar dat dit verantwoordelijk is voor het grote verschil tussen het verloop in de interventie- en de controlegroep.

*DEFINITIE VAN EEN MIGRAINE-AANVAL*

Om de betrouwbaarheid van de hoofdpijnregistratie te optimaliseren werd besloten het hoofdpijnregistratieformulier zo eenvoudig mogelijk te maken. Daartoe werd in het hoofdpijnregistratieformulier de definitie van een migraine-aanval, zoals de IHS-criteria deze noemt, vereenvoudigd. Een migraine-aanval werd gedefinieerd als hoofdpijn van matige of heftige intensiteit, gepaard gaand met misselijkheid en / of braken. Volgens de definitie van de International Headache Society zou in plaats van misselijkheid of braken ook overgevoeligheid voor licht of geluid of beide aanwezig kunnen zijn. Tevens zou in plaats van minder doen dan normaal (matige hoofdpijn) of in bed liggen (heftige hoofdpijn), kloppende en / of unilaterale hoofdpijn aanwezig kunnen zijn. De beperkte definitie, zoals die werd toegepast, heeft tot gevolg dat vermoedelijk minder migraine-aanvallen zijn geregistreerd dan er feitelijk, volgens de IHS-criteria, zijn geweest. Alleen aanvallen die gepaard gingen met misselijkheid en / of braken werden als migraine-aanval geregistreerd. Het is mogelijk dat hierdoor het effect van de voedingsverandering op spanningshoofdpijn en / of migraine-aanvallen negatief is beïnvloed. Indien het voedingsadvies wel leidt tot een vermindering van migraine zonder misselijkheid en braken, is het resultaat wat betreft het effect op migraine onderschat. Indien het voedingsadvies geen invloed heeft op migraine zonder misselijkheid en braken, is het effect op spanningshoofdpijngroep onderschat. Indien het onderzoek herhaald zou worden is het te prefereren de volledige definitie van migraine in de registratie op te nemen. Dat zou betekenen dat het hoofdpijndagboek er vier kolommen bij krijgt: "kloppende pijn", "eenzijdige pijn", "overgevoeligheid voor licht" en voor "geluid".

Conclusie: achteraf gezien was het beter geweest de migrainedefinitie niet te vereenvoudigen. Het bezwaar om meer te moeten noteren weegt op tegen het voordeel dat een beter zicht wordt verkregen op het effect van de voedingsverandering op de beide ziektebeelden.

*DE ELIMINATIE VAN VERSCHILLENDE VOEDINGSMIDDELEN TEGELIJKERTIJD*

Een probleem aangaande de interpretatie van de gevonden effecten van dit onderzoek is het feit dat verschillende voedingsmiddelen tegelijkertijd werden geëlimineerd. Na het doorlopen van het onderzoekstraject is niet bekend of één, meerdere of alle tien geëlimineerde voedingsmiddelen verantwoordelijk gesteld kunnen worden voor het verminderen van de hoofdpijnklachten bij de betrokken patiënt. Dit werd gedaan omdat verwacht werd dat alle geëlimineerde voedingsmiddelen invloed op spanningshoofdpijn en migraine kunnen uitoefenen. Na eliminatie van één of meerdere voedingsmiddelen terwijl andere worden gecontinueerd, werd verondersteld dat het behandelingseffect geringer zou zijn.

Deze onderzoeksopzet sluit aan bij de door de Gezondheidsraad genoemde "black box" benadering: "omdat de veelomvattende benadering het vaststellen van oorzaak-gevolg relaties ten zeerste bemoeilijkt en bovendien bij de meeste alternatieve stromingen een gedegen theoretische grondslag ontbreekt, adviseert de commissie in eerste instantie onderzoek naar de effectiviteit van alternatieve behandelwijzen uit te voeren volgens een zogenaamde "black box" benadering. Dit betekent onder meer dat in eerste instantie alleen de resultaten van de behandeling in de beschouwingen worden betrokken, zonder dat men zich verdiept in de mechanismen die deze resultaten teweeg hebben gebracht".<sup>6</sup> Alhoewel de Gezondheidsraad in deze doelt op het gegeven dat "de meeste alternatieve behandelwijzen claimen de "gehele mens" in hun benadering te betrekken, inclusief diens relaties met zijn fysieke en (psycho)sociale omgeving", kan gesteld worden dat ditzelfde ook geldt voor het toepassen van meerdere (voedings-)interventies tegelijkertijd. Bij de opzet van dit onderzoek werd beoogd de omvang van de "black box" minimaal te houden, opdat de resultaten in toekomstig onderzoek geïdentificeerd kunnen worden. Indien de behandelaar naast een "stoffelijke" interventie ook ingaat op de (psycho)sociale factoren, ontstaat voor een effectonderzoek een onoverzichtelijke situatie. Onduidelijk zal blijven welke interventie invloed heeft uitgeoefend op het verkregen behandelingseffect. Daarom werd zorgvuldig vermeden ook andere fysieke en (psycho)sociale interventies toe te passen dan de genoemde voedingsverandering.

Conclusie: in navolging van het advies van de Gezondheidsraad werd voor dit onderzoek in zekere zin een "black box" situatie gecreëerd, waarbij echter zo min mogelijk interventies tegelijkertijd werden toegepast. Het feit dat toch tien verschillende voedingsmiddelen tegelijkertijd werden geëlimineerd heeft tot gevolg dat onduidelijk blijft of één of meerdere of alle voedingsmiddelen spanningshoofdpijn kunnen uitlokken. Toekomstig onderzoek zal dat moeten uitwijzen.

#### 4.1.3. BEPERKINGEN WAT BETREFT DE UITVOERING VAN HET ONDERZOEK.

Gedurende de uitvoering van het onderzoek werd op de volgende punten van het protocol afgeweken: tijdens de randomisatieprocedure en bij het doorlopen van het onderzoekstraject.

##### *ONNAUWKEURIGHEID TIJDENS DE RANDOMISATIEPROCEDURE*

Bij de randomisatie is onbedoeld een onnauwkeurigheid opgetreden.

Indien de patiënt in de goede groep zat (spanningshoofdpijn- of migrainegroep) werd de apotheker gebeld om de randomisatie-toewijzing te krijgen. Eerst werd de naam en het nummer doorgegeven, daarna noemde de apotheker de toewijzing tot de interventie- dan wel de controlegroep.

In ongeveer de helft van de gevallen werd aan de apotheker meteen de toewijzing van de volgende (al op de lijsten met naam genoteerde en daarmee van een nummer voorziene) patiënten gevraagd. Het voordeel was dat zodoende snel, via één telefoontje, meerdere toewijzingen bekend werden gemaakt: het voorzag in de toewijzing van patiënten die binnenkort voor controle kwamen. De toewijzing tot interventie- of controlegroep werd op de randomisatielijst van de onderzoekster genoteerd. Het kon echter gebeuren dat een patiënt, waarvan door die werkwijze op voorhand de toewijzing bekend was, bij controle na de voorregistratie, toch van de hoofdpijngroep naar de migrainegroep ging, of vice versa, of dat de voorregistratie opnieuw moest gebeuren (zie boven). Indien de patiënt naar de andere groep diende te gaan, werd hij opnieuw gerandomiseerd. Indien de voorregistratie werd overgedaan, bleef de toewijzing onveranderd.

Het is niet correct om, nadat de randomisatie bekend is, nog iets te veranderen aan de patiëntengroepen. De keuzes die daarbij gemaakt worden zouden beïnvloed kunnen worden door het weten of de patiënt in de interventie- of in de controlegroep zit. In dit geval staat, voor de onderzoekster, vast dat beïnvloeding niet is opgetreden, omdat er niet naar de randomisatielijsten werd gekeken alvorens te besluiten de patiënt van de spanningshoofdpijn- naar migrainegroep of vice versa te verplaatsen, of de voorregistratie over te laten doen. Bovendien waren de criteria welke gebruikt werden om deze keuzes te maken concreet (genoteerde aantal migraine-aanvallen en hoofdpijn-aanvallen, genoteerde medicijnen, bloeddruk), of niet van de onderzoekster afhankelijk (de mening van de patiënt over de representativiteit van de hoofdpijn). Toch had deze onnauwkeurigheid ontegenzeggelijk moeten worden vermeden. Om te kunnen beoordelen of de onderzoeksresultaten door de verschuiving van patiënten van de spanningshoofdpijngroep naar de migrainegroep en vice versa beïnvloed zijn werd de analyse herhaald zonder deze patiënten. Daarbij werd de verandering wat betreft de belangrijkste effectmaat, het aantal uren en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, geëvalueerd. De resultaten waren gelijk aan de resultaten van de totale populatie.

##### *WIJZIGINGEN IN HET DOORLOPEN VAN HET ONDERZOEKSTRAJECT: DE HERHAALDE VOORREGISTRATIE*

Door de voorregistratie te herhalen trad er zestienmaal een wijziging op in het doorlopen van het onderzoekstraject. Dit gebeurde voordat de voedingsverandering aan de patiënt was gegeven. Indien besloten werd de voorregistratieperiode te herhalen, werd altijd de laatste periode voor de analyse gebruikt.

De voorregistratie werd om de volgende redenen over gedaan: tien maal wegens niet representatief zijn (vijf maal interventiedieet, vijf maal controledieet), eenmaal wegens te hoge bloeddruk (controledieet), tweemaal wegens te groot ergotamine-gebruik (beide controledieet), tweemaal wegens een spontane, tijdelijk verbetering waardoor de patiënt zich terugtrok, doch zich later weer aanmeldde (éénmaal interventie-, éénmaal controledieet) en eenmaal wegens een andere aandoening, fibromyalgie, waarvoor veel analgetica werden gebruikt



(controledieet). De patiënt met hypertensie alsmede de twee patiënten met een te groot ergotaminegebruik werden weer in het protocol opgenomen nadat respectievelijk de bloeddruk genormaliseerd was en het ergotaminegebruik tot maximaal vijf eenheden per vier weken was gereduceerd.

Het overdoen van de voorregistratie-perioden omdat deze niet representatief waren, gebeurde indien de patiënt meende dat de hoofdpijn duidelijk afweek van het normale patroon. Dit gebeurde tien maal. Gedurende al deze tien voorregistratie-perioden had de patiënt, naar zijn beoordeling, minder hoofdpijn dan normaal: vier maal door vakantie en zesmaal om onbekende redenen. Het overdoen van de voorregistratie wegens niet-representatief zijn is aanvechtbaar. Iedere registratie van hoofdpijnklasten zal een fluctuatie laten zien in frequentie en ernst. Het overdoen van een periode die, volgens de patiënt, niet representatief is, kan leiden tot het selecteren van perioden waarin de hoofdpijn vaak optreedt. Indien voor de beoordeling van het effect van de behandeling een "ernstige" periode vergeleken wordt met een, willekeurige, andere periode, kan er vertekening van het behandelingseffect ontstaan. Om die reden was het ongetwijfeld beter geweest de voorregistratie niet te laten overdoen op basis van de mening van de patiënt. In dit geval bleek de verdeling tussen de interventie- en de controlegroep van de patiënten die de voorregistratie om die reden overdeden, gelijk. Daaruit mag verondersteld worden dat het onderzoeksresultaat door het overdoen van de voorregistratie niet is beïnvloed, omdat hierdoor zowel van het interventie- als van het controledieet het effect mogelijkster enigszins versterkt is. Aangezien voor de effectmeting het verschil tussen de veranderingen in de interventiegroep werd vergeleken met de veranderingen in de controlegroep zal deze "versterking" tegen elkaar wegvallen en het uiteindelijke resultaat niet beïnvloeden.

De zes maal dat de voorregistratie om andere redenen over werd gedaan waren niet te vermijden. Hypertensie en ergotaminegebruik vaker dan vijf maal per vier weken waren criteria van uitsluiting. Van deze afwijkingen in het protocol kan gesteld worden dat het niet aannemelijk is dat hierdoor de onderzoeksresultaten zijn beïnvloed.

Om er zeker van te zijn dat het herhalen van de voorregistratie de resultaten van het onderzoek niet heeft beïnvloed werd de analyse wat betreft de belangrijkste effectmaten, het aantal uren en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, opnieuw uitgevoerd met uitsluiting van de patiënten waarbij de voorregistratie werd herhaald. De resultaten waren gelijk aan de analyse van de totale groep patiënten.

#### *WIJZIGINGEN IN HET DOORLOPEN VAN HET ONDERZOEKSTRAJECT GEDURENDE BLOK D*

Wat betreft de patiënt van de interventiegroep waarbij de vierde periode werd herhaald wegens cafeïnegebruik kan gesteld worden dat op het totaal van 58 patiënten hierdoor het resultaat niet beïnvloed werd.

Wat betreft de negen wijzigingen in het doorlopen van het onderzoekstraject in de controlegroep zal het inlassen van de pauze tussen het controledieet en het interventiedieet, zoals dat bij zes patiënten gebeurde, redelijkerwijs eveneens de resultaten niet beïnvloed hebben. Het herhalen van de vierde periode wegens cafeïne-, migrin- en analgeticagebruik zal hooguit hebben kunnen leiden tot een afname van de beginverergering, omdat bij deze drie patiënten met het interventiedieet begonnen was vier weken voor de, in de analyse gebruikte, vierde periode.

Om hieromtrent toch zekerheid te verschaffen werd de analyse van blok D herhaald met uitsluiting van deze negen patiënten. Hiertoe werden betreffende het effect van het interventiedieet gedurende de eerste week en na acht weken het aantal uren en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine geëvalueerd. Het aantal uren en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn gedurende de eerste week verschilde niet van de totale groep, terwijl het aantal uren en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine gedurende de eerste week wel verschilde van de totale groep. In de totale groep was dit significant ( $p < 0.05$ ), en na uitsluiting van de negen patiënten waarbij tussen de derde en de vierde periode een pauze werd ingelast was dit niet significant. De resultaten van deze analyse met uitzondering van de negen genoemde patiënten betreffende het beloop van spanningshoofdpijn en migraine na acht weken waren niet verschillend van de resultaten van de analyse van de gehele groep.

Conclusie: zowel het overdoen van de voorregistratie als het overplaatsen van patiënten van de spanningshoofdpijn- naar de migrainegroep en omgekeerd, nadat bij sommigen de randomisatie bekend was, kunnen beschouwd worden als tekortkomingen bij de uitvoering van het onderzoeksprotocol. Analyse van de onderzoeksresultaten met uitsluiting van de patiënten waarbij dit gebeurde toonde echter aan dat de resultaten hierdoor nauwelijks beïnvloed zijn.

#### 4.1.4. BEOORDELING VAN DE ONDERZOEKSMETHODE

Kleijnen e.a. voerden een meta-analyse uit van onderzoeken naar de werkzaamheid van homeopathische behandelmethoden. Ter beoordeling van de waarde van de onderzoeksresultaten werd zeven methodologische criteria gehanteerd. Aan elk criterium werd een aantal punten toegekend.<sup>166</sup> Alhoewel het in dit proefschrift beschreven onderzoek niet een homeopathische, doch een natuurgeneeskundige interventie betreft, kunnen de criteria ter beoordeling van de kwaliteit van de methodologie dezelfde zijn. De gehanteerde criteria worden hieronder weergegeven, met daarachter de punten die volgens de onderzoekster behaald zijn met het in dit proefschrift beschreven onderzoek.

Criterium:	Aantal punten:	Dit onderzoek:
beschrijving van de symptomen:	10	10
aantal patiënten: maximaal aantal punten	30	
100 of meer per groep:	30	
50 - 99 per groep:	20	20
25 - 49 per groep:	10	
randomisatie: maximaal aantal punten:	20	
correct:	20	
niet beschreven, pseudorandomisatie:	10	10
interventie goed beschreven:	5	5
dubbel blind:	20	0
relevante effectmaat	10	10
verslaglegging met mogelijkheid van controle:	5	5
totaal	100	60

Indien het, in dit proefschrift beschreven onderzoek naar het effect van een voedingsverandering op spanningshoofdpijn en migraine met deze criteria wordt beoordeeld verdient dit onderzoek zestig punten. Van de 107 homeopathische onderzoeken die door Kleijnen e.a. werden geëvalueerd verdienen 16 onderzoeken zestig punten of meer; 91 onderzoeken scoorden lager.

Conclusie: gemeten met de maten van Kleijnen e.a. kan dit onderzoek, wat de methodologie betreft, geplaatst worden bij de betere onderzoeken.

## 4.2. DE ONDERZOEKSRÉSULTATEN

Voor een samenvatting en bespreking van de onderzoeksresultaten worden de onderzoeksvragen, zoals vermeld in hoofdstuk 2, achtereenvolgens genoemd, beantwoord en, per blok, van commentaar voorzien. Evenals in hoofdstuk 2 zijn de onderzoeksvragen gegroepeerd in vier blokken. Het eerste blok heeft betrekking op het effect van acht weken interventiedieet op spanningshoofdpijn en migraine (A). Het tweede blok behandelt het verband tussen verschillende variabelen en het effect van het interventiedieet (B). Het derde blok bevat de resultaten die betrekking hebben op de eerste week van het interventiedieet (C). Het vierde blok bevat de overige resultaten (D).

Voor de blokken A, B en C worden de veranderingen in de interventiegroep steeds vergeleken met die van de controlegroep. De weergegeven effectmaten alsmede de daarbijbehorende p-waarden gelden voor het verschil in verandering tussen de interventie- en de controlegroep. Ter vereenvoudiging van de tekst wordt de toevoeging "interventiegroep, in vergelijking met de controlegroep" weggelaten. Voor de resultaten van blok D was geen controlegroep voorhanden. De hier genoemde effectmaten en p-waarden geven het verschil weer binnen de groep.

De effectmaten zijn weergegeven in gemiddelden, gemeten over een periode van vier weken, tenzij anders vermeld.

### 4.2.1. BLOK A. HET EFFECT VAN ACHT WEKEN INTERVENTIEDIEET OP SPANNINGSHOOFDPIJN EN MIGRAINE

ONDERZOEKSVRAAG 1. TREET ER NA ACHT WEKEN INTERVENTIEDIEET EEN AFNAME OP IN DUUR VAN SPANNINGSHOOFDPIJN EN /OF MIGRAINE WAT BETREFT HET AANTAL UREN HOOFDPIJN, HET AANTAL DAGDELEN HOOFDPIJN EN HET AANTAL HOOFDPIJNVRIJE DAGEN ?

Na acht weken bestond het effect van het interventiedieet uit een significante afname van 46 uren spanningshoofdpijn en een afname van 2 uren migraine, gemeten over vier weken. Het aantal dagdelen spanningshoofdpijn daalde significant met 8 dagdelen terwijl het aantal dagdelen migraine niet daalde. Het aantal spanningshoofdpijnvrije dagen steeg met 2 dagen (ns), terwijl het aantal dagen migraine niet veranderde.

ONDERZOEKSVRAAG 2. IS ER NA ACHT WEKEN INTERVENTIEDIEET SPRAKE VAN EEN AFNAME VAN HET AANTAL UREN LICHTE, MATIGE OF HEFTIGE HOOFDPIJN ?

Na acht weken had het interventiedieet geleid tot een significante afname van het aantal uren hoofdpijn van matige intensiteit. Het aantal uren matige hoofdpijn nam in de interventiegroep met de helft af, terwijl dit in de controlegroep toenam. Het aantal uren lichte hoofdpijn daalde in de controlegroep meer dan in de interventiegroep; dit was echter niet significant. Het aantal uren heftige hoofdpijn daalde in de interventiegroep sterker, doch dit was niet significant.

ONDERZOEKSVRAAG 3. RESULTEERT HET INTERVENTIEDIEET NA ACHT WEKEN IN EEN AFNAME VAN HET VOOR INTENSITEIT GECORRIGEERDE AANTAL UREN HOOFDPIJN ?

Na acht weken bestond het effect van het interventiedieet uit een afname van 100 voor intensiteit gecorrigeerde uren spanningshoofdpijn. Dit was significant. Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine daalde met 6 voor intensiteit gecorrigeerde uren.

ONDERZOEKSVRAAG 4. TREET ER NA ACHT WEKEN INTERVENTIEDIEET EEN AFNAME OP VAN HET GEBRUIK VAN ANALGETICA EN /OF MIGRAINE-AANVALCOUPERENDE MEDICIJNEN ?

Na acht weken interventiedieet was het gebruik van analgetica significant gedaald tot vrijwel de helft van de uitgangswaarde. Het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen daalde niet duidelijk.

ONDERZOEKSVRAAG 5. TREEDT ER NA ACHT WEKEN INTERVENTIEDIEET EEN AFNAME OP VAN HET AANTAL DAGDELEN WAAROP MISSELIJKHEID EN /OF BRAKEN GEREGISTREERD WERD ?

Het interventiedieet had na acht weken geen effect op het aantal dagdelen met misselijkheid, en het aantal dagdelen waarop gebraakt werd.

*Commentaar op de antwoorden op de onderzoeksresultaten van blok A*

Samengevat bleek het interventiedieet, in vergelijking met het controledieet, te resulteren in een afname van een kwart van het aantal uren spanningshoofdpijn, alsmede in een halvering van het gebruik van analgetica. Hoewel er in de controlegroep ook een afname van het aantal uren spanningshoofdpijn optrad bleef het aantal gebruikte analgetica in die groep gelijk. Alhoewel spanningshoofdpijn geen ernstige ziekte is, kan het voor de patiënt wel een zeer belastend verschijnsel zijn. Op verwachte, maar vooral ook op onverwachte momenten kan een hoofdpijnaanval komen opzetten, waardoor de dagelijkse gang van zaken en / of de kwaliteit van leven danig verstoord kan worden. Een halvering van het aantal uren hoofdpijn en het gebruik van analgetica kan dan ook gezien worden als een substantiële verbetering in de kwaliteit van leven van een hoofdpijnpatiënt. Opvallend is de waarneming dat de verbetering in de interventiegroep vooral optrad voor het aantal uren hoofdpijn van lichte en matige intensiteit, terwijl in de controlegroep het aantal uren hoofdpijn van lichte intensiteit daalde, maar het aantal uren van matige intensiteit duidelijk toenam. Dit zou het gevolg kunnen zijn van een verschuiving in de controlegroep van hoofdpijn van lichte intensiteit naar matige intensiteit. Als mogelijke verklaring kan de natuurlijke fluctuatie van hoofdpijnkachten verondersteld worden.

In vergelijking met het controledieet veranderde het aantal uren migraine en het gebruik van migraine-aanval-couperende medicijnen niet duidelijk. Het feit dat zowel in de controlegroep als in de interventiegroep een afname van het aantal uren migraine optrad (respectievelijk 60% en 40 %) onderstreept het belang om bij onderzoek naar het therapiegebonden effect van een behandeling, gebruik te maken van een vergelijking tussen de veranderingen in de interventie- en een controlegroep.

De onderzochte groep patiënten was te klein om te kunnen concluderen dat het voedingsadvies bij migraine niet helpt. Overigens kunnen de resultaten van een onderzoek nooit volkomen uitsluitel geven of een interventie niet effectief is. Zoals Popper stelde kan wel worden aangetoond dat een nulhypothese verworpen dient te worden, doch niet dat de nulhypothese waar is.

Bij aanvang van het onderzoek werd verwacht dat het effect van de voedingsverandering op migraine groter zou zijn dan het effect op spanningshoofdpijn. Het was dan ook een verrassing dat het tegendeel het geval bleek. De verwachting dat het behandelings-effect bij migraine groter zou zijn dan bij spanningshoofdpijn kwam voort uit de ervaring, die gedurende de vier jaar voorafgaande aan het onderzoek, met het interventiedieet was opgedaan. Met de resultaten van dit onderzoek in de hand kan geconcludeerd worden dat deze verwachting berustte op een onjuiste inschatting van het therapiegebonden effect.

4.2.2. BLOK B. HET VERBAND TUSSEN VERSCHILLENDE VARIABLEN EN HET EFFECT VAN HET INTERVENTIEDIEET

ONDERZOEKSVRAAG 6. IS ER EEN VERBAND TUSSEN HET AANTAL UREN HOOFDPIJN PER PATIËNT TIJDENS DE VOORREGISTRATIE, EN HET EFFECT VAN HET INTERVENTIEDIEET NA ACHT WEKEN ?

Het aantal uren hoofdpijn gedurende de voorregistratie toonde een significant verband met de mate van afname van de hoofdpijn na acht weken interventiedieet : hoe meer last, des te meer baat. Bij 53 % van de patiënten in de interventiegroep trad vijftig of meer procent verbetering op van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren. In de controlegroep was dit bij 28 % van de patiënten het geval.

ONDERZOEKSVRAAG 7. IS ER EEN VERBAND TUSSEN DE PATIËNTKARAKTERISTIEKEN EN HET EFFECT VAN HET INTERVENTIEDIEET NA ACHT WEKEN ?

Patiënten met tien of minder jaren hoofdpijn hadden meer baat van het interventiedieet dan patiënten die langer aan hoofdpijn leden. Patiënten die geen effect van een voedingsverandering verwachtten hadden meer baat dan diegenen die wel effect verwachtten. Patiënten met meer dan vijftig procent van de tijd hoofdpijn hadden meer baat dan diegenen met minder vaak hoofdpijn.

ONDERZOEKSVRAAG 8. IS ER EEN VERBAND TUSSEN HET AL DAN NIET DOORMAKEN VAN EEN MIGRAINE-AANVAL TIJDENS DE VOORREGISTRATIE EN HET EFFECT VAN HET INTERVENTIEDIEET NA ACHT WEKEN ?

Het al dan niet doormaken van een migraine-aanval tijdens de voorregistratie stond niet in verband met het effect van acht weken interventiedieet.

#### *Commentaar op de antwoorden op de onderzoeksvragen van blok B*

De relatie tussen de verschillende patiëntkarakteristieken en het effect van de voedingsverandering op spanningshoofdpijn en migraine behoorde niet tot de vraagstelling van het onderzoek. De evaluatie daarvan is exploratief van aard.

Blijkbaar had het voedingsadvies het meeste effect bij patiënten die minder dan tien jaar aan hoofdpijn leden en die meer dan 50 % van de dagen hoofdpijn hadden. Blijkbaar is "vaak hoofdpijn sinds korte tijd" beter te beïnvloeden door dit voedingsadvies dan "minder vaak hoofdpijn sinds lange tijd". Een mogelijke verklaring hiervoor is dat in de groep patiënten met meer dan 50% van de tijd hoofdpijn meer sprake kan zijn van regressie naar het gemiddelde dan bij de overige patiënten door de hogere uitgangswaarden.

Tevens bleken patiënten die geen effect verwachtten meer baat te hebben van het voedingsadvies dan diegenen die wel effect verwachtten. Dit verschil wordt deels veroorzaakt doordat in de controlegroep de patiënten die wel baat verwachtten duidelijk een grotere afname ondervonden dan diegenen die dit niet verwachtten. Voor het toetsen van het verband tussen de patiëntkarakteristieken en het effect werd de afname in de controlegroep afgetrokken van de afname in de interventiegroep. Door de grote afname van de hoofdpijn bij diegenen die effect verwachtten in de controlegroep, werd het verschil tussen het interventiedieet en het controledieet bij die groep kleiner. Zo kon het effect bij diegenen in de interventiegroep die geen effect verwachtten groter zijn dan bij diegenen die wel effect verwachtten.

