

Aus dem Institut für Public Health
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Algorithmische Klassifikation: ein nützliches Instrument für digitale
Kopfschmerztagebücher in mHealth Apps?

Algorithmic classification: a useful tool for digital headache diaries in
mHealth Apps?

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Aaron Rösch
aus Heidelberg

Datum der Promotion: 25.11.2022

Vorwort

Zu meiner schriftlichen Promotionsleistung gehören die beigelegten Veröffentlichungen „Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary” im Journal of Headache and Pain als Erstautor, ein Review-Artikel mit dem Titel „Was leisten Migräne-Apps?” in der Zeitschrift MMW – Fortschritte der Medizin als Zweitautor und der Manteltext.

Neue eigenständige Leistungen im Manteltext sind eine umfangreiche Einführung zu den Hintergründen der Studie, eine tiefergehende Ausführung der Methodik und eine ausführlichere Diskussion, mit neuen Erkenntnissen zum klinischen Kontext der Studie und zu der weiterführenden Forschung.

Inhalt

Algorithmische Klassifikation: ein nützliches Instrument für digitale Kopfschmerztagebücher in mHealth Apps?	1
Abkürzungverzeichnis	5
Abstract	6
Manteltext.....	1
1. Einleitung und Forschungsziel	1
2. Hintergrund	5
2.1 ICHD zur Diagnose und Therapie von Migräne und SKS	5
2.2 Kopfschmerztagebücher zur Diagnose primärer Kopfschmerzen	6
2.3 mHealth für die personalisierte Versorgung von Migränepatienten*innen.....	8
2.4 Computergestützte klinische Entscheidungsunterstützungssysteme	11
3. Methodik.....	12
3.1 Zustimmung des Ethik-Komitees und Einwilligung der Studienteilnehmenden	12
3.2 Prüfung der Hypothese	13
3.3 Entwicklung des Algorithmus	13
3.3 Datenerhebung	21
3.4 Validierung und Validitätsprüfung.....	21
4. Ergebnisse	24
4.1 Validierung.....	24
4.2 Validitätsprüfung	26
5. Diskussion	28
5.1 Interpretation der Ergebnisse	28
5.2 Diskussion des Algorithmus	30
5.3 Einordnung des Algorithmus	32
5.4 Überlegungen zum Datenschutz, der Zulassung von Medizinprodukten und den Umgang mit Fehlern.....	35
5.5 Limitationen	36
5.6 Versorgungslücken durch mHealth verringern.....	38
5.7 Zukünftige Forschung	40
5.7.1 Präemptive Therapien für Kopfschmerzen	41
5.7.2 Digitale Biomarker für die Migränetherapie	42
5.8 Zusammenfassung wesentlicher neuer Erkenntnisse.....	43
6. Literaturverzeichnis	44
Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung	50
Publikationen.....	52
Roesch A, Dahlem MA, Neeb L, Kurth T. Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary. J Headache Pain. 2020 Jun 12;21(1):75	52

Dahlem MA, Roesch A, Neeb L, Kropp P, Dresler T. Was leisten Migräne-Apps? [What do migraine apps offer?]. MMW Fortschr Med. 2018 Feb;160(2):51-54.....	65
Lebenslauf.....	70
Komplette Publikationsliste.....	72
Danksagung	73

Abkürzungsverzeichnis

Bundesinstitut für Arzneimittelsicherheit und Medizinprodukte (BfArM)

Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP)

Chronische Kopfschmerzen vom Spannungstyp (CSKS)

Chronische Migräne (CM)

Computerized clinical decision support systems (CDSS)

Computerized Headache Assessment Tool (CHAT)

Computerized headache diagnostic system (CHD-System)

Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO)

Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)

Digitale Gesundheitsanwendung (DiGA)

Digitale-Versorgungs-Gesetz (DVG)

Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD)

Internationale Kopfschmerzgesellschaft (IHS)

Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (MÜK - Medikamenten-Übergebrauch-Kopfschmerz)

Kopfschmerzen vom Spannungstyp (SKS – Spannungskopfschmerz)

Medizinprodukteverordnung (MDR – medical device regulation)

Migräne mit Aura (MA)

Migräne ohne Aura (MO)

Mobile App Rating Sale (MARS)

Numerische Ratingskala (NRS)

Progressive Muskelrelaxation nach Jakobson (PMR)

Abstract

Diese Arbeit untersucht die Genauigkeit eines Instruments zur Klassifizierung einzelner Kopfschmerzattacken von Migräne und Kopfschmerzen vom Spannungstyp in digitalen Kopfschmerzkalendern. Dazu wurde die Klassifizierung von Kopfschmerzattacken durch einen Neurologen mit der Klassifizierung derselben Kopfschmerzattacken durch einen Algorithmus verglichen. Der Algorithmus folgt einer Verzweigungslogik und basiert auf den ICHD-3 Kriterien für Migräne und wahrscheinliche Migräne mit und ohne Aura und für Kopfschmerzen vom Spannungstyp und wahrscheinliche Kopfschmerzen vom Spannungstyp.

Zur Validierung wurde eine Stichprobe von 102 einzelnen Kopfschmerzattacken von Patienten*innen aus der Datenbank der Kopfschmerzmanagement-App M-sense von einem Neurologen mit Spezialisierung in Kopfschmerzmedizin und durch den Algorithmus klassifiziert. Der Neurologe und der Algorithmus klassifizierten Migräne mit Aura (MA), Migräne ohne Aura (MO), Kopfschmerzen vom Spannungstyp (SKS) und Nichtmigräne- oder Nicht-SKS-Ereignisse. Die Ergebnisse wurden in einer Kappa Statistik verglichen und in einer Validitätsprüfung ausgewertet.

Von den 102 Kopfschmerzattacken waren 86 Fälle übereinstimmend und 16 Fälle nicht übereinstimmend. Dies entspricht Cohens κ 0.74 und somit einer erheblichen Übereinstimmung. In der Validitätsprüfung zeigte sich als häufigster Grund für die Nichtübereinstimmung (12 von 16) unbeabsichtigte Fehler durch den Neurologen. Der zweithäufigste Grund (3 von 16) waren unzureichende Informationen für eine Klassifizierung durch den Neurologen.

Zusammenfassend kann das Instrument digitale Kopfschmerzkalender mit guter Genauigkeit automatisiert auswerten und somit als diagnostische Entscheidungshilfe die unersetzlichen Fähigkeiten der Ärzte*innen erweitern und die klinischen Prozesse unterstützen. Es ist in mHealth integrierbar und vereinfacht die zeitintensive und fehleranfällige manuelle Auswertung von Kopfschmerztagebüchern. Basierend auf diesem Instrument können weitere Funktionalitäten für Kopfschmerzmanagement-Apps entwickelt werden, womit eine personalisierte Versorgung von Kopfschmerzpatienten*innen möglich wird.

This work investigates the accuracy of a tool for classifying individual attacks of migraine and tension-type headache reported in digital headache calendars. For this purpose, headache attacks classified by a neurologist were compared with an algorithm's classification of the same headache attacks. The algorithm follows a branching logic and is based on ICHD-3 criteria for migraine and probable migraine with and without aura and for tension-type headache and probable tension-type headache.

To validate the algorithm, a sample of 102 individual patient headache attacks from the M-sense headache management app database were classified independently by both a neurologist with specialization in headache medicine and by the algorithm. The neurologist and algorithm classified migraine with aura (MA), migraine without aura (MO), TTH, and non-migraine or non-TTH events. Results were compared in a kappa statistic and analyzed in a disagreement validity assessment.

Of the 102 headache attacks, 86 cases were concordant, and 16 cases were discordant. This corresponds to Cohen's κ 0.74 and thus to substantial agreement. In the validity test, the most frequent reason for disagreement (12 of 16) was shown to be unintentional errors by the neurologist. The second most common reason (3 of 16) was that the neurologist had insufficient information for classification.

Overall, the study results indicate that the tool can evaluate digital headache calendars with good accuracy in an automated manner. It could thus serve as a diagnostic decision support tool to enhance the irreplaceable skills of the physician and thereby support clinical processes. Further, the integration of this tool into mHealth innovates the time-consuming and error-prone manual evaluation of headache diaries. Based on this tool, further functionalities can also be developed for headache management apps, enabling personalized care for headache patients.

(Übersetzung durch den Autor Roesch A)

Manteltext

Im folgenden Text wird, wenn möglich, geschlechtsneutrale Sprache verwendet. Es werden Pluralformen wie Ärzte*innen und Patienten*innen gebraucht. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird gegebenenfalls auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beide Geschlechter.

Einige Abschnitte dieser Arbeit wurden vorab veröffentlicht in:

Roesch, A., Dahlem, M.A., Neeb, L. et al. Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary. J Headache Pain 21, 75 (2020). <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01139-w>

1. Einleitung und Forschungsziel

Dieser Abschnitt ist in eine erweiterte Fassung aus dem von Roesch et al. (2020) veröffentlichten Paper

In Deutschland leiden 15.5 Millionen Menschen an Migräne und die volkswirtschaftlichen Kosten, die dadurch entstehen, betragen 100.4 Milliarden Euro pro Jahr (Sedik et al., 2020). Unter den in der Europäischen Region lebenden Erwachsenen (18–65 Jahre) haben über 80% in den vorausgegangenen zwölf Monaten Kopfschmerzen vom Spannungstyp und 15% einen Migräneanfall erlebt (World Health Organization, 2011a). Nach der „Global Burden of Disease Study“ der WHO, steht Migräne im Ranking der Einschränkung durch Krankheit an zweiter Stelle (Steiner et al., 2020). Obwohl es sich um eine der häufigsten Erkrankungen weltweit handelt, sind Migräne und Kopfschmerzen vom Spannungstyp (SKS – Spannungskopfschmerz) in Europa und anderen Teilen der Welt immer noch „unterdiagnostiziert und zu wenig behandelt“ (Übersetzung durch den Autor) (Katsarava et al., 2018).

Das Verständnis über Migräne und andere primäre Kopfschmerzen, bei denen der Kopfschmerz nicht das Symptom einer zugrunde liegenden Erkrankung ist, sondern die Krankheit an sich darstellt, hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Dem aktuellen Forschungsstand nach, wird Migräne mittlerweile als „eine komplexe, variable Störung der Funktion des Nervensystems“ (Übersetzung durch den Autor) (Charles, 2018) verstanden. Das Verständnis der Entstehung der Erkrankung hat sich von einer vaskulären Theorie zu einer neurovaskulären Theorie, die „das zentrale, das periphere oder beide Nervensysteme“ (Übersetzung durch den Autor) (Puledda et al., 2017) mit einbezieht, weiterentwickelt. Abzugrenzen von der episodischen Migräne ist die chronische Migräne (CM), deren Entstehung durch zentrale Sensibilisierung erklärt (Aurora and Brin, 2017), der SKS, dessen Pathophysiologie nicht abschließend geklärt ist und viele weitere Kopfschmerzformen unterschiedlicher Genese.

Die Unterscheidung zwischen Migräne und SKS ist von Bedeutung. Zum einen empfehlen Leitlinien unterschiedliche medikamentöse Therapien, wie die Einnahme von Triptanen bei Migräne (Diener et al., 2018). Zum anderen können Veränderungen in der Häufigkeit und Phänomenologie der Kopfschmerzen auf chronische Kopfschmerzformen wie CM und chronische Kopfschmerzen vom Spannungstyp (CSKS) oder auf einen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (MÜK - Medikamenten-Übergebrauch-Kopfschmerz) hinweisen. CM und CKS können diagnostiziert werden, wenn Attacken über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten an mehr als der Hälfte der Tage auftreten. Die diagnostischen Kriterien für einen MÜK sind ebenfalls Kopfschmerzen über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten an mehr als der Hälfte der Tage und je nach Medikament, die Einnahme an mindestens 10 oder 15 Tagen pro Monat (Westergaard et al., 2014).

Um die korrekte Diagnose und Behandlung von Migräne und Kopfschmerzen zu unterstützen, hat die *International Headache Society* – internationale Kopfschmerzgesellschaft (IHS) die *International Classification of Headache Disorders* - Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD) entwickelt. Dieses 200-seitige Klassifikationsdokument, das aktuell in der dritten Auflage (ICHD-3) vorliegt, ermöglicht die Diagnose von über 300 Kopfschmerzformen nach

überwiegend evidenzbasierten Kriterien. Um die Genauigkeit der Diagnose weiter zu unterstützen, empfehlen Ärzte*innen ihren Patienten*innen, Kopfschmerztagebücher und Kalender zu führen, um die Charakteristika der Attacken und die Einnahme von Medikamenten prospektiv zu erfassen.

Die hohe Anzahl an Erkrankungen und deren komplexe Kriterien machen die korrekte Anwendung der ICHD-3-Kriterien jedoch insgesamt zu einer anspruchsvollen Aufgabe (Becker, 2017). Dies gilt insbesondere für den Bereich der Primärversorgung, die sich durch ein hohes Patientenaufkommen und eine durchschnittliche Konsultationszeit von 7,6 min in Deutschland auszeichnet (Irving et al., 2017). Die Auswertung von Kopfschmerztagebüchern durch Ärzte*innen ist zeitaufwendig und fehleranfällig, und eine detaillierte und akkurate Auswertung kann deshalb nicht überall geleistet werden. Die Digitalisierung von papierbasierten Tagebüchern, bei der Patienten*innen eine App nutzen und detaillierte, kategorisierte Daten über ihre Kopfschmerzattacken eingeben, verspricht nicht nur eine effizientere, benutzerfreundlichere und genauere Dokumentation, sondern ermöglicht auch die Anwendung von Algorithmen, die die Diagnose unterstützen können.

Eine zunehmende Anzahl an mHealth-Apps sammelt Daten über Kopfschmerzen in digitalen Tagebüchern und kann Patienten*innen eine Alternative zu den bisher papierbasierten Tagebüchern bieten. Obwohl digitale Kopfschmerztagebücher und deren automatisierte Auswertung durch Algorithmen Ärzten*innen bei der Diagnose von Nutzen sein könnten, fehlt es bisher meist sowohl an einer Validierung als auch an einer Zertifizierung dieser Instrumente (Hundert et al., 2014). Eine Validierung von mHealth- Apps und deren Algorithmen ist jedoch wichtig, um deren Sicherheit zu gewährleisten und durch eine einheitliche Zertifizierung eine Integration in das Gesundheitssystem zu ermöglichen. Um digitale Kopfschmerztagebücher zuverlässig auszuwerten, muss zunächst untersucht werden, ob sich die entsprechenden Abschnitte der ICHD-3 in Algorithmen übersetzen lassen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, einen Algorithmus zu evaluieren, der die ICHD-3-Kriterien zur Klassifizierung von Migräne und SKS anwendet und in ein digitales Kopfschmerztagebuch integriert werden kann. Für die Validierung wird angenommen, dass ein aus ICHD-3 Kriterien programmierter Algorithmus Migräne

und SKS korrekt klassifiziert. Konkret lautet die Forschungsfrage der Arbeit: Kann ein auf den ICHD-3-Kriterien basierender Algorithmus Migräne und SKS korrekt klassifizieren?

Um diese Frage zu beantworten, werden in dieser Arbeit die Klassifikationsergebnisse einzelner Kopfschmerzattacken aus einer Kopfschmerzdatenbank durch einen Algorithmus mit denen eines Neurologen mit Spezialisierung in Kopfschmerzmedizin verglichen. Der primäre Endpunkt der Studie ist Cohens κ , mit dem die Übereinstimmung zwischen dem Algorithmus und einem Neurologen mit Spezialisierung in Kopfschmerzmedizin als Referenz gemessen wird. Es wird ein κ von mindestens 0.8 (sehr gute Übereinstimmung) vermutet. Primäres Ziel der Studie ist es zu zeigen, dass die Übereinstimmung gut ist, das heißt κ mindestens 0.6 beträgt. Die Hypothese lautet:

primäre Hypothese:

H0: Die Übereinstimmung κ zwischen einem Neurologen und einem Algorithmus ist $\kappa \leq 0.6$.

H1: Die Übereinstimmung κ zwischen einem Neurologen und einem Algorithmus ist $\kappa > 0.6$.

Zur Überprüfung der Hypothese klassifizieren der Neurologe und der Algorithmus einzelne Kopfschmerzattacken aus der Datenbank der Migräne-App M-sense in die Kategorien Migräne mit Aura (MA), Migräne ohne Aura (MO), SKS und Nichtmigräne- oder Nicht-SKS-Ereignisse. Die Ergebnisse werden in einer Kappa Statistik verglichen und in einer Validitätsprüfung ausgewertet.

Die vorliegende Arbeit ist wie folgt aufgebaut: Kapitel 2 beschreibt die Hintergründe der Studie. Dazu wird die ICHD vorgestellt, auf die Relevanz von Kopfschmerztagebüchern eingegangen, die Bedeutung von mHealth für eine personalisierte Versorgung dargelegt und computergestützte Entscheidungsunterstützungssysteme vorgestellt. Danach wird in Kapitel 3 die Methodik erläutert und in Kapitel 4 werden die Ergebnisse der Studie präsentiert. In Kapitel 5 werden die Ergebnisse der Studie diskutiert und ein Ausblick auf zukünftige Forschung in Bezug auf die Studie gewagt.

2. Hintergrund

2.1 ICHD zur Diagnose und Therapie von Migräne und SKS

Die ICHD, ist ein komplexes Klassifikationssystem, das zur klinischen Anwendung und für Forschungszwecke benutzt wird, um Kopfschmerzen voneinander zu unterscheiden. Das Ziel der ICHD ist es eine evidenzbasierte Diagnose zu vereinfachen. Die ICHD ist logisch und hierarchisch aufgebaut und enthält detaillierte, spezifische Kriterien für die Diagnose von Kopfschmerzerkrankungen. Das Klassifikationssystem unterteilt Kopfschmerzen in Gruppe, Typ, Subtyp, Unterform und ordnet sie einem vierstelligen Code zu. Für die klinischen Praxis ist jedoch die Klassifikation bis zwei Stellen meist ausreichend. Die einzelnen Kapitel wurden durch ein Klassifikationskomitee bestehend aus Kopfschmerzexperten*innen verfasst, und die Zuverlässigkeit der Diagnose durch die ICHD konnte vielfach bestätigt werden (Göbel et al., 2020, Jiang et al., 2016)

Die erste ICHD wurde 1988 durch die IHS veröffentlicht (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 1988) und durch die WHO adaptiert. Darauf folgte 2004 die Veröffentlichung der zweiten ICHD (Olesen and Steiner, 2004), die als wichtige Ergänzung den MÜK als eigenständige Entität einführte. Die aktuelle dritte Version, die ICHD-3, wurde 2018 veröffentlicht. Vor der Entwicklung der ICHD wurden Kopfschmerzen häufig als psychiatrisches oder psychosoziales Problem verstanden und waren nicht als neurobiologische Erkrankungen anerkannt. Erkenntnisse aus der Forschung zur Pathophysiologie von Kopfschmerzen und das dadurch verbesserte Verständnis der Erkrankung, leiteten diesen Wandel ein. Olesen, der Leiter des Komitees aller drei ICHD Versionen argumentiert, dass die Fähigkeit der ICHD Patienten*innen, die weitgehend einheitlich auf die Medikamentengruppe der Triptane ansprechen, zu erkennen, ein Medikament, das auf einer speziellen Pathophysiologie beruht, ein Hinweis dafür sei, dass die ICHD selbst nach einer zugrundeliegenden Pathophysiologie klassifiziert (Olesen, 2008). Erst durch die ICHD haben sich Kopfschmerzen von einer schlecht definierten Erkrankung zur bestklassifizierten Erkrankung in der Neurologie entwickelt.

Die ICHD ermöglicht die Unterscheidung zwischen Migräne und SKS, die jeweils individuelle, klinische Merkmale aufzeigen. So zeichnet sich Migräne durch Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Licht- oder Geräuschüberempfindlichkeit aus, die bei SKS typischerweise fehlen. Typisch für SKS sind mäßig bis mittelstarke Kopfschmerzen, die dumpf statt pochend sind, beidseitig auftreten und sich bei Bewegung nicht verschlechtern. Die Unterscheidung von Migräne und SKS ist insbesondere relevant, da sich die wirksamen, medikamentösen Therapien unterscheiden. Triptane und die neue Substanzgruppe der CGRP-Antikörper sind nur bei Migränekopfschmerzen indiziert. Triptane sind Serotonin-Rezeptor-Agonisten und sind „die Therapie der ersten Wahl bei mittelschweren und schweren Migräneattacken die nicht ausreichend auf NSAR ansprechen“ (Diener et al., 2018). CGRP-Antikörper sind monoklonale antagonistischer Antikörper gegen Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) bzw. den CGRP-Rezeptor und sind zur prophylaktischen Behandlung der Migräne zugelassen (Diener and May, 2019).

2.2 Kopfschmerztagebücher zur Diagnose primärer Kopfschmerzen

Die dritte Auflage des Klassifikationssystems (ICHD-3) empfiehlt auch die Verwendung von Kopfschmerztagebüchern für die Diagnosefindung, die ein seit vielen Jahren etabliertes Instrument sind (Olesen, 2018). Kopfschmerztagebücher wurden zunächst als Kopfschmerzchronik konzipiert, in der Patienten*innen über einen Zeitraum von 4 Wochen „Schmerzen, Behandlungen, Beeinträchtigungen der Aktivitäten, Übelkeit und persönliche Gefühle im Alltag“ (Übersetzung durch den Autor) (Porter et al., 1981) eintragen sollten. Die Kopfschmerzchronik hatte die Funktion die Beschaffenheit von Kopfschmerzen besser zu verstehen (Porter et al., 1981). Mit der Gründung der International Headache Society (IHS) und der Veröffentlichung der ersten Version der ICHD (1988) wurden erstmals einheitliche Klassifikationskriterien geschaffen, nach denen sich Tagebücher richteten. Es zeigte sich, dass eine „Kombination aus einem klinischen Interview und dem diagnostischen Kopfschmerztagebuch zu einer [...] präziseren Diagnose“ (Übersetzung durch den Autor) (Russell et al., 1992) führte als nur durch ein klinisches Interview. Kopfschmerztagebücher können außerdem den „Recall Bias“ verringern und die

deskriptive Genauigkeit von Kopfschmerzereignissen verbessern (Nappi et al., 2006). In Deutschland ist das von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) vorgeschlagene Kopfschmerztagebuch am weitesten verbreitet, denn ein einheitliches internationales oder europäisches Instrument hat sich bisher nicht etabliert (DMKG, 2019).

Die zunächst papierbasierten Kopfschmerztagebücher sind digitalisiert und die Akzeptanz bei Patienten*innen untersucht worden (Allena et al., 2012). Digitale Kopfschmerztagebücher mit erweiterten Funktionen, wie Alarm und Erinnerung an die Einträge haben eine bessere Compliance, gegenüber papierbasierten Kopfschmerztagebüchern, die zusätzlich häufig fehlerhaft ausgefüllt werden (Stone et al., 2003). Zudem ist die Validität der Daten in digitalen Tagebüchern durch eine mögliche Kontrolle der Echtzeiterfassung besser, obwohl papierbasierte Tagebücher vollständiger (möglicherweise nachträglich) ausgefüllt werden (Krogh et al., 2016).

Ärzten*innen und Patienten*innen bieten Kopfschmerztagebücher einige Vorteile für ein besseres Management der Erkrankung. Die Häufigkeit und Charakteristiken von Kopfschmerzen können in Tagebüchern dokumentiert werden, wodurch auch mehrere Kopfschmerzdiagnosen derselben Patienten*innen erkannt werden können (Osipova et al., 2011). Kopfschmerztagebücher sind insbesondere dazu geeignet Migräne und SKS voneinander zu unterscheiden (Phillip et al., 2007). Sie sind auch ein wichtiges Instrument, um episodische von chronischen Kopfschmerzen zu unterscheiden und helfen spezielle Kopfschmerzformen wie beispielsweise die im Anhang der ICHD-3 definierte menstruationsassoziierte und menstruelle Migräne zu diagnostizieren.

Kopfschmerzbegleitende Symptome können erfasst, Triggerfaktoren erkannt und fälschlich vermutete ausgeschlossen werden. Zudem lässt sich die Medikamenteneinnahme von Patienten*innen nachvollziehen und ein Medikamentenübergebrauch feststellen (Tassorelli et al., 2008). Des Weiteren lassen sich mit Kopfschmerztagebüchern der Verlauf der Erkrankung nachverfolgen und der Erfolg präventiver Therapien kontrollieren. Außerdem ist es auch möglich die Therapiecompliance der Patienten*innen zu überprüfen (Nappi et al., 2006). Patienten*innen die Kopfschmerztagebücher verwenden sind zufriedener mit der

Behandlung, die sie erhalten. Tagebücher helfen Patienten*innen sich besser mit ihren Ärzten*innen zu unterhalten und helfen umgekehrt Ärzten*innen besser auf ihre Patienten*innen einzugehen, da sie die Tagebücher als Datengrundlage für ihre Therapieentscheidungen nutzen können (Jensen et al., 2011, Baos et al., 2005). Die Verwendung eines Kopfschmerztagebuchs erfordert die Akzeptanz und Compliance der Patienten*innen. Das kontinuierliche Führen nimmt eine gewisse Zeit in Anspruch. Als möglicher Nachteil ist die gesteigerte Symptomaufmerksamkeit der Patienten*innen zu nennen, also die bewusste Wahrnehmung negativer Körperempfindungen. Zuletzt sind nicht alle Patienten*innen in der Lage, ein Tagebuch selbstständig zu führen (Torelli and Jensen, 2010).

