

KOPFSCHMERZ-NEWS

*Aktuelle Literatur zur Pathophysiologie und
Behandlung von Kopfschmerzen*

Herausgeber:

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie,
Hufelandstr. 55, 45122 Essen, im Auftrag der Deutschen Migräne-
und Kopfschmerzgesellschaft

Redaktion:

Ph. Stude, Neurologische Universitätsklinik Essen

• 14. Jahrgang • Nummer 1 • Februar 2005 • ISSN 1431-1623

Mit finanzieller Unterstützung der

- 1.) Firma AstraZeneca, Wedel
- 2.) Firma Bayer Vital GmbH, Leverkusen
- 3.) Firma MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar
- 4.) Firma Janssen-Cilag, Neuss

Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)

Inhalt:	Seite:
1. Was gibt es Neues?	4
2. Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick	5
3. Einleitung	7
4. Ziele und Anwendungsbereiche	7
5. Zusammenfassung der Empfehlungen	8
6. Vorgehensweise und Evidenzen	9
7. Migränetherapie in Schwangerschaft und Stillzeit	26
8. Migräneprophylaxe bei Kindern	31
9. Verhaltenstherapie der Migräne	31
10. Alternative Therapien	35
11. Unwirksame medikamentöse Therapien	35
12. Autoren	36
13. Kooperationspartner und Sponsoren	36
14. Literatur	36

© 2005, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

Das Werk einschließlich seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die erste Nummer der Kopfschmerz-News 2005 ist ungewöhnlich. Diesmal werden keine Literaturreferate abgedruckt sondern der aktuellste Entwurf der neuen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft zur Behandlung akuter Migräneattacken und zur Prophylaxe der Migräne. Diese Leitlinie soll später in diesem Jahr in der Neuauflage der Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie der DGN erscheinen und darüber hinaus auf den Webseiten der DMKG, der DGN und der AWMF verfügbar sein. Jetzt ist noch die letzte Gelegenheit, konstruktive Kritik an den neuen Leitlinien zu üben. Wenn Ihnen Fehler oder Inkonsistenzen aufgefallen sind oder Sie Verbesserungsvorschläge haben, senden Sie mir diese bitte so schnell wie möglich per e-mail unter h.diener@uni-essen.de zu.

Essen, im Februar 2005

H. C. Diener

Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

1. Was gibt es Neues?

1.1 Migräneattacke

- Triptane wirken besser, wenn sie zu Beginn einer Migräneattacke eingenommen werden, solange der Kopfschmerz noch leicht oder mittelschwer ist (↑↑↑). Die Empfehlung einer Einnahme von Triptanen, wenn der Kopfschmerz leicht ist, gilt nur für Patienten die Migräneattacken von Spannungskopfschmerzen differenzieren können.
- Das Vorhandensein einer Allodynie (Berührung wird als schmerzhaft empfunden) im Bereich von Gesicht und Kopf während der Migräneattacke kann auf eine verminderte Wirkung von Triptanen hinweisen (↑).
- Zolmitriptan ist als Nasenspray mit 5 mg erhältlich. Diese Anwendungsform wirkt rascher als die orale Form (↑).
- Sumatriptan steht als Tablette mit raschem Zerfall im Magen-Darmtrakt zur Verfügung. Ob ein rascherer Wirkungseintritt als bei der normalen Tablette erfolgt, ist nicht bekannt (⇔).
- Ergotamin als Monosubstanz steht nur noch als 2 mg Tablette zur Verfügung.

- Die Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein ist wirksamer als die Kombination ohne Koffein und wirksamer als die Einzelsubstanzen (↑↑↑).
- Acetylsalicylsäure in löslich gepufferter Form (1000 mg) ist in seiner Wirksamkeit Ibuprofen 400 mg und Sumatriptan 50 mg vergleichbar (↑↑).
- Coxibe haben bei der Therapie der Migräneattacke eine ähnliche Wirksamkeit wie Ibuprofen oder Sumatriptan (↑). Bisher ist keines der Coxibe zur Behandlung der Migräneattacke zugelassen. Angesichts des Risikos vaskuläre Ereignisse hervorzurufen können sie zur Behandlung von Migräneattacken nicht empfohlen werden.