Het al dan niet doormaken van een migraine-aanval tijdens de voorregistratie, bleek geen relatie te hebben met het behandelingseffect. Blijkbaar kan het voedingsadvies voor spanningshoofdpijnpatiënten met migraine en zonder migraine, leiden tot een vermindering van de spanningshoofdpijn.

#### 4.2.3. BLOK C. DE EERSTE WEEK VAN DE VOEDINGSVERANDERING

ONDERZOEKSVRAAG 9. TREEDT ER GEDURENDE DE EERSTE WEEK VAN HET INTERVENTIEDIEET EEN VERERGERING OP VAN SPANNINGSHOOFDPIJN EN / OF VAN MIGRAINE GEMETEN AAN HET AANTAL UREN HOOFDPIJN, HET VOOR INTENSITEIT GECORRIGERDE AANTAL UREN HOOFDPIJN, EN HET GEBRUIK VAN ANALGETICA EN MIGRAINE-AANVALCOUPERENDE MEDICIJNEN ?

Gedurende de eerste week van het interventiedieet trad er een significante toename op van het aantal uren hoofdpijn, en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn, alsmede van het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen.

ONDERZOEKSVRAAG 10. HOEVEEL PATIËNTEN MAKEN GEDURENDE DE EERSTE WEEK VAN HET INTERVENTIEDIEET EEN VERERGERING VAN DE HOOFDPIJNKLACHTEN DOOR EN HOE STERK IS BIJ HEN DEZE VERERGERING UITGEDRUKT IN HET AANTAL UREN HOOFDPIJN, IN HET VOOR INTENSITEIT GECORRIGEEERDE AANTAL UREN HOOFDPIJN, EN IN HET GEBRUIK VAN MEDICATIE ?

De hoofdpijnklachten bleken gedurende de eerste week bij 42 patiënten in de interventiegroep gemiddeld meer dan vijftig procent te zijn toegenomen. Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn nam toe met vrijwel 70%. Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine nam toe met 210 %. Het gebruik van analgetica gedurende die week was bijna verdubbeld, terwijl het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen met meer dan 50 % toenam. De laatste twee betreffen echter kleine getallen.

ONDERZOEKSVRAAG 11. IS ER EEN VERBAND TUSSEN DE BEGINVERERGERING EN HET EFFECT VAN ACHT WEKEN INTERVENTIEDIEET OP SPANNINGSHOOFDPIJN EN MIGRAINE ?

Er was geen verband tussen de ernst van de beginverergering en het effect van de voedingsverandering na acht weken.

ONDERZOEKSVRAAG 12. IS ER EEN VERBAND TUSSEN DE PATIËNTKARAKTERISTIEKEN EN DE BEGINVERERGERING ?

Er bleek geen verband te zijn tussen de patiëntkarakteristieken en de mate van beginverergering.

ONDERZOEKSVRAAG 13. IS ER EEN VERBAND TUSSEN HET AL DAN NIET DOORMAKEN VAN EEN MIGRAINE-AANVAL TIJDENS DE VOORREGISTRATIE EN DE BEGINVERERGERING ?

De beginverergering werd niet beïnvloed door het feit dat de patiënt tijdens de voorregistratie al dan niet een migraine-aanval doormaakte.

*Commentaar op de antwoorden op de onderzoeksvragen van blok C*

De toename van zowel het aantal uren spanningshoofdpijn en migraine als het aantal gebruikte analgetica gedurende de eerste week van het interventiedieet, in vergelijking met de controlegroep, wijst op een duidelijke verergering van zowel spanningshoofdpijn als migraine na aanvang van het interventiedieet.

De waarneming dat ook migraine verergerde gedurende de eerste week is een interessante bevinding. Alhoewel het voedingsadvies na acht weken geen verbetering lijkt te sorteren op migraine (blok A), brengt de verandering van voedingsgewoonten blijkbaar toch iets teweeg waardoor migraine, gedurende de eerste week, uitgelokt wordt.

#### 4.2.4. BLOK D. DE OVERIGE RESULTATEN

De overige resultaten betreffen het effect van het interventiedieet in de interventiegroep na twintig weken (eerste deel) en het effect van het interventiedieet bij de patiënten van de controlegroep (tweede deel). Deze onderzoeksresultaten werden gepaard getoetst.

##### 4.2.4.1 HET INTERVENTIEDIEET NA TWINTIG WEKEN

ONDERZOEKSVRAAG 14. TREEDT ER, INDIEN HET INTERVENTIEDIEET NA TWAALF WEKEN NOG ACHT WEKEN WORDT VOORTGEZET, EEN VERDERE AFNAME OP VAN HET AANTAL UREN SPANNINGSHOOFDPIJN EN MIGRAINE EN HET AANTAL HOOFDPIJNVRIJE DAGEN ?

Nadat de patiënten van de interventiegroep het interventiedieet na twaalf weken nog eens acht weken hadden voortgezet, was het aantal uren spanningshoofdpijn verder gedaald en het aantal spanningshoofdpijnvrije dagen gestegen. Deze veranderingen waren bij gepaarde toetsing beide significant. Het aantal uren migraine en het aantal migrainevrije dagen veranderden nauwelijks.

ONDERZOEKSVRAAG 15. IS ER, INDIEN HET INTERVENTIEDIEET NA TWAALF WEKEN NOG ACHT WEKEN WORDT VOORTGEZET, SPRAKE VAN EEN VERDERE AFNAME VAN HET VOOR INTENSITEIT GECORRIGEERDE AANTAL UREN HOOFDPIJN ?

Nadat de patiënten van de interventiegroep het interventiedieet na twaalf weken nog eens acht weken hadden voortgezet, was het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn significant verder gedaald. Bij het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine was dit niet het geval.

ONDERZOEKSVRAAG 16. IS ER, INDIEN HET INTERVENTIEDIEET NA TWAALF WEKEN NOG ACHT WEKEN WORDT VOORTGEZET, SPRAKE VAN EEN VERDERE AFNAME IN HET GEBRUIK VAN ANALGETICA EN / OF MIGRAINE-AANVALCOUPERENDE MEDICIJNEN ?

Nadat de patiënten van de interventiegroep het interventiedieet na twaalf weken nog eens acht weken hadden voortgezet, was het aantal gebruikte analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen verder gedaald, alhoewel deze daling niet significant was.

ONDERZOEKSVRAAG 17. TREEDT ER, INDIEN HET INTERVENTIEDIEET NA TWAALF WEKEN NOG ACHT WEKEN WORDT VOORTGEZET, EEN AFNAME OP VAN HET AANTAL DAGDELEN WAAROP MISSELIJKHEID EN / OF BRAKEN WERD GEREGISTREERD?

Nadat de patiënten van de interventiegroep het interventiedieet na twaalf weken nog eens acht weken hadden voortgezet, was het aantal dagdelen met misselijkheid nauwelijks verder gedaald. Het aantal dagdelen met braken bleef onveranderd.

#### Commentaar op de antwoorden op de onderzoeksvragen van het eerste deel van blok D

Na acht weken voedingsverandering blijkt er nog steeds een verdere significante afname op te treden van spanningshoofdpijn. Voor deze periode is geen controlegroep voorhanden, zodat niet geconcludeerd kan worden of deze verdere daling door het interventiedieet is veroorzaakt of door andere factoren. Helaas werden de waarnemingen niet langer voortgezet, zodat ook niet bekend is in hoeverre er na het onderzoekstraject van 24 weken nog een verdere afname optrad. Gedurende het hele onderzoekstraject nam het gemiddelde aantal uren spanningshoofdpijn vrijwel met de helft af, evenals het aantal gebruikte analgetica. Het aantal uren migraine nam met bijna 70 % af, terwijl het aantal migraine-aanvalcouperende medicijnen daalde met 40 %.

#### 4.2.4.2 HET INTERVENTIEDIEET BIJ DE CONTROLEGROEP

ONDERZOEKSVRAAG 18. TREEDT ER, ACHT WEKEN NADAT DE CONTROLEGROEP HET INTERVENTIEDIEET HEEFT GEKREGEN, EEN VERSCHIL OP IN DUUR VAN SPANNINGSHOOFDPIJN EN /OF MIGRAINE WAT BETREFT HET AANTAL UREN HOOFDPIJN EN HET AANTAL HOOFDPIJNVRIJE DAGEN ?

Nadat de patiënten van de controlegroep het interventiedieet hadden gekregen daalde het aantal uren spanningshoofdpijn significant en nam het aantal spanningshoofdpijnvrije dagen significant toe. Het aantal uren migraine en het aantal migrainevrije dagen veranderden niet.

ONDERZOEKSVRAAG 19. IS ER, ACHT WEKEN NADAT DE CONTROLEGROEP HET INTERVENTIEDIEET HEEFT GEKREGEN, SPRAKE VAN EEN VERMINDERING VAN HET VOOR INTENSITEIT GECORRIGEEDE AANTAL UREN HOOFDPIJN ?

Nadat de patiënten van de controlegroep het interventiedieet hadden gekregen daalde het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn significant. Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine daalde niet.

ONDERZOEKSVRAAG 20. TREEDT ER, ACHT WEKEN NADAT DE CONTROLEGROEP HET INTERVENTIEDIEET HEEFT GEKREGEN, EEN AFNAME OP VAN HET GEBUIK VAN ANALGETICA EN /OF MIGRAINE-AANVALCOUPERENDE MEDICIJNEN ?

Nadat de patiënten van de controlegroep het interventiedieet hadden gekregen daalde het aantal gebruikte analgetica significant. Het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen veranderde niet noemenswaardig.

ONDERZOEKSVRAAG 21. TREEDT ER, ACHT WEKEN NADAT DE CONTROLEGROEP HET INTERVENTIEDIEET HEEFT GEKREGEN, EEN AFNAME OP VAN HET AANTAL DAGDELEN WAAROP MISSELIJKHEID EN /OF BRAKEN WERD GEREgistREERD ?

Nadat de patiënten van de controlegroep het interventiedieet hadden gekregen daalde het aantal dagdelen misselijkheid en het aantal dagdelen waarop gebraakt werd niet.

ONDERZOEKSVRAAG 22. IS ER EEN VERBAND TUSSEN DE PATIËNTKARAKTERISTIEKEN EN HET EFFECT VAN HET INTERVENTIEDIEET IN DE CONTROLEGROEP ?

De patiëntkarakteristieken hadden geen verband met de veranderingen die optraden nadat de controlegroep het interventiedieet had gekregen.

ONDERZOEKSVRAAG 23. TREEDT BIJ DE PATIËNTEN VAN DE CONTROLEGROEP, NADAT ZIJ HET INTERVENTIEDIEET KREGEN, GEDURENDE DE EERSTE WEEK VAN HET INTERVENTIEDIEET EEN VERERGERING OP VAN DE HOOFDPIJN GEMETEN AAN HET AANTAL UREN HOOFDPIJN, HET VOOR INTENSITEIT GECORRIGEEDE AANTAL UREN HOOFDPIJN EN HET GEBUIK VAN ANALGETICA EN MIGRAINE-AANVALCOUPERENDE MEDICIJNEN ?

Nadat de patiënten van de controlegroep het interventiedieet kregen trad ook bij hen een significante toename op van het aantal uren hoofdpijn en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren hoofdpijn. Het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen nam tijdens deze week eveneens significant toe.

ONDERZOEKSVRAAG 24. HOEVEEL PATIËNTEN VAN DE CONTROLEGROEP MAAKTEN, NADAT ZE HET INTERVENTIEDIEET KREGEN, EEN BEGINVERERGERING DOOR EN HOE STERK IS BIJ HEN DE BEGINVERERGERING UITGEDRUKT IN HET AANTAL UREN HOOFDPIJN, IN HET VOOR INTENSITEIT GECORRIGEEDE AANTAL UREN HOOFDPIJN, EN IN HET GEBUIK VAN MEDICATIE ?

Nadat de patiënten van de controlegroep het interventiedieet hadden gekregen maakten driekwart van hen, gedurende de eerste week, een verergering van hoofdpijnklasten door. Het aantal uren spanningshoofdpijn en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn steeg bij hen significant, met meer dan de helft, terwijl het aantal uren migraine en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren migraine eveneens significant, ruim verdubbelde. Het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen nam gedurende de eerste week eveneens significant toe.



ONDERZOEKSVRAAG 25. IS ER EEN VERBAND TUSSEN DE PATIËNTKARAKTERISTIEKEN EN DE BEGINVERGERING DIE OPTRAD, NADAT DE PATIËNTEN VAN DE CONTROLEGROEP HET INTERVENTIEDIEET KREGEN ?

Nadat de patiënten van de controlegroep het interventiedieet hadden gekregen trad de beginvergering vooral op bij patiënten die géén of slechts één eerdere therapie hadden ondergaan.

*Commentaar op de antwoorden op de onderzoeksvragen van het tweede deel van blok D*

De waarnemingen bij de patiënten van de controlegroep wat betreft het effect van het voedingsadvies nadat zij het interventiedieet hadden gekregen bevestigde in grote lijnen de waarnemingen in de interventiegroep. Ook hier trad een significante afname van het aantal uren spanningshoofdpijn en van het gebruik van analgetica op.

Migraine en het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen daalde niet.

Gedurende de eerste week trad hier, evenals in de interventiegroep, een forse vergering op van zowel spanningshoofdpijn en migraine alsmede van het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen.

Het feit dat het interventiedieet in de controlegroep geen afname van het aantal uren migraine tot gevolg heeft, maakt het minder waarschijnlijk dat het effect van het interventiedieet op migraine wellicht wel meetbaar zou zijn geweest indien een grotere groep patiënten hiermee was behandeld, zoals werd gesteld in § 4.2.1.

Uit de waarneming dat de beginvergering heftiger verliep bij patiënten die geen of slechts één eerdere therapie hadden ondergaan kan, gezien het feit dat dit in de interventiegroep niet het geval was, geen conclusie worden getrokken.

#### 4.2.5. BEOORDELING VAN HET RESULTAAT

##### 4.2.5.1 BEOORDELING NAAR ALGEMENE CRITERIA

Het interventiedieet resulteerde na acht weken in de interventiegroep in een afname van 43 % van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn (van 279 naar 160). Na twintig weken was deze afname 51 % (van 279 naar 137).

De Commissie Criteria Geneesmiddelkeuze definieerde criteria met als doel onder meer de sterkte van de werkzaamheid van een geneesmiddel weer te geven. Hieronder wordt verstaan "de mate waarin door specifieke farmacotherapie de symptomen van de aandoening en / of de aandoening zelf worden gereduceerd".<sup>167</sup> Er wordt onderscheid gemaakt tussen: zeer sterk werkzaam (90 - 100 % reductie), sterk werkzaam (65 - 90 % reductie), matig sterk werkzaam (30 - 65 % reductie) en zwak werkzaam (minder dan 30 % reductie). Indien de resultaten van dit onderzoek verkregen waren door toediening van een geneesmiddel in plaats van een voedingsadvies was dit geneesmiddel als een "matig sterk werkende therapie" tegen spanningshoofdpijn bestempeld. Voordeel van een voedingsadvies boven een geneesmiddel is dat de kosten lager zijn en de bijwerkingen gering. Als nadeel van het interventiedieet kan genoemd worden dat het voedingsadvies voor een aantal patiënten toch belastend was.

**Conclusie: naar de maatstaven van de Commissie Criteria Geneesmiddelkeuze kan het interventiedieet bestempeld worden als matig sterk werkzame therapieën.**

##### 4.2.5.2 BEOORDELING NAAR VERGELIJKING MET ANDER ONDERZOEK

###### A. Spanningshoofdpijn

Bogaards & ter Kuile voerden de al eerder genoemde meta-analyse uit van studies naar behandelresultaten van spanningshoofdpijn in de periode 1970 tot 1993. Alleen prospectieve onderzoeken werden geselecteerd waaraan minstens vijf patiënten van 16 jaar of ouder hadden deelgenomen. De resultaten van een behandeling werden uitgedrukt als het percentage verbetering en werd bij voorkeur berekend uit het hoofdpijndagboek. Daartoe werd, waar mogelijk, gebruik gemaakt van de "hoofdpijn-index", een equivalent van het, in dit proefschrift gebruikte, "voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren". Indien de hoofdpijn-index niet beschikbaar was, werd het aantal uren of de frequentie van de hoofdpijn gebruikt. Bij onderzoeken zonder hoofdpijndagboek werd, voor de beoordeling van de effectmaat, de mening van de patiënt of de arts gebruikt. De zoekactie leverde 78 artikelen. Daarmee werden in het totaal 175 interventies (inclusief de placebo- en controlebehandelingen) onderzocht. De meta-analyse had betrekking op 2.866 patiënten.

Van de 175 geanalyseerde interventies werd bij 146 interventies gebruik gemaakt van een hoofdpijndagboek ter evaluatie van het effect van de behandeling. Deze resultaten werden apart geëvalueerd. Een overzicht van de resultaten van deze meta-analyse is weergegeven in tabel 14. De percentages hebben betrekking op het totale behandeffect, zonder vergelijking met een controlegroep. Bij de onderzoeken waarbij wel een hoofdpijndagboek werd gebruikt, was het gemiddelde percentage verbetering 24 %. Bij deze groep onderzoeken scoorde de combinatie biofeedback en ontspanningsoefeningen het hoogst met 59 % verbetering. Cognitieve therapie liet een verbetering zien van gemiddeld 53 %, terwijl electromyografische biofeedback gemiddeld 48 % verbetering scoorde. Ontspanningsoefeningen resulteerde in 36 % verbetering. Interessant van deze selectie is het feit dat farmacologische behandelingen van spanningshoofdpijn een verbetering gaven van gemiddeld 17 %, terwijl tijdens placebobehandelingen gemiddeld 16 % verbetering optrad. Analyse van alle onderzoeken, dus ook diegenen zonder hoofdpijndagboek, toonde dat er gemiddeld een verbetering van 35 % was opgetreden.<sup>53</sup>

In het onderzoek dat beschreven staat in dit proefschrift is de procentuele verbetering wat betreft het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn na acht weken interventiedieet 43 % en het effect in de controlegroep 6 %. Na twintig weken interventiedieet bedraagt het percentage verbetering van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn, ten opzichte van de uitgangswaarden, 51 %.

Tabel 14. Een overzicht van de meta-analyse van Bogaards & Ter Kuile betreffende het effect van verschillende interventies op spanningshoofdpijn.<sup>53</sup> Overgenomen met toestemming van de auteur en de uitgever.

*Average percentage of improvement by type of treatment for all conditions irrespective of type of outcome measure (n = 175) and those using a headache diary (n = 146)*

Type of treatment	Different types of outcome measure			Headache diary		
	Mean (SD)	Range (min-max)	N	Mean (SD)	Range (min-max)	N
EMG biofeedback	47 (26) <sup>ab</sup>	(-18-96)	29	48 (26) <sup>ab</sup>	(-18-96)	28
Relaxation	36 (20) <sup>a</sup>	(4-99)	38	36 (20) <sup>ab</sup>	(4-99)	37
Biofeedback + relaxation	56 (23) <sup>ab</sup>	(14-89)	11	59 (23) <sup>ab</sup>	(37-89)	9
Cognitive therapy	53 (17) <sup>ab</sup>	(27-76)	15	53 (17) <sup>ab</sup>	(27-76)	15
Pharmacological <sup>d</sup>	39 (23) <sup>a</sup>	(2-79)	17	17 (12) <sup>c</sup>	(2-27)	5
Other <sup>e</sup>	38 (25) <sup>a</sup>	(1-83)	20	30 (23) <sup>a</sup>	(1-83)	15
Pseudo/placebo	20 (38) <sup>a</sup>	(-70-74)	28	16 (33)	(-70-74)	21
Control	-5 (28)	(-100-26)	17	1 (13)	(-33-26)	16
Total	35 (29)	(-100-99)	175	24 (28)	(-70-99)	146

<sup>a</sup> Significantly different from control treatment

<sup>b</sup> Significantly different from pseudo/placebo treatment

<sup>c</sup> Significantly different from EMG biofeedback + relaxation

<sup>d</sup> Different types of medication were used in those 17 conditions

<sup>e</sup> Varied types of treatment were coded as "other"

Conclusie: op basis van de meta-analyse van Bogaards & Ter Kuile betreffende de resultaten van de gebruikelijke behandelmethoden kan gesteld worden dat het interventiedieet thuis hoort bij de effectievere interventies tegen spanningshoofdpijn.

### B. Migraine

Holroyd e.a. verrichtten een meta-analyse van onderzoeken naar de resultaten van propranolol in de behandeling van migraine. Selectiecriteria waren onderzoeken van minstens vijf volwassen patiënten met migraine die behandeld waren met propranolol, waarbij de effectmaat bruikbaar was om de mate van verbetering weer te geven. Er werd onderscheid gemaakt tussen onderzoeken met en zonder hoofdpijndagboek. Als effectmaat werd de voorkeur gegeven aan de hoofdpijn-index. Er werden 53 onderzoeken geëvalueerd, waarvan de gegevens zijn samengevat in tabel 15. Het gemiddelde percentage verbetering was 55 % in de propranolol-groepen ten opzichte van de situatie voor de behandeling, wanneer alle onderzoeken werden gebruikt, en 44 % indien alleen de onderzoeken met een hoofdpijndagboek werden geëvalueerd. Ten opzichte van placebo was de verbetering 34 % respectievelijk 33 %. De gemiddelde verbetering van de placebo-groepen was in beide onderzoeksgroepen 14 %. Het effect van het voedingsadvies in het hierbeschreven onderzoek was 62 % wat betreft het aantal voor intensiteit gecorrigeerde uren migraine, terwijl in de controlegroep dienaangaande een verbetering van 39 % optrad.<sup>165</sup>

Tabel 15. De resultaten van de meta-analyse van Holroyd betreffende propranolol naast de resultaten van het hierbeschreven onderzoek.

	verbetering van de hoofdpijn-index in procenten		
	interventie t.o.v. voor de behandeling	interventie t.o.v. placebo	placebo t.o.v. voor de behandeling
propranolol, meta-analyse Holroyd alle onderzoeken onderzoeken met hoofdpijndagboek	55 44	34 33	14 14
het hier beschreven onderzoek betreffende migraine met hoofdpijndagboek	62	23	39

Het verschil tussen de interventie- en de controlegroep in het hierbeschreven onderzoek was niet significant, doch laat wel een duidelijke trend zien. Daarbij valt op dat de afname van migraine in de controlegroep relatief groot was. Wellicht was, bij een groter aantal patiënten, het verschil tussen de afname in de interventiegroep en de afname in de controlegroep wel significant geweest. Zoals al opgemerkt pleit het uitblijven van effect in de controlegroep, nadat deze het interventiedieet kreeg, daartegen.

Conclusie: in vergelijking met onderzoeken naar de medicamenteuze profylaxe van migraine-aanvallen is de afname van migraine in de interventiegroep vrij groot. Gezien het beloop in de controlegroep kan gesteld worden dat een belangrijk deel hiervan vermoedelijk teweeg werd gebracht door andere factoren dan het interventiedieet.

### 4.3. DE ONDERZOEKSRISULTATEN EN HET THEORETISCHE MODEL

De onderzoeksresultaten tonen dat het interventiedieet leidde tot een duidelijke vermindering van spanningshoofdpijn. Alhoewel de vraag hoe dit effect tot stand kwam niet tot de onderzoeksvragen behoorde en het beantwoorden van die vraag niet tot datgene behoort wat in eerste instantie van belang wordt geacht voor effectonderzoek van alternatieve behandelmethoden,<sup>6</sup> is het toch interessant om na te gaan in hoeverre de gevonden resultaten aansluiten bij het veronderstelde "verslakkingsmodel". Dit model werd in hoofdstuk I uiteengezet. In deze paragraaf wordt dit model kort samengevat, waarna wordt nagegaan in hoeverre het verslakkingsmodel past bij de gevonden onderzoeksresultaten.

#### *Samenvatting van het theoretische model*

Het natuurgeneeskundige verslakkingsmodel veronderstelt dat de aanwezigheid van stofwisselingsresten in het lichaam de oorzaak kunnen zijn van verschillende ziekten. Deze stofwisselingsresten kunnen onder meer afkomstig zijn uit de voeding. Zo zouden ook spanningshoofdpijn en migraine met dit model verklaard kunnen worden.

Wanneer regelmatig voedsel wordt gebruikt waaruit in het lichaam stofwisselingsresten ontstaan die in onvoldoende mate kunnen worden uitgescheiden (slakken), neemt de concentratie van deze stoffen in het bloed toe. Verondersteld wordt dat, indien het gehalte van deze stofwisselingsresten de opnamecapaciteit van het bloed te boven gaat, deze stoffen in de weefsels worden neergeslagen. Dit zou plaats vinden in de extracellulaire matrix. Via prikkeling van de nociceptieve zenuwvezels rond de cerebrale vaten kunnen deze stofwisselingsresten mogelijkwijs leiden tot spanningshoofdpijn en / of migraine.

Na de eliminatie uit de dagelijkse voeding van voedingsmiddelen die leiden tot veel stofwisselingsresten, daalt de toevoer, en daarmee de concentratie van deze stoffen in het bloed. Als gevolg daarvan komen de opgeslagen restproducten uit de extracellulaire matrix vrij in de bloedbaan. Daardoor treedt er een tijdelijke verhoging op van deze restproducten in het bloed. Er wordt wel beweerd dat deze "reinigingsreactie" de oorzaak kan zijn van de toename van spanningshoofdpijn en migraine gedurende de eerste week van het interventiedieet.

#### *Onderzoeksresultaten betreffende het effect van het interventiedieet na acht weken*

Van een aantal onderzoeksresultaten kan gesteld worden dat zij dit model al dan niet ondersteunen. Deze gegevens worden in tabel 16 samengevat. De onderzoeksresultaten worden daarbij gekoppeld aan het, met steekwoorden vermelde, theoretische model. In deze tabel zijn alleen de onderzoeksresultaten opgenomen welke zijn verkregen na vergelijking van de interventiegroep met de controlegroep. De overige onderzoeksresultaten worden, gezien het ontbreken van een controlegroep, buiten beschouwing gelaten. De onderzoeksresultaten die het theoretische model niet ondersteunen zijn cursief gedrukt, evenals de onderdelen van het theoretische model die hiermee in verband staan. Indien van een onderzoeksresultaat geen relatie tot het theoretische model werd verondersteld, wordt dit aangegeven met een "-".

Tabel 16. De onderzoeksresultaten en het theoretische model betreffende het effect van het interventiedieet.