Der Einsatz von Kopfschmerztagebüchern in der Forschung umfasst Medikamentenstudien, die Analyse des klinischen Verlaufs der Migräne und die Erforschung der Zusammenhänge zwischen Migräne und physiologischen Parametern (Nappi et al., 2006).

2.3 mHealth für die personalisierte Versorgung von Migränepatienten*innen

Technologische Durchbrüche der letzten Jahrzehnte, wie das Internet und Smartphones, ermöglichen neue Formen der Gesundheitsversorgung (World Health Organization, 2011b). Die WHO definiert mHealth (mobile Health) als eine Subkategorie von eHealth, womit die „Nutzung von Informations- und Kommunikationstechnologie für die Gesundheit“ (Übersetzung durch den Autor) (World Health Organisation, 2019) bezeichnet wird. Smartphone Apps sind mHealth Anwendungen und haben das Potenzial für eine verbesserte Gesundheitsversorgung (Whitehead and Seaton, 2016). Eine mögliche Anwendung von mHealth, ist die Nutzung für die Unterstützung der Diagnostik und Therapie der Migräne und anderer primärer Kopfschmerzen. mHealth findet bereits Anwendung in der Dokumentation des Krankheitsverlaufs, der Erkennung möglicher Triggerfaktoren und zur Unterstützung nicht-medikamentöser Therapiekonzepte (Mosadeghi-Nik et al., 2016). Zu den nicht-medikamentösen Therapien von Kopfschmerzen gehören verhaltenstherapeutische Maßnahmen wie die Progressive Muskelrelaxation nach Jakobson (PMR), Biofeedback und die kognitive Verhaltenstherapie, deren

Wirksamkeit in der Migränetherapie gut belegt sind. Die Häufigkeit und Intensität von Kopfschmerzen können dadurch vergleichbar mit der pharmakologischen Therapie reduziert werden (Kropp et al., 2017, Penzien et al., 2015).

Es sind eine Vielzahl an Migräne-Apps in den letzten Jahren entstanden, allerdings mangelt es an qualitativ hochwertigen Migräne-Apps und einheitlichen Qualitätsstandards (Hundert et al., 2014). In Deutschland werden Medizin-Apps, die eine Medizinproduktzertifizierung haben, von Gesundheits-Apps unterschieden (Dahlem et al., 2018), jedoch besteht eine Lücke zwischen kommerziell verfügbaren und wissenschaftlich validierten Apps (Stubberud and Linde, 2018). Instrumente wie die Mobile App Rating Scale (MARS) helfen die Qualität von Apps besser bewerten zu können (Stoyanov et al., 2015). Migräne-Apps unterscheiden sich auch durch ihre Funktionen, die von einfachen digitalisierten Kopfschmerztagebüchern bis zu aufwändigen statistischen Analysen der Tagebucheinträge und personalisierten therapiebegleitenden Chatbots reichen.

Zur Unterstützung der Diagnostik können Diagnosekriterien der ICHD auf Einträge in digitale Kopfschmerztagebücher angewandt werden. Die übersichtliche Darstellung relevanter Information kann die Diagnosestellung für Ärzte*innen erleichtern und zu einer Entlastung führen. Patienten*innen erhalten ein besseres Verständnis ihrer Erkrankung und können die Auswertung als Kommunikationsmittel beim Arztbesuch benützen, womit die Teilnahme der Patienten*innen gestärkt und die Arzt-Patienten-Beziehung verbessert werden könnte.

Auf den Erkenntnissen der Tagebuchanalyse folgend können personalisierte Therapieempfehlung gegeben werden. Die genannten nicht-medikamentösen Therapien lassen sich auch in mHealth integrieren, womit auch die niedrige Adhärenz der Verhaltenstherapien verbessert werden könnte (Minen et al., 2016, Minen et al., 2019). Zu mHealth basierter klassischer Verhaltenstherapie gibt es nur wenige klinische Studien, sodass die Wirksamkeit bisher nicht belegt ist (Stubberud and Linde, 2018).

Die Abbildung 1 zeigt Design und Funktionen einer m-Health Anwendung für Kopfschmerzpatienten*innen am Beispiel der App M-sense. Patienten*innen werden durch einen persönlichen virtuellen Assistenten begleitet (Display Mitte). Unter

anderem enthält die App ein digitales Tagebuch das auch potenzielle Einflussfaktoren von Kopfschmerzen aufzeichnet (Display links). Nach kontinuierlicher Datensammlung können mögliche Auslöser in einer Triggeranalyse identifiziert werden. Die gesammelten Informationen aus dem Kopfschmerztagebuch werden ausgewertet und graphisch dargestellt (Display rechts). Außerdem haben Patienten*innen die Möglichkeit an nichtmedikamentösen Therapiemethoden wie „Entspannungsverfahren, Ausdauersportprogrammen, physiotherapeutischen Übungen und Patientenedukation“ (Raffaelli et al., 2021) über die App teilzunehmen (Zugang Display Mitte).

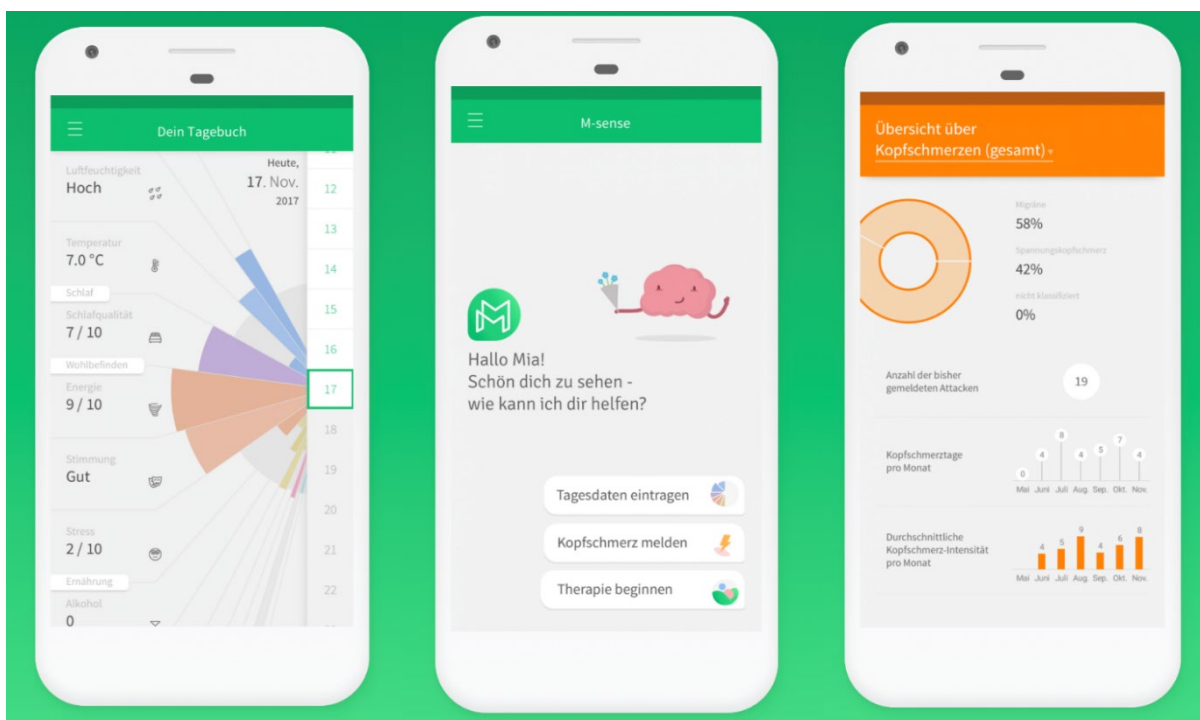


Abbildung 1: mHealth App M-sense, mit freundlicher Genehmigung (Newsenselab_GmbH, 2019)

2.4 Computergestützte klinische Entscheidungsunterstützungssysteme

Computergestützte klinische Entscheidungsunterstützungssysteme (engl. computerized clinical decision support systems oder computerized CDSS) sind Systeme, die dem Gesundheitspersonal helfen klinische Entscheidungen zu treffen. Diese Systeme sind geeignet, um die immer größeren Datenmengen im Gesundheitswesen zu strukturieren und auszuwerten. Sie können die medizinische Versorgung durch konsequente Anwendung evidenzbasierter Medizin und durch Fehlervermeidung verbessern und die Effizienz im Gesundheitswesen steigern und damit Kosten senken (Varghese et al., 2017).

Ein spezielles CDSS ist das computerized headache diagnostic system (CHD-System). Die strukturierte Form der ICHD ermöglicht es sie in computerbasierte Algorithmen zu übersetzen. Es gibt verschiedene computergestützte und nicht computergestützte algorithmische Instrumente zur Diagnose, Klassifizierung und Screening von Kopfschmerzen, die auch klinische Anwendung finden (Potter et al., 2019).

Grundsätzlich lassen sich die Instrumente durch ihre Anwendungsbereiche unterscheiden, wie in der Forschung und die Anwendung durch Hausärzte*innen oder Spezialisten*innen. Es gibt Instrumente, die nur eine bestimmte Kopfschmerzform mit einer hohen Sensitivität erkennen. Diese eignen sich zum Migräne-Screening in der Primärversorgung. Relevante Instrumente dieser Gruppe sind ID-Migraine (Lipton et al., 2003), Migraine-4 (Walters and Smitherman, 2016), Migraine Screening Questionnaire (MS-Q) (Lainez et al., 2005) und das Structured Migraine Interview (SMI) (Samaan et al., 2010). Es gibt Instrumente, die speziell für epidemiologische Studien entworfen worden sind. Dazu gehören zum Beispiel die Instrumente aus der American Migraine Study (AMS-II) und die Penn Online Evaluation of Migraine (POEM) (Kaiser et al., 2019). Andere Instrumente sind zur Diagnoseunterstützung entwickelt worden und werden in Tabelle 4 im Diskussionsteil beschrieben. Die Instrumente unterscheiden sich außerdem durch ihre Validierung, wobei am häufigsten die klinische Diagnose von Kopfschmerzexperten*innen als Referenz verwendet wurde.

Bevor Algorithmen klinische Anwendung finden, müssen sie validiert werden, um eine sichere Anwendung für die Patienten*innen zu gewährleisten und eine sinnvolle Integration in das Gesundheitssystem zu ermöglichen. Die hier präsentierte Arbeit nutzt anonymisierte Daten der Migräne App M-sense, um einen Klassifikationsalgorithmus zur Unterscheidung von Migräne und SKS zu entwickeln und zu validieren. Mit dem Algorithmus sollen digitale Kopfschmerztagebücher automatisiert ausgewertet werden, um Ärzte*innen in der Diagnosefindung und Behandlungsplanung zu unterstützen. Ziel des Algorithmus ist es nicht Migräne oder SKS zu diagnostizieren. Diagnosen können nur durch Ärzte*innen gestellt werden. Nur auf Grundlagen von Daten aus Kopfschmerztagebüchern ist eine Diagnosestellung nicht möglich, da die zur Verfügung stehenden Informationen nicht ausreichen, um z.B. sekundäre Kopfschmerzen sicher auszuschließen. Durch den Algorithmus sollen einzelne Kopfschmerzattacken klassifiziert werden, so dass sich die vorliegende Arbeit auch auf diese fokussiert.

3. Methodik

Teile dieses Kapitels wurden vorab veröffentlicht in:

Roesch, A., Dahlem, M.A., Neeb, L. et al. Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary. J Headache Pain 21, 75 (2020). <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01139-w>

3.1 Zustimmung des Ethik-Komitees und Einwilligung der Studienteilnehmenden

Die in dieser Studie verwendeten Patientendaten wurden vor der Verwendung für Forschungszwecke anonymisiert. Alle Probanden stimmten den Nutzungsbedingungen und der Datenschutzerklärung der App M-sense zu, die der Allgemeinen Datenschutzverordnung (DSGVO) entsprechen. Ferner wurde die Studie von der institutionellen Ethikkommission der Charité Berlin genehmigt (Projektnummer: EA2/232/18).

3.2 Prüfung der Hypothese

Um die Hypothese zu beantworten, musste ein Algorithmus entwickelt werden, der die ICHD-3 Kriterien berücksichtigt. Die Entwicklung und das Design des Algorithmus werden im Weiteren im Detail beschrieben. Die für die Validierung des Algorithmus verwendeten Patientendaten wurden aus der Datenbank der App M-sense entnommen. Zur Validierung wurde eine Stichprobe aus Kopfschmerzattacken der Datenbank durch einen auf Kopfschmerzen spezialisierten Neurologen und durch den Algorithmus klassifiziert. Als Maß der Übereinstimmung wurde das ungewichtete Cohens κ berechnet (Cohen, 1960). Zuletzt wurden Attacken, die durch den Neurologen und Algorithmus abweichend voneinander klassifiziert wurden, tiefergehend analysiert.

3.3 Entwicklung des Algorithmus

Der Algorithmus basiert auf den Kriterien der ICHD-3 und soll verschiedene Migränetypen und SKS voneinander unterscheiden. Es gibt 30 anerkannte Migränetypen und 14 Typen von SKS, die durch die ICHD-3 definiert sind. Es ist nicht möglich alle davon in einem Algorithmus abzubilden, da dazu eine weiterführende Diagnostik notwendig wäre, die über die Logik eines Computeralgorithmus hinausgeht. So ist beispielsweise für die Diagnose von *1.2.2 Migräne mit Hirnstammaura* eine ausführliche neurologische Untersuchung unabdingbar und für die Diagnose *1.4.3 Migränöser Infarkt* eine Bildgebung durch die Computertomographie oder die MRT notwendig. Zwei weitere Gruppen primärer Kopfschmerzen, die *3. Trigemino-autonome Kopfschmerzerkrankungen (TAK)* und *4. Andere primäre Kopfschmerzen* werden in diesem Algorithmus nicht berücksichtigt. Die Abbildung 2 zeigt die Kriterien, die aus der ICHD-3 in einem Entscheidungsbaum-Algorithmus programmiert worden sind. Die Abbildung 3 zeigt den Ablauf der Algorithmusentwicklung. Zusätzlich gibt es Diagnosen, die für den Algorithmus nicht berücksichtigt wurden, die aber in nachfolgenden Versionen implementiert werden können. Dazu gehören der *1.4.1 Status migränosus* und insbesondere die chronischen Kopfschmerzformen *1.3 Chronische Migräne* und *2.3 Chronische Kopfschmerzen vom Spannungstyp*.

ICHD-3	Beschreibung
1.1	Migräne ohne Aura
1.2	Migräne mit Aura
1.2.1	Migräne mit typischer Aura
1.2.1.1	Typische Aura mit Kopfschmerz
1.2.1.1	Typische Aura ohne Kopfschmerz
1.5	Wahrscheinliche Migräne
1.5.1	Wahrscheinliche Migräne ohne Aura
1.5.2	Wahrscheinliche Migräne mit Aura
2	Kopfschmerz vom Spannungstyp (SKS)
2.4	Wahrscheinlicher Kopfschmerz vom Spannungstyp

Abbildung 2. Implementierte ICHD-3 Kriterien nach Olesen (2018)

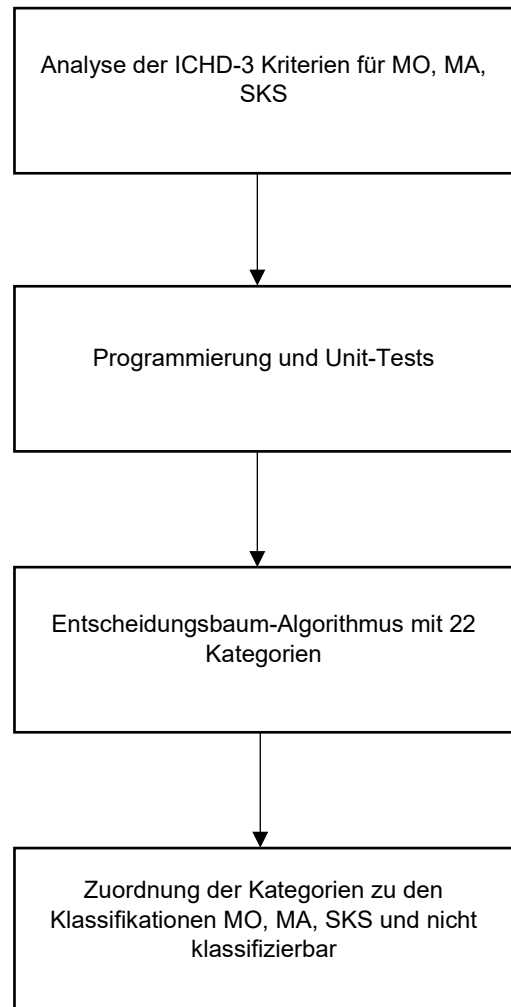


Abbildung 3. Algorithmusentwicklung (Grafik von Roesch A, 2020)

Die ICHD hat für die Diagnosen Migräne mit Aura, Migräne ohne Aura und SKS die Kriterien A-E festgelegt, die für die Diagnose der Erkrankungen erfüllt sein müssen. Die Kriterien werden kurz vorgestellt und beispielhaft sind in der Abbildung 4 die Kriterien der ICHD-3 für 1.1 Migräne ohne Aura aufgeführt.

Kriterium A: Das Kriterium A gibt es, da die „Differenzierung einer einmaligen oder von vereinzelt Migräneattacken von symptomatischen migräneartigen Attacken schwierig sein kann“ (Olesen, 2018). Ärzte*innen sollen in der Zusammenschau mehrerer Attacken die passenden Kopfschmerzen diagnostizieren.

Kriterium B: Das Kriterium B für Migräne ohne Aura ist eine Dauer der Schmerzen von 4 - 72 h. Für Kinder unter 18 Jahren gilt eine Dauer ab 2 h. Wurde ein Schmerzmittel eingenommen wird das Kriterium B trotz einer Schmerzdauer <4h bzw. <2h als erfüllt angesehen

Kriterium C: Das Kriterium C umfasst die Schmerzlokalisierung, die Schmerzqualität, die Schmerzstärke und die Verschlechterung der Schmerzen durch körperliche Aktivität. Wenn zwei oder mehr der genannten Kriterien zutreffen, wird das Kriterium C als erfüllt gewertet.

Kriterium D: Mit dem Kriterium D werden Übelkeit, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit und Lärmempfindlichkeit abgefragt. Der Formulierung der ICHD nach, ist das Kriterium erfüllt, wenn Übelkeit oder Erbrechen angegeben wurde oder sowohl Licht- und Lärmempfindlichkeit bestehen.

Kriterium E: Mit dem Kriterium E sollen Ärzte*innen kritisch prüfen, ob eine andere Differentialdiagnose aus der ICHD-Klassifikation wahrscheinlicher ist.

Diagnostische Kriterien für Migräne ohne Aura:

- a. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen
- b. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4 bis 72 Stunden anhalten
- c. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf:
 1. 3.1 einseitige Lokalisation
 2. 3.2 pulsierender Charakter
 3. 3.3 mittlere oder starke Schmerzintensität
 4. 3.4 Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
- d. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:
 1. 4.1 Übelkeit und/oder Erbrechen
 2. 4.2 Photophobie und Phonophobie
- e. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.

Abbildung 4. ICHD-3 Kriterien für Migräne ohne Aura nach Olesen (2018)

Design des Algorithmus

Der Algorithmus prüft als Erstes, ob eine Aura vorliegt und klassifiziert solche Kopfschmerzattacken als Migräne mit Aura – auch solche mit SKS-typischer Symptomatik. Für jede einzelne Kopfschmerzattacke werden dann die Kriterien B-D, zunächst für Migräne ohne Aura dann für SKS, geprüft. Das Kriterium B gibt die Dauer an, das Kriterium C definiert den Schmerzcharakter und das Kriterium D die Begleitsymptome. Ist ein Kriterium B-C nicht erfüllt, werden die Kopfschmerzen als wahrscheinliche Kopfschmerzen gewertet. Das Kriterium E wird durch den Algorithmus nicht berücksichtigt. In Abbildung 5 ist die Struktur des Algorithmus schematisch dargestellt.

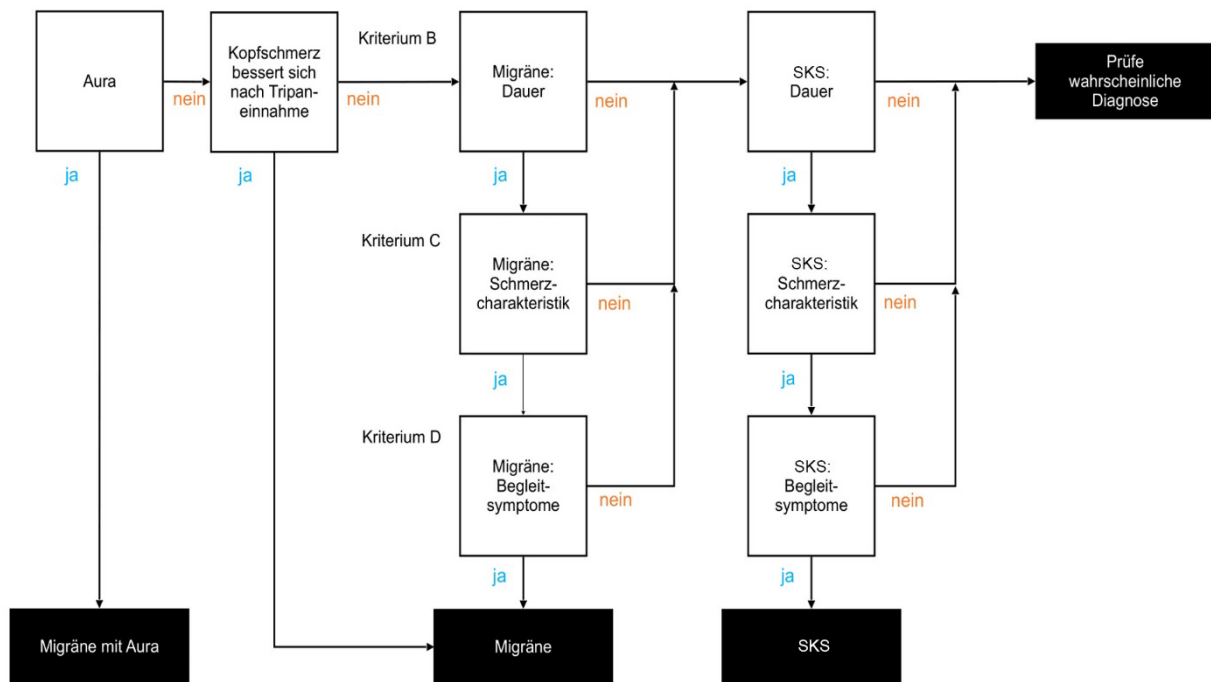


Abbildung 5. Struktur des Algorithmus (Roesch et al., 2020)

Diese Abbildung (Übersetzung durch den Autor) wurde bereits 2020 im Paper „Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary“ von Roesch et al. im Journal of Headache and Pain veröffentlicht.

Um zu entscheiden, ob eine Kopfschmerzattacke als Migräne oder SKS gezählt werden sollte, wurden alle relevanten ICHD-3-Regeln implementiert. Die Klassifizierung hängt auch davon ab, ob Patienten*innen bereits eine Diagnose erhalten hat. Wenn ja, sollten einzelne Attacken, die Kriterien für wahrscheinliche Migräne und SKS erfüllen als SKS gezählt werden, „gemäß der allgemeinen Regel, dass definitive Diagnosen immer Vorrang haben gegenüber wahrscheinlichen“ (Olesen, 2018). Ferner stellt die „allgemeine Grundregel einer Hierarchisierung“ (Olesen, 2018) Migräne vor SKS. Wenn bei Patienten*innen mit einer vorbestehenden Migränediagnose zwischen wahrscheinlicher Migräne und SKS entschieden werden soll, „sollten Attacken, die die Kriterien für eine wahrscheinliche Migräne erfüllen, als Migräne zählen“ (Olesen, 2018), da leichte Attacken „oft nicht alle Merkmale aufweisen, die für eine Diagnose der Migräneattacke erforderlich sind, aber dennoch auf bestimmte Migränebehandlungen ansprechen“ (Olesen, 2018). Darüber hinaus waren bei der Entwicklung des Algorithmus einige Anpassungen der ICHD-3-Kriterien erforderlich, um die textbasierten ICHD-3-Kriterien in einen funktionsfähigen Code zu übersetzen. Die Anpassungen sind unten im Detail aufgeführt.