1.2 Migräneprophylaxe

- Die Behandlung mit Topiramat ist eine wirksame Migräneprophylaxe (↑↑). Die Wirkdosis liegt zwischen 25 und 100 mg täglich. Limitierend sind zentrale Nebenwirkungen.
- Pizotifen, Methysergid und Lisurid stehen in Deutschland nicht mehr zur Migräneprophylaxe zur Verfügung
- Pestwurz (↑) und Mutterkraut (⇔) sind in der Migräneprophylaxe möglicherweise wirksam.
- Cyclandelat ist wahrscheinlich nicht wirksam (⇔).

2. Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die 5-HT_{1B/1D}-Agonisten (in alphabetischer Reihenfolge) Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken (**A**).
- Ergotamin ist bei Migräne wirksam. Allerdings ist die Wirksamkeit in prospektiven Studien schlecht belegt (**B**).
- Nichtopioidanalgetika und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind bei der Behandlung der Migräne wirksam (**A**).
- Die Wirksamkeit nichtmedikamentöser Verfahren wurde in kontrollierten Studien kaum untersucht (**C**)

- Bei häufigen Migräneattacken sollte eine Migräneprophylaxe begonnen werden (**A**).
- Migräneprophylaktika der ersten Wahl sind die Betablocker (**A**) Metoprolol und Propranolol, der Calciumantagonist Flunarizin (**A**), und die Antikonvulsiva Valproinsäure (**A**) und Topiramate (**A**).
- Migräneprophylaktika der zweiten Wahl sind der Betablocker Bisoprolol (**B**), Naproxen (**B**), Acetylsalicylsäure (**C**), Magnesium (**C**), Pestwurz (**B**), Mutterkraut (**C**) und Amitriptylin (**B**).
- Die medikamentöse Therapie sollte durch nicht-medikamentöse Verfahren der Verhaltenstherapie (**A**) und durch Ausdauersport (**B**) ergänzt werden.
- Patienten mit einer hochfrequenten Migräne (≥ 3 Attacken/Monat) sowie erheblicher Einschränkung der Lebensqualität sollten einer psychologischen Therapie zugeführt werden (**A**).

3. Einleitung

3.1 Definition des Gesundheitsproblems

Bei der Migräne kommt es attackenweise zu heftigen, häufig einseitigen pulsierend-pochenden Kopfschmerzen, die bei körperlicher Betätigung an Intensität zunehmen (Olesen et al., 2004). Bei einem Drittel der Patienten bestehen holokranielle Kopfschmerzen. Die einzelnen Attacken sind begleitet von Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80%), Erbrechen (40-50%), Lichtscheu (60%) und Lärmempfindlichkeit (50%) und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10%). Wenn die Kopfschmerzen einseitig sind, können sie innerhalb einer Attacke oder von Attacke zu Attacke die Seite wechseln. Die Dauer der Attacken beträgt nach der Definition der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft zwischen 4 und 72 Stunden (Olesen et al., 2004). Bei Kindern sind die Attacken kürzer und können auch ohne Kopfschmerzen nur mit heftiger Übelkeit, Erbrechen und Schwindel einhergehen (Maytal et al., 1997).

3.2 Epidemiologie

Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzformen. Etwa 6-8% aller Männer und 12-14% aller Frauen leiden unter einer Migräne (Lipton et al., 2002, Rasmussen et al., 1991, Scher et al., 1998, Silberstein und Lipton, 1996). Die Lebenszeitprävalenz liegt bei Frauen bei >25%. Vor der Pubertät beträgt die Häufigkeit der Migräne 4-5%. Jungen und Mädchen sind gleich häufig betroffen. Die höchste Inzidenz der Migräneattacken tritt zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr auf. In dieser Lebensphase sind Frauen dreimal häufiger betroffen als Männer.

4. Ziele und Anwendungsbereich

4.1 Definition der Ziele der Leitlinie

Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der Behandlung akuter Migräneattacken und der medikamentösen und nichtmedikamentösen Prophylaxe der Migräne. Die Leitlinie ist evidenzbasiert und eine Fortentwicklung der folgenden Leitlinien und Empfehlungen:

1. Leitlinie der DGN 2003 (Diener und die Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2003)
2. Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (Diener et al., 2000)
3. Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (3. Auflage 2001)
4. Practice Parameters of the American Academy of Neurology (Silberstein und for the US Headache Consortium, 2000)

4.2 *Definition des Anwendungsbereiches (Zielgruppe)*

Diese Leitlinie wendet sich überwiegend an Ärzte und Psychologen, die im ambulanten oder Klinikbereich Patienten mit Migräne betreuen.