Onderzoeksvraag nr. Betreffende	Onderzoeksresultaten	Theoretische model
onderzoeksvraag 1 t/m 3 duur hoofdpijn na 8 weken interventiedieet	spanningshoofdpijn neemt af <i>migraine neemt niet af</i>	interventie vermindert het gehalte aan spanningshoofdpijn-veroorzakende stofwisselingsresten <i>interventie vermindert het gehalte aan migraine veroorzakende stofwisselingsresten</i>
onderzoeksvraag 4 medicijngebruik na 8 weken interventiedieet	minder analgeticagebruik  <i>niet minder migraine-aanvalcouperende med.</i>	interventie vermindert het gehalte aan spanningshoofdpijn-veroorzakende stofwisselingsresten <i>interventie vermindert het gehalte aan migraine veroorzakende stofwisselingsresten</i>
onderzoeksvraag 5 misselijkheid en braken na 8 weken interventie	<i>nemen niet af</i>	** <i>interventiedieet vermindert het gehalte aan migraine veroorzakende stofwisselingsresten</i>
onderzoeksvraag 6 verband effect- variabelen interventiegroep	meer baat: < 10 jr hoofdpijn > 50 % vd dagen hoofdpijn  geen verwachting tav effect	- meer stofwisselingsresten aanwezig: meer baat na eliminatie -

De verbetering van spanningshoofdpijn na acht weken interventiedieet ondersteunt de veronderstelling dat de geëlimineerde voedingsmiddelen of hun stofwisselingsresten bij daartoe gevoelige patiënten spanningshoofdpijn uitlokten. Of de spanningshoofdpijn werd uitgelokt door een directe invloed van de aanwezigheid van de geëlimineerde voedingsmiddelen of hun stofwisselingsresten in het bloed, of indirect door de stapeling van de stofwisselingsresten in de extracellulaire matrix, valt op grond van deze waarnemingen niet te zeggen. De waarneming dat na de eerste vier weken interventiedieet de afname van de spanningshoofdpijn doorgaat, ondersteunt de veronderstelling dat het niet alleen gaat om de directe inwerking van de voedingsmiddelen. De waarneming dat na twintig weken interventiedieet het gemiddelde aantal uren spanningshoofdpijn dat overbleef toch nog gemiddeld 102 uren per vier weken was, kan betekenen dat bij spanningshoofdpijn ook andere factoren dan deze voedingsmiddelen een rol spelen. Aangezien het onderzoek na 24 weken eindigde, is niet duidelijk of de afname van spanningshoofdpijn na 24 weken voortging. De waarneming dat het interventiedieet geen duidelijk effect leek te hebben op het beloop van migraine doet vermoeden dat hierbij andere mechanismen een rol spelen.

#### Onderzoeksresultaten betreffende de beginverergering

De beginverergering zoals die in de eerste week werd waargenomen, ondersteunt de veronderstelling dat het interventiedieet aanvankelijk een toename van hoofdpijn-veroorzakende stoffen in het bloed tot gevolg heeft (tabel 17). Er zijn echter ook andere verklaringen denkbaar. De geëlimineerde voedingsmiddelen zouden een analgetische en / of vasoconstrictieve werking kunnen uitoefenen. Via een rebound-mechanisme zou het elimineren van deze stoffen hoofdpijn kunnen veroorzaken. Van cafeïne is bijvoorbeeld bekend dat het op de cerebrale vaten een vasoconstrictief effect heeft.<sup>168</sup> Het staken van cafeïne zou, door een rebound-effect, kunnen leiden tot vasodilatatie en hoofdpijn.

Het is voorstelbaar dat de verergering van de klachten zoals die optrad gedurende de eerste week berust op onthoudingsverschijnselen, waarvan vooralsnog cafeïne de meest voor de hand liggende oorzaak is. De vervolgens optredende afname van spanningshoofdpijn zou kunnen berusten op een geleidelijke uitscheiding van opgeslagen stofwisselingsrestproducten.

Tabel 17. De onderzoeksresultaten en het theoretische model betreffende de beginverergering.

Onderzoeksvraag nr. Betreffende	Onderzoeksresultaten	Theoretische model
onderzoeksvraag 9 de beginverergering	eerste week interventiedieet toename uren spanningshoofdpijn toename uren migraine toename medicijngebruik	reinigingsreactie door eliminatie van stofwisselingsresten

### Conclusie

Het verslakkingsmodel is een in de natuurgeneeskunde veelvuldig gebruikt model om een aantal ziekten mee te benaderen. Het biedt een mogelijkheid om in eenvoudige termen weer te geven wat er hypothetisch in het menselijk lichaam gebeurt. Ook biedt het de mogelijkheid het natuurgeneeskundige basisprincipe van de "ontslakking" en de diëtair maatregelen die daarvoor nodig zijn, uit te leggen aan de patiënten. Het kan helpen om de patiënt te motiveren de dieetmaatregelen uit te voeren. Het feit dat de beginverergering na een voedingscorrectie of aan het begin van een vastenkuur vaak optreedt, kan met dit model aannemelijk gemaakt worden.

Alvorens aan dit onderzoek te beginnen leek het verslakkingsmodel een reële weergave te zijn van wat zich in het menselijk lichaam afspeelt. Het leek een belangrijke theorie om het ontstaan van een aantal ziekten en het "waarom" van een aantal natuurgeneeskundige behandelwijzen mee te begrijpen. De gedachtenvorming rond dit onderzoek hebben echter tot de volgende conclusies geleid:

1. het verslakkingsmodel is een veronderstelling die verre van aangetoond is, en het aantonen ervan is op basis van empirische gegevens zoals in dit onderzoek, niet mogelijk. De onderzoeksresultaten ontkrachten het model echter niet. De stap van empirische gegevens, zoals deze bijvoorbeeld uit dit onderzoek naar voren komen, naar een theoretisch model als het verslakkingsmodel, kan alleen genomen worden als deze wordt uitgewerkt in kleinere stappen. Hiertoe wordt een voorstel gedaan in § 4.4.2.2.
2. Het is opvallend dat het voedingsadvies een duidelijk, significant effect had bij spanningshoofdpijn en geen significant effect bij migraine. Tevens valt op dat gedurende de eerste week niet alleen het aantal uren spanningshoofdpijn, maar ook het aantal uren migraine significant toenam. Blijkbaar heeft het interventiedieet veranderingen in het lichaam tot gevolg die, gedurende de eerste week, leiden tot een toename van tevens migraine. Dit doet vermoeden dat er toch enige invloed is van de voeding op het pathofysiologische proces dat leidt tot migraine.
3. De feitelijke waarneming is heel concreet, en toepasbaar, terwijl het theoretische "verslakkingsmodel" omvangrijk, nogal vaag, en als zodanig niet te onderbouwen is. Gezien de gevonden relatie tussen de eliminatie van genoemde voedingsmiddelen en de afname van spanningshoofdpijn kan verondersteld worden dat de geëlimineerde voedingsmiddelen en / of hun metabolieten bij daartoe gevoelige patiënten, spanningshoofdpijn kunnen veroorzaken. Als het "verslakkingsmodel" inderdaad weergeeft wat er in werkelijkheid gebeurt, heeft het betrekking op hele "gewone" stoffen en / of stofwisselingsresten, die te onderzoeken zijn. Dit natuurgeneeskundige theoretische model behoort dan biochemisch verklaard te kunnen worden.

4. De kloof tussen "alternatieve" en "reguliere" geneeskunde lijkt vaak onoverbrugbaar diep. Beide zijden van deze kloof hebben elkaar echter waardevol materiaal te bieden, waarmee wellicht een brug kan worden geslagen. Van de zijde van de reguliere geneeskunde bestaat dit onder meer uit kennis omtrent valide toetsingsmethoden en diverse gevalideerde en betrouwbare diagnostische testmethoden, waarin de alternatieve behandelmethoden nogal eens tekort schieten. De natuurgeneeskunde, als alternatieve behandelmethod, biedt daarentegen onder meer eeuwenoude ervaringskennis, waarbij met doorgaans eenvoudige middelen het welzijn van de patiënt positief beïnvloed lijkt te worden. Als voorbeeld kan dienen het geven van een voedingsadvies bij spanningshoofdpijn. Het overbruggen van de kloof tussen deze twee werelden is een heel werk. Zo werd het bij dit onderzoek als moeizaam ervaren het hypothetische "verslakkings-model" op heldere wijze te verwoorden. Ook het verdiepen in bestaande, waaronder reguliere, kennis was een tijdrovende bezigheid. De winst van deze studie is, naast de baat die het de patiënten met spanningshoofdpijn opleverde, het waarden van de sterke kanten van zowel de reguliere als de alternatieve denk- en werkwereid.
5. Het is de vraag of het theoretisch onderbouwen van een empirisch gegeven, zoals de gevonden relatie tussen bepaalde voedingsmiddelen en spanningshoofdpijn, noodzakelijk is. Oftewel: hebben artsen een verklaring nodig voor de gevonden waarneming alvorens het voedingsadvies in de praktijk toe te gaan passen? En: hebben artsen het verslakkingsmodel nodig om het voedingsadvies in de praktijk toe te gaan passen? Deze vraag zou ontkennend kunnen worden beantwoord. Tegen de patiënt kan gezegd worden dat uit ervaring en uit onderzoek is gebleken dat het voedingsadvies een duidelijke afname van spanningshoofdpijn tot gevolg kan hebben. Toegevoegd kan worden dat we weliswaar niet weten hoe dit effect tot stand komt, maar dat dit te maken heeft met stoffen in de genoemde voedingsmiddelen of hun afbraakproducten. Toch vraagt een empirische bevinding om een theoretische onderbouwing. Enerzijds door nieuwsgierigheid naar het waarom van een bevinding, anderzijds kan het vinden van het waarom van een waarneming leiden tot een gerichtere aanpak van het probleem.



#### 4.4. AANBEVELINGEN

##### 4.4.1. AANBEVELINGEN VOOR DE INDIVIDUELE PATIËNTENZORG

De huisarts in Nederland ziet op zijn spreekuur gemiddeld van de 50 patiënten één patiënt met hoofdpijnklachten. Gezien de hier beschreven onderzoeksresultaten verdient het aanbeveling bij patiënten met spanningshoofdpijn het voorstel te doen om via een eliminatiedieet na te gaan in hoeverre dit veroorzaakt wordt door de voeding.

Om duidelijk zicht te krijgen op het effect van het interventiedieet, met name om waarnemingsfouten te vermijden, is het raadzaam de behandeling systematisch aan te pakken.

##### 4.4.1.1 PRAKTISCHE AANWIJZINGEN

Om het effect van het interventiedieet te objectiveren is het aan te bevelen dat de patiënt zowel vier weken voor als tijdens het voedingsadvies de hoofdpijn registreert. Dit heeft het voordeel dat het effect van de voedingsverandering op de spanningshoofdpijn voor zowel de patiënt als de behandelend arts duidelijk te zien is. Het hoofdpijnregistratieformulier zoals in dit onderzoek werd gehanteerd, is een eenvoudige, concrete wijze van registratie (bijlage 1.6). Na deze registratieperiode kan begonnen worden met het elimineren van de tien genoemde voedingsmiddelen (§ 2.4). De patiënt dient hierbij gewaarschuwd te worden voor een mogelijke beginverergering. Mogelijkerwijs kan veel drinken (minimaal twee liter per dag) de heftigheid van de beginverergering verminderen, dit werd echter niet onderzocht. Het effect van het voedingsadvies kan merkbaar zijn vanaf de tweede week. Het voedingsadvies kan tot aan de twintigste week een afname van spanningshoofdpijn tot gevolg hebben. Of de spanningshoofdpijn na vierentwintig weken verder afneemt, werd niet onderzocht. Als blijkt dat het aantal uren spanningshoofdpijn inderdaad beduidend vermindert, kan, indien de patiënt dit wenst, per voedingsmiddel geëxperimenteerd worden of dit tot toename van de hoofdpijn leidt. Om vroegtijdige (onjuiste) conclusies te vermijden verdient het de voorkeur steeds gedurende een periode vier weken één voedingsmiddel toe te voegen aan het dieet. Doorlopende registratie van de hoofdpijn zal laten zien welke voedingsmiddelen de meeste klachten veroorzaken.

De invloed van het voedingsadvies bij migraine bleek in dit onderzoek, bij dit aantal patiënten, niet aantoonbaar.

In dit onderzoek werd aan iedere patiënt dezelfde behandeling gegeven. Deze bestond alleen uit een voedingsverandering. Iedere andere interventie tegelijkertijd werd vermeden om beïnvloeding van de onderzoeksresultaten te voorkomen. In een "gewone" behandeling waarin niet de evaluatie van één interventie wordt beoogd, maar louter de verbetering van de klacht(en) bij één patiënt, zal de behandeling worden afgestemd op de situatie van die patiënt. Zo zullen andere klachten in de behandeling kunnen worden betrokken, en kan er worden ingegaan op de betekenis en de gevolgen van de klacht in het leven van de patiënt. In dit onderzoek werd bijvoorbeeld niet ingegaan op andere factoren waarvan een invloed op spanningshoofdpijn verondersteld wordt, zoals spijsvertering, lichaamsbeweging, spanningen en ontspanning. Zo is uit verschillende onderzoeken gebleken dat ontspanningsoefeningen en biofeedback eveneens een positieve invloed kunnen hebben op spanningshoofdpijn.<sup>14,23,54</sup>

##### 4.4.1.2 VOOR- EN NADELEN VAN HET VOEDINGSADVIES

Het interventiedieet heeft een aantal voor- en nadelen.

De nadelen zijn: het dieet op zich, de beginverergering en (bij één patiënte) gewichtsverlies. Tot de voordelen kan eveneens gewichtsverlies genoemd worden, alsmede dat een aantal patiënten de indruk kreeg meer energie te hebben en beter te slapen.

Het dieet op zich was voor verreweg de meeste patiënten goed vol te houden. Twee patiënten (3.5 %)

trokken zich terug tijdens het interventiedieet, omdat dit als te belastend werd ervaren. Tijdens het controle-dieet trok niemand zich om die reden terug. Bij het geven van het voedingsadvies meenden veel patiënten dat het vermijden van koffie en thee lastig zou zijn. Tijdens het uitvoeren van het voedingsadvies bleek dit doorgaans mee te vallen. In de loop van de dieetperioden werd vooral het gemis van kaas en zoetigheid genoemd. Bij een volgend onderzoek zou het aan te bevelen zijn in de evaluatie te betrekken hoe belastend het voedingsadvies wordt ervaren, in relatie tot de mate van baat die de patiënt van het dieet heeft, bij wijze van "kosten-batenverhouding". Helaas werd hierin bij aanvang van dit onderzoek niet voorzien.

De beginverergering trad bij 42 van de 58 patiënten op. Bij deze groep nam de hoofdpijn toe van gemiddeld 46 uur per week in de voorregistratie tot 75 uur tijdens de eerste week van het voedingsadvies. Het gebruik van analgetica steeg daarbij van gemiddeld 3.5 naar 6.6 per week. Het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen steeg van gemiddeld 0.5 naar 0.8. Zoals de resultaten laten zien, duurt deze verergering niet langer dan één week. De kans op een beginverergering, en / of de mate van de beginverergering is wellicht te verkleinen door de te elimineren voedingsmiddelen in de loop van een aantal dagen af te bouwen. Hiernaar werd geen onderzoek gedaan.

Bij een aantal patiënten trad gedurende het interventiedieet gewichtsvermindering op. Hiervan werd helaas geen registratie bijgehouden. Het gewichtsverlies werd vermoedelijk veroorzaakt door de eliminatie van suiker, zoetigheid en chocolade. Voor de meesten was dit een prettige bijkomstigheid, voor één patiënte (1.7 %) was dit de reden om deelname te beëindigen.

Een opvallend verschijnsel tijdens het onderzoek was dat veel patiënten in de loop van het interventiedieet spontaan zeiden zich beter te voelen dan voor het dieet. Deze subjectieve verbetering werd helaas niet systematisch geregistreerd. Met name een toename van de energie en beter slapen werden vaak genoemd. De verbeterde slaap is vermoedelijk voornamelijk een gevolg van het feit dat geen cafeïne meer werd gebruikt in de vorm van koffie en thee. Ook is het mogelijk dat de verbeterde slaap een gevolg was van de afname van hoofdpijn.

#### 4.4.2. AANBEVELINGEN VOOR VERDER ONDERZOEK

Uit de onderzoeksresultaten blijkt dat het voedingsadvies bij de onderzochte groep patiënten met spanningshoofdpijn een duidelijke vermindering van de hoofdpijnklachten en een vermindering van het gebruik van analgetica teweegbracht. Verder onderzoek is nodig om de gevonden werkzaamheid te bevestigen en om zicht te krijgen op het werkingsmechanisme waardoor het effect tot stand kwam. Betreffende beide worden hierna volgend aanbevelingen gedaan.

##### 4.4.2.1 CONFIRMATIE VAN DE GEVONDEN WERKZAAMHEID

In het algemeen dient een nieuwe bevinding onderworpen te worden aan vervolgonderzoek om te toetsen of de gevonden waarnemingen extern valide zijn. Zo vragen ook de gevonden waarnemingen van dit onderzoek om vervolgonderzoek.

Bij het uitvoeren van het onderzoeksprotocol is een aantal tekortkomingen opgetreden, welke in de loop van het onderzoek duidelijk werden. Het is aan een volgende onderzoeker gegund dit te vermijden. Dat is de reden deze omissies hier nogmaals kort te vermelden.

Ten eerste, en wellicht overbodig, dient de randomisatie-procedure vrij te zijn van genoemde onnauwkeurigheden: de toewijzing dient pas bekend te worden gemaakt aan de onderzoeker als de patiënt definitief tot het onderzoek is toegelaten en definitief van een nummer is voorzien. Ten tweede dient de voorregistratie-periode niet te worden herhaald.

Ten derde kan gesteld worden dat het beter was geweest de definitie van migraine, zoals de IHS deze formuleerde, ook voor het hoofdpijnregistratieformulier te gebruiken. Het feit dat de registratie daardoor voor de patiënten iets gecompliceerder wordt, weegt op tegen het voordeel het effect op de migraine-aanvallen goed in

kaart te brengen, en duidelijk te onderscheiden van spanningshoofdpijn.

Ten vierde werd niet bijgehouden in hoeverre de patiënten vermoedden het interventie- of het controledieet te hebben. Beoordeling van de invloed hiervan was hierdoor niet mogelijk.

Ten vijfde werd niet aan de patiënten gevraagd hun mening te geven omtrent de mate waarin het voedingsadvies door hen als een belasting werd ervaren en in hoeverre dit opwoog tegen de baat ervan. Het zou informatief zijn in een vervolgonderzoek dit facet nader uit te werken. Hetzelfde geldt voor de, door veel patiënten aangegeven, verbetering van het algemeen welbevinden, het slapen en de gewichtsvermindering. Hiervan werd helaas geen registratie verricht.

#### 4.4.2.2 HET WERKINGSMECHANISME

Het verslakkingsmodel bestaat uit een aantal onderdelen. Elk facet leidt tot een vraagstelling voor nader onderzoek.

1. Om welke voedingsmiddelen gaat het? De vermindering van de spanningshoofdpijnklachten tijdens het interventiedieet lijken erop te wijzen dat in de geëlimineerde voedingsmiddelen stoffen aanwezig zijn die spanningshoofdpijn kunnen veroorzaken of waarvan de stofwisselingsresten spanningshoofdpijn kunnen veroorzaken. Onderzocht dient te worden welke van de geëlimineerde voedingsmiddelen hiervoor verantwoordelijk zijn. In de literatuur zijn een aantal onderzoeken te vinden naar de rol van biogene aminen bij migraine (zie hoofdstuk 1). Deze stoffen komen voor in chocolade, melkproducten, kaas, varkensvlees en rode wijn. Wellicht dat deze stoffen bij spanningshoofdpijn, in tegenstelling tot wat tot nu toe werd vermoed, een rol spelen. Ook is het mogelijk dat veel van de gevonden effecten te verklaren zijn door het gebruik en onthouden van cafeïne in koffie en thee. De effecten van het gebruik van suiker lijken niet zozeer veroorzaakt te worden door de suiker zelf, maar door een reactieve hypoglycaemie welke na het gebruik van suiker kan optreden. Eliminatie van minder voedingsmiddelen tegelijkertijd kan uitsluitel geven om welke stoffen het eigenlijk gaat.
2. Indien bekend is om welke voedingsmiddelen het gaat, dient onderzocht te worden welke stoffen ontstaan bij de metabolisatie van deze voedingsstoffen. Wellicht zijn het niet de stoffen zelf doch hun metabolieten, welke spanningshoofdpijn kunnen uitlokken. Dit zal kunnen blijken uit analyse van de spanningshoofdpijnveroorzakende stoffen.
3. Welke invloed hebben deze stoffen op het lichaam? Worden deze stoffen inderdaad "neergeslagen" in het lichaam? Onderzoek van onder andere de extracellulaire matrix, bijvoorbeeld door biopten van het onderhuidse bindweefsel voor en na de eliminatie van de betreffende stoffen, kan hierover wellicht uitsluitel geven.
4. Wat zijn de gevolgen van een eventuele neerslag van deze stoffen in het lichaam?
5. Wat gebeurt er met deze stoffen indien de voedingsmiddelen welke deze stoffen produceren, geëlimineerd worden? Treedt er inderdaad een toename op van deze stoffen in het bloed? Wanneer treedt deze eventuele toename op? Treedt er vervolgens een toename op van deze stoffen in de uitscheidingsproducten zoals bijvoorbeeld de urine en/of de faeces?

Zoals blijkt uit deze opsomming is het neerzetten van een hypothese veel eenvoudiger dan het onderzoeken of deze ook weergeeft wat er in werkelijkheid gebeurt. Wat dat betreft is het aan te bevelen vooral praktisch te blijven en ieder onderdeel van de hypothese kritisch te formuleren en te vertalen in één of meerdere onderzoeksvragen.

#### 4.5. TOT SLOT

De resultaten van het beschreven onderzoek wijzen op een relatie tussen het optreden van spanningshoofdpijn en voeding. Alhoewel het onderzoeksprotocol een aantal beperkingen had, is het onwaarschijnlijk dat deze beperkingen verantwoordelijk zijn voor het gevonden effect. Ten aanzien van migraine had de voedingsverandering geen duidelijk effect.

De bevinding dat het interventiedieet bij patiënten met spanningshoofdpijn na twintig weken leidde tot een gemiddelde halvering van zowel het aantal uren spanningshoofdpijn als het analgeticagebruik, biedt een hoopvol perspectief voor diegenen die onder spanningshoofdpijn gebukt gaan.

## SAMENVATTING

Spanningshoofdpijn en migraine zijn veel voorkomende ziektebeelden: ongeveer dertig procent van de bevolking heeft tussen één en vijftien hoofdpijndagen per maand en ongeveer drie procent maakt eens per maand een migraine-aanval door.

Hoewel in de vakliteratuur geen doorslaggevende bewijzen zijn te vinden dat deze ziektebeelden in relatie staan tot de dagelijkse voeding wordt dit, met name van migraine, wel verondersteld.

Onderzoekster deed gedurende een aantal jaren positieve ervaringen op met het voedingsadvies tegen migraine van Bircher-Benner.<sup>1</sup> Veel patiënten met migraine hebben tevens last van spanningshoofdpijn. Het bleek dat het gebruikte voedingsadvies niet alleen het optreden van migraine leek te verminderen, maar dat het voorkomen van spanningshoofdpijn eveneens leek af te nemen. Tevens bleek dat veel patiënten gedurende de eerste week van de voedingsverandering een verergering van spanningshoofdpijn en migraine ondervonden. In de natuurgeneeskunde is deze zogenaamde "beginverergering" een vaak gezien verschijnsel. Het wordt verondersteld te maken te hebben met een "reiniging van afvalstoffen" of te wel "ontslakking".

Omdat er meer nodig is dan enkele retrospectieve empirische bevindingen om de effecten van een medische interventie juist in te schatten, werd besloten deze bevindingen aan een onderzoek te onderwerpen. Dit proefschrift doet verslag van de opzet en de resultaten van dit onderzoek.

De vraagstelling van het onderzoek luidde: (1) indien patiënten met spanningshoofdpijn en / of migraine bepaalde onderdelen uit de voeding elimineren, treedt er dan een vermindering op van spanningshoofdpijn en / of migraine en (2) heeft de eliminatie van bepaalde onderdelen uit de voeding bij patiënten met spanningshoofdpijn en / of migraine gedurende de eerste week een verergering van de klachten, de zogenaamde "beginverergering", tot gevolg?

## EERSTE HOOFDSTUK

In het eerste hoofdstuk wordt ingegaan op enkele theoretische overwegingen ten aanzien van effectonderzoek in de geneeskunde. Daartoe worden in de eerste plaats de factoren belicht die de resultaten van effectonderzoek in de geneeskunde kunnen beïnvloeden en die als zodanig een juiste inschatting van de werkzaamheid van de te onderzoeken interventie in de weg kunnen staan. Deze uiteenzetting dient ter motivatie van de gekozen opzet van het onderzoek naar het effect van de voedingsverandering op spanningshoofdpijn en migraine. Om zo veel mogelijk factoren te elimineren die, naast de feitelijke interventie, het behandel-effect kunnen beïnvloeden werd gekozen voor een gecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeksopzet. In de tweede plaats werd overwogen in hoeverre de resultaten van effectonderzoek kunnen bijdragen tot de vorming en bewijsvoering van een verondersteld werkingsmechanisme. Zo werd bij aanvang van dit onderzoek verondersteld dat het natuurgeneeskundige "verslakkingsmodel" als theoretisch concept aan het behandel-effect ten grondslag ligt. Empirisch onderzoek kan daarvan echter nooit het bewijs leveren. Alleen al gezien het feit dat de hypothese van het verslakkingsmodel niet weerlegbaar is, kan nooit bewezen worden dat het model weergeeft wat er in werkelijkheid gebeurt. Daarnaast zijn er meerdere waarnemingsuitspraken nodig om een theoretisch model aan te kunnen nemen. Ook het feit dat vele factoren invloed kunnen uitoefenen op lichamelijke klachten, waaronder de rol van de arts en de behandel-situatie,<sup>6</sup> maakt het trekken van theoretische conclusies uit empirische waarnemingen tot een hachelijke onderneming.