Schmerzintensität

Patienten*innen notieren Kopfschmerzereignisse im elektronischen Tagebuch der App in einem strukturierten Verfahren. Dabei wurde die Schmerzintensität unter Verwendung der numerischen 11-Punkte-Ratingskala (NRS-11) erfasst. Die ICHD-3 erfasst die Schmerzintensität auf einer verbalen 3-Punkte-Ratingskala (leicht, mittel, stark). Um diesen Skalenunterschied auszugleichen, wurde die Schmerzintensität in ICHD-3-Kriterien übersetzt. Die numerische Ratingskala ordnete jeder Zahl ihrer jeweiligen Kategorie zu: keine (0), leichte (1–3), mittlere (4–6) und starke (7–10) Schmerzen (McCaffery and Mosby, 1994).

Wahrscheinliche vs. definitive Diagnose und weitere Informationen

Gemäß ICHD-3-Kriterien übertrumpft eine eindeutige Diagnose eine wahrscheinliche Diagnose. Ausnahmen sind die wahrscheinliche Migräne, aber nur, wenn aus der Patientenanamnese eine Migräne bekannt ist. Um zwischen zwei möglichen

wahrscheinlichen Diagnosen zu entscheiden, sollen andere verfügbare Informationen wie „der Verlauf der Kopfschmerzerkrankung [...], die Familienanamnese, die Wirksamkeit von Medikamenten“ (Olesen, 2018) mit einbezogen werden.

Insbesondere berücksichtigte der Algorithmus auch Fälle bei denen Symptome durch Triptane gelindert wurden, da dies ein Teil des Kriteriums C für chronische Migräne ist. Diese Fälle wurden als Migräne klassifiziert. Für diese Studie wurden die durch die App gesammelten Kopfschmerzen so klassifiziert, als stammten sie von Patienten*innen mit einer Vorgeschichte mit Migräne und SKS. Aus Datenschutzgründen wurden diese Informationen und andere relevante Patientendaten jedoch nicht in der Datenbank der App gespeichert. Abbildung 6 zeigt die Algorithmusregeln für die wahrscheinliche Diagnose.

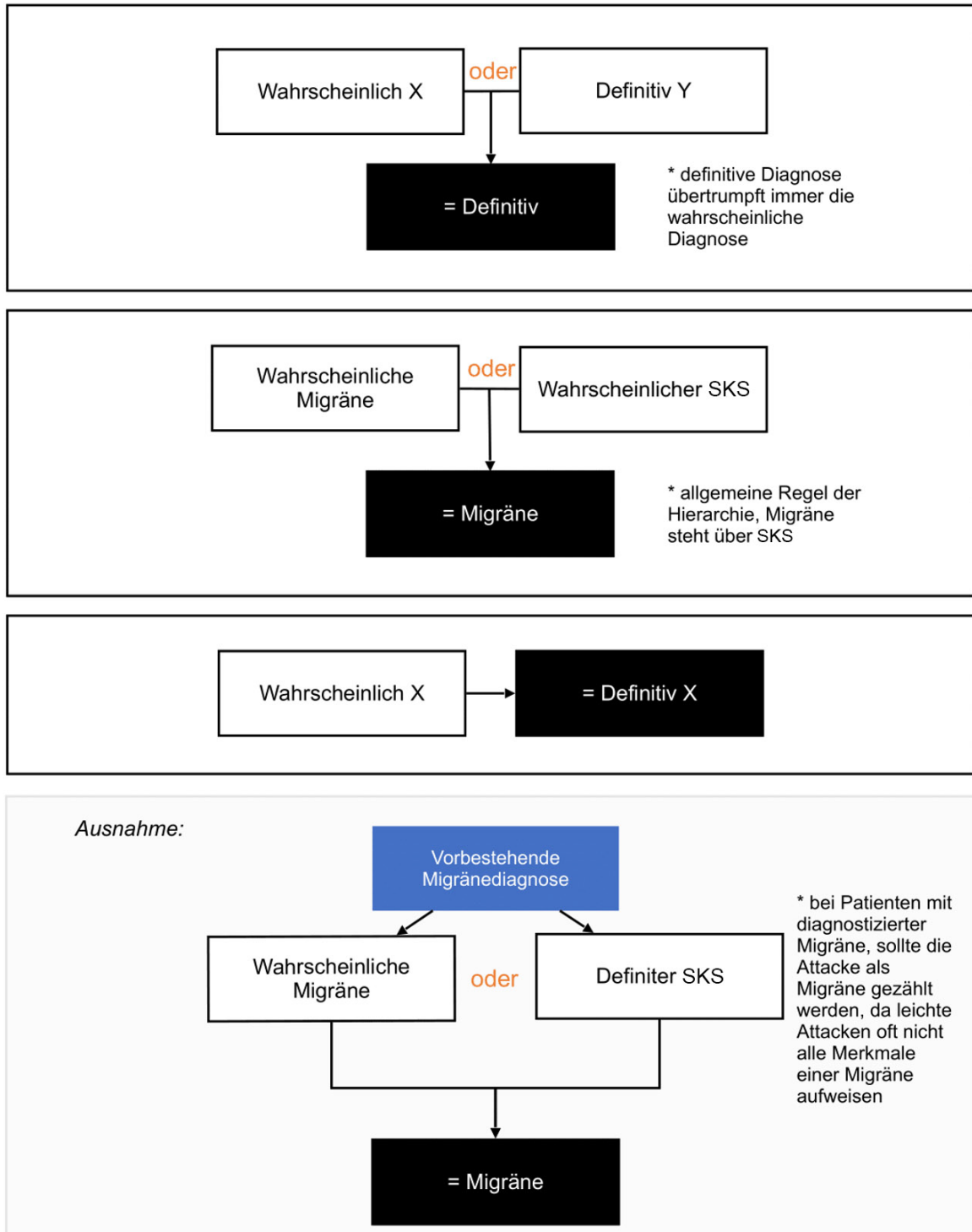


Abbildung 6. Algorithmusregeln für die wahrscheinliche Diagnose (Roesch et al., 2020)

Diese Abbildung (Übersetzung durch den Autor) wurde bereits 2020 im Paper „Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary“ von Roesch et al. im Journal of Headache and Pain veröffentlicht.

Klassifizierung einzelner Kopfschmerzattacken

Die ICHD-3-Kriterien wurden entwickelt, um Kopfschmerzerkrankungen zu diagnostizieren und nicht um einzelnen Kopfschmerzattacken zu klassifizieren. Das Kriterium A der ICHD legt fest, dass zuvor aufgetretene Kopfschmerzen und -symptome für die Diagnose wichtig sind. Daher sind mindestens fünf Attacken für die Migränediagnose und zehn Attacken für die SKS-Diagnose erforderlich. Wie bereits erwähnt berücksichtigt der Algorithmus das Kriterium A durch die Vorgeschichte der Patienten*innen. Das Kriterium A wurde aufgrund der mangelnden Notwendigkeit für die Klassifizierung einzelner Kopfschmerzattacken darüber hinaus nicht implementiert.

Die Abbildung 7. zeigt die Kategorien des Algorithmus, die durch die Berücksichtigung aller aufgeführten Regeln gebildet werden.

Kategorien des Algorithmus:

1. Migräne mit Aura
2. Migräne mit Aura und SKS
3. Migräne wegen Triptan statt SKS
4. Migräne mit Aura mit untypischen Kopfschmerzen (nicht SKS)
5. Migräne wegen Triptan statt nicht klassifizierbar
6. Migräne mit Aura ohne Kopfschmerzen
7. Migräne ohne Aura
8. wahrscheinliche Migräne, B-Kriterium nicht erfüllt
9. wahrscheinliche Migräne, C-Kriterium nicht erfüllt
10. wahrscheinliche Migräne, D-Kriterium nicht erfüllt
11. SKS
12. wahrscheinlicher SKS, B-Kriterium nicht erfüllt
13. wahrscheinlicher SKS, C-Kriterien nicht erfüllt
14. wahrscheinlicher SKS, D-Kriterium nicht erfüllt
15. wahrscheinliche/r Migräne/SKS (abhängig von Kriterium D,B)
16. wahrscheinliche/r Migräne/SKS (abhängig von Kriterium D,C)
17. wahrscheinliche/r Migräne/SKS (abhängig von Kriterium B,D)
18. wahrscheinliche/r Migräne/SKS (abhängig von Kriterium C,D)
19. wahrscheinliche Migräne übertrumpft SKS
20. Nicht klassifizierbar, weil Daten fehlen
21. Keine Kopfschmerzen
22. Nicht klassifizierbar

Abbildung 7. Kategorien des Algorithmus zur Klassifizierung der Kopfschmerzattacken (Grafik von Roesch A, 2020)

3.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte zwischen September 2016 und September 2017. Aus diesen Daten wurde eine Stichprobe von 102 einzelnen Kopfschmerzereignissen zufällig ausgewählt. Die Fallzahlplanung wurde durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin durchgeführt. Um eingeschlossen zu werden, mussten Patienten*innen den Nutzungsbedingungen und der Datenschutzerklärung der App zugestimmt haben, und die Dateneingabe der Kopfschmerzattacken musste vollständig sein. Ausgeschlossen von dieser Stichprobe wurden somit unvollständige Kopfschmerzeinträge. Die gesammelten Daten der einzelnen Kopfschmerzattacken umfassten den Anfangs- und Endpunkt der Kopfschmerzattacken, die Medikamenteneinnahme sowie die Begleitsymptome pulsierende Schmerzen, drückende Schmerzen, einseitige Schmerzen, beidseitige Schmerzen, Verstärkung durch körperliche Aktivität, Aura, Erbrechen, Übelkeit, Phonophobie und Photophobie. Die Patienten*innen gaben diese Daten mittels einer Kombination aus numerischen Skalen und Ja-Nein-Fragen ein, entweder zum Zeitpunkt einer Kopfschmerzattacke oder nach einer Kopfschmerzattacke.

3.4 Validierung und Validitätsprüfung

Validierung

Die Validierung besteht aus zwei Schritten: 1. die Klassifizierungsphase durch den Algorithmus 2. die Evaluationsphase durch einen Neurologen mit Spezialisierung in Kopfschmerzmedizin. In der ersten Phase klassifizierte der Algorithmus die Kopfschmerzattacken der Stichprobe. Die Ergebnisse lagen dem Kopfschmerzexperten nicht vor. In der zweiten Phase wurden dieselben Attacken dem Kopfschmerzexperten als Eintrag eines Kopfschmerztagebuchs präsentiert, das auf dem Kopfschmerztagebuch der DMKG basiert (DMKG, 2019). Diesem hinzugefügt wurde das Kriterium „Verstärkung durch körperliche Aktivität“ und entfernt wurde das Kriterium „Geruchsempfindlichkeit“. Abbildung 8 zeigt beispielhaft eine im modifizierten Kopfschmerztagebuch der DKMG eingetragene Kopfschmerzattacke. Der Neurologe ordnete Einträge des Kopfschmerztagebuchs der Klassifizierung Migräne ohne Aura (MO), Migräne mit Aura (MA), SKS oder

weder Migräne noch SKS (nicht klassifizierbar) zu. Anschließend wurden die Ergebnisse des computergestützten Algorithmus mit der Klassifizierung des Neurologen verglichen. Der Ablauf ist in Abbildung 9 dargestellt.

A. Muster, 1980

Schmerzcharakter							Begleitsymptome				Medikamente			
Dauer	Schmerzstärke	pulsierend	drückend	einseitig	beidseitig	Zunahme bei körperlicher Aktivität	Erbrechen	Übelkeit	Lärmempfindlichkeit	Lichtempfindlichkeit	Aura	Schmerzmittel	Triptan eingenommen & hat geholfen	
14h 46min	4	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	

- Migräne ohne Aura
- Migräne mit Aura
- Spannungskopfschmerz
- Nicht klassifizierbar

Abbildung 8. Generische Kopfschmerzattacke zur Auswertung durch den Neurologen (Roesch et al., 2020)

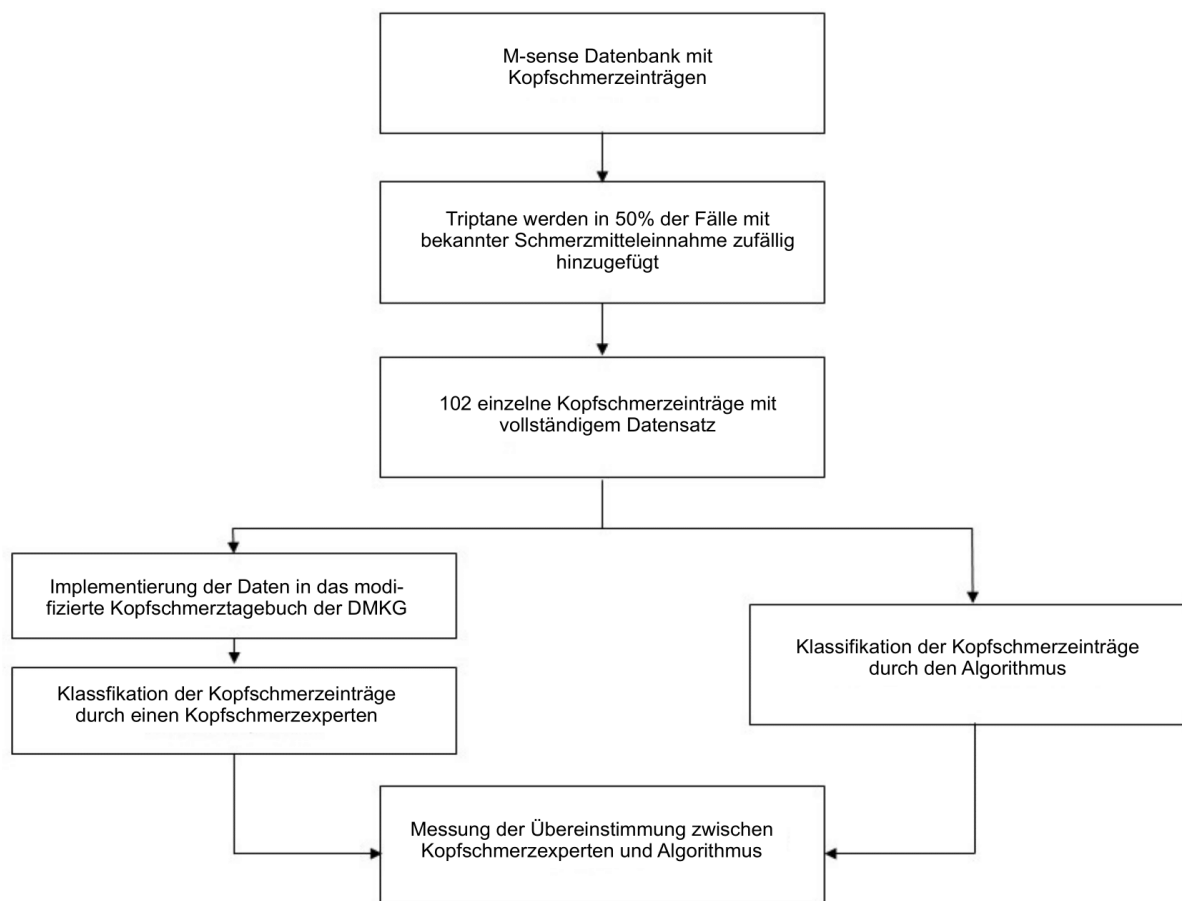


Abbildung 9. Schematische Übersicht des Validierungsversuchs (Roesch et al., 2020)

Diese Abbildungen (Übersetzung durch den Autor) wurde bereits 2020 im Paper „Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary“ von Roesch et al. im Journal of Headache and Pain veröffentlicht.

Datenanalyse

Es wurde eine Kappa-Statistik berechnet, um die Ergebnisse der Klassifizierung der Einzeleinträge des Kopfschmerztagebuchs durch den Algorithmus mit der Klassifizierung des Neurologen miteinander zu vergleichen. Dazu wurde die folgende Einordnung verwendet: ein ungewichtetes Cohens κ zwischen 0.40 - 0.59 entspricht einer moderaten, 0.6 - 0.79 einer hohen Übereinstimmung und > 0.80 einer sehr hohen Übereinstimmung.

Validitätsprüfung

Zur Validitätsprüfung wurden aus allen voneinander abweichend klassifizierten Attacken Kategorien abgeleitet. Basierend auf diesen Kategorien wurde ein Fragebogen erstellt, der durch Diskussion in der Arbeitsgruppe ausgewertet und dem Neurologen zum Ausfüllen übergeben wurde. Mit Hilfe der Auswertung des Fragebogens wurden diese Fälle der Nichtübereinstimmung analysiert. Zusätzlich wurde für alle Fälle, die durch den Kopfschmerzexperten als nicht klassifizierbar gewertet wurden, um eine Kommentierung gebeten. Die Resultate dieser Validitätsprüfung werden im folgenden Kapitel Ergebnisse vorgestellt.

4. Ergebnisse

Dieses Kapitel wurde vorab veröffentlicht in:

Roesch, A., Dahlem, M.A., Neeb, L. et al. Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary. J Headache Pain 21, 75 (2020). <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01139-w>

4.1 Validierung

Kopfschmerzattacken von 102 Patienten*innen wurden ausgewertet. Von diesen waren 91 weiblich und 11 männlich mit einem Durchschnittsalter von 32 Jahren bzw. 31 Jahren. Die Übereinstimmung zwischen dem Neurologen und der Klassifizierung von 102 einzelnen Kopfschmerzerkrankungen durch den Algorithmus führte zu 86 Fällen der Übereinstimmung und 16 Fällen von Nichtübereinstimmung. Dies entspricht einem Cohens κ von $\kappa = 0.74$ [0.63, 0.86], was ein hohes Maß der Übereinstimmung darstellt.

Die primäre Hypothese H_1 ($\kappa > 0.6$) kann somit angenommen werden. Eine sehr gute Übereinstimmung ($\kappa > 0.8$) konnte nicht festgestellt werden. Die Ergebnisse der Kappa-Statistik sind in der Tabelle 1 dargestellt. Die Tabelle 2 zeigt die Häufigkeit der Klassifikationskriterien in der untersuchten Stichprobe.

Kreuztabelle

		Algorithmus				total
		MO	MA	SKS	nicht klassifizierbar	
Neurologe	MO	48	0	1	1	50
	MA	0	14	0	0	14
	SKS	9	1	24	0	34
	nicht klassifizierbar	2	0	2	0	4
total		59	15	27	1	102

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error	~ T	~ Approx. Sig.
ungewichtetes Cohens k	0.742	0.58	10.592	0.000
Anzahl gültiger Fälle	102			

Tabelle 1. Ergebnisse der Kappa-Statistik (Roesch et al., 2020)

Stichprobenmerkmal	Häufigkeit
durchschnittliches Schmerzniveau	4.8/10
durchschnittliche Kopfschmerzdauer	13.5h
Schmerzmitteleinnahme	41%
pulsierender Schmerz	46%
drückender Schmerz	54%
einseitiger Schmerz	56%
beidseitiger Schmerz	44%
Zunahme bei körperlicher Aktivität	38%
Aura	18%
Erbrechen	2%
Übelkeit	25%
Geräuschempfindlichkeit	33%
Lichtempfindlichkeit	44%

Tabelle 2. Häufigkeit der Klassifikationskriterien in der Stichprobe (Roesch et al., 2020)

4.2 Validitätsprüfung

Tabelle 3 zeigt die sechs Subkategorien, die durch die Validitätsprüfung von Nichtübereinstimmungen identifiziert wurden. Aus den Antworten des Kopfschmerzexperten auf den Fragebogen schlossen wir, dass die ICHD-3-Kriterien vom Algorithmus in allen 11 Fällen aus Subkategorie 1-4 korrekt angewendet wurden.

In der Subkategorie fünf, in der der Neurologe vier Fälle als nicht klassifizierbar eingestuft hatte, hatten drei von vier dieser Fälle eine kurze Kopfschmerzdauer (<30min). In einem Kommentar des Neurologen wurde klargestellt, dass aufgrund der Vielzahl der Differentialdiagnosen für kurze Kopfschmerzdauer eine Klassifizierung ohne eine detailliertere Anamnese nicht möglich ist. Für den vierten Fall korrigierte der Neurologe seine Klassifizierung.

Für die Kopfschmerzattacke aus der Subkategorie sechs, in der der Neurologe einen Fall als Migräne ohne Aura und der Algorithmus als nicht klassifizierbar identifizierte, stellte sich heraus, dass der Algorithmus fehlerhaft programmiert wurde und somit die relevanten ICHD-Kriterien für eine wahrscheinliche Diagnose falsch interpretierte. Im Speziellen wurde eine wahrscheinliche Diagnose nicht als solche erkannt, wenn keine der Kriterien Schmerzstärke, -qualität, -lokalisation und Verstärkung durch körperliche Aktivität des Kriteriums C auf die Migräne zutraf.

Grund der Nichtübereinstimmung	Subkategorie	Neurologe	Algorithmus	Fallzahl	Total
unbeabsichtiger Fehler	1	SKS	MO	7	12
	2	SKS (mit Triptanen)	MO	2	
	3	SKS	MA	1	
	4	MA	SKS	1	
	5	nicht klassifizierbar	MO oder SKS	1	
Kriterium E ändert die Klassifizierung	5	nicht klassifizierbar	MO oder SKS	3	3
Missinterpretation der ICHD-3	6	MA	nicht klassifizierbar	1	1

Tabelle 3. Subkategorien der Validitätsprüfung und Gründe der Nichtübereinstimmungen (Roesch et al., 2020)

5. Diskussion

Teile dieses Kapitels wurden vorab veröffentlicht in:

Roesch, A., Dahlem, M.A., Neeb, L. et al. Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary. J Headache Pain 21, 75 (2020). <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01139-w>

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie kritisch beleuchtet. Zuerst wird eine Interpretation der Ergebnisse vorgenommen. Danach wird der vorgestellte Algorithmus diskutiert und mit bestehenden Algorithmen verglichen und eingeordnet. Besonderheiten im Umgang mit Algorithmen und mHealth werden erläutert und es werden die Limitationen der Studie dargelegt. Anschließend wird die Arbeit in Zusammenhang mit existierenden Versorgungslücken gestellt. Im letzten Abschnitt wird die zukünftige Forschung exploriert und dazu das Konzept der präemptiven Therapie gegen Migräne und das der Digitalen Biomarker vorgestellt. Abschließend werden die wichtigsten Erkenntnisse der Arbeit kurz zusammengefasst.

5.1 Interpretation der Ergebnisse

Dieser Abschnitt ist in eine erweiterte Fassung aus dem von Roesch et al. (2020) veröffentlichten Paper

Das Studienergebnis, ungewichtetes Cohens κ 0.74 [0.63, 0.86], bedeutet ein hohes Maß der Übereinstimmung zwischen einem Neurologen und dem Algorithmus und zeigt, dass dieser Algorithmus diagnostische und therapeutische Prozesse unterstützen könnte. Im Falle von Nichtübereinstimmungen in der Klassifizierung führte die Anwendung des Algorithmus in 12 von 16 Fällen zu einer korrekten Klassifikation nach ICHD-3. In der Validitätsprüfung identifizierten wir drei Kategorien der Nichtübereinstimmungen. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass der untersuchte Algorithmus zur Klassifikation von Kopfschmerzen ein valides Instrument zur Auswertung digitaler Kopfschmerztagebücher ist.

In der ersten Kategorie hat der Neurologe unbeabsichtigte Fehler gemacht. Diese Fehler machte die Mehrheit der Nichtübereinstimmungen aus (12 von 16). Dieses

Ergebnis ist nicht verwunderlich, da die Auswertung eines Kopfschmerztagebuchs mit der Klassifizierung einzelner Attacken eine mühsame Aufgabe ist, die eine hohe Konzentration erfordert und nicht der gängigen klinischen Praxis in der Kopfschmerzdiagnose entspricht.

In der zweiten Kategorie der Nichtübereinstimmungen hielt der Neurologe die gegebenen Informationen für unzureichend für eine genaue Klassifizierung (3 von 16). Aus diesem Grund gibt es das Kriterium E in der ICHD-3, in dem es heißt: „Nicht besser durch eine weitere ICHD-3-Diagnose erklärt“ (Olesen, 2018). Wenn bestimmte Symptomkonstellationen andere Differentialdiagnosen wahrscheinlich machen, können diese durch gezielte Anamnese oder Diagnostik bestätigt werden. Für alle Fälle in dieser zweiten Kategorie war die Kopfschmerzdauer sehr kurz, was viele andere ICHD-Differenzialdiagnosen möglich macht. Abbildung 10 zeigt mögliche ICHD-Differenzialdiagnosen geordnet nach Dauer der Kopfschmerzen. Der Algorithmus wurde deshalb nach dem Versuch umprogrammiert, sodass alle Kopfschmerzattacken unter 30 Minuten Dauer als unklare Klassifikation gekennzeichnet werden und weder als SKS noch als Migräne klassifiziert werden.