5. **Zusammenfassung der Empfehlungen**

5.1 *Diagnostik:*

Die Diagnose stützt sich auf die typische Anamnese und einen normalen neurologischen Untersuchungsbefund (Einzelheiten siehe Leitlinie: Diagnostik von Kopfschmerzen). Zusatzdiagnostik und insbesondere eine Bildgebung sind nur notwendig bei Auftreten im Charakter ungewöhnlicher Kopfschmerzen (Ausschluss Blutung, Subarachnoidalblutung) und bei Kopfschmerzen mit persistierenden neurologischen oder psychopathologischen Ausfällen (**A**) (Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, 1994).

5.2 *Medikamentöse Therapie der Migräneattacke:*

- Die 5-HT_{1B/1D}-Agonisten (in alphabetischer Reihenfolge) Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken (**A**).
- Ergotamin ist bei Migräne wirksam. Allerdings ist die Wirksamkeit in prospektiven Studien schlecht belegt (**B**).
- Nichtopioidanalgetika und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind bei der Behandlung der Migräne wirksam (**A**)

- Die Wirksamkeit nichtmedikamentöser Verfahren wurde in kontrollierten Studien kaum untersucht (C)

Erfolgskriterium für eine erfolgreiche Behandlung einer Migräne-attacke in klinischen Studien ist:

- Freiheit von Kopfschmerzen nach 2 Stunden,
- Besserung der Kopfschmerzen von schwer oder mittelschwer auf leicht oder kopfschmerzfrei innerhalb zwei Stunden nach Applikation des entsprechenden Präparates (Pilgrim, 1993)
- Reproduzierbare Wirkung bei 2 von 3 Migräneattacken.

6. Vorgehensweise und Evidenzen

6.1 Medikamentöse Therapie

6.1.1 5-HT_{1B/1D}-Agonisten

Die Serotonin-5-HT_{1B/1D} Rezeptoragonisten (Tabelle 1) Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Eletriptan und Frovatriptan sind spezifische Migränemittel, die beim Spannungskopfschmerz unwirksam sind. Alle Triptane haben ihre Wirkung in grossen Placebo-kontrollierten Studien belegt (Ferrari et al., 2001, Goadsby et al., 2002). Für Sumatriptan (Tfelt-Hansen et al., 1995, The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group, 1992) und Zolmitriptan (Geraud et al., 2002) gibt es Vergleichsstudien zu oraler Acetylsalicylsäure (ASS) in Kombination mit Metoclopramid. In diesen Vergleichsstudien waren die Triptane nicht oder nur gering besser wirksam als ASS. Bei ca 60% von Nonrespondern für nicht-steroidale Antirheumatika sind Triptane wirksam (Diamond et al., 2004). Sumatriptan 6 mg s.c. war etwas besser wirksam als 1000 mg ASS i.v., hatte aber mehr Nebenwirkungen (Diener und for the ASASUMAMIG Study Group, 1999). Ergotamin war in Vergleichsstudien mit Sumatriptan (The Multinational Oral Sumatriptan Cafergot Comparative Study Group, 1991) und Eletriptan (Diener et al., 2002) weniger wirksam. Triptane wirken im Gegensatz zu Ergotamintartrat zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Attacke, d.h. sie müssen nicht notwendigerweise unmittel-

bar zu Beginn der Attacke genommen werden. Sie wirken aber umso besser je früher sie in einer Migräneattacke eingenommen werden (Burstein et al., 2004, Dowson et al., 2004). Um der Entwicklung eines medikamenten-induzierten Dauerkopfschmerzes vorzubeugen kann eine frühe Einnahme nur empfohlen werden, wenn die Attacken nicht zu häufig sind (<10 Kopfschmerztage/Monat) und wenn der Patient eindeutig seine Migräne von Spannungskopfschmerzen unterscheiden kann.