Vervolgens wordt ingegaan op de onderzochte ziektebeelden. De definities van spanningshoofdpijn en migraine, zoals die door de International Headache Society zijn geformuleerd, worden genoemd. Aansluitend worden de huidige opvattingen aangaande de pathogenese beschreven. Uit deze beschrijving blijkt dat wat betreft spanningshoofdpijn geen sluitende verklaring voor het onderliggende werkingsmechanisme voorhanden is. Wel is duidelijk dat de term "spannings"-hoofdpijn geen correcte aanduiding is voor dit ziektebeeld: patiënten met spanningshoofdpijn blijken niet meer spiercontracties en ook niet meer psychische spanningen te hebben dan controlepersonen. Desondanks blijken ontspanningstherapie en biofeedback spanningshoofdpijnklachten gemiddeld voor meer dan vijftig procent te kunnen verminderen. Daar dient bij opgemerkt te worden dat de verrichte onderzoeken zonder controlegroep zijn uitgevoerd, zodat niet duidelijk is hoe groot het feitelijke therapiegebonden effect is. Geen enkele therapie blijkt spanningshoofdpijn volledig te kunnen genezen. Wat

betreft migraine is het pathogenetische mechanisme evenmin geheel duidelijk. Wel zijn er duidelijke aanwijzingen dat biogene aminen, neurotransmitters en vaatveranderingen, in de zin van een lokale steriele ontsteking, een rol spelen. Ook voor migraine geldt dat er geen therapie is die volledige genezing bewerkstelligt. Het hoofdstuk wordt afgesloten met een uiteenzetting over het natuurgeneeskundige verslakkingsmodel. Vanuit de natuurgeneeskunde worden ziekten wel gezien als een ophoping van afvalstoffen in het lichaam, ook wel "slakken" genoemd.<sup>138</sup> De natuurgeneeskundige behandeling heeft onder meer tot doel de opgehoopte slakken uit het lichaam te verwijderen. Onderzoekster stelt voor de term "slakken" te vervangen door "stofwisselingsresten". De stapeling van deze stofwisselingsresten zou onder meer veroorzaakt worden door het gebruik van bepaalde voedingsmiddelen.<sup>1</sup> Migraine zou daarvan een gevolg kunnen zijn. In de natuurgeneeskundige praktijk wordt vaak gezien dat, na de eliminatie van een aantal voedingsmiddelen, een tijdelijke verergering van de klachten optreedt. Deze verergering kan bestaan uit het optreden van onder andere hoofdpijnklachten. Verondersteld wordt hierbij dat de voedingsverandering tot gevolg heeft dat bestaande stofwisselingsresten uit het lichaam worden verwijderd. De klachten gedurende de eerste week van een natuurgeneeskundig dieet zou daarvan het gevolg kunnen zijn. Deze worden samengevat als de "beginverergering". Ook bij de behandeling van patiënten met spanningshoofdpijn en migraine werd deze beginverergering vaak gezien. Verondersteld wordt wel dat het "verslakkingsmodel" een verklaring kan bieden voor de verergering van spanningshoofdpijn en migraine gedurende de eerste week van de voedingsverandering en voor de verlichting van de klachten na enige weken voedingsverandering. De beschreven natuurgeneeskundige visie en de relatie tot hoofdpijn en migraine berust op veronderstellingen. Hoewel het beeld dat geschetst wordt door deze visie voorstelbaar is, blijkt de pathofysiologische onderbouwing schaars te zijn.

#### TWEDE HOOFDSTUK

In het tweede hoofdstuk wordt de opzet van het onderzoek beschreven. Patiënten met spanningshoofdpijn en migraine, die voldeden aan bepaalde criteria van in- en uitsluiting, werden door het toeval verdeeld in twee groepen: een interventie- en een controlegroep. De hoofdpijnklachten werden geregistreerd op een hoofdpijn-registratieformulier, waarop vier maal daags het aantal uren hoofdpijn alsmede de intensiteit van de hoofdpijn, het optreden van misselijkheid en braken en het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende middelen werden genoteerd. Na vier weken voorregistratie werden de voedingsadviezen gegeven. De interventiegroep werd geadviseerd de volgende voedingsmiddelen te vermijden: koffie, thee, suiker en zoetigheid, cacao, varkensvlees, zoete melkproducten, kaas, overmatig zout, rode wijn en pinda's. De controlegroep kreeg het advies de volgende voedingsmiddelen te vermijden: ananas, tomaat, wortelen, maïzena, beschuit, crackers, wit brood, peper en koolzuurhoudende limonades. De metingen van het verloop van spanningshoofdpijn en migraine vond steeds gedurende vier weken plaats. De eerste meting vond plaats gedurende de eerste vier weken (voor de mogelijke beginverergering) en de tweede na acht weken voedingsverandering (voor het effect van de voedingsverandering op de korte termijn). Vervolgens ging de interventiegroep door met het interventiedieet, de controlegroep kreeg vanaf de twaalfde week eveneens het interventiedieet. Wederom werd gemeten gedurende de eerste vier weken van de voedingsverandering en na acht weken voedingsverandering. Als effectmaat werden het aantal uren, het aantal dagdelen, en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren<sup>1</sup> spanningshoofdpijn en migraine, alsmede het aantal spanningshoofdpijn- en migrainevrije dagen gedurende vier weken gebruikt. Tevens werden het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen en het optreden van misselijkheid en braken als effectmaat gehanteerd. Voor de analyse van de resultaten werd, waar

<sup>1</sup> "Voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren" is de som van het aantal uren hoofdpijn van lichte intensiteit maal factor 1, het aantal uren hoofdpijn van matige intensiteit maal 2 en het aantal uren hoofdpijn van heftige intensiteit maal 3. Lichte hoofdpijn werd gedefinieerd als hoofdpijn waarbij alle dagelijkse activiteiten gecontinueerd konden worden. Bij matige hoofdpijn deed de patiënt, door de hoofdpijn, minder dan gewoonlijk, maar nog wel iets. Heftige hoofdpijn was gereserveerd voor hoofdpijn waarbij de patiënt niets meer kon doen en bij voorkeur in bed lag.

mogelijk, het verschil van het verloop in de interventiegroep vergeleken met dat van de controlegroep. De analyse werd uitgevoerd volgens het "intention to treat" principe: alle patiënten die de voorregistratie voltooiden werden meegenomen in de analyse, ook indien zij de deelname aan het onderzoek voortijdig staakten. In dat geval werd na de laatste volledige hoofdpijnregistratieperiode de toestand als onveranderd beschouwd, waarbij de laatste vier weken van het hoofdpijnregistratieformulier werden gebruikt voor alle ontbrekende registratieperioden. Deze procedure voorkomt dat het effect van de interventie overschat wordt door uitsluiting van de uitvallers.

Deelname tot onderzoek geschiedde na "informed consent" van de patiënt. Het onderzoek was goedgekeurd door de Ethische Commissie van het Medisch Spectrum Twente te Enschede.

#### DERDE HOOFDSTUK

Het derde hoofdstuk beschrijft de resultaten van het onderzoek. Van de 123 deelnemers werden er 58 gerandomiseerd in de interventiegroep en 65 in de controlegroep. Honderd patiënten doorliepen het onderzoekstraject volgens het protocol. Van diegenen die uitvielen waren dat er 21 tijdens het interventiedieet en 2 tijdens het controledieet.

Na acht weken bleek het interventiedieet in vergelijking met het controledieet geleid te hebben tot een significante afname van het aantal uren, het aantal dagdelen en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn. Het gebruik van analgetica nam eveneens significant af. Het optreden van migraine en het gebruik van migraine-aanvalcouperende medicijnen daalden wel, doch ten opzichte van de afname in de controlegroep was dit niet significant.

Wat betreft het verband tussen de patiëntkarakteristieken en het effect bleken patiënten met tien of minder jaren hoofdpijn meer baat van het voedingsadvies te hebben gehad dan patiënten die langer aan hoofdpijn leden.

Patiënten die geen effect van de voedingsverandering verwachtten hadden meer baat dan diegenen die wel effect verwachtten. Patiënten met meer dan vijftig procent van de tijd hoofdpijn hadden meer baat dan diegenen met minder vaak hoofdpijn. Overigens werd voor de analyse van het verband tussen de patiëntkarakteristieken en het effect het verschil tussen het effect in de controlegroep afgetrokken van het effect in de interventiegroep. Het effect van de voedingsverandering op spanningshoofdpijn en migraine werd niet beïnvloed door het feit of de patiënt al dan niet een migraine-aanval doormaakte tijdens de voorregistratie.

Gedurende de eerste week trad er in de interventiegroep, in vergelijking met de controlegroep, een significante toename op van het aantal uren spanningshoofdpijn en van het aantal uren migraine. Het gebruik van analgetica en van migraine-aanvalcouperende medicijnen nam eveneens significant toe.

De resultaten van de interventie na twintig weken zijn verkregen zonder de aanwezigheid van een parallelle controlegroep, zodat geen vergelijking mogelijk was. Hier werd binnen de groep getoetst. Het aantal uren spanningshoofdpijn, het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn alsmede het gebruik van analgetica bleken na nog eens twaalf weken interventiedieet wederom significant te zijn afgenomen. Na twintig weken interventiedieet waren het aantal uren en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn evenals het gebruik van analgetica met meer dan de helft afgenomen.

Nadat de controlegroep het interventiedieet kreeg, namen het aantal uren en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn evenals het gebruik van analgetica significant af. Op migraine en het gebruik van migraine-aanvalcouperende middelen had het interventiedieet ook in de controlegroep geen duidelijk effect.

Gedurende de eerste week van het interventiedieet trad in de controlegroep eveneens een toename op van de duur van spanningshoofdpijn en migraine alsmede van het gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen.

#### VIERDE HOOFDSTUK

In het vierde hoofdstuk worden de resultaten van commentaar voorzien. Achtereenvolgens worden enige kanttekeningen geplaatst bij de onderzoeksopzet en worden de beperkingen van het onderzoek beschreven. Hierbij wordt de vraag gesteld in hoeverre de onderzoeksopzet heeft geleid tot valide resultaten. De belangrijkste beperking van de opzet die aanleiding geeft om de validiteit van het onderzoek ter discussie te stellen, is het feit dat het een open vergelijkend onderzoek is, waardoor in het ongewisse blijft in hoeverre enthousiasme van

de niet geblindeerde onderzoekster de resultaten selectief heeft beïnvloed. Dit zogenaamde Pygmalion-effect was, gezien de aard van de interventie, niet geheel te vermijden. Een voedingsadvies kan niet "blind" gegeven worden. Alhoewel zorgvuldig gestreefd is naar gelijke benadering van de patiënten van de interventie- en de controlegroep, is nooit met zekerheid te stellen dat dit Pygmalion-effect niet heeft geïnterfereerd met de resultaten. Vervolgonderzoek zal dan ook de waarnemingen dienen te verifiëren.

Een bezwaar van het voedingsadvies is dat verschillende voedingsmiddelen tegelijkertijd werden geëlimineerd, waardoor vooralsnog niet duidelijk is of één, meerdere of alle voedingsmiddelen verantwoordelijk gesteld dienen te worden voor de verkregen resultaten, zowel wat betreft het uiteindelijke effect als wat betreft de beginverergering. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of het inderdaad noodzakelijk is alle genoemde voedingsmiddelen te elimineren, of dat een specifiek advies eveneens effectief is.

De opzet en uitvoering van het onderzoeksprotocol werden beoordeeld aan de hand van de criteria die Kleijnen e.a. hanteerden voor de beoordeling van homeopathische effectiviteitsstudies.<sup>166</sup> Ondanks de beperkingen kan aan dit onderzoek 60 van de maximale 100 punten worden toebedeeld. In de vergelijking die Kleijnen e.a. verrichten van 106 onderzoeken, zou dit onderzoek op de zestiende plaats komen.

Indien de resultaten worden beoordeeld met de criteria van de Commissie Criteria Geneesmiddelkeuze (1994) zou deze interventie, wegens de reductie van 30 - 65 % van de klachten, bestempeld worden als een matig sterk werkzame therapie bij spanningshoofdpijn.<sup>167</sup>

Tevens werden de resultaten vergeleken met andere interventies bij spanningshoofdpijn aan de hand van de meta-analyse van Bogaards & ter Kuile (1994).<sup>53</sup> Het gemiddelde percentage verbetering van interventies waarbij gebruik is gemaakt van een hoofdpijndagboek bleek 24 % van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren te bedragen. Biofeedback en ontspanningsoefeningen scoorde het hoogst met 59 % verbetering. Cognitieve therapie liet een verbetering zien van gemiddeld 53 %, terwijl electromyografische biofeedback gemiddeld 48 % verbetering gaf. De resultaten van de, in dit proefschrift beschreven, voedingsadviezen tonen een verbetering van 53 %. Het interventiedieet, zoals dat hier werd onderzocht, kan dus gerekend worden tot de meest effectieve behandelmethoden tegen spanningshoofdpijn.

Wat betreft migraine toonde de meta-analyse van Holroyd e.a. dat de gemiddelde verbetering van het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren van 53 onderzoeken betreffende het gebruik van propranolol ter preventie van migraine 55 % was.<sup>165</sup> Het gemiddelde effect ten opzichte van placebo was 35%. In het hier beschreven onderzoek was dat 61 resp. 22 %. Hoewel dit niet significant was bleek er wel een duidelijke trend te zijn dat het interventiedieet leidde tot een afname van migraine. Het is mogelijk dat het interventiedieet bij een grotere groep patiënten wel had geleid tot een significante verbetering. De waarneming dat er geen afname van migraine optrad nadat de patiënten van de controlegroep het interventiedieet hadden gekregen, maakt dit echter minder waarschijnlijk.

Op basis van dit empirische onderzoek kan niet geconcludeerd worden of het theoretische model van de verslacking een passende weergave is van wat er in het lichaam gebeurt. De resultaten geven echter geen aanleiding om dit model te verwerpen, zowel wat betreft het effect van de voedingsverandering op spanningshoofdpijn als wat betreft de duidelijke beginverergering.

## CONCLUSIE

Samengevat bleek het interventiedieet na acht weken gemiddeld tweeënvertig procent vermindering van het aantal uren spanningshoofdpijn tot gevolg te hebben, alsmede een halvering van het gebruik van analgetica. Hoewel er in de controlegroep ook een afname van het aantal uren spanningshoofdpijn optrad bleef het aantal gebruikte analgetica in die groep gelijk. Het verschil tussen het verloop in de interventiegroep en de controlegroep wat betreft het aantal uren, het aantal dagdelen en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn alsmede het gebruik van analgetica was significant. Op migraine blijkt het interventiedieet nauwelijks invloed te hebben.

Al met al zijn de resultaten voor patiënten met spanningshoofdpijn hoopgevend. Mede gezien het feit dat voor de behandeling van spanningshoofdpijn weinig effectuele interventies voorhanden zijn, kan deze interventie in de toekomst wellicht tot één van de methoden van eerste keus worden gerekend voor patiënten die gebukt gaan onder spanningshoofdpijn.



---

## SUMMARY

Tension headaches and migraines are common medical conditions; nearly thirty percent of the population suffers from between one and fifteen headaches per month and approximately three percent suffers from monthly migraine attacks. Despite the fact that in medical literature there is no evidence of a relationship between these conditions and daily nutrition, a connection, especially to migraines, is assumed.

The researcher had, for a number of years, positive experiences with the elimination diet for migraines of Bircher-Benner. Many migraine patients also suffer from tension headaches. Results showed that the implementation of the elimination diet lessened the occurrence not only of migraines, but also of tension headaches. It also appeared that many patients, during the first week of the dietary change, experienced a worsening of migraines and/or tension headaches. In natural medicine this is called the "initial aggravation", and is a common phenomenon. It is assumed that this results from a "washing out of toxins" from the system, or "deslagging".

In order to estimate the usefulness of medical intervention, stronger evidence than provided by retrospective empirical findings can give, is needed. Therefore this research project was developed.

The questions of the research project were the following: 1) will there be a decrease in the occurrence of migraines and tension headaches if patients with migraines and tensions headaches eliminate certain foods from their diets; and 2) does the elimination of certain foods from the diet create an aggravation of the symptoms within the first week, the so-called "initial aggravation".

## CHAPTER ONE

In the first chapter a number of theoretical considerations regarding the research of the effects of medical intervention will be discussed. Firstly, factors which can influence the results of intervention research in medicine will be discussed. These factors can interfere with the correct estimation of the efficacy of the medical intervention. This exposition serves to illustrate the motivation behind the trial design used in this research. In order to eliminate possible factors which, in addition to the factual intervention, could bias the treatment results, a controlled, randomized research design was chosen. Secondly to be considered, is the extent to which the results of the "intervention research" could contribute to the creation or the defense of a theoretical pathogenic mechanism. At the beginning of this research the researcher assumed that the "deslagging model", as a theoretical concept, provided the explanation of the effect of the treatment. Empirical research however, can never prove cause of effect. Taking into account that only the fact of the hypothesis of "deslagging model" is irrefutable, it is impossible to prove that the model can reproduce what happens in reality. Additionally, one needs more than one observation to assume a theoretical model. Also the fact that many factors influence physical complaints, including the role of the doctor and the treatment situation, makes drawing theoretic conclusions out of empirical observations a precarious business.

Next the investigated conditions are discussed. The definitions of tension headaches and migraines, as formulated by the International Headache Society, are given. This will be followed by an overview of contemporary opinions concerning the pathogenesis of migraine and tension headache. This overview illustrates that, with regard to tension headaches, no definitive explanation is available for the underlying mechanism. It is however clear that "tension" headache is not a correct description for this condition: patients with tension headaches demonstrate no more muscle contractions or psychological tensions than control subjects. However, relaxation therapy and biofeedback reduce tension headaches by, on the average, more than fifty percent. It deserves to be mentioned that those researches was done without control groups; therefore, the effect of the actual intervention remains unclear. No single therapy demonstrates a total cure or prevention of the occurrence of tension headache.

With regard to migraines, the pathogenic mechanisms are equally unclear. There are clear indications that important roles are played by vasoactive amines, neurotransmitters and vascular changes, in the sense of a local sterile infection. It can also be said for migraines, that there is no therapy which is sufficient to bring about total prevention. The chapter concludes with an explanation of the natural medicine "deslagging" model. Natural medicine treatment has, among others, the goal of ridding the body of accumulated toxins. The researcher

proposes to replace the word *slag* with the term "metabolic end-products". The accumulation of these "metabolic end-products" could, among other causes, be caused by the consumption of certain foods. Migraines could be a consequence of these toxins. In the practice of natural medicine it is often seen that, following the elimination of a number of foods, a temporary aggravation of the complaints occurs. This aggravation can manifest itself through, among others, headache complaints. It is assumed here that the intervention has this effect because the metabolic end-products are being eliminated from the body. The complaints during the first week of the elimination diet could be a consequence of this. This initial aggravation is commonly seen in the treatment of patients with tension headaches and migraines. It is assumed that the "deslagging" model can offer an explanation of this aggravation and also results in a decrease in complaints after a few weeks of dietary changes. The described "natural medicine" view and its relationship to tension headaches and migraines is based on assumptions. Despite the fact that the image, which is sketched through these assumptions, is imaginable, it seems that pathophysiological evidence is scarce.

#### CHAPTER TWO

In the second chapter the design of the research is described. Patients with tension headaches and migraines, who fulfilled certain criteria, were randomly divided into two groups; an intervention group and a control group. The patients in the intervention group were advised to eliminate from their diet the following foods: coffee, tea, sugar and sweets, cocoa, pork, sweet milk products, cheese, overly salted foods, red wine and peanuts. The control group received the advice to eliminate the following foods: pineapple, tomato, carrots, cornstarch, crackers, white bread, pepper and carbonated drinks.

The headache symptoms were entered in a headache diary. Entries were made four times a day and the number of hours of headache as well as the intensity of the headache, the occurrence of nausea, vomiting and the use of analgesics and migraine inhibitors medicines were noted. After four weeks of diary keeping the dietary advice was given.

The first measurement of the occurrence of headaches was during the first four weeks (for the possible initial aggravation), the second after eight weeks of dietary changes (for the short term effect of the dietary intervention). While the intervention group continued with the intervention diet, the control group received the intervention diet in the twelfth week. Likewise, measurements were taken during the first four weeks of dietary changes and after eight weeks of dietary changes. The measures of effect were the number of hours, the times of day and the intensity-weighted number of hours headache and migraine<sup>1</sup>. The number of days which were free of tension headache and migraine were also recorded. The use of analgesics and migraine inhibitors and the occurrence of nausea and vomiting were also used as measures of effect. When possible the difference in the occurrence of headaches in the intervention group was compared with that of the control group, and used for analysis of the results.

The analysis was carried out according to the "intention to treat" principle: all patients who completed the pre-registration were taken into the analysis, including those who prematurely discontinued. In that case, following the last full registration period the patient's status was considered unchanged. Accordingly, the last four weeks of the headache journal were used for all following blank registration periods. This procedure prevented overestimation of the effect of the intervention as a result of drop-outs. The patients participated in the research only after informed consent was given. The research was approved by the Ethical Commission of the Medisch Spectrum Twente in Enschede, The Netherlands.

#### CHAPTER THREE

In chapter three the results of the research are described. From the 123 participants there were 58 randomly assigned to the intervention group and 65 to the control group. One hundred patients completed the entire research project. Of those who dropped out, 21 were from the intervention group and 2 were from the

control group. After eight weeks it appeared that the intervention diet, in comparison with the control diet, did indeed lead to a significant decrease in the number of hours, the number of parts of the day and the number of intensity-weighted hours of tension headaches. The use of analgesics also decreased significantly. The occurrence of migraines and the use of migraine inhibitors also decreased, but considering the decline in the control group, this was not significant.

With regard to the relationship between the patient characteristics and the effect of treatment, the results showed that patients who had suffered from headaches for ten or fewer years, received more benefit from the dietary advice than those who suffered from headaches longer than ten years. Patients who did not expect any benefit from dietary advice actually benefited more than those who did expect benefit. Patients who suffered from headaches more than fifty percent of the time received more benefit than those who had headaches less often. It should be mentioned that, for the analysis of the relationship between the patient characteristics and the effect, the decrease in the control group was subtracted from the decrease in the intervention group. The effects of the dietary changes on tension headaches and migraines were not influenced by whether or not the patient suffered from a migraine attack during the pre-registration.

Concerning the initial aggravation during the first week there was in the intervention group, in comparison with the control group, a significant increase in the number of hours of tension headache and the number of hours migraine. The use of analgesics and migraine inhibitors also rose significantly.

The results from the intervention group after twenty weeks were acquired without the presence of a control group and therefore no comparison is possible. Within group analysis were performed. The number of hours of tension headache, the number of intensity-weighted hours of tension headache as well as the use of analgesics after twelve weeks of intervention diet, once again, significantly decreased. After twenty weeks of intervention diet the number of hours and the number of intensity-weighted hours of tension headache as well as the use of analgesics had decreased by more than fifty percent.

After the control group received the intervention diet the number of hours and the number of intensity-weighted hours of tension headaches decreased significantly, as did the use of analgesics. The intervention diet also had no clear effect on migraines or the use of migraine inhibitors in the control group. Also in the control group, during the first week of the intervention diet, there was an increase of tension headaches and migraines and the use of analgesics and migraine inhibitors.

#### CHAPTER FOUR

In the fourth chapter the results are discussed. A few comments about the research design are made and the limitations of the research are discussed. Questions regarding the validity of the research design are also addressed here. The most important limitation of the design, which could have influenced the validity of the research, was the fact that it was an open controlled trial, whereby it remains uncertain to what extent the enthusiasm of the researcher influenced the results. This so-called Pygmalion effect was not completely avoidable, considering the nature of the intervention. Dietary advice can not be "blindly" given. Although equal treatment of all patients of the intervention group and the control group is carefully striven for, it can not be said with certainty that the "Pygmalion effect" did not interfere with the results. Follow-up research is necessary to verify the results.

A drawback of a set of dietary guidelines is that different food products are eliminated at the same time. Therefore it is not clear if one or more of these food products was the agent responsible for the results, that is to say, the final result and the initial aggravation. Future research will need to demonstrate if it is indeed necessary to eliminate all of the named foods, or if limited advice is equally effective.

The design and execution of the trial protocol were evaluated according to the criteria which Kleijnen et al. created for the evaluation of trials concerning the efficacy of homeopathic interventions. Despite the limitations this research can be given a score of 60 out of the maximum 100 points. In the comparison with the 106 trials evaluated, this project would come in 16th place.<sup>166</sup> If the results were to be evaluated by the criteria of Commissie Criteria Geneesmiddelen (1994) this intervention, as a result of the decrease of 30-65%, would be labeled as having average strength as an effective therapy for tension headaches.<sup>167</sup> The results were also compared to other interventions for tension headaches according to meta-analysis of Bogaards & ter Kuile

(1994). The average improvement from interventions, with the use of a headache diary, amounted to 24% for the intensity-weighted number of hours. Biofeedback and relaxation exercises scored the highest with 59% improvement. Cognitive therapy lead to an average of 53% improvement, while electromyographic biofeedback resulted in an average improvement of 48%.<sup>53</sup> The results of the dietary advise described in this thesis showed a 53% improvement. The intervention diet, as here researched, can therefore be said to be one of the most effective treatments against tension headaches.

Regarding migraines, the meta-analysis of Holroyd et al. of 53 evaluated trials with regard to the use of propranolol in the prevention of migraines, showed an average improvement of 55% for the intensity-weighted number of hours.<sup>165</sup> The average effect with respect to placebo was 35%; in the current research that was 61% and 21% respectively. While this was not significant, there was a trend that the intervention diet lead to a decrease in migraine attacks. It is possible, that with larger groups, a significant improvement could have been seen. The observation that there was no decrease in migraine occurrence after the patients switched from the control diet to the intervention diet, makes this unlikely.

On the basis of this empirical research it can not be concluded whether or not the theoretical model of ""deslagging"" created a suitable explanation for physiological affects. However, the results give no motive to reject this model, that is to say concerning the effect of the dietary changes on tension headaches and regarding the obvious initial aggravation.

Briefly, it appears that the intervention diet, after eight weeks resulted in a 42% decrease in the number of hours of tension headache, as well as halving the use of analgesics. Although in the control group there was also a decrease in the number of hours of tension headache, the amount of analgesics remained the same. The difference between the decrease in the intervention group and the control group, with regard to the number of hours, number of parts of the day and the intensity-weighted number of hours of tension headache as well as the use of analgesics, was significant. The intervention diet demonstrated minimal influence on migraines. In summary, the results are inspiring for tension headache sufferers. Considering the fact that before this treatment few effective interventions for tension headaches were available, this intervention can perhaps become the method of choice for the patient bowed under by tension headaches.

## LITERATUUR

## Inleiding

1. Liechti-Brasch D v. Bircher-Benner Diätbücher: Handbüch Kopfschmerzen und Migräne. Bad Homburg v.d.H.: Bircher-Benner Verlag GmbH, 1986.

## Hoofdstuk I

2. Lubsen J, Lang R d. Klinisch geneesmiddelenonderzoek. Utrecht: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1987.
3. Bouter LM, Dongen MCJM v. Epidemiologisch onderzoek. Houten Zaventem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1991.
4. Ziekenfondsraad. Kosten-effectiviteits-analyse bestaande verstrekingen. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1993.
5. Koningsveld H. Het verschijnsel wetenschap. Meppel: Boom, 1987.
6. Gezondheidsraad: Commissie Alternatieve Behandelwijzen. Alternatieve behandelwijzen en wetenschappelijk onderzoek. Den Haag: Gezondheidsraad, 1993.
7. Evidence-based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992;268:2420-5.
8. Bouter LM. Meta-analyse. Amsterdam: Amsterdam University Press, 1994.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. First edition. Oslo: Norwegian University Press, 1988.
10. Ferrari MD, Kok JG. Migraine: diagnose, pathofysiologie en therapie. Ned Tijdschr Geneeskd 1987;131:315-20.
11. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population. A prevalence study. J Clin Epidemiol 1991;11:147-57.
12. Henry P, Michel Ph, Brochet B, Dartigues JF, Tison S, Salamon R, the GRIM. A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. Cephalalgia 1992;12:229-37.
13. Essink-Bot ML, Royen L v, Krabbe P, Bonsel GJ, Rutten FFH. The impact of migraine on health status. Headache 1995;35:200-6.
14. Cavallini A, Miele G, Bussone G, Rossi F, Nappi G. Headache and quality of life. Headache 1994;34:29-36.
15. Donker G, Hutten J, Bijl D, Flierman H, Velden J vd. Hoofdbrekens en kopzorgen. Ned inst voor de eerstelijnsgezondheidszorg. Utrecht: Nivel, 1992.
16. Bartelink MEL, Duijn NP van, Knuistingh Neven A, Ongering JEP, Oosterhuis WW, Post J. NHG-Standaard Migraine. In: GEHM Rutten, S Thomas (red.). NHG-Standaarden voor de huisarts. Utrecht: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1993;190-200.
17. Heine EJH, Gubbels JW. Het voorkomen van hoofdpijnklachten in de Nederlandse bevolking. Rapport Organisatie voor Research en Beleidsadviesing. Grave 1986.
18. Post D. De huisarts en zijn hoofdpijnpatiënten. Alphen aan de Rijn: Stafleu, 1980.
19. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache. Pain sensitive structures of the head and their significance in headache. Arch Surg 1940;41,813-56.
20. Olesen J. The pathophysiology of migraine. In: F Clifford Rose (ed.). Handbook of clinical neurology. Elsevier Science Publisher BV 1986;59-83.
21. Phillips C. Tension headache: theoretical problems. Behaviour Research and Therapy 1978;16:249-61.
22. Pikoff H. Is the muscular model of headache still viable? A review of conflicting data. Headache 1984;24:186-98.