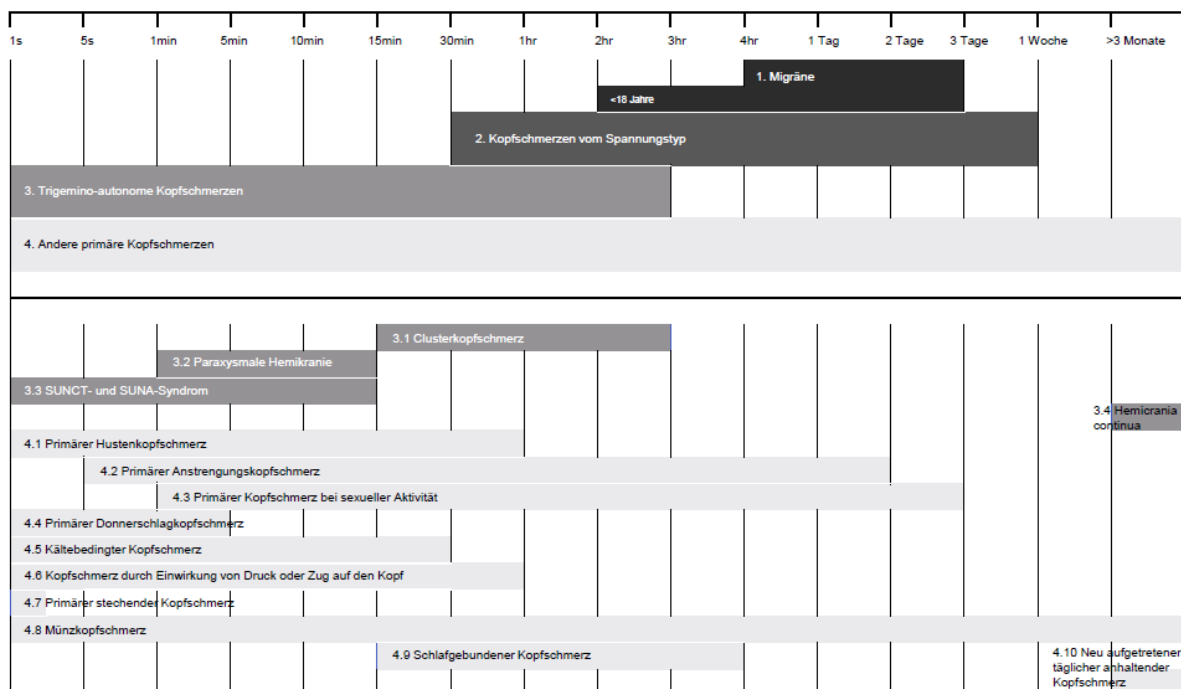


Abbildung 10. Darstellung von ICHD-3 Differentialdiagnosen primärer Kopfschmerzen und ihrer Dauer (Grafik von Roesch A, 2020)

In der dritten Kategorie haben wir die ICHD-Kriterien für eine wahrscheinliche Diagnose falsch interpretiert (1 von 16), sodass der Algorithmus die Kriterien zu streng anwendete und somit falsch klassifizierte. Im Speziellen wurde eine wahrscheinliche Diagnose nicht als solche identifiziert, wenn keines der Kriterien Schmerzintensität, -charakteristik, -lokalisierung und Verstärkung durch körperliche Aktivität des Kriteriums C auf Migräne zutraf.

Abschließend lässt sich feststellen, dass der Anteil der Klassifizierungen, die auf einer wahrscheinlichen Diagnose basiert, 38% (39/102) beträgt. Dies könnte zu Nichtübereinstimmungen zwischen dem Neurologen und Algorithmus beigetragen haben, da wahrscheinliche Diagnosen eine weitere Ebene der Komplexität zur Klassifizierung hinzufügen.

5.2 Diskussion des Algorithmus

Dieser Abschnitt ist in eine erweiterte Fassung aus dem von Roesch et al. (2020) veröffentlichten Paper

Die Informationen aus einem Eintrag im Kopfschmerztagebuch (Abb. 8) bilden einen Symptomenkomplex ab und sind ein vollständiger Datensatz zur Unterscheidung von Migräne und SKS. Die Aufgabe der Ärzte*innen ist es diese subjektive Evidenz in eine faktische Diagnose umzuwandeln. Da Migräne und SKS selbst phänomenologische Diagnosen sind, müssen im Sinne der Differentialdiagnose andere mögliche Diagnosen, wie sekundäre Kopfschmerzen, ausgeschlossen werden. Eine Zusatzdiagnostik, wie die MRT, ist dabei nur in seltenen Fällen notwendig. Der Notwendigkeit der Ausschlussdiagnostik wird die ICHD durch das Kriterium E gerecht. Darüber hinaus definiert das Kriterium A der ICHD-3 die Anzahl der Attacken bzw. der Kopfschmerztage, die notwendig sind, bevor eine Diagnose gestellt werden kann. Daher wird mit dieser Studie nur die Klassifizierung einzelner Attacken evaluiert, nicht aber die Diagnose der Patienten*innen.

„Eine Charakterisierung eines häufig wiederkehrenden Kopfschmerzes erfordert in der Regel das Führen eines Kopfschmerztagebuchs“ (Olesen, 2018) mit Hilfe dessen

die Kopfschmerztage gezählt werden, um episodische von chronischen Kopfschmerzen voneinander zu unterscheiden. Kopfschmerzpatienten*innen legen im Arztgespräch häufig ein Kopfschmerztagebuch vor, das einzelne Kopfschmerztagebucheinträge über einen Zeitraum von ein bis drei Monaten enthält. Solche Kopfschmerztagebücher enthalten in der Regel Einzeleinträge auf Tagesbasis, z.B. 31 Zeilen für jeden Tag eines Monats (DMKG, 2019). Die ICHD definiert, dass mehrere Attacken an einem Tag weiterhin als ein Kopfschmerztag gezählt werden sollen. Wichtig ist dies, da die Anzahl der Kopfschmerztage das entscheidende Kriterium für die Diagnose einer chronischen Kopfschmerzform ist (Olesen, 2018). Diese Unterscheidung zwischen der Anzahl der gemeldeten Attacken und der Wertung als Kopfschmerztag sollte auch in der Auswertung digitaler Tagebücher durch einen Algorithmus stattfinden, um Ärzten*innen die Diagnosestellung chronischer Kopfschmerzen zu ermöglichen. Die Klassifizierung unterscheidet sich, wie im Methodenteil dargelegt, auch in Abhängigkeit davon, ob Patienten*innen bereits eine Diagnose erhalten hat. Um diese Attacken korrekt zu klassifizieren, sollte dem Nutzerprofil der App die Diagnose der Ärzte*innen hinzugefügt werden.

Auch im Hinblick auf das Kriterium B (Dauer) kann der Algorithmus erweitert werden. Neben der bereits diskutierten spezifischen Kennzeichnung sehr kurzer Kopfschmerzattacken, sollte eine Lösung für Migräneattacken mit mehr als 72 Stunden Länge implementiert werden. Diese werden nach ICHD-3 je nach Schmerzintensität, als Status Migränosus oder als wahrscheinliche Migräne ohne Aura diagnostiziert (Olesen, 2018). Für den Status Migränosus gibt es spezielle Therapiekonzepte, sodass dessen Klassifizierung von Bedeutung ist und ein Arztbesuch sinnvoll sein kann (Heinze-Kuhn, 2016). In anderen Fällen, wie bei einer Kopfschmerzdauer länger als 7 Tage ist das Kriterium B allerdings weder für Migräne noch für SKS erfüllt.

Bezüglich des die Kopfschmerzcharakteristik beschreibenden Kriteriums C gibt es wichtige mögliche Erweiterungen für den Algorithmus. In digitalen Kopfschmerztagebüchern können ungewöhnlich starke Kopfschmerzen mit bisher nicht dokumentierter Intensität mit Hinweisen versehen werden. Dabei soll darüber

aufgeklärt werden, dass dem Schmerz auch gefährliche sekundäre Kopfschmerzen zugrunde liegen können, die eine zeitnahe Abklärung durch Ärzte*innen erfordern. Auch auf andere sogenannte „Red Flags“ wie Fieber oder neurologische Ausfälle sollte in diesem Zusammenhang hingewiesen werden.

Generell gilt: Um sinnvolle Lösungen zu erarbeiten, muss jede Erweiterung des Algorithmus in enger Zusammenarbeit mit Neurologen*innen und Patienten*innen entwickelt werden.

5.3 Einordnung des Algorithmus

Dieser Abschnitt ist in eine erweiterte Fassung aus dem von Roesch et al. (2020) veröffentlichten Paper

Der untersuchte Algorithmus ist ein computergestütztes klinisches Entscheidungsunterstützungssystem (CDSS) und spezifischer ein „computerized headache diagnostic system“ (CHD system), das in eine Medizin-App integriert wurde. Das Cohens κ von $\kappa = 0.74 [0.63, 0.86]$ ist ein gutes Ergebnis in Anbetracht der Ungenauigkeiten bei der Diagnose von Kopfschmerzen. So war die Übereinstimmung zwischen Neurologen*innen, die eine Kopfschmerzdiagnose durch die Auswertung aufgezeichneter Patienteninterviews stellten, je nach Kopfschmerztyp niedriger oder vergleichbar ($\kappa 0.55 - 0.81$) mit unseren Ergebnissen (Granella et al., 1994). Mehrere Studien untersuchten den Einsatz von CHD-Systemen. Andrew et al. (1992) war einer der ersten, der feststellte, dass ihr CHD-System die Genauigkeit der Klassifikation von Kopfschmerzen verbesserte. De Simone et al. (2007) evaluierten das Expertensystem AIDA Cefalee als zuverlässiges Instrument zur Diagnose und Sarchielli et al. (2007) entwickelte ein CHD-System basierend auf der ICHD-2, das auch weitere primäre Kopfschmerzen berücksichtigt. Darüber hinaus ist das Computerized Headache Assessment Tool (CHAT) entwickelt worden, um auch episodische von chronischen Kopfschmerzen zu unterscheiden (Maizels & Wolfe 2008). Bemerkenswert ist auch die Validierungsstudie von Dong et al. (2014) zu einem richtlinienbasierten CHD-System, das eine hohe Genauigkeit aufweist. Die jeweils verwendeten Algorithmen unterscheiden sich auch durch ihre Funktionsweise. Kaiser et al. (2019) evaluierte das Instrument Penn Online Evaluation of Migraine (POEM), das einer Fragenverzweigungslogik folgt, und

schlägt dessen Anwendung für Forschungszwecke vor. Ein weiterer Ansatz zur Klassifizierung von Kopfschmerzen sind Optimierungsalgorithmen, wie durch Celik and Yurtay (2017) angewendet, oder andere maschinelle Lernalgorithmen, die wir angesichts der regelbasierten Struktur der ICHD-3 nicht in Betracht gezogen haben und die wegen ihres „Blackbox Effects“, als Diagnoseunterstützung für Ärzte*innen noch problematisch sind. Als „Blackbox“ wird in diesem Zusammenhang ein Neuronales Netz oder ein heuristischer Algorithmus bezeichnet, dessen Entscheidung aufgrund seiner Komplexität nicht ohne Weiteres nachvollzogen werden kann. Die Tabelle 4 gibt eine Übersicht über vergleichbare computergestützte und nicht-computergestützte Instrumente.

Die Ergebnisse dieser Studie stützen die Ergebnisse vorhergehender Studien, dass Kopfschmerzen durch Algorithmen klassifiziert werden können. Darüber hinaus ist die Studie einzigartig, da sie sich auf die Klassifizierung einzelner Kopfschmerzattacken fokussiert, auf denen Kopfschmerztagebücher basieren. Dieser Ansatz ermöglicht eine sinnvolle Integration des Algorithmus in mHealth-Apps. Eine mögliche Anwendung ist die Entwicklung intelligenter Kopfschmerztagebücher, aus denen sich vorausgewertete Patientenberichte für Ärzte*innen erstellen lassen und die Patienten*innen ein besseres Krankheitsverständnis vermitteln können.

Autor	Name und/oder kurze Beschreibung	Funktionsweise	ICHD-Version	vorgeschlagene Anwendung
Andrew M, et al. (1992)	Headache Diagnostic System: Computeranwendung zur Kopfschmerzdiagnose	semi-strukturiertes diagnostisches Interview	ICHD-I	Diagnose und Forschung
De Simone R, et al. (2007)	AIDA Cefalee: Computergestütztes diagnostisches Expertensystem auf Basis der ICHD-II zur Diagnoseunterstützung.	Microsoft Access basiertes Erfassungssystem	ICHD-II	Diagnose
Dong Z, et al. (2014)	CDSS auf Basis von ICHD-III Beta zur Unterstützung von Hausärzten*innen, um die klinische Diagnose zu vereinfachen	regelbasiertes CDS-system	ICHD-III (beta)	Diagnose
Hagen K, et al. (2010)	14 Items zum Selbstausfüllen: inkl. Schmerzstärke, Dauer & Begleitsymptome, Medikamente gegen Kopfschmerzen	fragebogenbasierte Diagnose	ICHD-II	Diagnose
Kaiser E, et al, (2019)	POEM: Ein webbasierter, Verzweigungslogik-Fragebogen zur automatisierten Klassifizierung von Migräne	Verzweigungslogik	ICHD-III (beta)	Screening für wissenschaftliche Studien
Kirchmann M, et al (2006)	DMQ3: Validierung des deCODE Migräne-Fragebogens für den Einsatz in genetischen Studien	fragebogenbasierte Diagnose	ICHD-II	Verwendung für genetische Studien
Maizels M, et al. (2008)	CHAT: Online-Self-Assessment für das Arztgespräch	Verzweigungslogik	ICHD-II	Diagnose
Roesch A, et al (2020)	eHDCS (electronic headache diary classification system): automatisierte Kopfschmerzklassifikation elektronischer Kopfschmerztagebücher	Entscheidungsbaum	ICHD-III	Auswertung elektronischer Kopfschmerztagebücher
Samaan Z, et al (2010)	SMI (Structured Migraine Interview): 10-Punkte-Fragebogen zur Selbstanwendung	strukturiertes Interview	ICHD-II	Forschung
Sarchielli P, et al (2007)	Primary Headaches Analyser (PHA): Diagnose chronischer Kopfschmerzen durch eine strukturierte Datenerfassung	computergestützte strukturierte Datenerfassung	ICHD-II	Diagnose
Vandewiele G, et al (2018)	CDSS mit semantisch angereicherten Daten	Entscheidungsbaum	keine Angabe	Diagnose
Yin Z, et al (2015)	CDSS zur Diagnose wahrscheinlicher Kopfschmerzen durch fallbasiertes Schließen (CBR – case based reasoning)	genetischer Algorithmus	ICHD-III beta	Diagnose

Tabelle 4. vergleichbare computergestützte und nicht-computergestützte Instrumente (Grafik von Roesch A., 2020)

5.4 Überlegungen zum Datenschutz, der Zulassung von Medizinprodukten und den Umgang mit Fehlern

Die meisten kommerziell in App-Stores erhältlichen mHealth-Apps wurden nicht wissenschaftlich validiert, haben keine Zertifizierung und stellen somit ein Sicherheitsrisiko für Patienten*innen dar (Hundert et al., 2014). Viele Apps bergen zudem ein schwerwiegendes Datenschutzrisiko (Minen et al., 2018). Die seit Mai 2018 gültige Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO, englisch: GDPR) regelt den Umgang mit personenbezogenen Daten, zu denen Gesundheitsdaten gezählt werden, neu. Alle Medizin-Apps unterliegen dieser Datenschutzregelung und müssen Maßnahmen treffen, um den Schutz personenbezogener Daten sicherzustellen. Wichtige Punkte, die Entwickler von Medizin-Apps beachten müssen, sind unter anderem die Opt-In-Regelung und Zweckbindung zur Erhebung von Daten und das Recht der Nutzer ihre Einwilligung zu widerrufen (Europäische Union, 2018). Ohne die Erhebung von Daten sind die meisten Funktionalitäten von mHealth Anwendungen nicht denkbar, sodass die Transparenz im Umgang, die sichere Speicherung und die konsequente Anonymisierung der personenbezogenen Daten für Forschungszwecke gemäß der DSGVO unbedingt notwendig sind.

Um in Gesundheitssystemen wie in Europa und den USA Anwendung zu finden, müssen Algorithmen validiert sein, und Apps müssen hohen Qualitäts- und Sicherheitsanforderungen erfüllen, um den umfangreichen medizinischen Zertifizierungsprozess erfolgreich zu durchlaufen. mHealth ist eine Herausforderung für Zulassungsbehörden, da sich die Entwicklung der Produkte von anderen Medizinprodukten unterscheidet und Algorithmen auch nach Zulassung laufend verbessert werden. Regulatoren müssen zum einen Flexibilität für Hersteller ermöglichen, um Innovationen nicht zu behindern und andererseits Produkte in klassischen RCTs und auch nach Marktzulassung kontinuierlich testen, um die Patientensicherheit nicht zu gefährden (Parikh et al., 2019). In Europa werden die meisten Medizin-Apps in Zukunft nach der neuen Medizinprodukteverordnung (MDR) einer höheren Unterklasse zugeordnet, womit eine strengere Regulierung für Software einhergeht (Terhechte, 2018).

Neuere Gesetze wie das Digitale-Versorgungs-Gesetz (DVG) in Deutschland ermöglichen es zudem, zertifizierte Apps von Ärzten*innen verschreiben zu lassen und deren Kostenübernahme durch die Krankenkassen (Bundestag, 2019). So hat die App M-sense im Dez. 2020 eine vorläufige Zulassung als digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) vom Bundesinstitut für Arzneimittelsicherheit und Medizinprodukte (BfArM) erhalten, wodurch eine Rezeptierung möglich wurde.

Algorithmen zur Strukturierung der Handlungsabläufe gibt es in der Medizin seit langem - neu ist zum einen die Automatisierung und die Möglichkeit der Echtzeitanalysen von Patientendaten, die es Ärzten*innen ermöglicht Vor-Ort Entscheidungen zu treffen (Steinhubl et al., 2015). Fehlerhaft programmierte Algorithmen können somit gravierende Konsequenzen haben. Als „Algorithmic Bias“ wird ein systematischer Fehler in Computersystemen bezeichnet, der beispielsweise dazu führen kann, dass bestimmte Bevölkerungsgruppen gegenüber anderen diskriminiert werden. Zwar sind regelbasierte Algorithmen nicht anfällig für einen solchen Bias, jedoch steigt mit zunehmender Komplexität der Algorithmen in Medizin-Apps auch das Risiko für derartige systematische Fehler (Challen et al., 2019).

Algorithmen, wie der in dieser Arbeit validierte, können eine sinnvolle Ergänzung zur bestehenden medizinischen Versorgung sein, Ärzten*innen unterstützend helfen und Gesundheitskosten sparen. Als oberstes Prinzip muss auch für Medizin-Apps das Nichtschadens-Prinzip (nonmaleficence) gelten.

5.5 Limitationen

Dieser Abschnitt ist in eine erweiterte Fassung aus dem von Roesch et al. (2020) veröffentlichten Paper

Der Fokus der Studie ist die Klassifizierung einzelner Kopfschmerzattacken. Es ist ausdrücklich nicht Ziel der Studie Migräne oder SKS zu diagnostizieren. Die Diagnose kann nur durch Ärzte*innen gestellt werden und die Auswertung von Kopfschmerztagebüchern ist lediglich ein Teil des diagnostischen Prozesses.

Eine methodische Einschränkung der Studie besteht darin, dass der Neurologe keine Möglichkeit hatte, weitere Fragen an die Patienten*innen zu stellen und genauere

Informationen über die Krankengeschichte der Patienten*innen zu erhalten, wie es dem Goldstandard in der Migränediagnose entspräche. Eine Limitierung der Studie ist daher, dass ein Neurologe mit eingeschränktem Zugang zu medizinischen Informationen als Referenztest benutzt wurde.

Eine weitere Einschränkung ist die Ergänzung der Stichprobe um Triptane. Die Wirksamkeit von Triptanen bei Kopfschmerzattacken wird in der klinischen Praxis häufig als diagnostisches Kriterium für Migräne angewendet. Die ICHD-3 berücksichtigt die Wirksamkeit eines Triptans jedoch nur zur Identifizierung eines Migränetages bei chronischer Migräne (Olesen, 2018). Das Kriterium B für die episodische Migräne (4-72h Dauer) gilt dennoch nur für unbehandelte oder nicht erfolgreich behandelte Attacken (Olesen, 2018). Zum Zeitpunkt der Validierung des Algorithmus enthielt die Datenbank keine genauere Information über die bei einer Kopfschmerzattacke eingenommenen Schmerzmittel. Es gab daher keine Information darüber, ob es sich bei dem jeweiligen Medikament um ein Triptan handelte oder nicht. Um dieses Problem zu lösen, wurden 50% aller Kopfschmerzen mit bekannter Schmerzmitteleinnahme zufällig um die Information „Triptan eingenommen und hat geholfen“ ergänzt, was eine Einschränkung der Validität der Daten darstellt.

Zuletzt ist die Erfassung einer Aura durch eine Ja-/Nein-Frage in der Datenerhebung eine Einschränkung. Darüber hinaus konnten sich die Nutzer der App in einem Hinweistext über die Aura bei Migräne informieren. Die diagnostischen Kriterien für Migräne mit Aura umfassen bestimmte Symptome sowie sechs weitere Merkmale. Somit wurde die Validität der gesammelten Daten dadurch beeinträchtigt, dass sie davon abhängig ist, ob Patienten*innen eine Aura den diagnostischen Kriterien nach treffend erkennen. Instrumente wie die visuelle Aura-Analogskala könnten eine Lösung für dieses Problem sein (Eriksen et al., 2005). Aus Gründen der Benutzerfreundlichkeit wurde dieses Instrument jedoch nicht in die App implementiert.

In Bezug auf die Generalisierbarkeit der Ergebnisse sollte erwähnt werden, dass der Datensatz aus der M-Sense-Datenbank stammt. Dieser Datensatz ist möglicherweise nicht repräsentativ für die breite Bevölkerung und könnte einen Selektionsbias in

Richtung einer technisch versierten Bevölkerungsschicht haben. Ein Gender-Bias ist unwahrscheinlich, da das Geschlecht kein Kriterium der ICHD-3 ist, und sich die Geschlechterdifferenz des Datensatzes nicht auf die Studienergebnisse auswirkt.

5.6 Versorgungslücken durch mHealth verringern

Dieser Abschnitt ist in eine erweiterte Fassung aus dem von Roesch et al. (2020) veröffentlichten Paper

Betrachtet man die Lücken in der Versorgung von Migränepatienten*innen genauer, fallen die drei folgenden besonders auf: „1. Zu Ärzten*innen gehen 2. Eine Diagnose bekommen 3. Die Anwendung migränespezifischer oder anderer geeigneter Akutbehandlungen“ (Übersetzung durch den Autor) (Lipton et al., 2013). Ein wesentliches Hindernis für eine optimale Behandlung ist das Fehlen einer genauen Diagnose, insbesondere bei den chronischen Formen der Migräne. Die Mehrheit der Patienten*innen mit episodischer Migräne (86.7%) erhält die entsprechende Diagnose (Lipton et al., 2013). Die Diagnose der episodischen Migräne wird durch eine Reihe von Standardfragen zur allgemeinen Kopfschmerzerfahrung, zusammen mit der allgemeinen Anamnese, dem Alter bei Krankheitsbeginn, den versuchten Behandlungen und der Familienanamnese, wahrscheinlich korrekt gestellt. Im Gegensatz dazu erhielten nur 24.6% der für die Diagnose der chronischen Migräne (CM) infrage kommenden Patienten*innen die richtige CM-Diagnose (Dodick et al., 2016). Patienten*innen, die eine CM diagnostiziert bekommen, sollen eine präventive Therapie erhalten, die jedoch nur 13% der Migränepatienten*innen bekommen, obwohl ein Drittel dafür in Frage käme (Bigal and Lipton, 2006). Nimmt man alle drei Versorgungslücken zusammen, erhalten nur 5% der chronischen Migränepatienten*innen die richtige Therapie.