Bei lange dauernden Migräneattacken können gegen Ende der pharmakologischen Wirkung eines Migränemittels die Migränekopfschmerzen wieder auftreten (sog. "headache recurrence"). Recurrence wird definiert als eine Verschlechterung der Kopfschmerzintensität von Kopfschmerzfreiheit oder leichter Kopfschmerz auf mittelschwere oder schwere Kopfschmerzen in einem Zeitraum von 2 bis 24 Stunden nach der ersten wirksamen Medikamenteneinnahme (Ferrari, 1999). Dieses Problem ist bei den Triptanen ausgeprägter als bei Ergotamintartrat oder bei Acetylsalicylsäure. So kommt es bei 15-40% der Patienten nach oraler Gabe von Triptanen zu einem Wiederauftreten der Kopfschmerzen, wobei dann eine zweite Gabe der Substanz wieder wirksam ist (Ferrari et al., 1994). Ist die erste Gabe eines Triptans unwirksam, ist es sinnlos, in derselben Migräneattacke eine zweite Dosis zu applizieren. Alle Triptane können wie Ergotamin bei zu häufiger Einnahme zu einer Erhöhung der Attackenfrequenz und letztlich zu medikamenten-induzierten Dauerkopfschmerzen oder einer chronischen Migräne führen (Katsarava et al., 2000, Limmroth et al., 1999). Triptane sollten daher an nicht mehr als 10 Tagen im Monat eingesetzt werden. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Myokardinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall) wurden bei der Applikation von Sumatriptan in einer Häufigkeit von 1:1.000.000 beobachtet (O'Quinn et al., 1999, Welch et al., 2000). Bei fast allen Patienten lagen entweder eindeutige Kontraindikationen vor (z.B. vorbestehende koronare Herzkrankheit), oder die Diagnose Migräne war falsch. Für die anderen Triptane gibt es noch keine publizierten Daten. Da der Wirkungsmechanismus der verschiedenen Triptane gleich ist, ist einer ähnlichen Inzidenz lebensbedrohlicher Neben-

wirkungen zu rechnen (bezogen auf Nebenwirkungsmeldungen haben orale Applikationsformen ein geringeres Risiko als die subcutane Gabe). Aus Sicherheitsgründen sollten Patienten die unter einer Migräne mit Aura leiden, ein Triptan erst nach Abklingen der Aura und mit Einsetzen der Kopfschmerzen applizieren. Darüberhinaus sind Triptane nicht wirksam, wenn sie während der Aura appliziert werden (Bates et al., 1994, Olesen et al., 2004). Populationsbezogene Studien zeigen aber kein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse bei der Anwendung von Triptanen verglichen mit Analgetika (Hall et al., 2004, Velentgas et al., 2004).

6.1.2 Vergleich der "Triptane"

Die kürzeste Zeit bis zum Wirkungseintritt besteht für die subkutane Gabe von Sumatriptan (10 Minuten) (Tfelt-Hansen, 1993). Orales Sumatriptan, Almotriptan und Zolmitriptan wirken nach 45 bis 60 Minuten (Ferrari et al., 2001). Rizatriptan und Eletriptan sind am raschesten wirksam (nach 30 Minuten). Naratriptan und Frovatriptan benötigen bis zu 4 Stunden bis zum Wirkungseintritt (Goadsby, 1997, McDavis et al., 1999). Zolmitriptan 5 mg als Nasenspray hat einen rascheren Wirkungseintritt als orales Zolmitriptan (Charlesworth et al., 2003). Sumatriptan steht als Tablette mit raschem Zerfall im Magen-Darmtrakt zur Verfügung (Dahlöf et al., 2004). Ob ein rascherer Wirkungseintritt als bei der normalen Tablette erfolgt, ist nicht bekannt.

Die Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden, der wichtigste Parameter klinischer Studien für die Wirksamkeit von Migränemitteln, ist am höchsten bei der subcutanen Applikation von Sumatriptan (70-80%) (The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group, 1991). Der Sumatriptan-Nasenspray ist ebenso wirksam wie Sumatriptan Tabletten. Das Sumatriptan-Zäpfchen kommt für Patienten mit frühem Erbrechen in der Attacke in Betracht (Becker und on behalf of the Study Group, 1995, Ryan et al., 1997, Tepper et al., 1998). 25 mg Sumatriptan oral sind weniger wirksam als 50 und 100 mg (ca 50-60%), weisen dafür aber auch weniger Nebenwirkungen auf (Ferrari et al., 2001). Naratriptan und Frovatriptan (je 2,5 mg) sind für die Besserung der Kopfschmerzen