23. Holroyd KA, Penzien DB. Psychosocial interventions in the management of recurrent headache disorders. Overview and effectiveness. *Behavioral Medicine* 1994;20:53-63.
24. Arena JG, Bruno GM, Hannah SL, Meador KJ. A comparison of frontal electromyographic biofeedback training, trapezius electromyographic biofeedback training, and progressive muscle relaxation therapy in the treatment of tension headache. *Headache* 1995;35:411-20.
25. Silberstein SD. Tension-Type Headaches. *Headache* 1994;34:1-26.
26. Zwart JA, Sand T. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: a blind study of tension-type headache, migraine, and cervicogenic headache. *Headache* 1995;35:338-44.
27. Olesen J. Clinical and pathophysiological observations in migraine and tension-type headache explained by integration of vascular, supraspinal and myofascial inputs. *Pain* 1991;46:125-32.
28. Balla J, Iansek R. Headaches arising from disorders of the cervical spine. In: Hopkins A. *Headache. Problems in diagnosis and management*. London: Saunders company, 1988.
29. Kidd RF, Nelson R. Musculoskeletal dysfunction of the neck in migraine and tension headache. *Headache* 1993;33:566-70.
30. Nagasawa A, Sakakibara T, Takahashi A. Roentgenographic findings of the cervical spine in tension-type headache. *Headache* 1993;33:90-6.
31. Meloche JP, Bergeron Y, Bellavance A, Morand M, Huot J, Belzile G. Painful intervertebral dysfunction: Robert Maigne's original contribution to headache of cervical origin. *Headache* 1993;33:328-34.
32. Castillo J, Martinez F, Leira M, Lema M, Noya M. Plasma monoamines in tension-type headache. *Headache* 1994;34:531-5.
33. Ferrari MD, Odink J, Bos KD, Malessy MJA, Bruyn GW. Neuro-excitatory plasma aminoacids are elevated in migraine. *Neurology* 1990;40:1582-6.
34. Wantke F, Götz M, Jarisch R. Histamine-free diet: Treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clinical and Experimental Allergy* 1993;23:982-5.
35. Henderson WR, Raskin NH. Hot-dog headache: individual susceptibility to nitrite. *The Lancet* 1972;1:162-3.
36. Dusseldorp M v, Katan MB. Effect of decaffeinated versus regular coffee on serum lipoproteins: a 12-week double-blind trial. *Am J of Epidemiol* 1990;132:33-40.
37. Burgin EC. *Koffie*. Salzburg: Sigloch Edition, 1980.
38. Couturier EGM. Wie uitgeslapen is, slaapt nooit meer uit; weekendhoofdpijn door te late en te geringe inname van cafeïne. *Ned Tijdschr v Geneesk* 1993;137:1953-5.
39. Fennely M, Galletly DC, Pardie GJ. Is caffeine withdrawal the mechanism of postoperative headache? *Anesthesia and Analgesia* 1991;72:449-53.
40. Hampl KF, Stotz G, Schneider MC. Postoperative transient hemihypaesthesia and severe headache associated with caffeine withdrawal (letter). *Anaesthesia* 1994;49:266-7.
41. Nikolajsen L, Larsen KM, Kierkegaard O. Effect of previous frequency of headache, duration of fasting and caffeineabstinence on perioperative headache. *British Journal of Anaesthesia* 1994;72:295-7.
42. Weber JG, Ereth MH, Danielson DR. Perioperative ingestion of caffeine and postoperative headache. *Mayo clinic proceedings* 1993;9:842-5.
43. Dusseldorp v M, Katan MB. Headache caused by caffeine withdrawal among moderate coffee drinkers switched from ordinary to decaffeinated coffee: a 12 week double blind trial. *BJM* 1990;300:1558-9.
44. Griffiths RR, Bigelow GE, Liebson IA. Human coffee drinking: reinforcing and physical dependence producing effects of caffeine. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1986;239:416-25.
45. Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths R. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *The New England Journal of Medicine* 1992;327:1109-14.
46. Edmeads J. Four steps in managing migraine. *Migraine* 1989;85:121-34.
47. Shirlow MJ, Mathers CD. A study of caffeine consumption and symptoms: indigestion, palpitations, tremor, headache and insomnia. *Int J Epidemiol* 1985;14:239-48.

48. Martin PR, Phil D, Theunissen C. The role of life events stress, coping and social support in chronic headaches. *Headache* 1993a;33:301-6.
49. Martin PR, Phil D, Soon K. The relationship between perceived stress, social support and chronic headaches. *Headache* 1993b;33:307-14.
50. Ficek SK, Wittrock DA. Subjective stress and coping in recurrent tension-type headache. *Headache* 1995;35:455-60.
51. Merikangas KR. Psychopathology and headache syndromes in the community. *Headache* 1994;34:17-22.
52. Kaiser RS, Primavera JP. Failure to mourn as a possible contributory factor to headache onset in adolescence. *Headache* 1992;32:69-72.
53. Bogaards MC, Kuile MM t. The treatment of recurrent tension headache: a meta analytic review. *Clin J Pain* 1994;10:174-90.
54. Kuile MM t, Spinhoven Ph, Linssen ACG, Houwelingen JC v. Cognitive coping and appraisal processes in the treatment of chronic headaches. *Pain* 1994;58:331-40.
55. Blau JN. *Migraine: Clinical, therapeutic, conceptual and research aspects*. London: Chapman and Hall, 1987.
56. Hopkins A. *Headache*. London: WW Saunders Company, 1988.
57. Lance JW. *Mechanism and management of headache*. Cambridge: University Press, 1993.
58. Iversen H, Nielsen Th, Olesen J, Tfelt-Hensen P. Arterial responses during migraine headache. *Lancet* 1990;837-9.
59. Jensen K. Extracranial blood flow, pain and tenderness in migraine. Clinical and experimental studies. *Acta Neurologica Scandinavica* 1993;88:supplement 147.
60. Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *The Lancet* 1991:13-7
61. Ferrari A, Melamed E, Gawel M. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325:316-21.
62. Lauritzen M, Olsen TS, Lassen NA, Paulson OB. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Annals of Neurology* 1983a;13:633-41.
63. Lauritzen M, Olsen TS, Lassen NA, Paulson OB. Regulation of regional cerebral blood flow during and between migraine attacks. *Annals of Neurology* 1983b;14:569-72.
64. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984;107:447-61.
65. Leao AAP. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:391-6.
66. Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-90.
67. Leao AAP, Morrison RS. Propagation of spreading cortical depression. *J Neurophysiol* 1945;9:33-45.
68. Leao AAP. Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1947;10:409-14.
69. Lauritzen M. Cortical spreading depression as a putative mechanism. *Trends Neurosci* 1987;10:8-13.
70. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994;117:199-210.
71. Saxena PR. Arteriovenous shunting and migraine. *Res Clin Studies in Headache* 1978;6:89-102.
72. Saxena PR. Arteriovenous anastomoses and veins in migraine research. In: JN Blau. *Migraine: Clinical, therapeutic, conceptual and research aspects*. London: Chapman and Hall, 1987.
73. Sandler M, Youdim MB, Hanington E. A phenylethylamine oxidising defect in migraine. *Nature* 1974;250:335-7.
74. Glover V, Peatfield R, Zammit-Pace RA, Littlewood J, Gawel M, Rose FC, Sandler M. Platelet monoamine oxidase activity and headache. *J Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1981;44:786-90.
75. Hanington E. The platelet and migraine. *Headache* 1986;26:411-5.
76. Hanington E. The platelet theory. In: JN Blau. *Migraine: Clinical, therapeutic, conceptual and research aspects*. London: Chapman and Hall 1987.

77. Hanington E. Migraine: the platelet hypothesis after 10 years. *Biomed and Pharmacother* 1989;43:719-26.
78. Ferrari MD. Biochemistry of migraine. *Path Biology* 1992;40:287-92.
79. Moskowitz A, Henrikson BH, Markowitz S, Saito K. Intra- and extracraniovascular nociceptive mechanisms and the pathogenesis of head pain. J Olesen, L Edvinsson (Eds.). *Basic Mechanisms of Headache*. Elsevier Science Publisher BV 1988;429-37.
80. Moskowitz MA, Buzzi MG. Neuroeffector functions of sensory fibres: implications for headache mechanisms and drug actions. *J Neurol* 1991;238:18-22.
81. Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews* 1993;5:159-77.
82. Ziekenfondsraad. *Farmaco-therapeutisch Kompas*. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1996.
83. Amery WK. Cerebral hypoxia and migraine. In: WK Amery, JM van Nueten, A Wauquier (eds). *The pharmacological basis of migraine therapy*. London: Pitman Publishing Ltd., 1984;118-33.
84. Amery WK. Brain hypoxia: the turning-point in the genesis of the migraine attack? *Cephalalgia* 1982;2:83-109.
85. Amery WK, Waelkens J, Caers I. Dopaminergic mechanisms in premonitory phenomena. In: WK Amery, A Wauquier (eds). *The Prelude to the Migraine Attack*. London: Bailliere Tindall, 1986;64-77.
86. Amery WK. The oxygen theory of migraine. In: JN Blau. *Migraine: Clinical, therapeutic, conceptual and research aspects*. London: Chapman and Hall, 1987.
87. Fozard JR. The pharmacological basis of migraine treatment. In: JN Blau. *Migraine: Clinical, therapeutic, conceptual and research aspects*. London: Chapman and Hall, 1987.
88. Blau JN, Diamond S. Dietary factors in migraine precipitation: The physicians' view. *Headache* 1984;24:184-7.
89. Peatfield RC. Relationships between food, wine and beer-precipitated migrainous headaches. *Headache* 1994;34:355-8.
90. Pini LA, Bigarelli M, Vitale G, Sternieri E. Headaches associated with chronic use of analgesics: a therapeutic approach. *Headache* 1996;36:433-9.
91. Mansfield LE, Vaughan TR, Waller SF, Haverly RW, Ting BS, Ting S. Food allergy and adult migraine: double-blind and mediator confirmation of an allergic etiology. *Ann Allergy* 1985;55:126-9.
92. Jewett DL, Phil D, Fein G, Greenberg MH. A double-blind study of symptom provocation to determine food sensitivity. *The New England Journal of Medicine* 1990;7:429-33.
93. Lord GDA, Duckworth JW, Charlesworth JA. Complement activations in migraine. *Lancet* 1977;781-2.
94. Lord GDA, Duckworth JW. Complement and immune complex studies in migraine. *Headache* 1978;18:255-60.
95. Monro J, Carini C, Brostoff J, Zilkha K. Food allergy in migraine. *The Lancet* 1980:1-4.
96. Monro J, Carini C, Brostoff J. Migraine is a food-allergic disease. *The Lancet* 1984;719-21.
97. Carini C, Brostoff J. Is food allergy a cause of migraine? *Pan Med*. 1982;24:165-6.
98. Martelletti P, Sutherland J, Anastasi E, Di Mario U, Giacobuzzo M. Evidence for an immune-mediated mechanism in food-induced migraine from a study on activated T-cells, IgG4 Subclass, anti-IgG antibodies and circulating immune complexes. *Headache* 1989;29:664-70.
99. Moore TL, Ryan RE Jr, Pohl DA, Roodman ST, Ryan RE Sr. Immunoglobulin, complement, and immune complex levels during a migraine attack. *Headache* 1980;20:9-12.
100. Merrett J, Peatfield RC, Rose FC, Merrett TG. Food related antibodies in headache patients. *Journal of Neurology* 1983;46:738-42.
101. Pradalier A, Weinman S, Launay JM, Baron JF, Dry J. Total IgE, specific IgE and prick-tests against foods in common migraine: a prospective study. *Cephalalgia* 1983;3:231-4.
102. Grant ECG. Food allergies and migraine. *The Lancet* 1979:966-9.
103. Hughes EC, Gott PS, Weinstein RC, Binggeli R. Migraine: a diagnostic test for etiology of food sensitivity by a nutritionally supported fast and confirmed by longterm report. *Annals of Allergy* 1985;55:28-32.
104. Unger AH, Unger L. Migraine is an allergic disease. *J Allergy* 1952;23:429-40.



105. Egger J, Carter CM, Wilson J, Turner MW. Is migraine food allergy? *The Lancet* 1983;865-9.
106. Heatley RV, Denburg JA, Bayer N, Bienenstock J. Increased plasma histamine levels in migraine patients. *Clinical Allergy* 1982;12:145-9.
107. Ferrari MD, Saxena PR. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. *Cephalgia* 1993;13:151-65.
108. Anthony M. The biochemistry of migraine. In: F Clifford Rose. *Handbook of Clinical Neurology* 1986;85-105.
109. Smith I, Kellow AH, Mullen PE, Hanington E. Dietary migraine and tyramine metabolism. *Nature* 1971;230:246-8.
110. Youdin MB, Carter SB, Hanington E, Wilkinson M, Sandler M. Conjugation defect in tyramine-sensitive migraine. *Nature* 1971;230:127-8.
111. Hanington E. Preliminary report on tyramine headache. *Br Med J* 1967;2:550-1.
112. Hanington E, Harper AM. The role of tyramine in the aetiology of migraine, and related studies on the cerebral and extracerebral circulations. *Headache* 1968;8:84-97.
113. Smith I, Kellow AH, Hanington E. A clinical and biochemical correlation between tyramine and migraine. *Headache* 1970;10:43-51.
114. Moffett A, Swash M, Scott DF. Effect of tyramine in migraine: a double-blind study. *J of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1972;35:496-9.
115. Ryan RE. A clinical study of tyramine as an etiological factor in migraine. *Headache* 1974;14:43-6.
116. Shaw SWJ, Johnson RH, Keogh HJ. Oral tyramine in dietary migraine sufferers. In: R Greene (ed). *Current concepts in migraine research*. New York: Raven Press, 1978;31-9.
117. Medina JL. The role of diet in migraine. *Headache* 1978;18:31-4.
118. Ziegler DK, Stewart R. Failure of tyramine to induce migraine. *Neurology* 1977;27:725-6.
119. Kohlenberg RJ. Tyramine sensitivity in dietary migraine: a critical review. *Headache* 1982;22:30-4.
120. Vaughan TR. The role of food in the pathogenesis of migraine headache. *Clinical Reviews in Allergy* 1994;12:167-80.
121. Chaytor JP, Crathorne B, Saxby MJ. The identification and significance of 2-phenylethylamine in foods. *J.Sci.Fd Agric* 1975;26:593-8.
122. Moffett AM, Swash M, Scott DF. Effect of chocolate in migraine: a double-blind study. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;34:445-8.
123. Glover V, Littlewood J, Sandler M, Peatfield R, Petty R, Clifford Rose F. Biochemical predisposition to dietary migraine: the role of phenolsulphotransferase. *Headache* 1983;23:53-8.
124. Gibb C, Glover V, Sandler M. In vitro inhibition of phenolsulphotransferase by food and drink constituents. *Biochemical Pharmacology* 1987;14:2325-30.
125. Littlewood JT, Glover V, Sandler M. Red wine contains a potent inhibitor of phenolsulphotransferase. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:275-8.
126. Littlewood JT, Glover V, Davies PTG, Gibb C, Sandler M, Clifford Rose F. Red wine as a cause of migraine. *The Lancet* 1988:558-9.
127. Salfeld SA, Wardley BL, Houlby WT, Turner ST, Spalton AP, Beckles-Wilson NR, Herber SM. Controlled study of exclusion of dietary vasoactive amines in migraine. *Arch Dis Child* 1987;62:458-60.
128. *Informatorium voor voeding en diëtiëk*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghem. 1986.
129. Dalessio DJ. Dietary migraine. *Am Fam Phys* 1972;6:60-5.
130. Dexter JD, Roberts J, Byer JA. The five hour glucose tolerance test and effect of low sucrose diet in migraine. *Headache* 1978;18:91-4.
131. Merskey H. Psychological factors in migraine. In: JN Blau. *Migraine: Clinical, therapeutic, conceptual and research aspects*. London: Chapman and Hall, 1987.
132. Lance JW. Current concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 1993;43:111-5.
133. Blau JN, Path FRC, MacGregor EA. Migraine and the Neck. *Headache* 1994;34:88-9.
134. Grazi L, Bussone G. Italian experience of electromyographic-biofeedback treatment of episodic common migraine: preliminary results. *Headache* 1993;33:439-42.

135. Sorbi MJ. Psychological intervention in migraine. Delft: Eburon, 1988.
136. Smith RS. The cytokine theory of headache. *Med Hypotheses* 1992;168-72.
137. Artsenvereniging tot Bevordering van de Natuurgeneeskunde. Statuten ABNG. Amersfoort, 1992.
138. Dijk P van. Geneeswijzen in Nederland. Deventer: Ankh-Hermes, 1993.
139. Commissie Alternatieve Geneeswijzen. Alternatieve Geneeswijzen in Nederland. Den Haag: Staatsuitgeverij, 1981.
140. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. De wet BIG. Rijswijk, 1995.
141. Nivel. Cijfers uit de registratie van huisartsen. Utrecht: Nivel, 1995.
142. Nivel. Cijfers over fysiotherapeuten in de eerste lijn 1993. Utrecht: Nivel, 1994.
143. Litre E. Oeuvres complètes d'Hippocrate. Amsterdam: A.M.Hakkert, 1962.
144. Brauchle A. Handbuch der Naturheilkunde. Leipzig: Philipp Reclam jun., 1933.
145. Honegger H. Die antidyskratische Behandlung als Basistherapie chronischer Krankheiten. Ulm: Haug Verlag, 1959.
146. Reckeweg HH. Homotoxicologie. Baden-Baden: Aurelia-Verlag, 1986.
147. Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1991.
148. Geerts G, Heestermans H. Van Dale. Grootwoordenboek der Nederlandse taal. Utrecht, Antwerpen: Van Dale Lexicografie, 1992.
149. Wijk R van. Het basis-bioregulatiesysteem. In: C Aakster, P van Dijk, R van Wijk. *Integrale geneeskunde*. Groningen: Wolters-Noordhoff, 1989.
150. Fawcett DW. A textbook of histology. New York: Chapman & Hall, 1994.
151. Pischinger A. Das System der Grundregulation. Heidelberg: Haug Verlag, 1983.
152. Pischinger A, bewerkt door Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1991.
153. Wijk R van. The basis regulatory system. In: GJ Lamoën. *Biologische information und regulation*. Heidelberg: Haug, 1993.
154. Wendt L. Die Eiweißspeicherkrankheiten. Heidelberg: Haug Verlag, 1984.
155. Krupp MA, Chatton MJ. Diagnose en therapie. Leiden: Kooyker, 1983.
156. Wijk R v, Wiegant FAC, Souren JEM. Electrodermaal en matrixonderzoek. Elburg: Stichting Alfred Vogel-prijs, 1990.
157. Wijk R v, Stiekema H, Wijk v-Visser MJW, Wiegant FAC. Elektrodermale eigenschappen tijdens een vastentherapie. *Ned Tijdschr Integr Geneesk*. 1991;8:358-65.

## Hoofdstuk 2

158. Bank J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache* 1994;34:476-8.
159. Bellavance AJ, Meloche JP. A comparative study of naproxen sodium, pizotyline and placebo in migraine prophylaxis. *Headache* 1990;30:710-15.
160. Olsson JE, Behring HC, Forssman B, Hedman C, Hedman G, Johansson F, Kinnman J, Palhagen SE, Samuelsson M, Strandman E. Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind multicentre study. *Acta Neurologica Scandinavica* 1984;70:160-8.
161. Ryan RE. Double-blind crossover comparison of bc-105, methysergide and placebo in the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 1968;8:118-26.
162. Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P, Hakkarainen H, Olesen J. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta Neurologica Scandinavica* 1984;69:1-8.
163. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Methodological aspects of drug trials in migraine. *Neuroepidemiology* 1985;4:204-26

#### Hoofdstuk 4

164. Zwart HAE. De arts als arts in strikte zin en als wetenschappelijk onderzoeker. *Medisch contact* 1992;9:270-2.
165. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: A meta-analytic review. *Headache* 1991;31:333-40.
166. Kleijnen J, Knipschild P, Riet G t. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991;302:316-23.
167. Commissie Criteria Geneesmiddelenkeuze. *Verdeling door Verdunning*. Geldermalsen: Stichting Gezondheidszorg en Publicaties, 1994.
168. Goth A. *Medical pharmacology*. Saint Louis: CV Mosby, 1974.

## BIJLAGE I. ONDERZOEKSDOKUMENTATIE

1. Brief aan huisartsen en neurologen.
2. Samenvatting van het onderzoeksprotocol voor collega's.
3. Brief aan de bedrijfsgeneeskundigen.
4. Brief aan patiënten van de Bedrijfsgezondheidsdienst.
5. Brief in de wachtkamer.
6. Hoofdpijnregistratieformulier.
7. Hoofdpijnregistratieformulier, verklaring.
8. Onderzoekscontract.
9. Informatie over het onderzoek voor de patiënten.
10. Bladzijde van het hoofdpijnregistratieformulier in Quattro Pro.

I. Brief aan huisartsen en neurologen.

Enschede, 1 september 1990.

de huisartsen te Enschede  
de neurologen te Enschede

Geachte collega,

In de vijf jaar dat ik mijn natuurgeneeskundige praktijk uitoefende, heb ik mijn behandel-resultaten retrospectief geëvalueerd.

De gevolgen daarvan met betrekking tot mijn patiënten-selectie heb ik U in mijn brief, dd 25 april 1989, meegedeeld.

Ik heb nu besloten twee van mijn geselecteerde behandel-specialiteiten ook prospectief te gaan onderzoeken. Het betreft "hoofdpijn en migraine".

De redenen hiervan zijn ten eerste dat ik graag de door mij gevonden positieve resultaten aan een wetenschappelijke toetsing wil onderwerpen en ten tweede dat eventueel vervolgens andere collega's en hun patiënten hun voordeel ermee kunnen doen.

Tevens hoop ik in mijn onderzoek aanwijzingen te vinden die het natuurgeneeskundige "verslakkingsmodel" mede kunnen onderbouwen.

Ik heb daartoe Prof.A.F.Casparie (Beleid en Management Gezondheidszorg Erasmus Universiteit Rotterdam) en Prof.J.Lubsen (Centrum voor Klinische Besliskunde Erasmus Universiteit Rotterdam) bereid gevonden mij te begeleiden.

Gezien het feit dat ik voor een vlot verloop van dit onderzoek meer patiënten met de twee specifieke ziektebeelden in een kort tijdsbestek nodig heb dan ik momenteel krijg, richt ik me nu tot U met de vraag of U wellicht bereid bent patiënten met de betreffende ziektebeelden naar mijn onderzoek te verwijzen.

Daartoe sluit ik hierbij een korte samenvatting van het onderzoeksprotocol in.

Mocht deze vragen bij U oproepen, dan ben ik graag bereid hierop een mondelinge toelichting te geven.

U kunt mij daartoe het beste bereiken in de avond-uren op telefoonnummer 333183.

Met vriendelijke en collegiale groet,

Eveline K. Lugard

## 2. Samenvatting van het onderzoeksprotocol voor collega's.

### 1. Procedure.

Tijdens het eerste consult wordt de anamnese afgenomen en een algemeen lichamelijk onderzoek gedaan, waarna de patiënt nader wordt geïnformeerd over het onderzoek en gevraagd wordt of hij/zij daaraan wil deelnemen. Zo de patiënt met deelname aan het onderzoek instemt, wordt vervolgens het onderzoekscontract samen doorgelezen, waarna deze wordt meegegeven.

Vervolgens gaat de patiënt gedurende 4 weken voorregistratie doen, d.w.z. registratie van de klachten voordat de behandeling begint. Deze registratie wordt na 2 weken gecontroleerd door de onderzoekster op nauwkeurigheid en duidelijkheid. Dan wordt tevens het onderzoekscontract teruggenomen.

Na 4 weken worden de registratie-formulieren ingeleverd. De patiënt is inmiddels door de heer J.L.M. van der Steen, apotheker, ad random toegewezen aan hetzij de behandel- hetzij de controlegroep.

Tijdens consult nr. 3 krijgt de patiënt het behandeladvies of het controle-advies. De adviezen worden mondeling en schriftelijk geven. Vervolgens noteert de patiënt zijn / haar klachten gedurende 4 weken; doel: beginverergering. Dan volgt een controle-consult op het juist uitvoeren van de behandeladviezen, waarna een stabilisatieperiode van 4 weken is ingelast. Daarna wordt er wederom gedurende 4 weken geregistreerd; doel: effect voedingsverandering op de korte termijn. Daarna krijgt de placebo-behandelde groep werkelijke adviezen, terwijl de werkelijk behandelde groep doorgaat met de behandeling. Gedurende de 4 weken die volgen, wordt er weer geregistreerd, waarna weer een stabilisatieperiode en een effectmeting van 4 weken plaatsvindt; doel: effect lange termijn.

De verwijzend arts krijgt bericht dat hetzij de patiënt in het onderzoek is opgenomen, hetzij de patiënt niet is opgenomen, met in het laatste geval de reden daarvan.

Aan het eind van het onderzoek krijgt de verwijzend arts bericht over het klachten-verloop van de door hem/haar verwezen patiënten.

Na afsluiting van het onderzoek krijgen verwijzend artsen een verslag van de resultaten van het onderzoek toegestuurd.

### 2. Financiële consequenties:

Om te vermijden dat de patiënt consulten moet betalen die ten behoeve van het onderzoek zijn en niet direct ten behoeve van zijn/haar kwaal, is de volgende constructie uitgedacht: consulten ten behoeve van het onderzoek worden niet in rekening gebracht, doch in verband met de "enkelblindheid" wordt het voordeel hiervan verdeeld over alle consulten van alle patiënten. Daarnaast krijgen alle patiënten als dank voor de bereidwilligheid om aan het onderzoek mee te doen een reductie op de consultprijs van fl 10,- per consult.

Praktisch betekent dit dat er 1 consult zal plaats vinden waarin anamnese en lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, zoals gebruikelijk is het tarief daarvoor fl. 100, en dat het tarief van de 8 vervolg-consulten fl.48 per consult is, steeds na afloop van het consult te voldoen.