Um eine CM zu diagnostizieren, ist es nicht nur notwendig, Kopfschmerztage für drei Monate zu zählen, sondern es ist auch zwingend erforderlich, dass jede Attacke zuverlässig klassifiziert wird. Die Definition der CM sind Kopfschmerzen an 15 oder mehr Tagen im Monat, wobei mindestens 8 der 15 Tage migränetypische Symptome zeigen müssen (Olesen, 2018). Dieses zeitaufwändige Abfragen von Dutzenden von Attacken und deren systematische Klassifizierung scheint ein Hindernis zu sein, um

die richtige Diagnose zu stellen. Darüber hinaus werden allmähliche Veränderungen der Kopfschmerzmuster, die über die reine Veränderung der Kopfschmerztag pro Monat hinausgehen auch weniger wahrscheinlich entdeckt, da dies eine Längsschnittanalyse erforderte.

Die Entstehung der CM aus ihrer episodischen Form wird als Kopfschmerzprogression bezeichnet. Relevant für Ärzte*innen ist insbesondere die Änderung der Häufigkeit der Kopfschmerzen. Nimmt diese über einen längeren Zeitraum zu, sollte frühzeitig eine präventive Therapie begonnen werden, um eine Chronifizierung zu verhindern.

Migräne-Apps können bestehende Versorgungslücken des Gesundheitssystems, wie die Diagnose der CM verringern, wenn sie die Diagnosestellung für Ärzte*innen erleichtern oder eine Kopfschmerzprogression frühzeitig aufzeigen. Dazu kann in Studien die Wirksamkeit von Migräne-Apps zur Diagnoseunterstützung untersucht werden.

Die CM tritt zudem häufig kombiniert mit einem MÜK auf. In digitalen Kopfschmerztagebüchern können Patienten*innen und Ärzte*innen bei steigender Medikamenteneinnahme und möglichem MÜK über eine Warnmeldung benachrichtigt werden, denn nach Absetzen des Medikaments entwickelt sich der MÜK in den meisten Fällen wieder zurück (Diener et al., 2019).

Ein möglicher Beitrag zur Verringerung von Versorgungslücken durch Medizin-Apps ist die verbesserte Verknüpfung zwischen den Versorgungsformen, wie der Primärversorgung zur Tertiärversorgung. Beispielsweise könnten Kopfschmerzpatienten*innen mit chronischen Verlaufsformen durch Diagnoseunterstützungssysteme vermehrt zur Behandlung in Spezialzentren identifiziert werden. Hirsch (2019) konstatiert, in einer zunehmend digitalen Gesellschaft beginnen die Gesundheitssysteme der Zukunft auf dem Smartphone und Diagnoseunterstützungssysteme werden zum „integralen Bestandteil der alltäglichen ärztlichen Arbeit“ (Hirsch, 2019). Die Akzeptanz bei Ärzten*innen ist dabei ein wesentlicher Faktor für die erfolgreiche Integration von Medizin-Apps in das bestehende komplexe Gesundheitssystem. Daher ist es wichtig, die Bedenken von Ärzten*innen bezüglich Handhabbarkeit, Transparenz und Sicherheit von Apps sowie

die Sorge vor Mehrbelastungen und rechtlichen Fragen zu adressieren (Wangler and Jansky, 2021). Da viele Funktionen von Migräne-Apps und auch die der Diagnoseunterstützungssysteme datenbasiert sind, ist die Qualität von der präzisen Dokumentation der Kopfschmerzsymptomatik und Medikamenteneinnahme durch die Patienten*innen abhängig. Neben der Compliance-Problematik gibt es aus Sicht der Patienten*innen auch Sorge um die Sicherheit ihrer Gesundheitsdaten und um den Verlust des persönlichen Kontaktes zu ihren Ärzten*innen (Schmidt-Kaehler, 2018).

5.7 Zukünftige Forschung

Dieser Abschnitt ist in eine erweiterte Fassung aus dem von Roesch et al. (2020) veröffentlichten Paper

Weitere Studien sollten die Wirksamkeit von Entscheidungsunterstützungssystemen untersuchen. Die Implementierung von Algorithmen in Kopfschmerztagebüchern erhöht deren Funktionalitäten und ist Teil der Entwicklung personalisierter Kopfschmerztherapien, wie der präemptiven Therapie, auf die noch genauer eingegangen wird. Die Entwicklung digitaler Biomarker aus Kopfschmerztagebuchdaten kann für Vorhersagemodelle und „companion diagnostics“ genutzt werden, auch dieses Konzept wird im Folgenden weiter vorgestellt. Des Weiteren sollte der Nutzen von „real-world data“ aus großen Kopfschmerzdatenbanken, wie diese von M-Sense, für die Forschung untersucht werden. Insbesondere könnten diese Datenbanken helfen, die umstrittene Frage zu untersuchen, ob SKS eine eigenständige Krankheitsentität ist oder vielmehr ein „Kontinuum des Schweregrads“ (Übersetzung durch den Autor) (Turner et al., 2015, Vargas, 2008).

Die ICHD ist ein sich fortlaufend weiterentwickelndes Klassifikationssystem, das sich seit den 30 Jahren der ersten Version kontinuierlich verbessert hat, sodass sich Kopfschmerzen zu den bestklassifizierten Erkrankungen in der Neurologie entwickelt haben. Dennoch basieren auch in der aktuellen Auflage noch nicht alle Kriterien auf einer klaren Datenlage. Beispielsweise könnte die Unterteilung der episodischen Migräne in Subtypen nach Frequenz und der chronischen Migräne in episodische Kopfschmerzen und tägliche Kopfschmerzen beim Management der Erkrankung

hilfreich sein (Tinsley and Rothrock, 2018). Zukünftige Forschung kann Clusteranalysen von Kopfschmerztagebuchdaten nutzen, um die am besten geeigneten Kopfschmerzkriterien für die nächste Generation der ICHD zu erforschen (Bruehl et al., 1999).

Zuletzt wird auch die Wirksamkeit der App M-sense ab 2021 in der Studie EMMA („Effectiveness der M-sense Migräne App“), sowie ihr optimaler Einsatz in der bereits gestarteten randomisiert kontrollierten Studie SMARTGEM („Smartphone-gestützte Migränetherapie“) und in der Studie ZDG („Zukunftsregion digitale Gesundheit“) untersucht.

5.7.1 Präemptive Therapien für Kopfschmerzen

mHealth spielt auch eine Rolle in der Entwicklung neuer Therapien, die häufig unter dem Begriff personalisierte Medizin zusammengefasst werden. Für eine effektive Migränetherapie müssen Triggerfaktoren analysiert werden, und die Akut- und Präventivtherapie sollte personalisiert erfolgen (Charles, 2018). Vorteile einer erfolgreichen Präventivtherapie sind die Reduktion der Kopfschmerztage insgesamt und eine Reduktion des Bedarfs an Akutmedikamenten, wodurch das Risiko für einen MÜK sinkt und Nebenwirkungen vermieden werden (Lipton and Silberstein, 2015).

Die präemptive Therapie der Migräne ist ein neueres Therapiekonzept, das Elemente aus der Akuttherapie und aus der Präventivtherapie nutzt. Durch die Einnahme der Akutmedikation bereits während der Prodromi-Phase soll eine bessere Therapieeffizienz erreicht werden (Charles, 2018).

Bisher ist das Konzept für die Migräne noch nicht etabliert und wurde am besten für die reine menstruelle Migräne untersucht (Newman et al., 2001). Prodromi, wie Müdigkeit und Nackensteifigkeit, die sich von Triggerfaktoren dahingehend unterscheiden, dass sie als Teil einer Migräneattacke verstanden werden und diese selbst nicht auslösen, beginnen teils mehrere Stunden bis Tage vor den Kopfschmerzen. Durch die Analyse von Triggerfaktoren, Prodromi und Selbstvorhersage wird es möglich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer

Attacke zu berechnen und präemptiv eine Akutmedikation einzunehmen (Brandes et al., 2007, Luciani et al., 2000). Dabei bieten prospektive Studien mit digitalen Kopfschmerztagebüchern die zuverlässigsten Ergebnisse in der Untersuchung von Triggerfaktoren und Prodromi und sind daher für die Erforschung präemptiver Therapien geeignet (Pavlovic et al., 2014, Houtveen and Sorbi, 2013, Park et al., 2016).

Die Erforschung von Prodromi hilft außerdem die Neurobiologie der Erkrankungen besser zu verstehen und das Verständnis kann dazu beitragen die therapeutische Lücke für eine besser verträgliche Akuttherapie und Prävention zu schließen (Karsan and Goadsby, 2018). Ein potenzieller negativer Effekt solcher mHealth-Anwendungen für die Patienten*innen stellt die Symptomaufmerksamkeit bezüglich der identifizierten Triggerfaktoren dar. Martin (2001) weist darauf hin, dass Vermeidung von Triggerfaktoren selbst zu Phobien führen kann, und die Exposition zur Desensibilisierung beitragen könnte.

5.7.2 Digitale Biomarker für die Migränetherapie

Es gibt radiologische und biologische Marker für die Migräne (z.B. das Metabolitenprofil der Neurotransmitter in der zerebrospinalen Flüssigkeit (van Dongen et al., 2017)), die aber bisher keine ausreichende Spezifität und Sensitivität zeigen oder praktisch nicht anwendbar sind. Der prädiktive Biophänotyp wird als einzigartige Konstellation aus Triggerfaktoren und Prodromi verstanden. In Kopfschmerztagebüchern systematisch erfasst, können daraus sogenannte digitale Biomarker entwickelt werden (Coravos et al., 2019), die als neuartige Endpunkte in klinischen Studien verwendet und für Vorhersagemodelle genutzt werden können. Die notwendigen Schritte sind dafür die systematische, möglichst kontinuierliche Datensammlung, Reinigung der Daten und anschließende Modellierung. Die Modellierung erfolgt in der Regel durch das Training eines Modells an Datenausschnitten (Tage vor dem Auftreten der Kopfschmerzen) kombiniert mit der entsprechenden Ground Truth (dem Auftreten der Kopfschmerzen selbst). Es ist möglich, dass das trainierte Modell verallgemeinert wird, um vorherzusagen, was die Ground Truth für neue Datenausschnitte sein könnte. Es wurden bereits erste

Vorhersagemodelle für Migräne auf ähnliche Weise entwickelt, die „die pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten verbessern, den Stress durch die Unvorhersehbarkeit der Kopfschmerzen verringern und die Kontrollüberzeugungen der Patienten*innen stärken“ (Übersetzung durch den Autor) (Houle et al., 2017) könnten. Außerdem können Digitale Biomarker für die Entwicklung von prädiktiven Biomarker-Tests (sog. „companion diagnostic“) genutzt werden, die es ermöglichen gezielt diejenigen Patienten*innen auszuwählen, die wahrscheinlich auf eine Therapie ansprechen (Agarwal et al., 2015).

5.8 Zusammenfassung wesentlicher neuer Erkenntnisse

Es wurde ein auf ICHD-3 Kriterien basierender Algorithmus für die Anwendung in digitalen Kopfschmerztagebüchern in Medizin-Apps entwickelt und validiert. Für die Validierung wurden Patientendaten aus der Datenbank der App M-sense verwendet und die Übereinstimmung zwischen einem Neurologen und Algorithmus gemessen und analysiert. Die durch diese Studie gewonnen Erkenntnisse zeigen, dass der Algorithmus Migräne und SKS gut voneinander unterscheiden kann. Das Instrument ist in mHealth integrierbar und ersetzt die zeitintensive und fehleranfällige manuelle Auswertung von Kopfschmerztagebüchern. Als diagnostische Entscheidungshilfe kann das Instrument die unersetzlichen Fähigkeiten der Ärzte*innen erweitern. Durch die Integration in Medizin-Apps könnten bestehende Versorgungslücken insbesondere für die CM verringert werden. Zudem haben die auf digitalen Kopfschmerztagebüchern aufbauenden Funktionalitäten von Medizin-Apps das Potenzial für eine personalisierte Versorgung von Migränepatienten*innen.

6. Literaturverzeichnis

- AGARWAL, A., RESSLER, D. & SNYDER, G. 2015. The current and future state of companion diagnostics. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 8, 99-110.
- ALLENA, M., CUZZONI, M. G., TASSORELLI, C., NAPPI, G. & ANTONACI, F. 2012. An electronic diary on a palm device for headache monitoring: a preliminary experience. *The Journal of Headache and Pain*, 13, 537-541.
- ANDREW, M. E., PENZIEN, D. B., RAINS, J. C., KNOWLTON, G. E. & MCANULTY, R. D. 1992. Development of a computer application for headache diagnosis: the Headache Diagnostic System. *International Journal of Bio-Medical Computing*, 31, 17-24.
- AURORA, S. K. & BRIN, M. F. 2017. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 57, 109-125.
- BAOS, V., ESTER, F., CASTELLANOS, A., NOCEA, G., CALOTO, M. T. & GERTH, W. C. 2005. Use of a structured migraine diary improves patient and physician communication about migraine disability and treatment outcomes. *International Journal of Clinical Practice*, 59, 281-286.
- BECKER, W. J. 2017. The diagnosis and management of chronic migraine in primary care. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 57, 1471-1481.
- BIGAL, M. E. & LIPTON, R. B. 2006. The preventive treatment of migraine. *The Neurologist*, 12, 204-213.
- BRANDES, J. L., SMITH, T., DIAMOND, M. & AMES, M. H. 2007. Open-label, long-term tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 47, 886-894.
- BRUEHL, S., LOFLAND, K. R., SEMENCHUK, E. M., ROKICKI, L. A. & PENZIEN, D. B. 1999. Use of cluster analysis to validate IHS diagnostic criteria for migraine and tension-type headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 39, 181-189.
- BUNDESTAG 2019. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz - DVG). Deutschland.
- CELIK, U. & YURTAY, N. 2017. An ant colony optimization algorithm-based classification for the diagnosis of primary headaches using a website questionnaire expert system. *Turkish Journal of Electrical Engineering & Computer Sciences*, 25, 4200-4210.
- CHALLENGER, R., DENNY, J., PITT, M., GOMPELS, L., EDWARDS, T. & TSANEVA-ATANASOVA, K. 2019. Artificial intelligence, bias and clinical safety. *BMJ Quality & Safety*, 28, 231-237.
- CHARLES, A. 2018. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet Neurology*, 17, 174-182.
- COHEN, J. 1960. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and psychological measurement*, 20, 37-46.
- CORAVOS, A., KHOZIN, S. & MANDL, K. D. 2019. Developing and adopting safe and effective digital biomarkers to improve patient outcomes. *NPJ Digital Medicine*, 2, 1-5.
- DAHLEM, M. A., ROESCH, A., NEEB, L., KROPP, P. & DRESLER, T. 2018. What do migraine apps offer? *MMW Fortschritte der Medizin*, 160, 51-54.
- DE SIMONE, R., COPPOLA, G., RANIERI, A., BUSSONE, G., CORTELLI, P., D'AMICO, D., D'ONOFRIO, F., MANZONI, G. C., MARANO, E., PERINI, F., TORELLI, P., BENEDUCE, L., CICCARELLI, G., MEA, E., PENZA, P., RIPA, P., SANCISI, E. & BONAVITA, V. 2007. Validation of AIDA Cefalee, a computer-assisted diagnosis database for the management of headache patients. *Neurological Sciences*, 28, S213-S216.
- DIENER, H.-C., GAUL, C. & P., K. 2018. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg).

- DIENER, H.-C. & MAY, A. 2019. Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migrän. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg).
- DIENER, H. C., DODICK, D., EVERS, S., HOLLE, D., JENSEN, R. H., LIPTON, R. B., PORRECA, F., SILBERSTEIN, S. & SCHWEDT, T. 2019. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *The Lancet Neurology*, 18, 891-902.
- DMKG. 2019. *Kopfschmerzkalender_DEUTSCH* [Online]. Available: http://www.dmkg.de/files/dmkg.de/PDF-Dokumente/Kopfschmerzkalender_DEUTSCH_5.11.2019.pdf [Accessed 15.01.2020 2020].
- DODICK, D. W., LODER, E. W., MANACK ADAMS, A., BUSE, D. C., FANNING, K. M., REED, M. L. & LIPTON, R. B. 2016. Assessing barriers to chronic migraine consultation, diagnosis, and treatment: results from the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56, 821-834.
- DONG, Z., YIN, Z., HE, M., CHEN, X., LV, X. & YU, S. 2014. Validation of a guideline-based decision support system for the diagnosis of primary headache disorders based on ICHD-3 beta. *The Journal of Headache and Pain*, 15, 1-7.
- ERIKSEN, M. K., THOMSEN, L. L. & OLESEN, J. 2005. The visual aura rating scale (VARs) for migraine aura diagnosis. *Cephalalgia*, 25, 801-810.
- EUROPÄISCHEN UNION 2018. Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO).
- GÖBEL, C. H., KARSTEDT, S. C., MÜNTE, T. F., GÖBEL, H., WOLFRUM, S., LEBEDEVA, E. R., OLESEN, J. & ROYL, G. 2020. ICHD-3 is significantly more specific than ICHD-3 beta for diagnosis of migraine with aura and with typical aura. *The Journal of Headache and Pain*, 21, 1-6.
- GRANELLA, F., D'ALESSANDRO, R., MANZONI, G. C., CERBO, R., COLUCCI D'AMATO, C., PINI, L. A., SAVI, L., ZANFERRARI, C. & NAPPI, G. 1994. International Headache Society classification: interobserver reliability in the diagnosis of primary headaches. *Cephalalgia*, 14, 16-20.
- HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 1988. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*, 8, 1-96.
- HEINZE-KUHN, K. H., A.; GÖBEL H. 2016. *Status migraenosus – Wenn die Migräne einfach nicht aufhören will* [Online]. Available: <https://schmerzlinik.de/status-migraenosus-wenn-die-migraene-einfach-nicht-aufhoeren-will/> [Accessed 20.12.2019].
- HIRSCH, M. 2019. Künstliche Intelligenz in Anamnese und Diagnose - Ein Bericht am Beispiel von Ada. In: BÖTTINGER, E. & ZU PUTLITZ, J. (eds.) *Die Zukunft der Medizin: Disruptive Innovationen revolutionieren Medizin und Gesundheit. Mit einem Geleitwort von Hasso Plattner*. Berlin: MWV-Berlin.
- HOULE, T. T., TURNER, D. P., GOLDING, A. N., PORTER, J. A. H., MARTIN, V. T., PENZIEN, D. B. & TEGELER, C. H. 2017. Forecasting individual headache attacks using perceived stress: development of a multivariable prediction model for persons with episodic migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 57, 1041-1050.
- HOUTVEEN, J. H. & SORBI, M. J. 2013. Prodromal functioning of migraine patients relative to their interictal state - an ecological momentary assessment study. *PLoS One*, 8, 1-10.
- HUNDERT, A. S., HUGUET, A., MCGRATH, P. J., STINSON, J. N. & WHEATON, M. 2014. Commercially available mobile phone headache diary apps: a systematic review. *JMIR Mhealth and Uhealth*, 2, 1-14.
- IRVING, G., NEVES, A. L., DAMBHA-MILLER, H., OISHI, A., TAGASHIRA, H., VERHO, A. & HOLDEN, J. 2017. International variations in primary care physician consultation time: a systematic review of 67 countries. *BMJ Open*, 7, 1-15.

- JENSEN, R., TASSORELLI, C., ROSSI, P., ALLENA, M., OSIPOVA, V., STEINER, T., SANDRINI, G., OLESEN, J. & NAPPI, G. 2011. A basic diagnostic headache diary (BDHD) is well accepted and useful in the diagnosis of headache. a multicentre European and Latin American study. *Cephalalgia*, 31, 1549-1560.
- JIANG, H., DENG, Y., ZHANG, Y., JIN, J., KONG, X., ZHU, Q., WANG, K. & ZHOU, J. 2016. Field testing of the ICHD-3 β and expert opinion criteria for chronic migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 17, 1-7.
- KAISER, E. A., IGDALOVA, A., AGUIRRE, G. K. & CUCCHIARA, B. 2019. A web-based, branching logic questionnaire for the automated classification of migraine. *Cephalalgia*, 39, 1257-1266.
- KARSAN, N. & GOADSBY, P. J. 2018. Biological insights from the premonitory symptoms of migraine. *Nature Reviews Neurology*, 14, 699-710.
- KATSARAVA, Z., MANIA, M., LAMPL, C., HERBERHOLD, J. & STEINER, T. J. 2018. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. *The Journal of Headache and Pain*, 19, 1-9.
- KROGH, A. B., LARSSON, B., SALVESEN, Ø. & LINDE, M. 2016. A comparison between prospective Internet-based and paper diary recordings of headache among adolescents in the general population. *Cephalalgia*, 36, 335-345.
- KROPP, P., MEYER, B., MEYER, W. & DRESLER, T. 2017. An update on behavioral treatments in migraine - current knowledge and future options. *Expert Rev Neurother*, 17, 1059-1068.
- LAINEZ, M. J., DOMINGUEZ, M., REJAS, J., PALACIOS, G., ARRIAZA, E., GARCIA-GARCIA, M. & MADRIGAL, M. 2005. Development and validation of the Migraine Screen Questionnaire (MS-Q). *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 45, 1328-1338.
- LIPTON, R. B., DODICK, D., SADOVSKY, R., KOLODNER, K., ENDICOTT, J., HETTIARACHCHI, J. & HARRISON, W. 2003. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. *Neurology*, 61, 375-382.
- LIPTON, R. B., SERRANO, D., HOLLAND, S., FANNING, K. M., REED, M. L. & BUSE, D. C. 2013. Barriers to the diagnosis and treatment of migraine: effects of sex, income, and headache features. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53, 81-92.
- LIPTON, R. B. & SILBERSTEIN, S. D. 2015. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 55, 103-136.
- LUCIANI, R., CARTER, D., MANNIX, L., HEMPHILL, M., DIAMOND, M. & CADY, R. 2000. Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. *Cephalalgia*, 20, 122-126.
- MARTIN, P. R. 2001. How do trigger factors acquire the capacity to precipitate headaches? *Behaviour Research and Therapy*, 39, 545-554.
- MCCAFFERY, M. & MOSBY, A. B. 1994. Pain: clinical manual for nursing practice Pain: clinical manual for nursing practice *Nursing Standard*, 9, 55.
- MINEN, M. T., ADHIKARI, S., E, K. S., BERK, T., JINICH, S., S, W. P. & R, B. L. 2019. Smartphone-based migraine behavioral therapy: a single-arm study with assessment of mental health predictors. *NPJ Digital Medicine*, 2, 1-9.
- MINEN, M. T., STIEGLITZ, E. J., SCIORTINO, R. & TOROUS, J. 2018. Privacy Issues in Smartphone Applications: An Analysis of Headache/Migraine Applications. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 58, 1014-1027.
- MINEN, M. T., TOROUS, J., RAYNOWSKA, J., PIAZZA, A., GRUDZEN, C., POWERS, S., LIPTON, R. & SEVICK, M. A. 2016. Electronic behavioral interventions for headache: a systematic review. *The Journal of Headache and Pain*, 17, 1-20.
- MOSADEGHI-NIK, M., ASKARI, M. S. & FATEHI, F. 2016. Mobile health (mHealth) for headache disorders: A review of the evidence base. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 22, 472-477.