Hierbij moet vermeld dat het Regionaal Ziekenfonds Twente een groot deel van de kosten vergoed, indien de patiënt aanvullend verzekerd is, te weten: 80 % van de kosten, tot een maximum van fl. 500 per kalenderjaar.

Ter dekking van de kosten van het onderzoek is financiële ondersteuning gekregen van het Praeventiefonds.

3. Brief aan de bedrijfsgeneeskundigen.  
Enschede, 28 juli 1992.

Onderwerp: onderzoek naar behandel-effecten van hoofdpijn / migraine middels voedingsadviezen.

Geachte collega,

Ik zal mijn best doen zo weinig mogelijk beslag te leggen op Uw tijd. Daarom deze korte stijl. Eerst een "Wie Hoezo Wat".

Eveline K. Lugard is de naam. Arts, met een praktijk voor natuurgeneeswijzen en homeopathie in Enschede. Sinds 7 jaar.

Evalueer regelmatig mijn behandel-effecten. Selecteerde op basis daarvan 10 ziektebeelden die goed reageren op mijn methoden.

Wat ?

Besloot een onderzoek te doen naar de effecten van mijn behandeladviezen (m.n. voedings-adviezen) op hoofdpijn en migraine. Begeleiding: Prof.dr.A.F.Casparie (Rotterdam) en Prof.dr.J.Lubsen (Rotterdam).

Subsidie verleend door het Praeventiefonds.

Want: retrospectief onderzoek in de praktijk gedurende 3 jaar leek een secundair preventief resultaat te tonen: exacerbaties werden voorkomen, medicijn-gebruik nam af, evenals de ziekmeldingen, met een toename van het gevoel van welbevinden.

Onderzoek is gestart in oktober 1990. Loopt goed. Dertig deelnemers liepen het hele traject door. Streven: 60. In 1995 hoop ik op het onderzoek te promoveren.

Hoezo ?

Vind het belangrijk dat alternatieve geneeswijzen getoetst worden, opdat meer artsen de waarde ervan gaan inzien, en meer mensen er profijt van kunnen hebben.

Probleem:

Aanvankelijk leek het vormen van 1 groep, waarin hoofdpijn en migraine beide zitten, te voldoen. Inmiddels is gebleken dat de effecten bij beide ziektebeelden verschillen, dus dat een evaluatie per ziektebeeld noodzakelijk is. Dat betekent:

$2 \times 60 = 120$  mensen nodig !

Doel:

Dat voert naar de bedoeling van deze brief: ik heb dringend patiënten met hoofdpijn en / of migraine nodig.

Nu vermoed ik dat U die mensen in Uw werk tegenkomt. En dat daarvan wellicht een aantal wel bereid is iets te proberen dat hen mogelijkerwijs van hun klacht kan afhelfen. Zodoende richt ik me tot U.

Met de vraag:

Zoudt U, bij patiënten waarmee U contact heeft, en die lijden aan hoofdpijn en / of migraine, mijn onderzoek onder hun aandacht willen brengen en hen bijgesloten brief willen meegeven ?

Zowel voor hen, als voor U, als voor mijn onderzoek hoop en vertrouw ik erop dat mijn adviezen hun hoofdpijn-klachten zullen doen verminderen.

Om U een indruk te geven van het onderzoeksprotocol sluit ik voor U een samenvatting daarvan bij.

Mocht het zijn dat U prijs stelt op een persoonlijke kennismaking, of meer informatie wenst, dan ben ik daartoe graag bereid, en bereikbaar op telefoonnummer 053 - 333183.

Dank voor Uw aandacht.

Met vriendelijke groet,

4. Brief aan patiënten van de Bedrijfsgezondheidsdienst.

Geachte mevrouw, geachte heer,

De arts van de Bedrijfsgezondheidsdienst heeft U deze brief meegegeven omdat U last heeft van hoofdpijn en / of migraine.

En ondergetekende is juist op zoek naar mensen met hoofdpijn en / of migraine.

Het gaat om het volgende:

Ik ben arts, met een praktijk voor natuurgeneeswijzen en homeopathie in Enschede.

Omdat ik in de voorafgaande jaren heb gemerkt dat veel mensen met hoofdpijn en / of migraine baat hebben bij mijn behandelmethoden heb ik besloten een onderzoek te gaan uitvoeren om dit effect te bewijzen. Ik hoop daarmee mijn collega's te overtuigen deze methode ook toe te passen, opdat meer patiënten er profijt van kunnen hebben.

Onder begeleiding van de Erasmus Universiteit te Rotterdam heb ik een onderzoeksplan gemaakt. Gelukkig heb ik subsidie gekregen om het plan financieel mogelijk te maken.

Het onderzoek loopt nu anderhalf jaar. Inmiddels zijn 30 patiënten er al mee klaar. Maar: ik heb nog meer mensen nodig om de waarde van mijn behandelwijze goed te kunnen toetsen.

Nu is mijn vraag aan U: bent U bereid aan mijn onderzoek mee te doen? Voor U kan dat het voordeel hebben dat ook Uw hoofdpijn / migraine minder wordt of overgaat. Voor mijn onderzoek heeft dat het voordeel dat ik meer patiënten kan behandelen, en dus meer resultaten heb.

Op basis van deze gegevens kunt U vermoedelijk niet beslissen.

U wilt waarschijnlijk eerst meer weten. Hoe het onderzoek precies gaat, hoelang het duurt, enzovoort.

Als U geïnteresseerd bent, zal ik graag Uw vragen beantwoorden. U kunt daartoe dan het beste een afspraak maken.

Dat is geheel vrijblijvend. Na het gesprek kunt U besluiten al dan niet mee te doen.

Voor het maken van een afspraak ben ik dagelijks telefonisch bereikbaar op toestel 053-333183.

Met vriendelijke groet,

Eveline K. Lugard, arts



5. Brief in de wachtkamer.

Geachte wachtende,

Sedert maart 1985 voer ik mijn praktijk natuurgeneeswijzen en homeopathie.

Sindsdien heb ik de resultaten van mijn behandeladviezen steeds bijgehouden.

Op grond daarvan heb ik in 1989 besloten een beperkt aantal ziektebeelden te behandelen, uiteraard die ziektebeelden die bij uitstek goed reageren op mijn adviezen.

Nu wil ik 2 ziektebeelden op een diepgaande manier gaan onderzoeken.

De reden daarvoor is dat ik het hoog tijd vind dat ook alternatieve artsen gaan onderzoeken of en hoe hun behandelingen werken.

Daarnaast staat de universitaire geneeskunde toch nog vaak afwijzend tegenover de alternatieve geneeswijzen, mijns inziens ten onrechte. Daarom vind ik het belangrijk dat de resultaten van alternatieve behandelwijzen onderzocht worden. Dat zou er toe kunnen leiden dat de alternatieve geneeswijzen in een beter daglicht komen te staan en meer toegepast gaan worden.

De ziektebeelden die ik in het onderzoek ga behandelen zijn: hoofdpijn en migraine.

Zo'n onderzoek uitdenken en opzetten is een lastig en arbeidsintensief karwei. Vandaar dat ik begeleiding krijg van twee hoogleraren van de Erasmus Universiteit te Rotterdam.

Het onderzoeksplan is inmiddels klaar.

In oktober 1990 hoop ik de eerste patiënten te kunnen gaan behandelen volgens dat plan.

Nu heb ik alleen nog .... patiënten nodig !

En vandaar deze brief.

Ik wil U namelijk twee dingen vragen:

1. mocht U mensen kennen met hoofdpijn en / of migraine, wilt U ze dan attent maken op mijn onderzoek ? Ze kunnen me altijd bellen voor informatie, bij voorkeur tussen 13.00 - 13.30 uur of 's avonds.
2. als U bij mij onder behandeling bent voor hoofdpijn en / of migraine (al van de tijd voor het onderzoek, of als U aan het onderzoek meedoet) wilt U dan in de wachtkamer en in Uw omgeving alstublieft niet praten over de adviezen die ik gegeven heb ? Omdat verschillende mensen verschillende adviezen krijgen is het van belang dat daar geheimhouding over is, anders wordt het onderzoek onbetrouwbaar.

Ik dank U hartelijk voor Uw medewerking !

E. K. Lugard

6. Het hoofdpijnregistratieformulier.

NAAM: \_\_\_\_\_ NR. \_\_\_\_\_ PERIODE 1 2 3 4 5 WEEK 1 2 3 4

	dag/teel	duur	int.	miss.	braken	medicijnen	bijzonderheden
ma	ochtend						
	middag						
	avond						
	nacht						
di	ochtend						
	middag						
	avond						
	nacht						
wo	ochtend						
	middag						
	avond						
	nacht						
do	ochtend						
	middag						
	avond						
	nacht						
vr	ochtend						
	middag						
	avond						
	nacht						
za	ochtend						
	middag						
	avond						
	nacht						
zo	ochtend						
	middag						
	avond						
	nacht						

## 7. Hoofdpijnregistratieformulier, verklaring.

Voor het goed beoordelen van Uw reactie op mijn behandeling is het van het allergrootste belang dat U Uw "dagboek" nauwkeurig bijhoudt.

Dit kunt U het beste doen door het dagboek vier keer per dag bij te houden, dat wil zeggen voor het ontbijt, voor de lunch, voor het avondeten en voor het slapen gaan. Als U het invullen van het dagboek uitstelt tot "straks" is de kans groot dat U belangrijke zaken zoals duur van de hoofdpijn, aantal pijnstillers, bijzonderheden enzovoort alweer vergeten bent, en dan wordt het dagboek waardeloos. Vier keer per dag dus even invullen, het duurt hooguit 1 minuut! Het is de bedoeling dat U het dagboek als volgt invult:

eerste kolom links: per dag de datum in het hokje zetten. De dagen zijn al aangegeven: ma = maandag, di = dinsdag etc.

duur: hoeveel uren hoofdpijn, daar vult U dus een getal in, bv. 4 (= 4 uur)

int.: intensiteit van de hoofdpijn: U kunt de mate van hoofdpijn als volgt weergeven:

- = geen hoofdpijn
- + = lichte hoofdpijn, de dagelijkse dingen doe ik zoals altijd.
- ++ = matige hoofdpijn, ik doe duidelijk minder, maar nog wel iets.
- +++ = heftige hoofdpijn, ik kan niets meer, lig het liefst op bed.

Het zou kunnen dat U gedurende een dagdeel verschillende hoofdpijn-intensiteiten heeft gehad, bv. 2 uur +++ en 3 uur ++. U kunt dan in 1 hokje de verschillende vormen als volgt noteren: bv.:

middag	2	+++
	3	++

miss.: misselijkheid. indien U gedurende een hoofdpijn-aanval misselijk bent geweest, vult U in deze kolom, op de plaats van het dagdeel dat U misselijk was, een "M" in.

braken: hier vult U een "B" in als U tijdens de aanval ook moest overgeven.

medicijnen: medicijngebruik, hier vult U in of U tijdens de aanval medicijnen of pijnstillers hebt ingenomen. U vult daarbij het volgende in:

welk middel  
hoeveel milligram per tablet/zetpil  
hoeveel tabletten/zetpillen U gebruikt hebt.  
tablet of zetpil  
bv: paracetamol 500 mgr. 1 tabl.

bijzonderheden: omstandigheden of gebeurtenissen die mogelijk invloed kunnen hebben op de hoofdpijn / migraine. Ik denk daarbij aan:

dieetfouten (ik hoop dat ze niet voorkomen !!): ook noteren wat U heeft gegeten.  
menstruatie  
spanningen  
slaapgebrek enzovoort.

Veel succes met het invullen; mochten er nog vragen zijn, belt U mij dan gerust even.

8. Het onderzoekscontract.

Het onderzoekscontract.

Enschede 1 oktober 1990

Ondergetekende mevrouw/de heer \_\_\_\_\_ geboren dd - - hieronder te noemen "U" verklaart hierbij haar/zijn medewerking te willen verlenen aan het onderzoek naar de resultaten van de hoofdpijn- en migrainebehandeling zoals die door mevrouw E.K.Lugard, arts, gespecialiseerd in natuurgeneeswijzen, verder te noemen de onderzoekster, onder supervisie van de Erasmus Universiteit te Rotterdam, wordt uitgevoerd.

Betreffende het onderzoek heeft U de informatie zoals beschreven in de brief: "Informatie over het onderzoek voor de patiënten" ontvangen en doorgelezen.

Eventuele onduidelijkheden zijn nadien met de onderzoekster doorgenomen en opgehelderd.

U en de onderzoekster verklaren zich hierbij akkoord met de volgende afspraken:

1. U bent vrij te allen tijde deelname aan het onderzoek te beëindigen.
  2. De onderzoekster belooft zo goed als in haar vermogen ligt over de gezondheid van de haar toevertrouwde patiënten, U dus, te waken.
  3. Daarbij zal zij het belang van de individuele patiënt altijd voorrang doen verlenen boven het belang van het onderzoek.
  4. U belooft zoveel als in Uw vermogen ligt mee te werken aan het onderzoek dat de onderzoekster uitvoert.
  5. U stemt erin toe dat U gedurende het onderzoek Uw klachten bijhoudt op formulieren die onderzoekster U daartoe geeft, en U belooft dit zo nauwkeurig mogelijk te doen.
  6. U belooft nauwgezet de adviezen van de onderzoekster op te volgen.
  7. Bij eventuele "overtredingen" zult U dat vooral gewoon aan de onderzoekster vertellen zodat deze daarmee in de beoordeling van de resultaten rekening kan houden.
  8. U belooft aan de onderzoekster melding te doen wanneer zich andere dan de al bestaande klachten voordoen en/of wanneer door een andere arts andere behandelingen worden ingezet.
  9. Mocht U om wat voor redenen dan ook tot het besluit komen de behandeling voortijdig te staken of U uit het onderzoek terug te trekken, dan zult U wel de onderzoekster, op diens verzoek, uitleg geven omtrent de reden hiervan.
  - 10 Mocht U de deelname aan het onderzoek beëindigen, dan betekent dit niet dat de behandeling daarmee is afgesloten; deze gaat in principe op normale voet verder, tenzij U anders wenst.
- 11 Wat betreft de geldelijke afspraken gaat U er mee akkoord dat de kosten voor de hele behandeling fl.490,- zijn, dit in tegenstelling tot het normale tarief, waarbij de behandeling fl. 625,- zou hebben gekost.  
De onderzoekster heeft hiermee voorzien in het feit dat consulten die U allegt ten behoeve van het onderzoek niet over Uw rekening zijn, en geeft U daarbij een reductie van fl 10 op elk controle-consult bij wijze van dank voor Uw deelname aan het onderzoek.

Ondertekend dd - -

te Enschede door

Mevrouw E.K.Lugard, arts  
Handtekening:

Mevrouw/de heer .....  
Handtekening:

## 9. Informatie over het onderzoek voor de patiënten.

In samenwerking met de Erasmus Universiteit te Rotterdam heb ik een onderzoek opgezet om na te gaan of mijn behandelresultaten van hoofdpijn en migraine zodanig zijn, dat ze wetenschappelijk bewezen kunnen worden.

Daartoe heb ik de huisartsen en specialisten van Enschede en omstreken gevraagd of zij patiënten die last hebben van hoofdpijn en/of migraine naar mijn spreekuur willen verwijzen. Nu ga ik U, als patiënt, vragen of U aan mijn onderzoek wilt meewerken.

Daartoe zal ik U eerst de, voor U belangrijke, gegevens betreffende het onderzoek vertellen.

Het onderzoek heeft als doel na te gaan welke effecten voedingsadviezen hebben op hoofdpijn en migraine.

Omdat ik in de afgelopen 5 jaar vaak gemerkt heb dat mijn adviezen dienaangaande goed helpen, ga ik nu dezelfde adviezen geven, maar dan met nauwkeurige registratie van het effect van die adviezen op Uw klachten. Dat wil zeggen dat U dagelijks vier maal even moet invullen hoeveel last U dat dagdeel gehad heeft. U krijgt daartoe van mij speciale formulieren.

Om te voorkomen dat uit die formulieren verkeerde conclusies worden getrokken door mij of door de Erasmus Universiteit zal ik aan een aantal van de patiënten gedurende een deel van het onderzoek zogenaamde controle- (=nep) adviezen moeten geven. Of U controle dan wel echte adviezen krijgt, wordt door het lot bepaald. U krijgt dit pas aan het eind van het onderzoek te horen.

Het hele onderzoek duurt 28 weken. Gedurende die periode komt U 8 keer bij mij op mijn spreekuur, plus 1 of 2 keer bij een andere arts ter controle op het juist uitvoeren van het onderzoek.

Betreffende de financiële kant: consulten die ten behoeve zijn van het onderzoek hoeft U uiteraard niet te betalen, terwijl ik U uit erkentelijkheid voor het feit dat U wilt meedoen aan het onderzoek een reductie geef op elk behandelconsult van fl. 10,-. Dit betekent dat de hele behandeling als U mee doet aan het onderzoek U fl.490,- kost, terwijl de behandeling zonder onderzoek fl.625,- zou hebben gekost.

Samengevat heeft het meewerken aan mijn onderzoek voor U een paar voordelen en een paar nadelen.

Tegenover de nadelen geef ik U een compensatie en een extra voordeel.

### De voordelen zijn:

1. Door het effect van mijn behandeling te onderzoeken ontdekken we ook welke methode voor U het beste is.
2. U werkt mee aan een onderzoek dat tot gevolg kan hebben dat veel meer mensen profijt kunnen gaan trekken van mijn behandelmethoden, ook via andere artsen. U helpt er dus aan mee dat de wetenschap een stapje verder komt. En dat is een bewonderingswaardig streven !
3. U krijgt, als blijkt van mijn waardering voor het feit dat U wilt meedoen aan het onderzoek, een reductie op het normale consulttarief van fl. 10,-.
4. Als U aan hoofdpijn en / of migraine lijdt en U zou daarvoor graag een afspraak willen maken voor mijn spreekuur, kan dat helaas alleen als U meewerkt aan het onderzoek. Als U, om wat voor reden dan ook, niet mee wilt doen aan het onderzoek, kan ik U dus niet in behandeling nemen. Dit is helaas zo, omdat anders het onderzoek teveel verstoord wordt. In dat geval kan ik U wel verwijzen naar een collega, of U kunt wachten tot het onderzoek afgesloten is.

### De nadelen zijn:

1. Een deel van de groep zal gedurende een deel van het onderzoek een controle (=nep) -behandeling krijgen, dus niet daadwerkelijk behandeld worden, maar adviezen en / of medicijnen krijgen waarvan geen effect te verwachten is. Wie deze controle-adviezen krijgt en wie de echte adviezen, wordt door het lot bepaald. U weet niet of U echte adviezen heeft gekregen of controle-adviezen, dat vertel ik U pas aan het eind van het onderzoek.
2. Gedurende de hele behandeling zal van U gevraagd worden een formulier bij te houden om de ernst van Uw klachten weer te geven.

3. U zult eventueel 1 keer door een collega gezien moeten worden ter controle op het juist uitvoeren van het onderzoek.

De compensaties zijn:

1. Uiteraard worden alle financiële lasten, voor zover die ten behoeve van het onderzoek worden gemaakt, vergoed. Ik denk daarbij aan reiskosten van de controle-consulten.
2. Consulten die ten dienste zijn van het onderzoek komen niet ten laste van U. Dit wordt opgelost door alle consulten zodanig goedkoper te maken, dat de onderzoeksconsulten gratis zijn.

Tot zover de informatie over het onderzoek. Mocht U nog vragen hebben, dan kunt U mij dagelijks tussen 13.00 en 13.30 uur telefonische bereiken op tel.nr. 053-333183.

E.K.Lugard, arts.

10. Een bladzijde van het hoofdpijnregistratieformulier in Quattro Pro.

Dag	Deel	Duur	Int	Miss	Brak	Para	Cfm	Migr	P	WK	PAT	Bijz					
Maa	o								2	1	101					21	101
Maa	m															21	101
Maa	a															21	101
Maa	n															21	101
Din	o															21	101
Din	m															21	101
Din	a															21	101
Din	n	5	1													21	101
Woe	o	5	1													21	101
Woe	m	5	1													21	101
Woe	a	5	1													21	101
Woe	n	5	1													21	101
Don	o	5	1													21	101
Don	m	5	2			1										21	101
Don	a	5	3	1				1								21	101
Don	n	5	3	1				1								21	101
Vry	o	5	3	1				1								21	101
Vry	m	5	3	1				1								21	101
Vry	a	5	3	1				1								21	101
Vry	n	5	3	1				1								21	101
Zat	o	5	2	1				1								21	101
Zat	m	5	1													21	101
Zat	a	5	1													21	101
Zat	n															21	101
Zon	o															21	101
Zon	m															21	101
Zon	a															21	101
Zon	n															21	101

BIJLAGE 2. TABELLEN



## Duur: uren

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
<b>Behandeling</b>							
<b>Interventie</b>							
Hfdp+Migr P1	208	21	157	151	23	662	58
Hfdp P1	193	20	151	140	18	662	58
Migr P1	15	3	21	9	0	105	58
Hfdp+Migr P3	119	17	130	78	0	597	58
Hfdp P3	113	17	126	75	0	597	58
Migr P3	6	2	12	0	0	63	58
Hfd+Migr P3-P1	-89	17	131	-61	-554	192	58
Hfd P3-P1	-80	16	124	-58	-554	210	58
Migr P3-P1	-9	3	20	-3	-99	19	58
<b>Controle</b>							
Hfdp+Migr P1	236	24	195	166	22	687	65
Hfdp P1	219	25	200	148	10	687	65
Migr P1	17	3	26	10	0	150	65
Hfdp+Migr P3	194	25	204	101	8	692	65
Hfdp P3	183	26	206	86	0	692	65
Migr P3	11	2	18	2	0	87	65
Hfd+Migr P3-P1	-43	9	70	-29	-328	91	65
Hfd P3-P1	-36	9	72	-17	-328	85	65
Migr P3-P1	-7	3	22	0	-103	38	65

Tabel I. Het aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over vier weken, voor (P1) en na acht weken (P3) voedingsverandering in de interventiegroep en de controlegroep.

## Frequentie: aantal dagdelen

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
<b>Behandeling</b>							
<b>Interventie</b>							
Hfdp+Migr P1	47	4	27	41	11	112	58
Hfdp P1	44	3	26	34	8	108	58
Migr P1	3	1	4	2	0	18	58
Hfdp+Migr P3	29	3	26	19	0	102	58
Hfdp P3	28	3	25	19	0	102	58
Migr P3	1	0	3	0	0	13	58
Hfd+Migr P3-P1	-18	3	22	-14	-89	23	58
Hfd P3-P1	-16	3	20	-13	-89	26	58
Migr P3-P1	-2	1	4	-1	-17	5	58
<b>Controle</b>							
Hfdp+Migr P1	51	4	31	40	8	112	65
Hfdp P1	47	4	32	37	4	112	65
Migr P1	4	1	6	2	0	44	65
Hfdp+Migr P3	41	4	35	26	2	112	65
Hfdp P3	39	4	35	25	0	112	65
Migr P3	2	0	4	1	0	17	65
Hfd+Migr P3-P1	-10	2	13	-8	-63	17	65
Hfd P3-P1	-8	2	13	-6	-63	29	65
Migr P3-P1	-2	1	5	0	-28	7	65

Tabel II. Het aantal dagdelen spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over vier weken, voor (P1) en na acht weken (P3) voedingsverandering in de interventiegroep en de controlegroep.

## Pijnvrije dagen

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
<b>Behandeling</b>							
<b>Interventie</b>							
Hfdp+Migr P1	9	1	7	11	0	23	58
Hfdp P1	10	1	7	11	0	23	58
Migr P1	26	0	2	27	18	28	58
Hfdp+Migr P3	15	1	9	19	0	28	58
Hfdp P3	16	1	9	19	0	28	58
Migr P3	27	0	2	28	16	28	58
Hfd+Migr P3-P1	6	1	6	5	-3	19	58
Hfd P3-P1	6	1	6	5	-3	19	58
Migr P3-P1	1	0	2	1	-5	9	58
<b>Controle</b>							
Hfdp+Migr P1	9	1	7	8	0	24	65
Hfdp P1	9	1	7	9	0	25	65
Migr P1	26	0	3	26	10	28	65
Hfdp+Migr P3	12	1	9	14	0	26	65
Hfdp P3	13	1	9	14	0	28	65
Migr P3	27	0	2	27	14	28	65
Hfd+Migr P3-P1	4	1	5	3	-4	23	65
Hfd P3-P1	4	1	5	2	-6	23	65
Migr P3-P1	1	0	2	0	-7	11	65

Tabel III. Het aantal spanningshoofdpijnfreie en migrainevrije dagen, gemeten over vier weken, voor (P1) en na acht weken (P3) voedingsverandering in de interventiegroep en de controlegroep.

## Duur: uren intensiteit 1

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
<b>Behandeling</b>							
<b>Interventie</b>							
Hfdp+Migr P1	119	16	119	71	2	562	58
Hfdp P1	119	16	119	71	2	562	58
Migr P1	0	0	0	0	0	0	58
Hfdp+Migr P3	73	12	92	43	0	453	58
Hfdp P3	73	12	92	43	0	453	58
Migr P3	0	0	0	0	0	0	58
Hfd+Migr P3-P1	-46	14	107	-23	-501	209	58
Hfd P3-P1	-46	14	107	-23	-501	209	58
Migr P3-P1	0	0	0	0	0	0	58
<b>Controle</b>							
Hfdp+Migr P1	147	19	157	83	0	654	65
Hfdp P1	147	19	157	83	0	654	65
Migr P1	0	0	0	0	0	0	65
Hfdp+Migr P3	89	15	124	37	0	551	65
Hfdp P3	89	15	124	37	0	551	65
Migr P3	0	0	0	0	0	0	65
Hfd+Migr P3-P1	-58	11	89	-31	-371	99	65
Hfd P3-P1	-58	11	89	-31	-371	99	65
Migr P3-P1	0	0	0	0	0	0	65

Tabel IV. Het aantal uren spanningshoofdpijn van lichte intensiteit, gemeten over vier weken, voor (P1) en na acht weken (P3) voedingsverandering in de interventiegroep en de controlegroep.

## Duur: intensiteit 2

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
<b>Behandeling</b>							
<b>Interventie</b>							
Hfdp+Migr P1	67	8	57	50	2	269	58
Hfdp P1	60	7	57	44	0	269	58
Migr P1	7	2	16	0	0	105	58
Hfdp+Migr P3	34	5	40	23	0	179	58
Hfdp P3	31	5	38	21	0	166	58
Migr P3	3	1	7	0	0	38	58
Hfd+Migr P3-P1	-33	6	45	-25	-222	43	58
Hfd P3-P1	-29	6	44	-20	-222	29	58
Migr P3-P1	-4	2	16	0	-99	29	58
<b>Controle</b>							
Hfdp+Migr P1	61	9	74	40	0	444	65
Hfdp P1	55	9	76	33	0	444	65
Migr P1	6	2	13	0	0	77	65
Hfdp+Migr P3	85	17	138	43	0	673	65
Hfdp P3	81	17	139	38	0	673	65
Migr P3	4	1	9	0	0	49	65
Hfd+Migr P3-P1	24	10	81	-2	-82	327	65
Hfd P3-P1	26	10	79	2	-82	327	65
Migr P3-P1	-2	1	12	0	-52	43	65

Tabel V. Het aantal uren spanningshoofdpijn en migraine van matige intensiteit, gemeten over vier weken, voor (P1) en na acht weken (P3) voedingsverandering in de interventiegroep en de controlegroep.

## Duur: uren intensiteit 3

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
<b>Behandeling</b>							
<b>Interventie</b>							
Hfdp+Migr P1	22	3	22	16	0	94	58
Hfdp P1	14	2	17	8	0	90	58
Migr P1	8	1	11	4	0	43	58
Hfdp+Migr P3	11	3	20	0	0	108	58
Hfdp P3	8	2	16	0	0	87	58
Migr P3	3	1	7	0	0	32	58
Hfd+Migr P3-P1	-11	2	19	-5	-78	26	58
Hfd P3-P1	-6	2	16	-4	-78	36	58
Migr P3-P1	-5	1	9	0	-39	8	58
<b>Controle</b>							
Hfdp+Migr P1	29	5	42	15	0	265	65
Hfdp P1	17	5	39	4	0	265	65
Migr P1	12	2	18	5	0	93	65
Hfdp+Migr P3	20	4	33	10	0	200	65
Hfdp P3	13	3	27	2	0	144	65
Migr P3	7	2	12	0	0	60	65
Hfd+Migr P3-P1	-9	4	34	-2	-188	76	65
Hfd P3-P1	-4	4	35	0	-188	109	65
Migr P3-P1	-5	2	15	0	-59	29	65

Tabel VI. Het aantal uren spanningshoofdpijn en migraine van heftige intensiteit, gemeten over vier weken, voor (P1) en na acht weken (P3) voedingsverandering in de interventiegroep en de controlegroep.

## Duur: uren, intensiteit (2+3)

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
<b>Behandeling</b>							
<b>Interventie</b>							
Hfd+Migr II+III P1	89	9	66	73	7	302	58
Hfd II+III P1	74	9	65	56	5	287	58
Migr II+III P1	15	3	21	9	0	105	58
Hfd+Migr II+III P3	45	7	50	31	0	226	58
Hfd II+III P3	39	6	46	25	0	196	58
Migr II+III P3	6	2	12	0	0	63	58
Hfd+Migr P3-P1	-44	6	49	-36	-222	27	58
Hfd P3-P1	-35	6	47	-27	-222	29	58
Migr P3-P1	-9	3	20	-3	-99	19	58
<b>Controle</b>							
Hfd+Migr II+III P1	90	13	103	54	0	540	65
Hfd II+III P1	72	13	105	39	0	540	65
Migr II+III P1	18	3	26	10	0	150	65
Hfd+Migr II+III P3	105	19	151	57	0	673	65
Hfd II+III P3	94	19	152	42	0	673	65
Migr II+III P3	11	2	18	2	0	87	65
Hfd+Migr P3-P1	15	10	84	-8	-99	351	65
Hfd P3-P1	22	10	81	3	-82	365	65
Migr P3-P1	-7	3	22	0	-103	38	65

Tabel VII. Het aantal uren spanningshoofdpijn en migraine van matige en heftige intensiteit, gemeten over vier weken, voor (P1) en na acht weken (P3) voedingsverandering in de interventiegroep en de controlegroep.

Duur: uren, gecorrigeerd voor intensiteit

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
<b>Behandeling</b>							
<b>Interventie</b>							
Hfdp+Migr P1	318	28	217	239	36	899	58
Hfdp P1	279	27	206	208	23	899	58
Migr P1	39	6	49	19	0	210	58
Hfdp+Migr P3	175	24	183	108	0	741	58
Hfdp P3	160	23	173	103	0	741	58
Migr P3	15	4	29	0	0	151	58
Hfd+Migr P3-P1	-143	22	170	-101	-658	137	58
Hfd P3-P1	-119	21	157	-88	-607	191	58
Migr P3-P1	-24	6	46	-3	-198	33	58
<b>Controle</b>							
Hfdp+Migr P1	355	37	295	277	37	1323	65
Hfdp P1	309	38	303	198	16	1323	65
Migr P1	46	9	69	24	0	373	65
Hfdp+Migr P3	318	44	353	177	14	1488	65
Hfdp P3	290	44	354	158	0	1488	65
Migr P3	28	6	46	4	0	213	65
Hfd+Migr P3-P1	-37	17	139	-39	-309	375	65
Hfd P3-P1	-19	17	139	-19	-309	417	65
Migr P3-P1	-18	7	57	0	-257	95	65

Tabel VIII. Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over vier weken, voor (P1) en na acht weken (P3) voedingsverandering in de interventiegroep en de controlegroep.



## Medicatie: analgetica, migraine medicatie

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Behandeling							
Interventie							
Analgetica P1	16.0	2.3	17.4	12.0	0	107	58
Analgetica P3	8.8	1.6	12.3	5.0	0	56	58
Analgetica P3-P1	-7.2	1.5	11.3	-5.5	-55	25	58
Migr.MedP1	1.7	1.0	8.0	.0	0	60	58
Migr.MedP3	1.4	.7	5.7	.0	0	40	58
Migr.Med P3-P1	-.3	.4	3.4	.0	-20	15	58
Controle							
Analgetica P1	13.9	3.7	29.7	6.0	0	216	65
Analgetica P3	14.4	4.4	35.1	5.0	0	254	65
Analgetica P3-P1	.5	1.8	14.5	.0	-27	90	65
Migr.MedP1	1.5	.5	3.8	.0	0	19	65
Migr.MedP3	1.3	.4	3.1	.0	0	15	65
Migr.Med P3-P1	-.2	.2	1.7	.0	-9	4	65

Tabel IX. Het aantal gebruikte analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen, gemeten over vier weken, voor (P1) en na acht weken (P3) voedingsverandering in de interventiegroep en de controlegroep.

## Misselijkheid en braken

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
<b>Behandeling</b>							
<b>Interventie</b>							
Misselijk P1	4.1	.9	6.7	2.0	0	33	58
Misselijk P3	1.5	.3	2.7	.0	0	10	58
Misselijk P3-P1	-2.6	.8	6.5	-1.0	-31	7	58
Braken P1	.4	.2	1.5	.0	0	10	58
Braken P3	.3	.2	1.4	.0	0	10	58
Braken P3-P1	-.1	.1	1.0	.0	-5	3	58
<b>Controle</b>							
Misselijk P1	4.4	.9	7.0	3.0	0	46	65
Misselijk P3	2.5	.5	4.4	1.0	0	25	65
Misselijk P3-P1	-1.9	.6	4.8	.0	-21	9	65
Braken P1	1.0	.3	2.3	.0	0	11	65
Braken P3	.5	.1	1.2	.0	0	5	65
Braken P3-P1	-.5	.3	2.2	.0	-11	5	65

Tabel X. Het aantal dagdelen misselijkheid en braken, gemeten over vier weken, voor (P1) en na acht weken (P3) voedingsverandering in de interventiegroep en de controlegroep.

Duur: uren, gecorrigeerd voor intensiteit

## Behandeling Interventie

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Duur hoofdpijn pre-trial > 10 jaar							
Hfd+Migr P1	279	35	174	231	39	675	25
Hfd P1	248	33	163	197	39	675	25
Migr P1	31	7	34	20	0	129	25
Hfd+Migr P3	215	38	190	148	3	741	25
Hfd P3	200	37	184	142	3	741	25
Migr P3	15	4	21	0	0	63	25
Hfd+Migr P3-P1	-64	16	80	-77	-206	137	25
Hfd P3-P1	-48	16	81	-52	-188	191	25
Migr P3-P1	-16	6	28	-5	-66	29	25
t/m 10 jaar							
Hfd+Migr P1	354	43	244	294	36	899	32
Hfd P1	308	41	235	237	23	899	32
Migr P1	46	10	58	22	0	210	32
Hfd+Migr P3	144	31	178	85	0	681	32
Hfd P3	129	29	162	62	0	635	32
Migr P3	15	6	34	0	0	151	32
Hfd+Migr P3-P1	-209	34	194	-164	-658	95	32
Hfd P3-P1	-178	32	179	-130	-607	76	32
Migr P3-P1	-31	10	56	-4	-198	33	32

Tabel XI. Het verband tussen "het aantal jaren hoofdpijn voorafgaande aan het onderzoek" en de veranderingen wat betreft het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over vier weken, in de interventiegroep.

Duur: uren, gecorrigeerd voor intensiteit

## Behandeling Controle

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Duur hoofdpijn pre-trial > 10 jaar							
Hfd+Migr P1	313	39	207	288	37	805	29
Hfd P1	239	37	200	194	22	781	29
Migr P1	74	16	87	48	0	373	29
Hfd+Migr P3	248	40	216	185	14	833	29
Hfd P3	210	36	196	157	0	815	29
Migr P3	38	10	56	18	0	213	29
Hfd+Migr P3-P1	-65	20	107	-55	-261	186	29
Hfd P3-P1	-29	21	114	-19	-220	295	29
Migr P3-P1	-36	12	64	-18	-257	85	29
t/m 10 jaar							
Hfd+Migr P1	396	60	353	263	52	1323	35
Hfd P1	372	61	362	250	16	1323	35
Migr P1	24	7	40	0	0	185	35
Hfd+Migr P3	385	73	430	173	37	1488	35
Hfd P3	365	74	438	168	31	1488	35
Migr P3	20	6	36	0	0	128	35
Hfd+Migr P3-P1	-11	27	160	-11	-309	375	35
Hfd P3-P1	-8	27	159	-11	-309	417	35
Migr P3-P1	-4	8	47	0	-185	95	35

Tabel XII. Het verband tussen "het aantal jaren hoofdpijn voorafgaande aan het onderzoek" en de veranderingen wat betreft het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over vier weken, in de controlegroep.

Duur: uren, gecorrigeerd voor intensiteit

## Behandeling Interventie

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Opinie positief effect (vooraf)							
Ja							
Hfd+Migr P1	353	44	235	321	36	899	29
Hfd P1	310	42	228	233	23	899	29
Migr P1	43	9	49	28	0	195	29
Hfd+Migr P3	220	41	221	103	0	741	29
Hfd P3	199	39	209	101	0	741	29
Migr P3	21	6	33	10	0	151	29
Hfd+Migr P3-P1	-133	30	163	-119	-607	137	29
Hfd P3-P1	-111	30	160	-101	-607	191	29
Migr P3-P1	-22	9	47	-1	-195	33	29
Nee							
Hfd+Migr P1	265	33	173	221	39	697	28
Hfd P1	236	32	170	190	39	675	28
Migr P1	29	7	36	9	0	100	28
Hfd+Migr P3	129	24	125	108	2	598	28
Hfd P3	120	23	120	93	2	588	28
Migr P3	9	4	24	0	0	104	28
Hfd+Migr P3-P1	-136	29	153	-89	-658	24	28
Hfd P3-P1	-116	27	145	-76	-568	20	28
Migr P3-P1	-20	6	32	-3	-97	29	28

Tabel XIII. Het verband tussen "de verwachting ten aanzien van het effect van een voedingsverandering" en de veranderingen wat betreft het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over vier weken, in de interventiegroep.

Duur: uren, gecorrigeerd voor intensiteit

## Behandeling Controle

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Opinie positief effect (vooraf)							
Ja							
Hfd+Migr P1	298	26	164	277	37	805	41
Hfd P1	249	26	169	208	22	781	41
Migr P1	49	8	51	33	0	185	41
Hfd+Migr P3	220	28	176	154	14	833	41
Hfd P3	188	26	167	132	0	815	41
Migr P3	32	7	46	16	0	213	41
Hfd+Migr P3-P1	-78	17	108	-77	-309	186	41
Hfd P3-P1	-61	17	106	-52	-309	155	41
Migr P3-P1	-17	9	56	-6	-185	95	41
Nee							
Hfd+Migr P1	454	87	424	252	51	1323	24
Hfd P1	412	89	434	157	16	1323	24
Migr P1	42	19	94	4	0	373	24
Hfd+Migr P3	488	101	494	190	27	1488	24
Hfd P3	466	102	500	171	23	1488	24
Migr P3	22	10	47	0	0	190	24
Hfd+Migr P3-P1	34	32	158	22	-246	375	24
Hfd P3-P1	54	33	160	24	-246	417	24
Migr P3-P1	-20	12	60	0	-257	80	24

Tabel XIV. Het verband tussen "de verwachting ten aanzien van het effect van een voedingsverandering" en de veranderingen wat betreft het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over vier weken, in de controlegroep.

Duur: uren, gecorrigeerd voor intensiteit

## Behandeling Interventie

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Chronicus (>=14 dagen/periode)							
Ja							
Hfd+Migr P1	400	35	217	363	109	899	39
Hfd P1	356	33	207	308	70	899	39
Migr P1	44	9	56	16	0	210	39
Hfd+Migr P3	225	32	201	153	12	741	39
Hfd P3	208	30	189	153	12	741	39
Migr P3	17	5	31	0	0	151	39
Hfd+Migr P3-P1	-175	31	193	-105	-658	137	39
Hfd P3-P1	-148	29	178	-92	-607	191	39
Migr P3-P1	-27	9	53	0	-198	33	39
Nee							
Hfd+Migr P1	149	16	68	144	36	266	19
Hfd P1	121	14	60	127	23	241	19
Migr P1	28	7	30	20	0	100	19
Hfd+Migr P3	71	15	67	52	0	206	19
Hfd P3	61	14	62	50	0	206	19
Migr P3	10	6	24	0	0	104	19
Hfd+Migr P3-P1	-78	18	77	-101	-210	74	19
Hfd P3-P1	-60	16	71	-54	-185	79	19
Migr P3-P1	-18	6	25	-5	-75	12	19

Tabel XV. Het verband tussen "het aantal dagen hoofdpijn tijdens de voorregistratie" en de veranderingen wat betreft het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over vier weken, in de interventiegroep.

Duur: uren, gecorrigeerd voor intensiteit

## Behandeling Controle

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Chronicus (>=14 dagen/periode)							
Ja							
Hfd+Migr P1	439	46	309	359	114	1323	46
Hfd P1	391	48	323	281	26	1323	46
Migr P1	48	11	78	21	0	373	46
Hfd+Migr P3	410	56	381	277	14	1488	46
Hfd P3	380	57	386	242	14	1488	46
Migr P3	30	8	53	0	0	213	46
Hfd+Migr P3-P1	-29	23	157	-38	-309	375	46
Hfd P3-P1	-11	24	161	-14	-309	417	46
Migr P3-P1	-18	10	65	-1	-257	95	46
Nee							
Hfd+Migr P1	153	23	99	144	37	415	19
Hfd P1	111	19	84	90	16	289	19
Migr P1	42	10	45	33	0	150	19
Hfd+Migr P3	97	17	76	64	16	270	19
Hfd P3	75	14	59	56	0	209	19
Migr P3	22	6	26	16	0	90	19
Hfd+Migr P3-P1	-56	18	79	-39	-261	90	19
Hfd P3-P1	-36	14	62	-19	-171	86	19
Migr P3-P1	-20	8	33	0	-94	28	19

Tabel XVI. Het verband tussen "het aantal dagen hoofdpijn tijdens de voorregistratie" en de veranderingen wat betreft het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over vier weken, in de controlegroep.



Duur: uren

## Behandeling Interventie

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Migraine in P1 J/N							
Ja							
Hfd+Migr P1	213	24	147	177	23	659	37
Hfd P1	189	23	137	160	18	554	37
Migr P1	24	4	21	18	2	105	37
Hfd+Migr P3	121	21	125	80	0	597	37
Hfd P3	112	20	120	80	0	597	37
Migr P3	9	2	14	4	0	63	37
Hfd+Migr P3-P1	-92	22	131	-73	-537	192	37
Hfd P3-P1	-77	20	120	-60	-438	210	37
Migr P3-P1	-15	4	23	-10	-99	19	37
Nee							
Hfd+Migr P1	198	38	176	115	32	662	21
Hfd P1	198	38	176	115	32	662	21
Migr P1	0	0	0	0	0	0	21
Hfd+Migr P3	115	30	140	70	2	511	21
Hfd P3	114	30	139	70	2	511	21
Migr P3	1	1	2	0	0	8	21
Hfd+Migr P3-P1	-83	29	133	-52	-554	78	21
Hfd P3-P1	-84	29	132	-52	-554	73	21
Migr P3-P1	1	1	2	0	0	8	21

Tabel XVII. Het verband tussen "het al dan niet doormaken van een migraine-aanval tijdens de voorregistratie" en de veranderingen wat betreft het aantal uren spanningshoofdpijn en migraine na acht weken in de interventiegroep.

Duur: uren

## Behandeling Controle

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Migraine in P1 J/N							
Ja							
Hfd+Migr P1	206	25	161	166	22	672	42
Hfd P1	179	25	164	134	10	658	42
Migr P1	27	4	29	16	4	150	42
Hfd+Migr P3	167	27	175	96	8	692	42
Hfd P3	151	27	174	77	0	692	42
Migr P3	16	3	20	10	0	87	42
Hfd+Migr P3-P1	-39	10	65	-29	-201	91	42
Hfd P3-P1	-28	11	68	-15	-177	85	42
Migr P3-P1	-11	4	26	-7	-103	38	42
Nee							
Hfd+Migr P1	291	50	239	162	32	687	23
Hfd P1	291	50	239	162	32	687	23
Migr P1	0	0	0	0	0	0	23
Hfd+Migr P3	242	52	247	122	14	673	23
Hfd P3	242	52	247	116	14	673	23
Migr P3	0	0	1	0	0	6	23
Hfd+Migr P3-P1	-49	16	78	-32	-328	77	23
Hfd P3-P1	-49	16	78	-32	-328	77	23
Migr P3-P1	0	0	1	0	0	6	23

Tabel XVIII. Het verband tussen 'het al dan niet doormaken van een migraine-aanval tijdens de voorregistratie' en de veranderingen wat betreft het aantal uren spanningshoofdpijn en migraine na acht weken in de controlegroep.

Duur: uren, gecorrigeerd voor intensiteit

## Behandeling Interventie

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Migraine in P1 J/N							
Ja							
Hfd+Migr P1	333	34	204	279	36	815	37
Hfd P1	272	31	186	241	23	732	37
Migr P1	61	8	49	50	6	210	37
Hfd+Migr P3	185	30	180	134	0	741	37
Hfd P3	163	27	165	110	0	741	37
Migr P3	22	6	34	8	0	151	37
Hfd+Migr P3-P1	-147	29	176	-129	-658	137	37
Hfd P3-P1	-108	26	156	-77	-568	191	37
Migr P3-P1	-39	9	52	-28	-198	33	37
Nee							
Hfd+Migr P1	291	53	241	158	39	899	21
Hfd P1	291	53	241	158	39	899	21
Migr P1	0	0	0	0	0	0	21
Hfd+Migr P3	156	42	192	79	2	635	21
Hfd P3	154	41	189	79	2	635	21
Migr P3	2	1	6	0	0	24	21
Hfd+Migr P3-P1	-135	35	162	-97	-607	76	21
Hfd P3-P1	-137	35	160	-97	-607	76	21
Migr P3-P1	2	1	6	0	0	24	21

Tabel XIX. Het verband tussen "het al dan niet doormaken van een migraine-aanval tijdens de voorregistratie" en de veranderingen wat betreft het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine na acht weken in de interventiegroep.

Duur: uren, gecorrigeerd voor intensiteit

## Behandeling Controle

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Migraine in P1 J/N							
Ja							
Hfd+Migr P1	315	34	219	282	51	1113	42
Hfd P1	243	34	218	193	16	1071	42
Migr P1	72	12	75	45	8	373	42
Hfd+Migr P3	276	45	292	181	16	1488	42
Hfd P3	233	44	288	137	0	1488	42
Migr P3	43	8	52	26	0	213	42
Hfd+Migr P3-P1	-39	21	138	-40	-261	375	42
Hfd P3-P1	-10	21	138	-11	-296	417	42
Migr P3-P1	-29	11	69	-22	-257	95	42
Nee							
Hfd+Migr P1	429	82	395	263	37	1323	23
Hfd P1	429	82	395	263	37	1323	23
Migr P1	0	0	0	0	0	0	23
Hfd+Migr P3	396	92	439	168	14	1346	23
Hfd P3	395	92	439	168	14	1346	23
Migr P3	1	1	4	0	0	18	23
Hfd+Migr P3-P1	-33	30	144	-19	-309	246	23
Hfd P3-P1	-34	30	144	-19	-309	246	23
Migr P3-P1	1	1	4	0	0	18	23

Tabel XX. Het verband tussen "het al dan niet doormaken van een migraine-aanval tijdens de voorregistratie" en de veranderingen wat betreft het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine na acht weken in de controle-groep.

Duur: uren

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Behandeling							
Interventie							
Hfdp+Migr gem.P1	52	5	39	38	6	166	58
Hfdp gem.P1	48	5	38	35	5	166	58
Migr gem.P1	4	1	5	2	0	26	58
Hfdp+Migr P2W1	66	6	45	57	0	171	58
Hfdp P2W1	57	5	40	53	0	171	58
Migr P2W1	9	2	14	0	0	66	58
Hfd+Migr P2W1-gem.P1	14	5	35	13	-91	96	58
Hfd P2W1-gem.P1	9	4	31	9	-82	88	58
Migr P2W1-gem.P1	5	2	13	0	-20	62	58
Controle							
Hfdp+Migr gem.P1	59	6	49	42	6	172	65
Hfdp gem.P1	55	6	50	37	3	172	65
Migr gem.P1	4	1	7	3	0	38	65
Hfdp+Migr P2W1	58	6	52	48	0	171	65
Hfdp P2W1	54	7	52	41	0	171	65
Migr P2W1	4	1	10	0	0	63	65
Hfd+Migr P2W1-gem.P1	-1	3	21	-2	-53	77	65
Hfd P2W1-gem.P1	-1	2	20	-3	-42	79	65
Migr P2W1-gem.P1	0	1	8	-1	-16	37	65

Tabel XXI. De beginvergering: het gemiddelde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over een week, voor en gedurende de eerste week na aanvang van de voedingsverandering in de interventie- en de controlegroep.

Duur: uren, gecorrigeerd voor intensiteit

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Behandeling							
Interventie							
Hfdp+Migr gem.P1	80	7	54	60	9	225	58
Hfdp gem.P1	70	7	51	52	6	225	58
Migr gem.P1	10	2	12	5	0	53	58
Hfdp+Migr P2W1	118	11	88	100	0	345	58
Hfdp P2W1	95	9	72	86	0	287	58
Migr P2W1	23	5	38	0	0	180	58
Hfd+Migr P2W1-gem.P1	38	9	70	35	-142	229	58
Hfd P2W1-gem.P1	25	7	55	24	-120	186	58
Migr P2W1-gem.P1	13	5	35	0	-49	171	58
Controle							
Hfdp+Migr gem.P1	89	9	74	69	9	331	65
Hfdp gem.P1	77	9	76	50	4	331	65
Migr gem.P1	12	2	17	6	0	93	65
Hfdp+Migr P2W1	93	12	94	66	0	372	65
Hfdp P2W1	83	11	92	54	0	347	65
Migr P2W1	10	4	30	0	0	189	65
Hfd+Migr P2W1-gem.P1	4	5	43	-3	-104	144	65
Hfd P2W1-gem.P1	6	5	38	-3	-72	148	65
Migr P2W1-gem.P1	-2	3	23	-2	-46	114	65

Tabel XXII. De beginvergering: het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over een week, voor en gedurende de eerste week na aanvang van de voedingsverandering in de interventie- en de controlegroep.

## Medicatie

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
<b>Behandeling</b>							
<b>Interventie</b>							
Analgetica gem.P1	4.0	.6	4.4	3.0	0	27	58
Analgetica P2W1	7.6	2.1	15.8	3.5	0	112	58
Analgetica P2W1-gem.P1	3.6	1.6	12.5	.5	-8	85	58
Migr.Med gem.P1	.4	.3	2.0	.0	0	15	58
Migr.Med P2W1	.6	.3	2.3	.0	0	15	58
Migr.Med P2W1-gem.P1	.2	.1	.8	.0	-1	5	58
<b>Controle</b>							
Analgetica gem.P1	3.5	.9	7.4	1.5	0	54	65
Analgetica P2W1	3.2	1.0	8.3	1.0	0	60	65
Analgetica P2W1-gem.P1	-.3	.3	2.7	-.3	-5	16	65
Migr.Med gem.P1	.4	.1	1.0	.0	0	5	65
Migr.Med P2W1	.3	.1	.8	.0	0	4	65
Migr.Med P2W1-gem.P1	-.1	.0	.4	.0	-1	1	65

Tabel XXIII. De beginverergering: het gemiddelde gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen, gemeten over een week, voor en gedurende de eerste week na aanvang van de voedingsverandering in de interventie- en de controle-groep.

Duur: uren

Beginv. duur  
Ja

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Behandeling							
Interventie							
Hfdp+Migr gem.P1	46	5	34	36	6	166	42
Hfdp gem.P1	43	5	33	33	5	166	42
Migr gem.P1	3	1	5	1	0	20	42
Hfdp+Migr P2W1	75	6	41	71	11	171	42
Hfdp P2W1	65	6	38	63	11	171	42
Migr P2W1	10	2	14	6	0	66	42
Hfd+Migr P2W1-gem.P1	29	4	25	23	1	96	42
Hfd P2W1-gem.P1	22	3	22	19	-42	88	42
Migr P2W1-gem.P1	7	2	14	3	-20	62	42
Controle							
Hfdp+Migr gem.P1	55	9	48	41	8	167	28
Hfdp gem.P1	50	9	49	34	7	167	28
Migr gem.P1	5	2	9	2	0	38	28
Hfdp+Migr P2W1	70	9	50	60	11	171	28
Hfdp P2W1	63	10	52	48	11	171	28
Migr P2W1	7	3	14	0	0	63	28
Hfd+Migr P2W1-gem.P1	15	4	19	7	0	77	28
Hfd P2W1-gem.P1	13	4	22	5	-28	79	28
Migr P2W1-gem.P1	2	2	10	0	-13	37	28

Tabel XXIV. Betreffende de patiënten waarbij een beginverergering optrad: het gemiddelde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over een week, voor en gedurende de eerste week na aanvang van de voedingsverandering in de interventie- en de controlegroep.



Duur: uren, gecorrigeerd voor intensiteit

Beginv. equiv

Ja

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Behandeling							
Interventie							
Hfdp+Migr gem.P1	75	8	54	58	9	225	43
Hfdp gem.P1	65	8	51	49	6	225	43
Migr gem.P1	10	2	13	3	0	53	43
Hfdp+Migr P2W1	141	13	88	118	15	345	43
Hfdp P2W1	110	11	73	91	8	287	43
Migr P2W1	31	6	41	12	0	180	43
Hfd+Migr P2W1-gem.P1	66	8	55	49	3	229	43
Hfd P2W1-gem.P1	45	7	46	38	-45	186	43
Migr P2W1-gem.P1	21	6	38	9	-49	171	43
Controle							
Hfdp+Migr gem.P1	98	14	72	76	9	278	28
Hfdp gem.P1	85	14	74	60	9	268	28
Migr gem.P1	13	4	23	5	0	93	28
Hfdp+Migr P2W1	136	18	97	99	11	372	28
Hfdp P2W1	115	19	99	78	11	347	28
Migr P2W1	21	8	42	0	0	189	28
Hfd+Migr P2W1-gem.P1	38	7	39	24	0	144	28
Hfd P2W1-gem.P1	30	8	43	13	-45	148	28
Migr P2W1-gem.P1	8	5	29	0	-23	114	28

Tabel XXV. Betreffende de patiënten waarbij een beginverergering optrad: het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over een week, voor en gedurende de eerste week na aanvang van de voedingsverandering in de interventie- en de controlegroep.