- NAPPI, G., JENSEN, R., NAPPI, R. E., SANCES, G., TORELLI, P. & OLESEN, J. 2006. Diaries and calendars for migraine. A review. *Cephalalgia*, 26, 905-916.
- NEWMAN, L., MANNIX, L. K., LANDY, S., SILBERSTEIN, S., LIPTON, R. B., PUTNAM, D. G., WATSON, C., JOBSIS, M., BATENHORST, A. & O'QUINN, S. 2001. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 41, 248-256.
- NEWSENSELAB_GMBH. 2019. *App M-sense* [Online]. Available: <https://www.m-sense.de/> [Accessed abgerufen am 12.2019].
- OLESEN, J. 2008. The International Classification of Headache Disorders. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 48, 691-693.
- OLESEN, J. 2018. International Classification of Headache Disorders. *The Lancet Neurology*, 17, 396-397.
- OLESEN, J. & STEINER, T. 2004. The International Classification of Headache Disorders (2nd Ed). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75, 808-811.
- OSIPOVA, V., JENSEN, R. & TASSORELLI, C. 2011. The Use of Diaries in the Management of Headache. In: MARTELLETTI, P. & STEINER, T. J. (eds.) *Handbook of Headache*.
- PARIKH, R. B., OBERMEYER, Z. & NAVATHE, A. S. 2019. Regulation of predictive analytics in medicine. *Science*, 363, 810-812.
- PARK, J. W., CHU, M. K., KIM, J. M., PARK, S. G. & CHO, S. J. 2016. Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications. *PLoS One*, 11, e0149577.
- PAVLOVIC, J. M., BUSE, D. C., SOLLARS, C. M., HAUT, S. & LIPTON, R. B. 2014. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 54, 1670-1679.
- PENZIEN, D. B., IRBY, M. B., SMITHERMAN, T. A., RAINS, J. C. & HOULE, T. T. 2015. Well-established and empirically supported behavioral treatments for migraine. *Current Pain and Headache Reports*, 19, 1-7.
- PHILLIP, D., LYNGBERG, A. & JENSEN, R. 2007. Assessment of headache diagnosis. A comparative population study of a clinical interview with a diagnostic headache diary. *Cephalalgia*, 27, 1-8.
- PORTER, D., LEVITON, A., SLACK, W. V. & GRAHAM, J. R. 1981. A headache chronicle: the daily recording of headaches and their correlates. *Journal of Chronic Diseases*, 34, 481-486.
- POTTER, R., PROBYN, K., BERNSTEIN, C., PINCUS, T., UNDERWOOD, M. & MATHARU, M. 2019. Diagnostic and classification tools for chronic headache disorders: a systematic review. *Cephalalgia*, 39, 761-784.
- PULEDDA, F., MESSINA, R. & GOADSBY, P. J. 2017. An update on migraine: current understanding and future directions. *Journal of Neurology*, 264, 2031-2039.
- RAFFAELLI, B., GÖBEL, C., NEEB, L., PRIEBE, J., RUSCHEWEYH, R., SCHENK, S. & DRESLER, T. 2021. eHealth: Praxistaugliche Angebote in der Schmerzmedizin. *MMW-Fortschritte der Medizin*, 163, 14-18.
- ROESCH, A., DAHLEM, M. A., NEEB, L. & KURTH, T. 2020. Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary. *The Journal of Headache and Pain*, 21, 1-10.
- RUSSELL, M. B., RASMUSSEN, B. K., BRENNUM, J., IVERSEN, H. K., JENSEN, R. A. & OLESEN, J. 1992. Presentation of a new instrument: the diagnostic headache diary. *Cephalalgia*, 12, 369-374.
- SAMAAN, Z., MACGREGOR, E. A., ANDREW, D., MCGUFFIN, P. & FARMER, A. 2010. Diagnosing migraine in research and clinical settings: The validation of the Structured Migraine Interview (SMI). *BMC Neurology*, 10, 1-7.

- SARCHIELLI, P., PEDINI, M., COPPOLA, F., ROSSI, C., BALDI, A., CORBELLI, I., MANCINI, M. & CALABRESI, P. 2007. Application of the ICHD-II Criteria to the Diagnosis of Primary Chronic Headaches Via a Computerized Structured Record. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 47, 38-44.
- SCHMIDT-KAEHLER, S. 2018. Patientenperspektiven 2018: Qualitative Studie zur Digitalisierung im Gesundheitswesen aus Sicht von Patientinnen und Patienten in Deutschland. Berlin: Kassenärztliche Bundesvereinigung.
- SEDDIK, A. H., BRANNER, J. C., OSTWALD, D. A., SCHRAMM, S. H., BIERBAUM, M. & KATSARAVA, Z. 2020. The socioeconomic burden of migraine: an evaluation of productivity losses due to migraine headaches based on a population study in Germany. *Cephalalgia*, 40, 1551-1560.
- STEINER, T. J., STOVNER, L. J., JENSEN, R., ULUDUZ, D. & KATSARAVA, Z. 2020. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *The Journal of Headache and Pain*, 21, 1-4.
- STEINHUBL, S. R., MUSE, E. D. & TOPOL, E. J. 2015. The emerging field of mobile health. *Science Translational Medicine*, 7, 1-7.
- STONE, A. A., SHIFFMAN, S., SCHWARTZ, J. E., BRODERICK, J. E. & HUFFORD, M. R. 2003. Patient compliance with paper and electronic diaries. *Controlled Clinical Trials*, 24, 182-199.
- STOYANOV, S. R., HIDES, L., KAVANAGH, D. J., ZELENKO, O., TJONDRONEGORO, D. & MANI, M. 2015. Mobile app rating scale: a new tool for assessing the quality of health mobile apps. *JMIR mHealth and uHealth*, 3, 1-9.
- STUBBERUD, A. & LINDE, M. 2018. Digital technology and mobile health in behavioral migraine therapy: a narrative review. *Current Pain and Headache Reports*, 22, 1-6.
- TASSORELLI, C., SANCES, G., ALLENA, M., GHIOTTO, N., BENDTSEN, L., OLESEN, J., NAPPI, G. & JENSEN, R. 2008. The usefulness and applicability of a basic headache diary before first consultation: results of a pilot study conducted in two centres. *Cephalalgia*, 28, 1023-1030.
- TERHECHTE, A. 2018. Medizinische Software/Medical Apps. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 61, 321-327.
- TINSLEY, A. & ROTHROCK, J. F. 2018. What are we missing in the diagnostic criteria for migraine? *Current Pain and Headache Reports*, 22, 1-5.
- TORELLI, P. & JENSEN, R. 2010. Chapter 10 - Headache diaries and calendars. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier.
- TURNER, D. P., SMITHERMAN, T. A., BLACK, A. K., PENZIEN, D. B., PORTER, J. A., LOFLAND, K. R. & HOULE, T. T. 2015. Are migraine and tension-type headache diagnostic types or points on a severity continuum? An exploration of the latent taxometric structure of headache. *Pain*, 156, 1200-1207.
- VAN DONGEN, R. M., ZIELMAN, R., NOGA, M., DEKKERS, O. M., HANKEMEIER, T., VAN DEN MAAGDENBERG, A. M., TERWINDT, G. M. & FERRARI, M. D. 2017. Migraine biomarkers in cerebrospinal fluid: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 37, 49-63.
- VARGAS, B. B. 2008. Tension-type headache and migraine: two points on a continuum? *Current Pain and Headache Reports*, 12, 433-436.
- VARGHESE, J., KLEINE, M., GESSNER, S. I., SANDMANN, S. & DUGAS, M. 2017. Effects of computerized decision support system implementations on patient outcomes in inpatient care: a systematic review. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 25, 593-602.
- WALTERS, A. B. & SMITHERMAN, T. A. 2016. Development and validation of a four-item migraine screening algorithm among a nonclinical sample: the migraine-4. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56, 86-94.
- WANGLER, J. & JANSKY, M. 2021. Welchen Nutzen bringen Gesundheits-Apps für die Primärversorgung? Ergebnisse einer Befragung von Allgemeinmedizinern. *Prävention und Gesundheitsförderung*, 16, 150-156.

- WESTERGAARD, M. L., HANSEN, E. H., GLUMER, C., OLESEN, J. & JENSEN, R. H. 2014. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia*, 34, 409-425.
- WHITEHEAD, L. & SEATON, P. 2016. The Effectiveness of Self-Management Mobile Phone and Tablet Apps in Long-term Condition Management: A Systematic Review. *J Med Internet Res*, 18, e97.
- WORLD HEALTH ORGANISATION. 2019. *eHealth* [Online]. Available: <https://www.who.int/ehealth/en/> [Accessed 15.12.2019].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2011a. *Atlas of headache disorders and resources in the world 2011*, Geneva, World Health Organisation.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2011b. mHealth - New horizons for health through mobile technologies: based on the findings of the second global survey on eHealth. In: KAY, M., SANTOS, J. & TAKANE, M. (eds.) *Global Observatory for eHealth series*.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Aaron Rösch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Algorithmische Klassifikation: ein nützliches Instrument für digitale Kopfschmerztagebücher in mHealth Apps?“ („Algorithmic classification: a useful tool for digital headache diaries in mHealth Apps?“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Die selbst erbrachte Leistungen umfasst alle Schritte von der Konzeption der Arbeit, dem Entwurf der Experimente, Schreiben des Ethikantrags, die Durchführung und Auswertung der Experimente in Zusammenarbeit mit PD Dr. med, Lars Neeb als Kopfschmerzexperten, Interpretation der Ergebnisse bis zur Veröffentlichung des Papers als Erstautor und eigenständiges Verfassen des Manteltexts.

Nach einer Literaturrecherche zu existierenden mHealth Apps für Kopfschmerzen, Kopfschmerztagebüchern und zum aktuellen Stand der Kopfschmerzdiagnostik, folgte die Einarbeitung in computergestützten Entscheidungsunterstützungssystemen und in die Algorithmenentwicklung. Für die Planung der Arbeit habe ich mit der Newsenselab GmbH, dem Institut für Public Health der Charité - Universitätsmedizin, der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie der Charité - Universitätsmedizin und dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin zusammengearbeitet.

Für die Durchführung der Arbeit wurde die bestehende Kooperation zwischen dem Institut für Public Health der Charité - Universitätsmedizin und der Newsenselab GmbH genutzt und von mir ein Projektvorschlag entworfen und ein Ethikantrag geschrieben. Die Durchführung des Validierungsversuchs fand in der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie des CBF statt. Die Fortschritte der Arbeit wurden in regelmäßigen Treffen der Doktorand*innen des Instituts für Public Health vorgestellt.

Zur selbsterbrachten Leistung zählen die beigelegten Veröffentlichungen „Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary“ im Journal of Headache and Pain als Erstautor und ein Review-Artikel mit dem Titel „Was leisten Migräne- Apps?“ in der Zeitschrift MMW – Fortschritte der Medizin als Zweitautor.

Aaron Rösch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Aaron Roesch 1, Markus A Dahlem 2, Lars Neeb 3, Tobias Kurth 4, Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary, Journal of Headache and Pain, 2020

Beitrag im Einzelnen:

Als Erstautor umfasst meine Leistung konzeptionelle und inhaltliche Arbeiten zu allen Abschnitten der Veröffentlichung. Die in der Methodik beschriebene Entwicklung des Algorithmus entstand in Zusammenarbeit mit der Newsenselab GmbH. Die selbstständig erbrachte Arbeit umfasst wesentliche Beiträge zu allen Abbildungen 1-4 und Tabellen 1-3.

Publikation 2: Markus A Dahlem, Aaron Roesch, Lars Neeb, Peter Kropp, Thomas Dresler, Was leisten Migräne-Apps?, MMW - Fortschritte der Medizin, 2018

Beitrag im Einzelnen:

Aus meiner Literaturrecherche sind Tab. 1, Tab. 2, Tab. 3 entstanden. Ich habe inhaltlich zu allen Textabschnitten außer dem Abschnitt „Wie sind Apps rechtlich einzuordnen?“ beigetragen.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Publikationen

Publikation 1:

Roesch A, Dahlem MA, Neeb L, Kurth T. Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary. J Headache Pain. 2020 Jun 12;21(1):75

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI Selected Categories: **“CLINICAL NEUROLOGY”** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 199 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET NEUROLOGY	30,748	28.755	0.069460
2	Nature Reviews Neurology	9,548	21.155	0.031060
3	ACTA NEUROPATHOLOGICA	20,206	18.174	0.041660
4	Alzheimers & Dementia	13,341	14.423	0.036340
5	JAMA Neurology	8,683	12.321	0.042040
6	BRAIN	52,970	11.814	0.074030
7	SLEEP MEDICINE REVIEWS	6,920	10.517	0.010920
8	NEURO-ONCOLOGY	11,858	10.091	0.029150
9	ANNALS OF NEUROLOGY	37,336	9.496	0.048630
10	NEUROLOGY	89,258	8.689	0.115200
11	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,660	8.272	0.030730
12	MOVEMENT DISORDERS	26,964	8.061	0.037650
13	Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation	1,996	7.353	0.008220
14	Brain Stimulation	5,457	6.919	0.014470
15	Epilepsy Currents	799	6.909	0.001560
16	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,876	6.878	0.006420

17	NEUROSCIENTIST	4,986	6.791	0.008520
18	BRAIN PATHOLOGY	5,263	6.155	0.007880
19	Alzheimers Research & Therapy	3,160	6.142	0.010700
20	STROKE	64,814	6.046	0.082630
21	PAIN	38,312	6.029	0.039070
22	Translational Stroke Research	1,955	5.847	0.004330
23	Multiple Sclerosis Journal	11,501	5.649	0.022750
24	Journal of Stroke	925	5.571	0.003580
25	EPILEPSIA	26,492	5.562	0.033400
26	Neurotherapeutics	4,475	5.552	0.009060
27	JOURNAL OF PAIN	10,405	5.424	0.018280
28	BIPOLAR DISORDERS	5,143	4.936	0.006760
29	Annals of Clinical and Translational Neurology	1,858	4.656	0.008750
30	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	5,290	4.647	0.009650
31	NEUROSURGERY	29,096	4.605	0.020730
32	SLEEP	21,434	4.571	0.024240
33	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,488	4.468	0.015500
34	International Journal of Stroke	4,172	4.466	0.015210
35	CEPHALALGIA	9,983	4.438	0.014480
36	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	10,488	4.387	0.016970
37	PARKINSONISM & RELATED DISORDERS	9,119	4.360	0.018810
38	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	10,674	4.315	0.012400
39	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	6,460	4.221	0.010120
40	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,551	4.207	0.012320

41	JOURNAL OF NEUROLOGY	14,910	4.204	0.024550
42	CNS DRUGS	4,602	4.192	0.007190
43	JOURNAL OF NEUROSURGERY	36,001	4.130	0.027880
44	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	30,314	4.084	0.052950
45	CNS SPECTRUMS	2,368	3.940	0.003340
46	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	3,308	3.918	0.007210

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary

Aaron Roesch^{1*} , Markus A Dahlem², Lars Neeb³ and Tobias Kurth¹

Abstract

Background: This study evaluates the accuracy of an automated classification tool of single attacks of the two major primary headache disorders migraine and tension-type headache used in an electronic headache diary.

Methods: One hundred two randomly selected reported headache attacks from an electronic headache-diary of patients using the medical app M-sense were classified by both a neurologist with specialisation in headache medicine and an algorithm, constructed based on the ICHD-3 criteria for migraine and tension-type headache. The level of agreement between the headache specialist and the algorithm was compared by using a kappa statistic. Cases of disagreement were analysed in a disagreement validity assessment.

Result: The neurologist and the algorithm classified migraines with aura (MA), migraines without aura (MO), tension-type headaches (TTH) and non-migraine or non-TTH events. Of the 102 headache reports, 86 cases were fully agreed on, and 16 cases not, making the level of agreement unweighted kappa 0.74 and representing a substantial level of agreement. Most cases of disagreement (12 out of 16) were due to inadvertent mistakes of the neurologist identified in the disagreement validity assessment. The second most common reason (3 out of 16) was insufficient information for classification by the neurologist.

Conclusions: The substantial level of agreement indicates that the classification tool is a valuable instrument for automated evaluation of electronic headache diaries, which can thereby support the diagnostic and therapeutic clinical processes. Based on this study's results, additional diagnostic functionalities of primary headache management apps can be implemented. Finally, future research can use this classification algorithm for large scale database analysis for epidemiological studies.

Keywords: Headache, Migraine, Tension-type headache, Classification, App application, Digital health, Algorithm, M-health, E-diary, M-sense

* Correspondence: roeschaaron@gmail.com

¹Institute of Public Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Despite being one of the most prevalent disorders worldwide, the two major primary headache disorders of migraines and tension-type headaches (TTH) remain underdiagnosed and undertreated in Europe and other parts of the world [1, 2]. The importance of distinguishing between migraine and TTH is threefold. First, guidelines recommend different drug therapies, second, changes in frequency and phenomenology over time can indicate chronic headache conditions, and medication overuse. Third, the automated classification of large sets of migraine and tension-type headache can shed some light on the co-occurrence of both conditions and the transformation of headache features during the progression into chronification or remission from chronic form. To increase specificity and sensitivity in the diagnosis of headache disorders, the International Classification of Headache Disorders (ICHD) has advanced to its current 3rd edition [3]. However, the correct application of this extensive set of evidence-based classification criteria can be time-consuming and challenging, especially in primary care settings [4].

Regarding treatments, patients with high severity of migraine and headache-related disability should receive acute and, if necessary, preventive migraine-specific therapy [5]. Yet, despite the international classification system, a significant barrier to optimal treatment remains the lack of accurate diagnosis, particularly for some forms of migraine. Take, for example, the difference between patients with episodic migraine and chronic migraines. Patients with episodic migraine often receive (86.7%) an accurate medical diagnosis [6]. The differential diagnosis used for episodic migraine involves a set of standard questions that elicits the general headache experience, combined with the traditional history taking, age of disease onset, treatments tried, and family history. In contrast, for chronic migraines only 24.6% of eligible patients received the correct chronic migraine diagnosis [7]. To diagnose the latter, headache days need to be counted for 3 months and each attack type needs to be classified. This more time-consuming querying of dozens of attacks over time and their systematic classification appears a barrier to correct diagnosis.

To improve diagnostic accuracy, doctors recommend that headache patients document in a diary their attacks and medication for evaluation in consultations [3, 8]. With recent shifts towards digital health technologies, computerized headache classification tools have been developed to help patients accurately document their attacks and to support physicians in making more informed decisions [9]. Generally, mHealth apps for headache disorders have increased in number and functionality over the past years [10]. However, the majority of commercially available mHealth apps in app stores

lack validation and certification [11, 12]. Moreover, many pose severe privacy risks [13]. In Europe, new medical device regulation specifies that most medical apps will fall under a higher subclassification which require stricter software regulation [14]. Further, recent laws such as the digital care law in Germany will allow doctors to prescribe certified apps and reimbursement by public insurance [15]. Given this context, the need to accurately validate algorithms for use in mHealth apps is paramount.

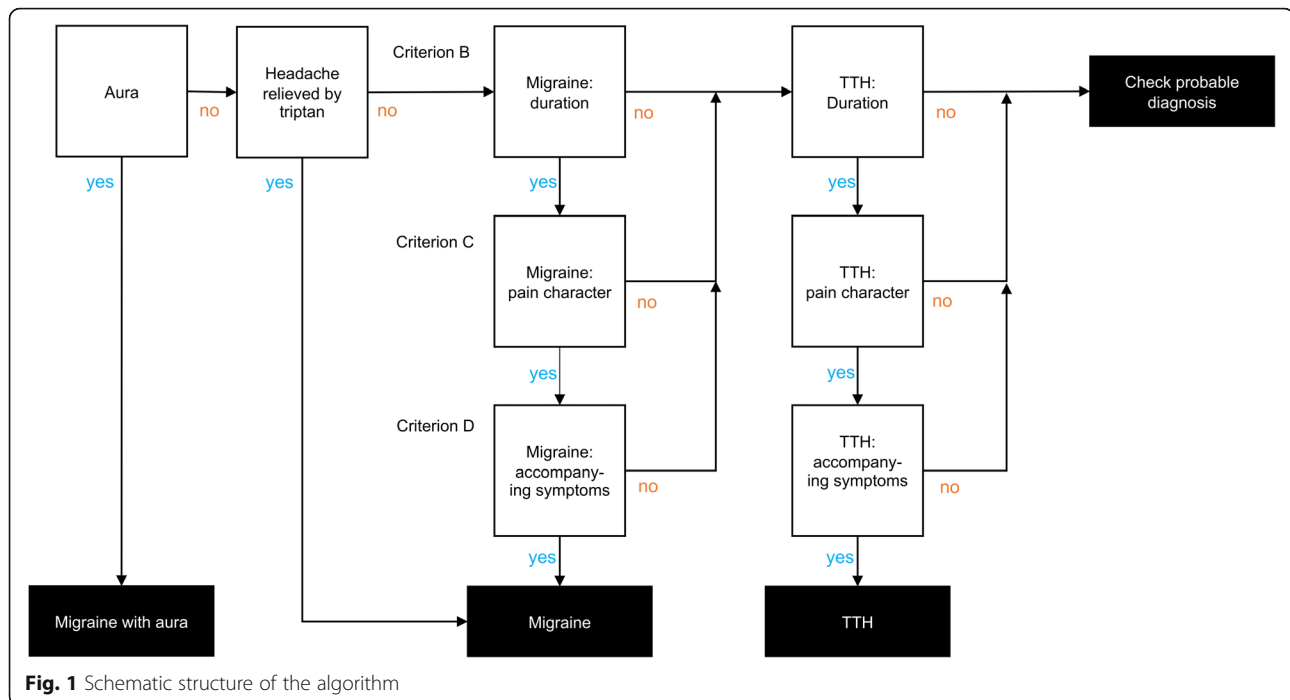
To the best of our knowledge, no research has sufficiently investigated how to classify single headache events in electronic headache diaries. To resolve this need, in this paper, we present an algorithm that applies the ICHD-3 criteria to single headache events recorded in a migraine management app's database. Our goal is to provide an efficient means to classify patient headache events as migraine or tension-type headache. Specifically, the aim being to investigate how accurately an algorithm classifies patient headache events as migraine or tension-type headache in electronic health diaries using ICHD criteria. As validation, both a neurologist specialised in headache medicine and the algorithm classified the headache-diary data from a medical apps' database. Implementation of the tool tested in this study was in M-sense, an mHealth app for headache patients. Patients use this medical app for documenting headaches as well as potential trigger factors, all of which get summarized in reports for doctors. After 3 months of continuous data collection, the app visualizes correlations between headaches and tracked trigger factors, and it offers personalised behavioural therapy support.

What this study contributes is new knowledge to the field of personalised headache medicine, specifically regarding single headache event classifications using algorithms in electronic headache diaries. One clinical use case would be to facilitate the diagnosis of chronic migraine. Further, this study highlights how ICHD criteria can be operationalised and how electronic headache data can be leveraged.

Methods

Design of the algorithm

We developed an algorithm to classify primary headache disorders according to ICHD-3 criteria for both definite and probable Migraine without Aura, Migraine with Aura, and TTH as for usage in the M-sense app. The schematic structure of the algorithm is shown in Fig. 1 and algorithm rules for probable diagnosis is shown in Fig. 2. Although the ICHD-3 defines 30 different subtypes and subforms of migraines and 14 subtypes and subforms of tension-type headaches, it is not possible to map all of them in the algorithm. Moreover, "Trigeminal autonomic cephalalgias (TACs)" and "Other primary



headache disorders” are not accounted for in the algorithm because they require more detailed anamnesis, a detailed neurological examination, or additional diagnostic tests. To identify if an attack should be counted as migraine or TTH we applied all relevant ICHD-3 rules. Classification differs depending on whether a patient has yet received a diagnosis. If yes, single attacks that fulfil criteria for probable migraine and TTH, should be counted as TTH, “under the general rule that definite diagnoses always trump probable diagnoses” [3]. Further the “general rule of hierarchy” puts migraine before TTH [3]. If to decide between probable migraine and TTH, for patients that have a previous migraine diagnosis, “probable migraine should be counted as migraine” because mild attacks may “not achieve all characteristics necessary for a migraine attack diagnosis but nevertheless respond to specific migraine treatments” [3]. Moreover, in the design of the algorithm, some adaptations to ICHD-3 criteria were necessary to translate the text-based ICHD-3 criteria into functional code. Adaption specifications are detailed below.

Pain intensity

Headache patients reported headache events in the app’s electronic diary, a structured procedure. Thereby data for pain intensity was assessed using the 11-point numeric rating scale (NRS-11). This contrasts to ICHD-3 which distinguishes pain on a 3-point verbal rating scale of mild, moderate, and severe. To accommodate for this scale difference, we translated the pain intensity into ICHD-3 criteria. The numeric rating scale assigned each

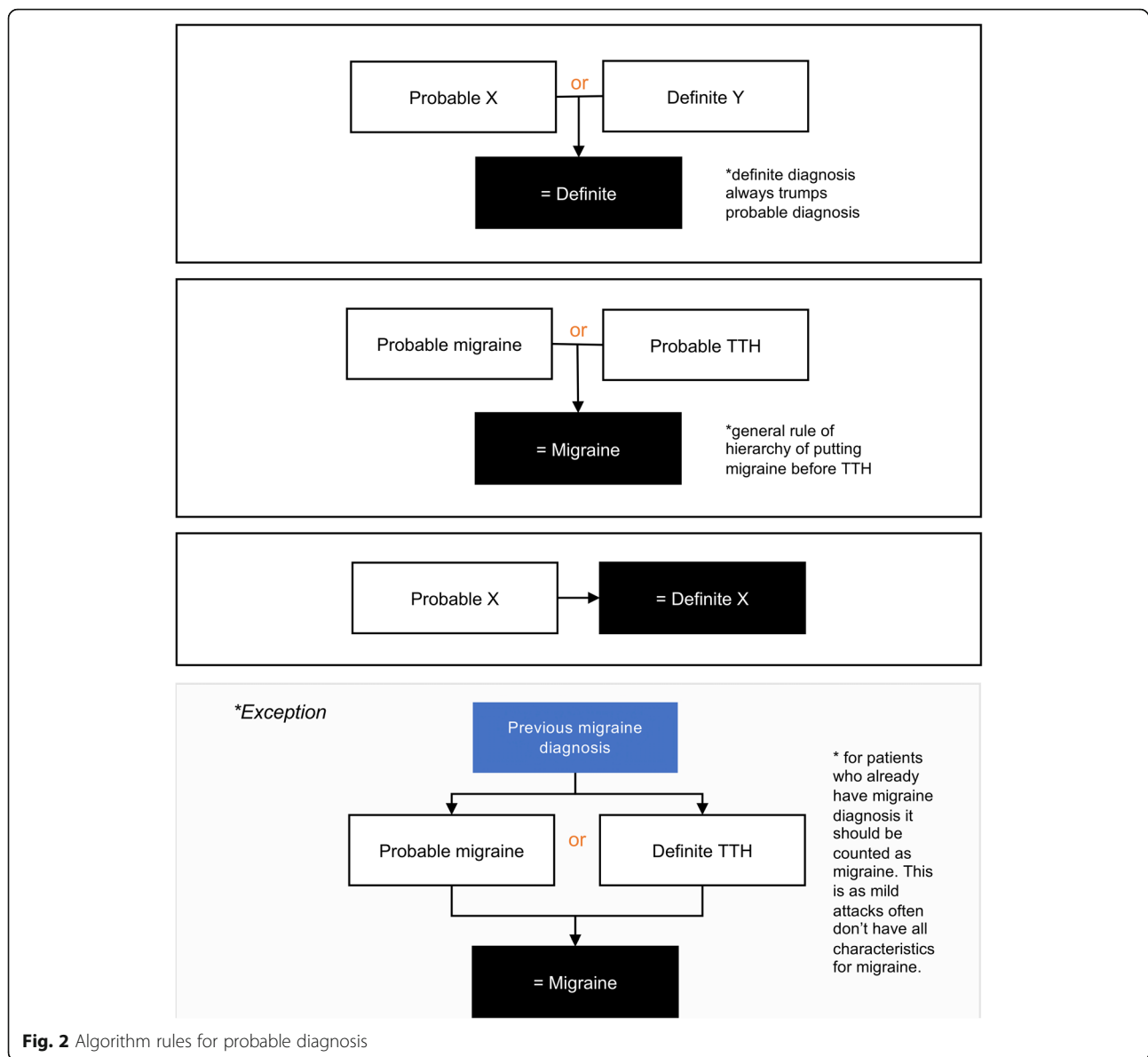
number to its respective category: none (0), mild (1–3), moderate (4–6) and severe (7–10) [16].

Probable vs. definite diagnosis and other information

As previously stated, according to ICHD-3 criteria, definite diagnosis trumps a probable diagnosis. Exceptions are probable migraine, but only if there is a history of migraine for that patient. To decide between two possible probable diagnoses, other available information such as “the longitudinal headache history, the family history, the effect of drugs” should be considered [3]. Specifically, the algorithm also took into account cases where Triptans relieved symptoms, as this is part of diagnostic criteria C for chronic migraine. These cases were classified as migraine. Further, for the purpose of this study, headache attacks reported from patients using the app were classified as if to be from patients with a history of both migraine and tension-type headache. However, for privacy reasons this information and other relevant patient history was not stored in the app’s database.

Classifying single headache attacks

ICHD-3 criteria were originally designed to classify headache disorders as opposed to single headache attacks. Diagnostic criteria ‘A’ of the ICHD identifies that previously known attack occurrences and symptoms are important for diagnosis. Therefore, at least five attacks for migraine and ten attacks for TTH are required. In the algorithm design, criteria ‘A’ was accounted for through the headache history of patients, as mentioned



previously. Criteria A was not further assessed for lack of necessity in single headache attack classification.

Data collection

Data collection was between September 2016 and September 2017. From this data, a sample of 102 single headache events were randomly selected. For inclusion, users had to have consented to the app’s terms of service and data protection declaration, and headache attacks needed to have completed data entries. Excluded from this sample were thus incomplete data entries. The single headache event data collected was comprised of the start and endpoint of headache attacks, medication usage, as well as accompanying symptoms of pulsating pain, pressing pain, one-sided pain, pain on both sides,

aggravation through physical activity, aura, vomiting, nausea, phonophobia, and photophobia. Patients entered this data using a combination of numeric scales and yes-no questions, either at the time of, or after a headache attack.

Validation study

The validation study had two components: 1) an algorithm classification phase, and 2) a headache specialist evaluation phase. In the first phase, a computer-based algorithm based on ICHD-3 criteria was run and classified the 102 single headache events taken from the M-sense database. Results from this algorithmic classification were not available to the headache specialist. In the second phase of the validation study, the headache

specialist classified the same 102 headache events also according to the criteria of ICHD-3 with information about an existing diagnosis of migraine and tension-type headache. To comply with clinical practice norms, the neurologist used a headache sheet for classification. This headache sheet, as shown in Fig. 3, was based on the headache calendar of the German Society for Headaches and altered to be consistent with the ICHD-3 classification criteria. Specifically, we included the variable ‘aggravation by physical activity’ while the criteria ‘odour sensitivity’ was excluded. Based on the evaluation using the headache sheet, the neurologist assigned the classification of migraine without aura (MO), migraine with aura (MA), TTH, or non-migraine or non-TTH (non-classifiable). We then compared results from the computer-based algorithm with the neurologist’s classification. The process is shown in Fig. 4.

Data analysis

We calculated the kappa statistic to compare the algorithm’s classification results to each of the neurologist’s classifications based on the single-entry headache sheets. We evaluated the adequacy of the unweighted kappa coefficient (κ) using the following

descriptive ranges: κ 0.40–0.59 is considered moderate, κ 0.6–0.79 substantial, and κ >0.80 excellent agreement [17].

Disagreement validity assessment

We conducted an in-depth disagreement validity assessment for cases of classification disagreement. First, we deduced disagreement categories from the recurring classification differences and symptom constellations. Based on these categories and the ICHD-3, a short questionnaire was developed, evaluated through discussion in the working group, and given to the neurologist to complete. Results from this questionnaire were then compared to the disagreement cases to identify why there was a difference in classification. Also, for all cases that the neurologist classified as non-identifiable further commentary was requested. We present the findings from this validity assessment in the below section of results.

Results

Validation study

Headache attacks of 102 patients were evaluated. Of these patients, 91 were female, and 11 were male, with

J. Doe, 1980

Pain Characteristics							Accompanying Symptoms				Medication		
Duration	Intensity	Pulsating	Pressing	One sided	On both sides	Aggravated by physical activity	Vomiting	Nausea	Phonophobia	Photophobia	Aura	Painkillers	Triptan taken & helped
14h 46min	4	No	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	No	Yes	No

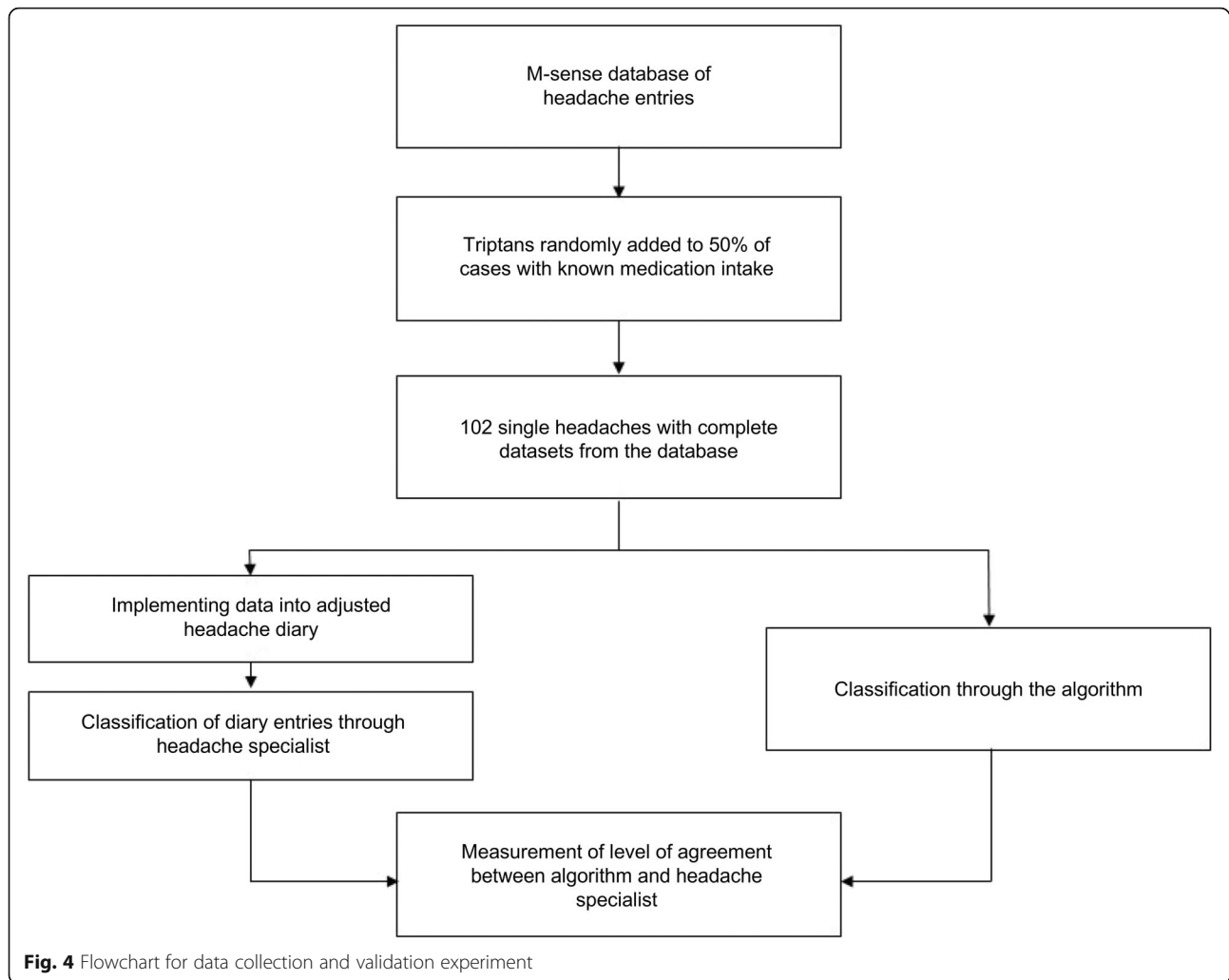
Migraine without aura

Migraine with aura

Tension-type headache

Not classifiable

Fig. 3 Generic single headache diary entry as seen by the neurologist



an average age of 32 years and 31 years, respectively. The level of agreement between the neurologist and the algorithm's classification of 102 single headache events resulted in 86 cases of agreement and 16 cases of disagreement. Meaning the unweighted kappa was $\kappa = 0.74$ [0.63, 0.86], representing a substantial level of agreement. Table 1 shows the details of the results. Table 2 shows features of the sample, which had an average headache duration of 13.5 h, and an average pain intensity of 4.8/10. The range of pain intensity was from 1 to 10 and the range of headache duration was 12 min - 4d 6 h 30 min.

Disagreement validity assessment

Table 3 shows the six subcategories identified by the disagreement validity assessment. From the neurologist's answers to the short questionnaire, we deduced that the algorithm correctly applied the ICHD-3 criteria in the 11 cases of category 1–4.

For subcategory five, in which the neurologist had categorized four cases as non-classifiable in contrast to the algorithm's identification as MO or TTH, three of four of these cases had a short headache duration < 30 min in common. Commentary from the neurologist clarified that given the variety of possible diagnoses for short headache durations, classification was not possible without more detailed anamnesis. For the other case, the neurologist corrected his classification. For subcategory six, wherein the neurologist identified a case to be migraine without aura and the algorithm non-classifiable, we found that the algorithm was not coded to interpret the relevant ICHD criteria correctly. As such, in this case the algorithm could not detect probable diagnosis.

Consequently, we implemented a new rule to identify attacks with a short headache duration (< 30 min) and to mark them as "not classified" and to be evaluated separately. Furthermore, we adapted the code to apply ICHD criteria for probable diagnosis correctly.

Table 1 Cross-tabulation results and level of agreement between neurologist and algorithm

Cross Tabulation	MO (Algorithm)	MA (Algorithm)	TTH (Algorithm)	Not classifiable (Algorithm)	Total
MO (Neurologist)	48	0	1	1	50
MA (Neurologist)	0	14	0	0	14
TTH (Neurologist)	9	1	24	0	34
Not classifiable (Neurologist)	2	0	2	0	4
Total	59	15	27	1	102

Symmetric Measures:

	Value	Asympt. Std. Error	~ T	~ Approx. Sig.
Unweighted Cohen's Kappa	.742	0.58	10.592	.00
Number of valid cases	102			

Discussion

Results from the current study demonstrate that the investigated algorithm for identifying headaches is a valid instrument for automated evaluation of electronic headache diaries. The study result of κ 0.74 [0.63, 0.86] indicates a substantial level of agreement and affirms that this algorithm, could, therefore support diagnostic and therapeutic clinical processes. In the case of classification disagreement, the algorithm more correctly applied the ICHD-3 criteria.

Origin of disagreement

We identified three categories of disagreement in the disagreement validity assessment. In the first category, the neurologist inadvertently made mistakes. This error accounted for most of the disagreement cases (12 out of 16). This result is not surprising, given that the evaluation of a whole headache diary by classifying large numbers of individual attacks is a tedious task that

requires high levels of concentration and does not reflect common clinical practice in headache diagnosis.

In the second category of disagreement, the neurologist considered the given information to be insufficient for accurate classification (3 out of 16). Criteria E in the ICHD-3 exists for this reason. It states, "Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis", meaning that a neurologist would need to investigate further. For all cases in this second category, the headache duration was very short (< 30 min), so that many other ICHD-3 classifications such as "Trigeminal autonomic cephalalgias (TACs)" and "Other primary headache disorders" are potential differential diagnoses. Consequently, we added a rule to the algorithm to mark all headache attacks below 30 min duration.

In the third category, we misinterpreted ICHD criteria for probable diagnosis (1 out of 16), so that the algorithm applied rules too strictly and hence did not classify correctly. Specifically, a probable diagnosis was not identified as such if none of the criteria pain severity, quality, localisation, and aggravation by physical activity of the C-criterion applied to migraine.

Finally, the proportion of classification based on probable diagnosis was 38% (39/102). This may have contributed to disagreement between algorithm and neurologist as probable diagnosis adds another layer of complexity to classification.

Discussion of the algorithm

The kappa 0.74 is a good outcome, particularly considering uncertainties associated with the clinical diagnosis of migraines. For example, one study identified that agreement between neurologists asked to assign a headache diagnosis based on the review of videotaped patient interviews, ranged in a kappa from 0.55 to 0.81 [18].

The information from an entry in the headache diary (Fig. 3) represents a symptom complex and is a complete data set for distinguishing migraine from TTH. It is the task of the physician to transform this subjective

Table 2 Sample statistics

Sample feature	Frequency
average pain intensity	4.8/10
average headache duration	13.5 h
pain medication use	41%
pulsating pain	46%
pressing pain	54%
one-sided pain	56%
pain on both sides	44%
aggravation through physical activity	38%
aura	18%
vomiting	2%
nausea	25%
phonophobia	33%
photophobia	44%

Table 3 Subcategories identified by the disagreement validity assessment

Origin of disagreement	Subcategory	Neurologist	Algorithm	n. of cases	Total
Inadvertent mistake	1	TTH	MO	7	12
	2	TTH (with Triptan)	MO	2	
	3	TTH	MA	1	
	4	MA	TTH	1	
	5	non-classifiable	MO or TTH	1	
Criterion E changes classification	5	non-classifiable	MO or TTH	3	3
Misinterpretation of ICHD-3	6	MA	non-classifiable	1	1

evidence into an accurate diagnosis. Since migraine and TTH themselves are phenomenological diagnoses, other possible diagnoses, such as secondary headaches, must be excluded via differential diagnosis which is reflected by the criterion E in ICHD-3. Additionally, criterion A in ICHD-3 defines the number of attacks or headache days that are necessary before a diagnosis can be made [3]. Therefore, this study evaluates only the classification of single attacks, not the diagnosis of a patient.

As mentioned in the method section, classification also depends on previous classification and to correctly assign these attacks the diagnosis made by a doctor should be added to the app's profile. Such specifications can be added when a doctor prescribes a certified app for their patients.

“Characterization of frequently recurring headache generally requires a headache diary” [3], to record headache related symptoms and to count the number of headache days for differential diagnosis of episodic and chronic headache. A headache patient usually presents a headache diary during a doctor's consultation, which consists of individual diary entries, for example listing 31 rows for each day of a month [19]. The number of headache days is a criterion for the diagnosis of chronic headache and several attacks recorded on 1 day, are still counted as one headache day. Therefore, to be a more useful tool for clinicians, both the number of headache attacks and headache days can be displayed in the app.

Comparison to other computerized headache classification or diagnostic systems

Several studies evaluate the use of computerized headache classification or diagnostic (CHD) systems. Andrew, Penzien [20] were one of the first to find that their CHD system provided a general improvement in headache classification reliability. More recently, De Simone, Coppola [21], validated the AIDA Cefalee diagnostic expert system as a reliable diagnostic tool for primary headaches. This system was based on ICHD 2 criteria and intended for use by physicians. Similarly, the CHD system was validated to account for all primary headaches [22]. Of note, is also Dong, Yin [23] validation study of a

guideline-based CHD system. Their results reported the system had good accuracy. Further, is the Computerized Headache Assessment Tool (CHAT) designed and validated to identify several primary headache disorders, including episodic and chronic migraine [24]. Kaiser, Igdalova [25] evaluated the Penn Online Evaluation of Migraine (POEM) instrument, which follows a questionnaire branching logic and suggests its application for research. Different approaches to classify headaches also include optimization algorithms [26] or other machine learning algorithms, which we didn't contemplate given the rule-based structure of ICHD-3.

Therefore, the results of this study build on existing evidence that algorithms can classify headaches. Further, the study is unique because it focuses on the classification of single headache events, which is the single unit headache diaries get based on. This approach thus allows meaningful integration into mHealth apps, intelligent headache diaries, and pre-interpreted patient reports as decision support tools for doctors that also improve patient understanding.

Limitations

It is beyond the scope of this study to diagnose migraine or TTH as a diagnosis should only be made after a physician visit. Further, it is not possible to do so using the limited data available in headache diaries. Instead, this study focused on the classification of single headache attacks.

Commonly used in clinical practice as a diagnostic criterion for migraines is the efficacy of triptans in headache attacks. However, the ICHD-3 only considers the efficacy of a triptan in the identification of a migraine day in chronic migraine [3]. Nonetheless, the time criterion 4–72 h in the classification of migraine attacks is only valid for “untreated or unsuccessfully treated” [3] attacks. At the time of validating the algorithm, the database did not store the type of pain medication taken for each attack and therefore had no record of whether the respective medication was a triptan or not. To solve this issue, we added the feature ‘triptan taken and effective’ to 50% of all headaches with a known medication intake

for the experiment, which is a limitation to the validity of the data.

Further limitations in the data collection include the assessment of an aura through a yes-no question. Also, that users of the app were able to read about auras in an informational text. The reliability of collected data was thereby impacted because it depended on users correctly recognizing and identifying auras according to diagnostic criteria, which includes certain symptoms and six additional characteristics. Tools like the “visual aura analogue scale” could be a solution for this issue [27]. However, for usability concerns, this tool was not implemented.

Regarding the generalisability of results, as the data-set used in this study was derived from the M-sense database, this data may not be representative of the wider population and may have a selection bias towards a more tech-savvy population. In regard to gender bias, as gender is not a criteria of ICHD-3, the marked gender difference in the data set does not impact the study results.

Another methodological limitation was that the neurologist did not have the possibility to ask further questions or access more detailed information about medical history of the patient, defined as the gold standard in migraine diagnosis. Possible study limitations, therefore, also include using a neurologist with limited access to information as a reference test.

Future research

Further studies should investigate the application of automated electronic headache diaries. Headache diaries already have various benefits and may help expand the knowledge about headache disorders. They can: help differentiate between migraine and TTH [8]; reduce recall bias [28]; help diagnose more than one headache type in a patient; help differentiate between episodic and chronic headache; and identify triggers [29, 30]. Despite obvious benefits, compliance with paper diaries is low [31], but can be improved in electronic diaries with compliance enhancing features such as reminders [32]. Making electronic headache diaries more intelligent through the implementation of algorithms increases their functionalities and can help develop more personalized therapies such as pre-emptive therapy [33]. Further, they can inform or even drive clinical management in various ways [34]. Another area of application is the identification of digital biomarkers for companion diagnostic [35, 36].

Further research should also explore the potential of working with real-world data of large headache databases such as M-senses'. These databases could help to investigate the controversial question of whether tension-type headaches are their own disease entity or

rather a severity continuum [37, 38]. Finally, further research could use cluster analysis on headache data to research the most suitable headache criteria and its potential for the next ICHD edition [39, 40].

Conclusion

The results of this study confirm the accuracy of an algorithm for automated classification of MA, MO, and TTH, with a substantial level of agreement to a neurologist specialized in headache medicine. Hence, the tool is a suitable instrument for automated evaluation of electronic headache diaries, to facilitate the error-prone and time-consuming manual evaluation and can thereby facilitate the diagnosis of chronic migraine. Based on this study's results, additional diagnostic functionalities of headache management apps can be implemented. However, this study demonstrates that an automated evaluation is only useful in conjunction with a doctors' examination. Future research can use this classification algorithm for large scale database analysis for epidemiological studies, for example to investigate whether migraine and tension-type headache are diagnostic types or points on a severity continuum [37].

Acknowledgements

We thank our colleague Joanna Sleight from the Health Ethics and Policy Lab of ETH Zürich for proofreading and commenting on the manuscript.

Authors' contributions

AR planned, conducted and evaluated the study. MD added technical expertise and contributed to all phases of the research. LN contributed clinical expertise and supported the conduction and evaluation of the study. TK supported the planning of the study, provided methodical expertise, and interpreted the results. All authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

AR is doctoral student at the Institute of Public Health of the Charité – Universitätsmedizin Berlin. MD is theoretical physicist specialist in migraine research and co-founder of Newsenselab GmbH. TK is Professor for Public Health and Epidemiology and Head of the Institute of Public Health of the Charité – Universitätsmedizin Berlin. LN is senior physician at the department of Neurology with Experimental Neurology at the Charité – Universitätsmedizin Berlin and Head of the Charité Headache Center.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or non-profit sectors.

Availability of data and materials

The datasets used and analysed during the current study are available from the corresponding author on request.

Ethics approval and consent to participate

Patient data used in this study was anonymized prior to use for research purposes. All subjects consented to the App M-sense's terms of service and data protection declaration that abides by the General Data Protection Regulation (GDPR). Further, the study has been approved by Charité – Universitätsmedizin Berlin's institutional ethics committee (project number: EA2/232/18).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

AR was employed at Newsenselab GmbH (App M-sense) as an intern prior to his research at the Institute of Public Health Berlin until September 2017. MD is a Co-founder and shareholder of the Newsenselab GmbH. TK reports having contributed to an advisory board of CoLucid and a research project funded by Amgen, for which the Charité – Universitätsmedizin Berlin received an unrestricted compensation. He further reports having received honoraria from Lilly, Newsenselab, and Total for providing methodological advice, from Novartis and from Daiichi Sankyo for providing a lecture on neuroepidemiology and research methods, and from the BMJ for editorial services. LN contributed to advisory boards of Hormosan, Lilly and Novartis. He received speaking fees from Allergan, Biogen, Hormosan, Lilly, Novartis and TEVA.

Author details

¹Institute of Public Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. ²Newsenselab GmbH, Blücherstraße 22, 10961 Berlin, Germany. ³Department of Neurology with Experimental Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, Germany.