## Medicatie: Analgetica / Migr.med

Beginv. duur

Ja

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Behandeling							
Interventie							
NSAIDs Hfd+Migr P1/W1234	3.5	.5	3.2	3.0	0	16	42
NSAIDs Hfdp+Migr P2W1	6.6	1.2	8.0	4.0	0	39	42
CafImm Hfd+Migr P1/W1234	.5	.4	2.3	.0	0	15	42
CafImm Hfdp+Migr P2W1	.8	.4	2.6	.0	0	15	42
Controle							
NSAIDs Hfd+Migr P1/W1234	5.0	2.0	10.3	2.0	0	54	28
NSAIDs Hfdp+Migr P2W1	5.4	2.2	11.9	2.0	0	60	28
CafImm Hfd+Migr P1/W1234	.2	.1	.7	.0	0	4	28
CafImm Hfdp+Migr P2W1	.3	.1	.7	.0	0	3	28

Tabel XXVI. Betreffende de patiënten waarbij een beginverergering optrad: het gemiddelde aantal gebruikte analgetica en migraine-aanval couperende medicijnen gemeten over een week, voor en gedurende de eerste week na aanvang van de voedingsverandering in de interventie- en de controlegroep.

## Duur (uren)

Behandeling  
Interventie

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Hfd+Migr P1	208	21	157	151	23	662	58
Hfd P1	193	20	151	140	18	662	58
Migr P1	15	3	21	9	0	105	58
Hfd+Migr P3	119	17	130	78	0	597	58
Hfd P3	113	17	126	75	0	597	58
Migr P3	6	2	12	0	0	63	58
Hfd+Migr P5	102	15	116	64	0	549	58
Hfd P5	97	15	113	53	0	549	58
Migr P5	5	2	12	0	0	63	58
Hfd+Migr P5-P3	-17	7	52	-2	-214	85	58
Hfd P5-P3	-16	6	48	-1	-209	80	58
Migr P5-P3	-1	1	10	0	-36	34	58
Hfd+Migr P5-P1	-106	17	128	-81	-555	144	58
Hfd P5-P1	-96	16	122	-71	-555	162	58
Migr P5-P1	-10	2	18	-5	-74	31	58

Tabel XXVII. Het aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over vier weken, in de interventiegroep tijdens de voorregistratie (P1), na acht weken (P3) en na twintig weken (P5) voedingsverandering.

## Pijnvrije dagen

Behandeling  
Interventie

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Hfd+Migr P1	9	1	7	11	0	23	58
Hfd P1	10	1	7	11	0	23	58
Migr P1	26	0	2	27	18	28	58
Hfd+Migr P3	15	1	9	19	0	28	58
Hfd P3	16	1	9	19	0	28	58
Migr P3	27	0	2	28	16	28	58
Hfd+Migr P5	16	1	10	19	0	28	58
Hfd P5	17	1	9	19	0	28	58
Migr P5	27	0	3	28	9	28	58
Hfd+Migr P5-P3	1	0	3	1	-6	12	58
Hfd P5-P3	1	0	3	0	-6	12	58
Migr P5-P3	0	0	2	0	-11	6	58
Hfd+Migr P5-P1	7	1	7	7	-6	23	58
Hfd P5-P1	7	1	7	7	-6	21	58
Migr P5-P1	1	0	3	1	-16	8	58

Tabel XXVIII. Het aantal pijnvrije dagen, gemeten over vier weken, in de interventiegroep tijdens de voorregistratie (P1), na acht weken (P3) en na twintig weken (P5) voedingsverandering.

## Duur (uren, gecorrigeerd voor intensiteit)

Behandeling  
Interventie

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Hfd+Migr P1	318	28	217	239	36	899	58
Hfd P1	279	27	206	208	23	899	58
Migr P1	39	6	49	19	0	210	58
Hfd+Migr P3	175	24	183	108	0	741	58
Hfd P3	160	23	173	103	0	741	58
Migr P3	15	4	29	0	0	151	58
Hfd+Migr P5	150	21	160	97	0	705	58
Hfd P5	137	20	151	76	0	705	58
Migr P5	13	4	28	0	0	151	58
Hfd+Migr P5-P3	-25	12	95	-1	-390	244	58
Hfd P5-P3	-23	11	85	-1	-380	229	58
Migr P5-P3	-2	3	25	0	-104	72	58
Hfd+Migr P5-P1	-168	23	178	-124	-610	146	58
Hfd P5-P1	-142	22	168	-100	-610	179	58
Migr P5-P1	-26	6	43	-11	-183	51	58

Tabel XXIX. Het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over vier weken, in de interventiegroep tijdens de voorregistratie (P1), na acht weken (P3) en na twintig weken (P5) voedingsverandering.

## Analgetica / Migr.Med

Behandeling  
Interventie

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Analgetica P1	16.0	2.3	17.4	12.0	0	107	58
Analgetica P3	8.8	1.6	12.3	5.0	0	56	58
Analgetica P5	7.9	1.3	10.2	5.0	0	46	58
Analgetica P5-P3	-.9	.9	7.2	.0	-40	16	58
Analgetica P5-P1	-8.1	1.5	11.4	-5.0	-61	20	58
Migr.Med P1	1.7	1.0	8.0	.0	0	60	58
Migr.Med P3	1.4	.7	5.7	.0	0	40	58
Migr.Med P5	1.0	.6	4.5	.0	0	33	58
Migr.Med P5-P3	-.4	.3	2.2	.0	-15	3	58
Migr.Med P5-P1	-.7	.5	3.6	.0	-27	2	58

Tabel XXX. Het aantal gebruikte analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen, gemeten over vier weken, in de interventiegroep tijdens de voorregistratie (P1), na acht weken (P3) en na twintig weken (P5) voedingsverandering.

## Misselijk / Braken

Behandeling  
Interventie

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Misselijk P1	4.1	.9	6.7	2.0	0	33	58
Misselijk P3	1.5	.3	2.7	.0	0	10	58
Misselijk P5	1.4	.5	3.8	.0	0	21	58
Misselijk P5-P3	-.1	.5	3.7	.0	-9	12	58
Misselijk P5-P1	-2.7	.9	6.6	-1.0	-32	18	58
Braken P1	.4	.2	1.5	.0	0	10	58
Braken P3	.3	.2	1.4	.0	0	10	58
Braken P5	.4	.2	1.5	.0	0	10	58
Braken P5-P3	.1	.1	1.0	.0	-4	5	58
Braken P5-P1	.0	.1	1.1	.0	-5	5	58

Tabel XXXI. Het aantal dagdelen misselijkheid en braken, gemeten over vier weken, in de interventiegroep tijdens de voorregistratie (P1), na acht weken (P3) en na twintig weken (P5) voedingsverandering.

## Duur (uren)

Behandeling  
Controle

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Hfd+Migr P1	236	24	195	166	22	687	65
Hfd P1	219	25	200	148	10	687	65
Migr P1	17	3	26	10	0	150	65
Hfd+Migr P3	194	25	204	101	8	692	65
Hfd P3	183	26	206	86	0	692	65
Migr P3	11	2	18	2	0	87	65
Hfd+Migr P5	165	26	206	87	0	678	65
Hfd P5	154	25	205	66	0	678	65
Migr P5	11	3	23	0	0	102	65
Hfd+Migr P5-P3	-28	11	90	-3	-307	155	65
Hfd P5-P3	-28	10	78	-11	-263	118	65
Migr P5-P3	0	3	21	0	-51	86	65
Hfd+Migr P5-P1	-71	12	96	-55	-399	202	65
Hfd P5-P1	-65	12	96	-55	-380	203	65
Migr P5-P1	-6	3	22	-4	-63	86	65

Tabel XXXII. Het aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over vier weken, tijdens de voorregistratie (P1), na acht weken controledeet (P3), en na acht weken interventiedeet (P5) in de controlegroep.



## Pijnvrije dagen

Behandeling  
Controle

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Hfd+Migr P1	9	1	7	8	0	24	65
Hfd P1	9	1	7	9	0	25	65
Migr P1	26	0	3	26	10	28	65
Hfd+Migr P3	12	1	9	14	0	26	65
Hfd P3	13	1	9	14	0	28	65
Migr P3	27	0	2	27	14	28	65
Hfd+Migr P5	15	1	10	16	0	28	65
Hfd P5	15	1	10	17	0	28	65
Migr P5	27	0	2	28	16	28	65
Hfd+Migr P5-P3	2	1	6	1	-16	18	65
Hfd P5-P3	2	1	5	1	-16	18	65
Migr P5-P3	0	0	2	0	-8	7	65
Hfd+Migr P5-P1	6	1	6	5	-3	18	65
Hfd P5-P1	6	1	6	5	-5	18	65
Migr P5-P1	1	0	2	0	-8	6	65

Tabel XXXIII. Het aantal pijnvrije dagen, gemeten over vier weken, tijdens de voorregistratie (P1), na acht weken controledieet (P3), en na acht weken interventiedieet (P5) in de controlegroep.

## Duur (uren, gecorrigeerd voor intensiteit)

Behandeling  
Controle

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Hfd+Migr P1	355	37	295	277	37	1323	65
Hfd P1	309	38	303	198	16	1323	65
Migr P1	46	9	69	24	0	373	65
Hfd+Migr P3	318	44	353	177	14	1488	65
Hfd P3	290	44	354	158	0	1488	65
Migr P3	28	6	46	4	0	213	65
Hfd+Migr P5	266	42	340	148	0	1298	65
Hfd P5	238	41	332	112	0	1298	65
Migr P5	28	7	60	0	0	306	65
Hfd+Migr P5-P3	-52	21	173	-30	-712	342	65
Hfd P5-P3	-52	18	148	-30	-712	226	65
Migr P5-P3	0	7	53	0	-137	217	65
Hfd+Migr P5-P1	-89	21	170	-96	-492	528	65
Hfd P5-P1	-71	20	165	-61	-435	521	65
Migr P5-P1	-18	7	57	-8	-185	217	65

Tabel XXXIV. Het voor intensiteit gecorrigeerde, aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, tijdens de voorregistratie (P1), na acht weken controledieet (P3), en na acht weken interventiedieet (P5) in de controlegroep.

## Analgetica / Migr.Med

Behandeling  
Controle

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Analgetica P1	13.9	3.7	29.7	6.0	0	216	65
Analgetica P3	14.4	4.4	35.1	5.0	0	254	65
Analgetica P5	9.1	2.2	17.5	2.0	0	110	65
Analgetica P5-P3	-5.3	2.7	21.5	.0	-144	17	65
Analgetica P5-P1	-4.8	2.0	16.3	-2.0	-106	15	65
Migr.Med P1	1.5	.5	3.8	.0	0	19	65
Migr.Med P3	1.3	.4	3.1	.0	0	15	65
Migr.Med P5	1.1	.4	2.8	.0	0	13	65
Migr.Med P5-P3	-.2	.2	2.0	.0	-12	6	65
Migr.Med P5-P1	-.4	.3	2.2	.0	-9	7	65

Tabel XXXV. Het aantal gebruikte analgetica en migraine-aanvalcouperende middelen, tijdens de voorregistratie (P1), na acht weken controledieet (P3), en na acht weken interventiedieet (P5) in de controlegroep.

## Misselijk / Braken

Behandeling  
Controle

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Misselijk P1	4.4	.9	7.0	3.0	0	46	65
Misselijk P3	2.5	.5	4.4	1.0	0	25	65
Misselijk P5	2.7	.7	5.6	.0	0	29	65
Misselijk P5-P3	.2	.5	4.3	.0	-10	20	65
Misselijk P5-P1	-1.7	.7	5.5	-1.0	-17	20	65
Braken P1	1.0	.3	2.3	.0	0	11	65
Braken P3	.5	.1	1.2	.0	0	5	65
Braken P5	.4	.2	1.6	.0	0	8	65
Braken P5-P3	-.1	.2	1.7	.0	-5	8	65
Braken P5-P1	-.6	.3	2.4	.0	-11	7	65

Tabel XXXVI. Het aantal dagdelen misselijkheid en braken, gemeten over vier weken, tijdens de voorregistratie (P1), na acht weken controledieet (P3), en na acht weken interventiedieet (P5) in de controlegroep.

## Controlegroep - Duur: uren

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Hfdp+Migr gem.P3	48	6	51	25	0	173	65
Hfdp gem.P3	45	6	51	22	0	173	65
Migr gem.P3	3	1	4	0	0	22	65
Hfdp+Migr P4W1	67	7	54	61	0	174	65
Hfdp P4W1	61	7	53	48	0	174	65
Migr P4W1	6	1	12	0	0	62	65
Hfd+Migr P4W1-gem.P3	19	4	31	7	-21	134	65
Hfd P4W1-gem.P3	16	3	25	7	-27	83	65
Migr P4W1-gem.P3	3	1	12	0	-12	62	65

Tabel XXXVII. De beginverergering: het gemiddelde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over een week, voor (gem.P3) en gedurende de eerste week na aanvang (P4W1) van het interventiedieet in de controlegroep.

## Controlegroep - Duur: uren, gecorrigeerd voor intensiteit

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Hfdp+Migr gem.P3	79	11	89	44	0	372	65
Hfdp gem.P3	72	11	89	40	0	372	65
Migr gem.P3	7	1	12	0	0	53	65
Hfdp+Migr P4W1	116	13	103	83	0	376	65
Hfdp P4W1	99	12	98	70	0	376	65
Migr P4W1	17	4	33	0	0	169	65
Hfd+Migr P4W1-gem.P3	37	8	61	12	-41	289	65
Hfd P4W1-gem.P3	27	5	44	12	-41	153	65
Migr P4W1-gem.P3	10	4	33	0	-32	169	65

Tabel XXXVIII. De beginvergering: het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over een week, voor (gem.P3) en gedurende de eerste week na aanvang (P4W1) van het interventie-dieet in de controlegroep.

## Controlegroep - Medicatie

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Behandeling							
Controle							
Analgetica gem.P3	3.6	1.1	8.8	1.3	0	64	65
Analgetica P4W1	4.5	1.0	8.3	2.0	0	58	65
Analgetica P4W1-gem.P3	.9	.4	3.3	.5	-11	8	65
Migr.Med gem.P3	.3	.1	.8	.0	0	4	65
Migr.Med P4W1	.6	.2	1.4	.0	0	6	65
Migr.Med P4W1-gem.P3	.3	.1	.8	.0	-1	4	65

Tabel XXXIX. De beginverergering: het gemiddelde gebruik van analgetica en migraine-aanvalcouperende medicijnen, gemeten over een week, voor (gem.P3) en gedurende de eerste week na aanvang (P4W1) van het interventiedieet in de controlegroep.

Duur: uren

Beginv. duur Ja

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Behandeling							
Controle							
Hfdp+Migr gem.P3	37	6	39	22	2	168	46
Hfdp gem.P3	34	6	39	19	0	168	46
Migr gem.P3	3	1	5	1	0	22	46
Hfdp+Migr P4W1	66	7	48	62	5	174	46
Hfdp P4W1	58	7	45	50	0	174	46
Migr P4W1	8	2	13	5	0	62	46
Hfd+Migr P4W1-gem.P3	29	5	32	14	1	134	46
Hfd P4W1-gem.P3	24	4	26	13	-6	83	46
Migr P4W1-gem.P3	5	2	13	0	-11	62	46

Tabel XL. Betreffende de patienten waarbij een beginverergering optrad: het gemiddelde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over een week, voor en gedurende de eerste week na aanvang van de voedingsverandering in de controle-groep.



## Duur: uren, gecorrigeerd voor intensiteit

Beginv. equiv

Ja

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Behandeling							
Controle							
Hfdp+Migr gem.P3	74	12	85	42	4	337	49
Hfdp gem.P3	68	12	84	34	0	337	49
Migr gem.P3	6	2	12	0	0	53	49
Hfdp+Migr P4W1	129	15	102	96	11	376	49
Hfdp P4W1	108	14	97	72	0	376	49
Migr P4W1	21	5	36	8	0	169	49
Hfd+Migr P4W1-gem.P3	55	9	61	29	0	289	49
Hfd P4W1-gem.P3	40	6	43	26	-11	153	49
Migr P4W1-gem.P3	15	5	36	0	-32	169	49

Tabel XLI. Betreffende de patiënten waarbij een beginverergering optrad: het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine, gemeten over een week, voor en gedurende de eerste week na aanvang van de voedingsverandering in de controlegroep.

## Medicatie: Analgetica / Migr.med

Beginv. duur

Ja

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Behandeling							
Controle							
Analgetica gem.P3	3.8	1.5	10.0	1.5	0	64	46
Analgetica P4W1	5.1	1.4	9.2	2.0	0	58	46
Migr.Med. gem.P3	.3	.1	.8	.0	0	4	46
Migr.Med. P4W1	.7	.2	1.4	.0	0	6	46

Tabel XLII. Betreffende de patiënten waarbij een beginverergering optrad; het gemiddelde aantal gebruikte analgetica en migraine-aanval couperende medicijnen gemeten over een week, voor en gedurende de eerste week na aanvang van de voedingsverandering in de controlegroep.

## Controlegroep - Duur: uren, gecorrigeerd voor intensiteit

	Gemid.	SE	SD	Mediaan	Min	Max	N
Eerder therapie ja-nee							
Ja							
Hfdp+Migr gem.P3	108	15	98	79	4	372	42
Hfdp gem.P3	100	15	100	65	0	372	42
Migr gem.P3	8	2	13	1	0	53	42
Hfdp+Migr P4W1	133	18	114	104	0	376	42
Hfdp P4W1	120	17	113	84	0	376	42
Migr P4W1	13	4	25	0	0	124	42
Hfd+Migr P4W1-gem.P3	25	8	53	9	-41	159	42
Hfd P4W1-gem.P3	20	7	46	5	-41	153	42
Migr P4W1-gem.P3	5	4	24	0	-32	124	42
Nee							
Hfdp+Migr gem.P3	26	4	20	20	0	68	23
Hfdp gem.P3	22	4	18	17	0	65	23
Migr gem.P3	4	1	6	0	0	23	23
Hfdp+Migr P4W1	84	15	72	68	0	306	23
Hfdp P4W1	62	9	41	57	0	156	23
Migr P4W1	22	9	44	0	0	169	23
Hfd+Migr P4W1-gem.P3	58	15	71	26	0	289	23
Hfd P4W1-gem.P3	40	8	37	26	0	120	23
Migr P4W1-gem.P3	18	9	44	0	-15	169	23

Tabel XLIII. Het verband tussen "wel of geen eerdere therapieën" en het voor intensiteit gecorrigeerde aantal uren spanningshoofdpijn en migraine tijdens de beginverergering voordat (gem.P3) en nadat (P4W1) de controlegroep het interventiedieet kreeg.

## 8. Woord van dank.

Het schrijven van dit proefschrift was een proces waarop verschillende mensen invloed hebben uitgeoefend. Ieder voor zich heeft op zijn of haar wijze met ideeën en commentaar mijn denken en schrijven gevormd en gestimuleerd.

Allereerst wil ik de patiënten die hebben deelgenomen aan mijn onderzoek en daartoe hun hoofdpijnklachten hebben bijgehouden en de voedingsadviezen hebben opgevolgd danken voor hun bereidwilligheid om aan het onderzoek mee te werken.

Het idee om mijn behandelresultaten te evalueren en daarover een proefschrift te schrijven kwam van Miriam Mathieu-Oosterwaal. Miriam, zonder jouw niet-aflatende steun, grote inzet en essentiële kritiek had ik de weg naar dit resultaat nooit tot een goed einde kunnen brengen. Dank daarvoor !

Prof. Dr A.F.Casparie, Ton, als promotor was je er altijd als ik je nodig had en liet je nooit op je wachten bij het geven van commentaar op mijn teksten. Met je nuchtere, heldere visie op problemen was je een betrouwbare, solide vraagbaak voor me. Dank je voor je steun, je hulp en je geduld gedurende het hele promotietraject. Dr H.G.T. Nijs, Huub, dank je wel voor je schier eindeloze geduld bij het uitvoeren van de statistische analyse. Ondanks het vele werk dat dit onderzoek met zich meebracht wist je toch altijd weer op korte termijn mijn vragen te beantwoorden. Ook voor je nauwgezette commentaar op mijn teksten ben ik je erg dankbaar.

Prof. Dr J Lubsen, Koos, je doeltreffende manier van verwoorden, en je vermogen om op eenvoudige wijze mijns inziens lastige problemen te benaderen en uit te leggen hebben me tijdens de schrijffase enorm geholpen. Ik ben blij dat ik van je heb mogen leren, vooral ook van de eisen die je stelt aan het zuiver gebruik van de taal. Prof. Dr J. Troost, hartelijk dank voor Uw bereidheid de controles op de uitvoering van het protocol te verrichten, en voor Uw commentaar op de tekst en op de onderzoeksresultaten. Herbert Meier, dank voor het uitvoeren van de controles op het protocol. Hans van der Steen, dank voor het uitvoeren van de randomisatie; je was altijd bereid tot overleg als ik je nodig had.

Drs. J. de Waard, Jan, onze stimulerende gesprekken en je kritische commentaar op mijn teksten hebben me aangemoedigd verder te gaan, en waren steeds weer woensdagmiddagen waar ik naar uitkeek en graag aan terug dacht. Ook ben ik je dankbaar voor het feit dat je me in contact bracht met anderen die op hun beurt weer hebben bijgedragen aan dit proefschrift.

Prof. Dr E. Noach, vele malen bent U bereid geweest mijn teksten "met Uw potloodje" te bewerken. De logica en rechtlijnigheid waarmee U, vrij van vooroordelen, mijn werk benaderde, hebben me enorm geholpen. Daarvoor mijn dank.

Dankzij de financiële steun van het Praeventiefonds kon dit onderzoek grondig worden uitgevoerd. Daarvoor, voor het in mij gestelde vertrouwen en voor de vlotte, prettige werkwijze ben ik de leden van het bestuur van het Praeventiefonds zeer dankbaar.

Corine Bode, Arnold Deckers, Paul van Dijk, Wim en Carla Lugard-Kok, Margaret Skutsch, Maarten Spaargaren, Betsy Thonon, Klaas van Til, Fred Wiegant en Roel van Wijk: menig uur hebben jullie besteed aan het commentariëren van mijn teksten: daarvoor mijn dank ! Dr P.J.A.M.Brouwers, dr M.D. Ferrari, dr H.J.Gelmers, dr G.Hageman en drs. C. van Winzum: hartelijk dank voor Uw kritische en stimulerende kanttekeningen bij mijn onderzoeksresultaten. Prof. Dr Y.N. Wolffers, met Uw ongezouten kritiek op mijn tekst opende U mij de ogen voor de relativiteit van mijn onderzoek; daarvoor mijn dank !

Ad Lodewijkx, bij jou zette ik de eerste stappen op het pad van de alternatieve behandelmethoden; dank je wel voor alles wat ik van je mocht leren.

Ton Hannink, mijn optimistische inschatting over het niveau van mijn taalgebruik bleek door jouw ontelbare correcties op mijn teksten volstrekt ten onrechte. Dank voor je deskundige adviezen daaromtrent !

Beke en Pieter Reineke-Lugard, een speciaal woord van dank voor jullie gastvrijheid, luisterend oor, begrip en steun in de jaren dat ik met dit project bezig was. Beke, op het laatste moment heb jij uiterst nauwgezet de hele tekst doorgenomen. Mijn veronderstelling dat er haast geen fouten meer in zaten werd door jouw weloverwogen commentaar minutieus naar het land der illusies verdreven !

Ada van der Heuvel, je hebt op nauwkeurige wijze de controles op de invoer van de onderzoeksresultaten uitgevoerd. Daarnaast wil ik je bedanken voor je gezelligheid en steun in de laatste fase van het schrijven van dit proefschrift. Nannie Kuiper, dank je wel voor de inzet en het geduld waarmee jij de secretariële ondersteuning van het onderzoek verzorgde. Diana Weerdestijn en Alex Evers: door jullie secretariële hulp, inzet en capaciteiten voelde ik mij tot op het allerlaatste moment erg gesteund.

Ellen Brinkman: dank je wel voor de bereidheid en de creativiteit waarmee je het ontwerp voor de omslag van dit proefschrift maakte ! Ine Wissink, dank zij jouw trouwe en liefdevolle zorg bleef mijn woon- en werkomgeving in deze drukke jaren leefbaar, mijn dank daarvoor ! Kees Steenbergen, dank je wel voor de hulp en deskundigheid, waarmee je me gedurende het laatste jaar "op de been" wist te houden. Ook een woord van dank aan de onbekende die mij verraste met een royale gift voor dit proefschrift. Ik heb dit als aanmoediging ervaren, waarvoor ik U helaas nooit persoonlijk heb kunnen bedanken.

Tot slot een woordje voor Philippe Mathieu: met veel geduld heb jij steeds weer gewacht totdat Miriam en ik klaar waren met praten en denken over "la thèse", opdat we weer tot de orde van de dag konden overgaan. Voor een klein jongentje deed je dat manhaftig !

## CURRICULUM VITAE

De schrijfster van dit proefschrift werd op 19 oktober 1952 geboren te Eindhoven.

Na het doorlopen van de HBS-B aan het Lorentz Lyceum te Eindhoven, studeerde zij geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Utrecht. In 1978 deed zij het doktoraalexamen, waarna zij in 1979, met goed gevolg, het artsexamen aflegde.

In het Sint Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg werkte zij in 1979 gedurende de zomermaanden op de afdeling Interne Geneeskunde. Aansluitend was zij gedurende een jaar arts-assistent bij de internistenmaatschap van het Sint Barbara Ziekenhuis te Culemborg. In 1980 en 1981 werkte zij gedurende een jaar als arts-assistent psychiatrie in het Provinciaal Ziekenhuis te Santpoort. In 1982 volgde een waarneming bij de Sociaal Psychiatrische Dienst "Singel 50" te Amsterdam. In datzelfde jaar begon zij aan de huisartsenopleiding van de Vrije Universiteit te Amsterdam, welke in 1983 werd afgesloten met de registratie als huisarts. Vanaf dat jaar verdiepte zij zich in de natuurgeneeskunde, deels door stage te lopen bij een natuurgeneeskundige en nederlandse natuurartsen, deels door een gast-assistentschap in de Bircher-Benner Kliniek te Zurich (Zwitserland) en de Kliniek Lahnhöhe te Lahnstein. In 1985 vestigde zij zich als natuurgeneeskundig arts te Enschede. In datzelfde jaar werd begonnen met de opleiding tot homeopatisch arts bij de Stichting Homeopatische Opleidingen te Wageningen, welk examen met goed gevolg werd afgelegd in 1987. Van 1990 tot 1995 verrichtte zij in de eigen praktijk het, in dit proefschrift beschreven, onderzoek.