Received: 28 March 2020 Accepted: 27 May 2020

Published online: 12 June 2020

References

- Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ (2018) Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain* 19(1):10
- Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A et al (2007) The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 27(3):193–210
- Olesen J (2018) International classification of headache disorders. *Lancet Neurol* 17(5):396–397
- Becker WJ (2017) The diagnosis and Management of Chronic Migraine in primary care. *Headache* 57(9):1471–1481
- Charles A (2017) Migraine. *N Engl J Med* 377(6):553–561
- Lipton RB, Serrano D, Holland S, Fanning KM, Reed ML, Buse DC (2013) Barriers to the diagnosis and treatment of migraine: effects of sex, income, and headache features. *Headache* 53(1):81–92
- Dodick DW, Loder EW, Manack Adams A, Buse DC, Fanning KM, Reed ML et al (2016) Assessing barriers to chronic migraine consultation, diagnosis, and treatment: results from the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. *Headache* 56(5):821–834
- Phillip D, Lyngberg A, Jensen R (2007) Assessment of headache diagnosis. A comparative population study of a clinical interview with a diagnostic headache diary. *Cephalalgia* 27(1):1–8
- Potter R, Probyn K, Bernstein C, Pincus T, Underwood M, Matharu M (2019) Diagnostic and classification tools for chronic headache disorders: a systematic review. *Cephalalgia* 39(6):761–784
- Mosadeghi-Nik M, Askari MS, Fatehi F (2016) Mobile health (mHealth) for headache disorders: a review of the evidence base. *J Telemed Telecare* 22(8):472–477
- Hundert AS, Huguet A, McGrath PJ, Stinson JN, Wheaton M (2014) Commercially available mobile phone headache diary apps: a systematic review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2(3):e36
- Dahlem MA, Roesch A, Neeb L, Kropp P, Dresler T (2018) What do migraine apps offer? *MMW Fortschr Med* 160(2):51–54
- Minen MT, Stieglitz EJ, Sciortino R, Torous J (2018) Privacy issues in smartphone applications: an analysis of headache/migraine applications. *Headache* 58(7):1014–1027
- Terhechte A (2018) Medizinische software/medical apps. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 61(3):321–327
- Bundesregierung. Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG 2019. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/D/Digitale-Versorgung-Gesetz_DVG_Kabinett.pdf.
- McCaffery M, Mosby AB (1994) Pain: clinical manual for nursing practice Pain: clinical manual for nursing practice. *Nurs Stand* 9(11):55
- Cohen J (1960) a coefficient of agreement for nominal scales
- Granello F, D'Alessandro R, Manzoni GC, Cerbo R, Colucci D'Amato C, Pini LA et al (1994) International headache society classification: interobserver reliability in the diagnosis of primary headaches. *Cephalalgia* 14(1):16–20
- DMKG. Headache Diary 2019 [Available from: http://www.dmk.de/files/dmk.de/patienten/Kalender/Kopfschmerzkalender_Englisch.pdf].
- Andrew ME, Penzien DB, Rains JC, Knowlton GE, McAnulty RD (1992) Development of a computer application for headache diagnosis: the headache diagnostic system. *Int J Biomed Comput* 31(1):17–24
- De Simone R, Coppola G, Ranieri A, Bussone G, Cortelli P, D'Amico D et al (2007) Validation of AIDA Cefalee, a computer-assisted diagnosis database for the management of headache patients. *Neurol Sci* 28(Suppl 2):S213–S216
- Sarchielli P, Pedini M, Coppola F, Rossi C, Baldi A, Corbelli I et al (2007) Application of the ICHD-II criteria to the diagnosis of primary chronic headaches via a computerized structured record. *Headache* 47:38–44
- Dong Z, Yin Z, He M, Chen X, Lv X, Yu S (2014) Validation of a guideline-based decision support system for the diagnosis of primary headache disorders based on ICHD-3 beta. *J Headache Pain* 15:40
- Maizels M, Wolfe WJ (2008) An expert system for headache diagnosis: the computerized headache assessment tool (CHAT). *Headache* 48(1):72–78
- Kaiser EA, Igdalova A, Aguirre GK, Cucchiara B (2019) A web-based, branching logic questionnaire for the automated classification of migraine. *Cephalalgia* 39(10):1257–1266. <https://doi.org/10.1177/0333102419847749>
- Celik U, Yurtay N (2017) An ant colony optimization algorithm-based classification for the diagnosis of primary headaches using a website questionnaire expert system. *Turk J Electrical Eng Comput Sci* 25:4200–4210
- Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J (2005) The visual Aura rating scale (VARS) for migraine aura diagnosis. *Cephalalgia* 25(10):801–810
- Russell MB, Rasmussen BK, Brennum J, Iversen HK, Jensen RA, Olesen J (1992) Presentation of a new instrument: the diagnostic headache diary. *Cephalalgia* 12(6):369–374
- Paolo Martelletti TJS (2011) Handbook of headache - the use of diaries in the Management of Headache
- Nappi G, Jensen R, Nappi RE, Sances G, Torelli P, Olesen J (2006) Diaries and calendars for migraine. A review. *Cephalalgia* 26(8):905–916
- Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR (2002) Patient non-compliance with paper diaries. *BMJ* 324(7347):1193–1194
- Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR (2003) Patient compliance with paper and electronic diaries. *Control Clin Trials* 24(2):182–199
- Luciani R, Carter D, Mannix L, Hemphill M, Diamond M, Cady R (2000) Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. *Cephalalgia* 20(2):122–126
- Houle TT, Turner DP, Golding AN, Porter JAH, Martin VT, Penzien DB et al (2017) Forecasting individual headache attacks using perceived stress: development of a multivariable prediction model for persons with episodic migraine. *Headache* 57(7):1041–1050
- Coravos A, Khozin S, Mandl KD (2019) Developing and adopting safe and effective digital biomarkers to improve patient outcomes. *NPJ Digit Med* 2(14). <https://doi.org/10.1177/0333102419847749>
- Agarwal A, Ressler D, Snyder G (2015) The current and future state of companion diagnostics. *Pharmgenomics Pers Med* 8:99–110
- Turner DP, Smitherman TA, Black AK, Penzien DB, Porter JA, Lofland KR et al (2015) Are migraine and tension-type headache diagnostic types or points on a severity continuum? An exploration of the latent taxometric structure of headache. *Pain* 156(7):1200–1207
- Vargas BB (2008) Tension-type headache and migraine: two points on a continuum? *Curr Pain Headache Rep* 12(6):433–436
- Bruehl S, Lofland KR, Semenchuk EM, Rokicki LA, Penzien DB (1999) Use of cluster analysis to validate IHS diagnostic criteria for migraine and tension-type headache. *Headache* 39(3):181–189
- Tinsley A, Rothrock JF (2018) What are we missing in the diagnostic criteria for migraine? *Curr Pain Headache Rep* 22(12):84

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Publikation 2:

Dahlem MA, Roesch A, Neeb L, Kropp P, Dresler T. Was leisten Migräne-Apps? [What do migraine apps offer?]. MMW Fortschr Med. 2018 Feb;160(2):51-54.

Kein Eintrag vorhanden unter

https://intranet.charite.de/medbib/zugangsdaten_fuer_zeitschriften/

SEMINAR

Neue Option für Ihre Patienten

Was leisten Migräne-Apps?

Markus A. Dahlem^{1,2}, Aaron Roesch^{1,3}, Lars Neeb³, Peter Kropp⁴, Thomas Dresler^{5,6}

Gesundheits-Apps für Smartphone oder Tablet spielen im Alltag vieler Menschen eine immer größere Rolle. Auch bei Kopfschmerzpatienten steigt das Interesse, sie in die Behandlung zu integrieren.

— Mobile Technologien (z. B. online-basierte Interventionen, Smartphone-Apps, Telemedizin) haben das Potenzial für eine verbesserte Patientenversorgung. Eine große Zahl an kostenlosen Apps für Kopfschmerzpatienten ist mittlerweile verfügbar; ob diese Apps in der Unterstützung des diagnostischen bzw. therapeutischen Prozesses auch wirksam sind, kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Es gibt bislang wenige gut kontrollierte Studien, und es bedarf für Apps einheitlicher Qualitätsstandards – denn bislang kann jeder Apps entwickeln und zum Download anbieten.

Wichtig ist, dass im Entwicklungsprozess Hersteller, Kopfschmerzexperten und Patienten eng kooperieren, um gemeinsam ein erfolgreiches Produkt zu realisieren [1, 2, 3]. Apps sind nicht dazu gedacht, den Arzt bzw. Kopfschmerzexperten zu ersetzen, sondern sie sollen sowohl den Therapeuten in seiner Arbeit als auch den Patienten unterstützen.

¹Newsenselab GmbH, Berlin

²Kardiovaskuläre Physik, Institut für Physik, Humboldt-Universität zu Berlin

³Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Charité, Berlin

⁴Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universitätsmedizin Rostock

⁵Klinik für Psychiatrie & Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen

⁶Graduiertenschule & Forschungsnetzwerk LEAD, Universität Tübingen

Wie sind Apps rechtlich einzuordnen?

Migräne-Apps werden – analog zu Apps für andere Krankheitsbilder – auf Grundlage einer medizinrechtlichen Einordnung ihres Leistungsumfangs in Gesundheits-Apps und Medizinische Apps unterschieden.

Gesundheits-Apps

Gesundheits-Apps benötigen keine Zertifizierung, sie dürfen über Kopfschmerzen und Risikofaktoren informieren und Therapiemöglichkeiten aufzeigen. Meist lässt sich auch der Verlauf der Attacken dokumentieren. Die eingegebenen Daten sollten Ärzten übermittelt werden können (z. B. als pdf-Datei). Manche Apps stellen



Dr. rer. nat. Markus A. Dahlem
Berlin

DEUTSCHE
MIGRÄNE- UND
KOPFSCHMERZ-
GESELLSCHAFT



Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
Section der International Association for the Study of Pain (IASP)

Schmerztherapie in der Praxis
Regelmäßiger Sonderteil der MMW, betreut von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V.

Verantwortlich: Prof. Dr. med. A. Straube; Prof. Dr. med. T. R. Tölle, beide München

Audiodateien zur Verfügung (z. B. Anleitung der progressiven Muskelrelaxation [PMR] nach Jacobson). Mit diesem Leistungsumfang ersetzen sie Ratgeberbücher sowie CDs und sorgen für eine sorgfältige Dokumentation, die an den Bedürfnissen des Patienten ausgerichtet ist und die Compliance erhöhen kann, über Monate hinweg Tagebuch zu führen. Niedergelassenen Ärzte und Kopfschmerzzentren erhalten eine Vielzahl von Daten, die sie allerdings noch selbst analysieren müssen.

Medizinische Apps

Medizinische Apps verarbeiten die von den Patienten eingegebenen Daten für den Arzt. Die gewonnene Information,



Mit der App den Migräneattacken zuvorkommen?

Tab. 1 Mögliche App-Anwendungen als nicht-medikamentöse Therapieoptionen (nach [5])

Nicht-medikamentöse Therapieoption	Einsatzmöglichkeiten für Apps (Beispiele)
Beratung	• Informationsvermittlung (z. B. Arten von Kopfschmerz, Diathese-Stress-Modell)
Entspannungsverfahren	• Progressive Muskelrelaxation (PMR) nach Jacobson, autogenes Training, achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (MBSR), Atemtechniken
Ausdauertraining	• Trainingspläne, Dokumentation des Leistungsfortschritts, Erinnerungen/Motivation durch „Push-Nachrichten“
Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)	• Elemente einer KVT sind bedingt durchführbar (z. B. gemeinsam mit dem Psychotherapeuten formulierte Behandlungskonzepte, Annahmen zur Bearbeitung von Überzeugungen oder Hausaufgaben zwischen den Therapiesitzungen)
Biofeedback	• Blut-Volumen-Puls-Biofeedback (BVP), Hautleitwert-Biofeedback

Tab. 2 Beispiele für verfügbare Migräne-Apps

Migräne-Apps (alphabetisch)	Besonderheiten
Curelator	• Protokollierung und Analyse von 60 Triggerfaktoren • anschauliche Auswertung der Faktoren als Auslöser, Protektoren oder ohne Korrelation
Migraine Buddy	• automatisches Aufzeichnen von Schlafmustern • Social Media Funktion (Austausch/Status-Update)
Migräne-App der Schmerzlinik Kiel	• ausführliche Informationen zu Kopfschmerzen • Bestimmung des richtigen Einnahmezeitpunkts von Triptanen • Bestimmung des Chronifizierungsrisikos
MiRa	• Spezialisierung auf den Zusammenhang von Wetterdaten und Migräneattacken
M-sense	• individuelle Analyse der Tagebucheinträge • personalisierter therapiebegleitender Chatbot • zusammengefasste Arztberichte

etwa eine Zusammenfassung des Krankheitsverlaufs über mehrere Monate, darf vom Arzt jedoch nur dann für diagnostische, prognostische oder therapeutische Zwecke herangezogen werden, wenn die App die entsprechende CE-Kennzeichnung trägt. Mit dem CE-Kennzeichen bescheinigt der Hersteller, dass bei der Datenverarbeitung grundlegende Sicherheits- und Gesundheitsanforderungen der entsprechenden EU-Richtlinien eingehalten werden. Er kann das eigenständig tun, ohne Einbeziehung von Drittstellen und bürokratischen Mehraufwand. Dennoch entziehen sich viele Hersteller dieser Verant-

wortung – und ggf. Haftung – durch einen Trick. Sie geben keine medizinische Zweckbestimmung an, also behaupten nicht, dass die App zur Erkennung, Verhütung, Überwachung oder Behandlung von Kopfschmerzen geeignet ist, sondern der reinen Wissensbereitstellung dient. Die Verantwortung fällt damit auf den Arzt zurück, sollten bei der App-Programmierung Fehler auftreten.

Wie Apps die Diagnostik unterstützen
Kopfschmerzen werden nach der Internationalen Kopfschmerzklassifikation (ICHD-3 beta) diagnostiziert [4]. Relevante Kriterien primärer Kopfschmerzen

sind A) die notwendige Anzahl der Attacken, die sich durch bestimmte B) Dauer, C) Charakteristika und D) Begleitsymptome auszeichnen. Ebenso dürfen die Kopfschmerzen E) nicht auf andere Ursachen zurückführbar sein. Für die Beurteilung von Kriterium E ist die Untersuchung durch einen Arzt unerlässlich. Informationen zu den Kriterien A bis D lassen sich jedoch automatisiert erfassen.

Über Kopfschmerztagebucheinträge können weitere Informationen zur Verfügung gestellt werden, z. B. zu welcher Tageszeit die Attacken beginnen. Zudem ist die Erfassung der Medikamenteneinnahme und vermeintlicher Auslösefaktoren (z. B. Wetterumschwünge) möglich. Insgesamt kann durch Apps der Verlauf der Migräne detailliert abgebildet werden. Der Arzt wird entlastet und kann die gewonnene Zeit z. B. für den Aufbau einer guten Arzt-Patienten-Beziehung verwenden.

Wie Apps die Therapie unterstützen

Leitlinien stehen zur medikamentösen und nicht-medikamentösen Migränetherapie zur Verfügung [5]. Insbesondere die nicht-medikamentösen Therapieoptionen können durch Apps unterstützt, einzelne Elemente sogar übernommen werden (Tab. 1). So können Apps durch Edukation zu einem verbesserten Verständnis der Kopfschmerzerkrankung beitragen und elektronisch basiert zu kognitiv-verhaltenstherapeutischen Übungen anleiten und dabei interaktiv Bildmaterial, Audiodateien und Videos anbieten.

Insbesondere beim Biofeedback sind aufgrund der technischen Möglichkeiten (anschließbare Messfühler) in naher Zukunft entsprechende Anwendungen zu erwarten. Biofeedback kann dem Patienten helfen, für die Auslösung eines Migräneanfalls relevante Körperreaktionen oder -funktionen zu identifizieren und mit Hilfe der Rückmeldung diesen bewusst entgegenzuwirken. Durch die entstehende tiefere Körperwahrnehmung kann einem Anfall im Vorfeld wirkungsvoll begegnet werden [vgl. 5].

Die „präemptive“ Therapie, also die Behandlung eines Migräneanfalls vor seiner eigentlichen Entstehung, unterscheidet sich von der Prophylaxe durch

die spezifische Anfallsnähe und von der Akutbehandlung durch den noch nicht eingetretenen Schmerzzustand [6]. Zukünftig kann mit Hilfe präemptiver Strategien durch entsprechende Apps der Anfall im Vorfeld spezifisch behandelt werden.

Welche Kopfschmerz-Apps gibt es?

Als wegweisend gilt eine Software, die 2003 auf einem Personal Digital Assistant von Philips zum Einsatz kam, mit dessen Hilfe erstmals Vorboten von Migräneattacken untersucht wurden [7].

Heute gibt es eine Vielzahl von Migräne-Apps. Die Mehrzahl sind digitalisierte Kopfschmerzkalender, die meisten sind kostenlos. Die fünf wichtigsten, basierend auf einer Recherche mit Schwerpunkt auf die deutschsprachigen App-Stores, werden hier mit ihren Funktionen kurz vorgestellt (Tab. 2).

Die Kopfschmerzambulanz Kiel bietet ihre App als Unterstützung außerhalb des Therapieprogramms der Klinik an. Sie bietet eine Bestimmung des richtigen Einnahmezeitpunkts von Triptanen sowie eine Abschätzung des Chronifizierungsrisikos. Eine Vorklassifizierung der Kopfschmerzen in Spannungskopfschmerz und Migräne wird anhand eines reduzierten Schnelltests gemacht.

MiRa (Migräne-Radar) wurde unterstützt von der Kopfschmerzambulanz Königstein und dem Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie der Universitätsmedizin Rostock. Sie hat vor allem das Ziel, Wetter und andere Umwelteinflüsse im Zusammenhang mit einem vermehrten Auftreten von Migräneanfällen zu untersuchen [8].

M-sense trägt als einzige Software ein CE-Kennzeichen und zählt als Medizinprodukt. Die Hersteller kooperieren mit der Kopfschmerzambulanz der Charité Berlin. Gemeinsam mit zwei weiteren Kopfschmerzzentren und vier Krankenkassen wurde beim Innovationsfonds die Förderung einer klinischen Evaluierung einer neuen Versorgungsform mit M-sense als wichtigem Bestandteil beantragt. Die Kopfschmerzen werden anhand der ICHD-3 beta bewertet, eine statistische Verteilung über den Tag und die Woche wird kostenlos angeboten. Künf-

Tab. 3 Mögliche Vor- und Nachteile von Migräne-Apps

Vorteile	Nachteile und Risiken
<ul style="list-style-type: none"> • Zeitersparnis für den Arzt • übersichtliche Zusammenfassung von Kopfschmerztagebüchern • Steigerung der Patientenmotivation, die eigene Krankheit zu „managen“ • bessere Compliance beim Führen von Tagebüchern • immer und überall verfügbar (auf Smartphones und Tablets) • Identifizierung individueller Auslöser, evtl. Vorhersagemodelle [13] • Identifizierung übergeordneter Auslöser (Big Data, z. B. politische/gesellschaftliche Großereignisse [14]) 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine einheitliche wissenschaftliche Qualitätskontrolle • Gefahr der übermäßigen Fokussierung auf die eigene Erkrankung (Symptomaufmerksamkeit) • möglicherweise geringe Vertrautheit mit digitalen Technologien

tig wird es eine kostenpflichtige Therapiebegleitung mittels Chatbot geben.

Migraine Buddy ist eine international weit verbreitete Migräne-App, die seit Kurzem auch in deutscher Sprache zur Verfügung steht. Der Schwerpunkt liegt auf einer umfangreichen Dokumentation der Schmerzattacken, der Schmerzintensität und einer Vielzahl von Begleitsymptomen. Neuere Erweiterungen sollen helfen, Auslöser zu identifizieren und somit die Beschwerden zu verringern.

Die App Curelator ist bisher nur im englischen Sprachraum verfügbar. Sie zeigt detailliert Korrelationen zwischen potenziellen Auslösern und Migräneattacken auf und nutzt einen visuellen Icon-Satz (Visual Migraine Language) zur vereinfachten Dateneingabe. Hierzu wurden schon erste Studien vorgelegt [9].

Festzuhalten bleibt jedoch, dass Kopfschmerz-Apps noch nicht hinreichend evaluiert wurden [10]. Die Effektivität von Smartphone-basierten KVT-Anwendungen unter ärztlicher Behandlungsführung wurde in der Kopfschmerztherapie bisher nicht untersucht [11]. Erste Studien geben Hinweise, dass der Einsatz von Apps und anderen internetbasierten Technologien zu einem besseren Therapieergebnis mit verminderter Schmerzmittelverbrauch führen kann. Vor Einführung in die Regelversorgung sind jedoch robuste randomisiert-kontrollierte Studien nötig [12].

Gemein ist all diesen Apps, dass sie in ihren Funktionen weit über die eines

Kopfschmerztagebuchs hinausgehen. So können Auslösefaktoren über längere Zeit beobachtet und analysiert werden. Einige enthalten darüber hinaus sogar therapeutische Elemente wie Audioanleitungen zur PMR. Informationen über den zeitlichen Verlauf inklusiver Medikamenteneinnahme erleichtern dem Arzt/Psychotherapeuten die Therapiekontrolle (vgl. Tab. 3).

→ **Literatur:** springermedizin.de/mmw

→ **Title and Keywords:** What do migraine apps offer?

Migraine / smartphone apps / behavioral therapy

→ **Für die Verfasser:**

Dr. rer. nat. Markus A. Dahlem
 Newsenselab GmbH, Blücherstr. 22,
 D-10961 Berlin
 E-Mail: dahlem@newsenselab.com

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Migräne-Apps sind vielfach (oft kostenlos) verfügbar. Allerdings mangelt es bislang an wissenschaftlichen Evaluationen und einheitlichen Qualitätsstandards.
2. Migräne-Apps können zukünftig diagnostische und therapeutische Prozesse unterstützen.
3. Nachteile und Risiken (z. B. Symptomaufmerksamkeit) müssen noch genauer evaluiert und dem Patienten dargelegt werden.

Literatur

1. Hundert AS, Huguet A, McGrath PJ, Stinson JN, Wheaton M. Commercially available mobile phone headache diary apps: a systematic review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2014;2(3):e36.
2. Kropp P, Meyer B, Meyer W, Dresler T. An update on behavioral treatments in migraine - current knowledge and future options. *Expert Rev Neurother* 2017;17(11):1059-1068.
3. Mosadeghi-Nik M, Askari MS, Fatehi F. Mobile health (mHealth) for headache disorders: A review of the evidence base. *J Telemed Telemcare* 2016;22(8):472-477.
4. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33(9):629-808.
5. Kropp P, Meyer B, Dresler T, Fritsche G, Gaul C, Niederberger U, et al. [Relaxation techniques and behavioural therapy for the treatment of migraine : Guidelines from the German Migraine and Headache Society]. *Schmerz* 2017.
6. Pavlovic JM, Buse DC, Sollars CM, Haut S, Lipton RB. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache* 2014;54(10):1670-1679.
7. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 2003;60(6):935-940.
8. Scheidt J, Koppe C, Rill S, Reinel D, Wogenstein F, Drescher J. Influence of temperature changes on migraine occurrence in Germany. *Int J Biometeorol* 2013;57(4):649-654.
9. Peris F, Donoghue S, Torres F, Mian A, Wober C. Towards improved migraine management: Determining potential trigger factors in individual patients. *Cephalalgia* 2017;37(5):452-463.
10. Portelli P, Eldred C. A quality review of smartphone applications for the management of pain. *Br J Pain* 2016;10(3):135-140.
11. Minen MT, Torous J, Raynowska J, Piazza A, Grudzen C, Powers S, et al. Electronic behavioral interventions for headache: a systematic review. *J Headache Pain* 2016;17:51.
12. Eckard C, Asbury C, Bolduc B, Camerlengo C, Gotthardt J, Healy L, et al. The Integration of Technology into Treatment Programs to Aid in the Reduction of Chronic Pain. *J Pain Manag Med* 2016;2(3).
13. Houle TT, Turner DP, Golding AN, Porter JAH, Martin VT, Penzien DB, et al. Forecasting Individual Headache Attacks Using Perceived Stress: Development of a Multivariable Prediction Model for Persons With Episodic Migraine. *Headache* 2017;57(7):1041-1050.
14. Takada H, Aso K, Watanabe K, Okumura A, Negoro T, Ishikawa T. Epileptic seizures induced by animated cartoon, „Pocket Monster“. *Epilepsia* 1999;40(7):997-1002.

INTERESSENKONFLIKT

Dr. Markus A. Dahlem ist einer der Gründer und Geschäftsführer der Migräne-App M-sense. Die anderen Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Roesch A, Dahlem MA, Neeb L, Kurth T. Validation of an algorithm for automated classification of migraine and tension-type headache attacks in an electronic headache diary. *J Headache Pain*. 2020 Jun 12;21(1):75. doi: 10.1186/s10194-020-01139-w. PMID: 32532222; PMCID: PMC7291668.

Dahlem MA, Roesch A, Neeb L, Kropp P, Dresler T. Was leisten Migräne-Apps? [What do migraine apps offer?]. *MMW Fortschr Med*. 2018 Feb;160(2):51-54. German. doi: 10.1007/s15006-018-0153-5. PMID: 29417508.

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich an dieser Stelle bei Joanna Sleigh bedanken, die mir mit unermüdlicher Geduld und Ratschlägen zur Seite gestanden hat und mir, wann immer nötig, Zuversicht spendete.

Meinen Eltern Angelika und Bernhard Rösch möchte ich für ihre liebevolle Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung danken.

Weiter geht mein Dank an die drei Betreuer meiner Doktorarbeit, Prof. Kurth, Dr. Dahlem und PD Dr. Neeb, an die Teammitglieder der Newsenselab GmbH, an die Mitarbeiter des Instituts für Public Health Berlin und an Julia Amann aus dem DHEST Zürich.