nach 2h weniger wirksam als Sumatriptan, zeigen aber auch weniger Nebenwirkungen und eine etwas geringere Rate an Wiederauftretenden Kopfschmerzen. Der Wirkungseintritt von Naratriptan und Frovatriptan ist im Vergleich zu den anderen Triptanen verzögert. Im mittleren Wirkungsbereich liegen Zolmitriptan 2,5 – 5 mg und Almotriptan 12,5 mg. Rizatriptan 10 mg ist etwas wirksamer als 100 mg Sumatriptan (Goldstein et al., 1998, Tfelt-Hansen und Ryan, 2000, Tfelt-Hansen et al., 1998). Eletriptan ist in einer Dosierung von 80 mg das effektivste orale „Triptan“, hat aber auch die meisten Nebenwirkungen. Almotriptan hat eine Nebenwirkungsquote, die sich nicht von Placebo unterscheidet.

Die Häufigkeit des Wiederauftretens der Kopfschmerzen liegt bei den verschiedenen Triptanen zwischen 15% und 40%. Es gibt Hinweise, dass durch eine initiale Kombination eines Triptans mit einem lang wirkenden nicht-steroidalen Antirheumatikums, (Krymchantowski und Barbosa, 2002, Krymchantowski et al., 1999) das Wiederauftreten der Migränesymptomatik zum Teil verhindert werden kann. Alternativ kann das nicht-steroidale Antirheumatikum auch zeitlich verzögert gegeben werden. Ist ein Triptan bei drei konsekutiv behandelten Attacken nicht wirksam, kann ein anderes Triptan wirksam sein.

Tabelle 1: Therapie der akuten Migräneattacke mit 5-HT-Agonisten (Reihenfolge nach dem Jahr der Zulassung)

Substanzen		Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Sumatriptan (Imigran [®] , Imigran [®] T)	†††	50-100 mg p.o. 25 mg Supp 10-20 mg Nasenspray 6 mg s.c. (Autoinjektor)	Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl Lokalreaktion an der Injektionsstelle	Hypertonie, KHK Angina pectoris, Z.n. Myokard-infarkt; M. Raynaud, pAVKt der Beine, TIA oder Schlaganfall, Schwanger-schaft, Stillzeit, Kinder (<12 Jahre), schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren, gleichzeitige Behandlung mit Ergotamin, innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen eines MAO-Hemmers
Zolmitriptan (AscoTop [®])	†††	2,5-5 mg p.o. 2,5-5 mg Schmelztabl. 5 mg Nasenspr.	Wie Sumatriptan	Wie Sumatriptan
Naratriptan (Naramig [®])	†††	2,5-5 mg p.o.	Etwas geringer als Sumatriptan	Wie Sumatriptan
Rizatriptan (Maxalt [®])	†††	10 mg p.o., Schmelztbl.	Wie Sumatriptan	Wie Sumatriptan, Dosis 5 mg bei Einnahme von Propranolol

Substanzen		Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Almotriptan (Almogran®)	↑↑↑	12,5 mg p.o.	Etwas geringer als Sumatriptan	Wie Sumatriptan
Eletriptan* (Relpax®)	↑↑↑	20, 40 mg p.o.	Wie Sumatriptan	Wie Sumatriptan
Frovatriptan (Allegro®)	↑↑↑	2,5 mg p.o.	Etwas geringer als Sumatriptan	Wie Sumatriptan

* bei Unwirksamkeit von 40 mg können 80 mg gegeben werden

6.1.3 Mutterkornalkaloide

Es gibt nur sehr wenige prospektive Studien zum Einsatz der Mutterkornalkaloide bei der Migräne (Tfelt-Hansen et al., 2000). In allen Studien, in denen Triptane mit Mutterkornalkaloiden verglichen wurden, waren erstere signifikant besser wirksam (Christie et al., 2002, Diener et al., 2002, The Multinational Oral Sumatriptan Cafergot Comparative Study Group, 1991). Die Behandlung mit Ergotamintartrat sollten sehr langen Migräneattacken oder solchen mit multiplen „recurrences“ vorbehalten bleiben. Patienten, die ihre Migräneattacken erfolgreich mit einem Mutterkornalkaloid behandeln, keine Nebenwirkungen und keine Dosissteigerung haben, können diese Akuttherapie beibehalten. Die gehäufte Einnahme von Ergotamin kann zu Dauerkopfschmerzen führen, die in ihrer Charakteristik kaum von den Migränekopfschmerzen zu differenzieren sind (Dichgans et al., 1984, Horton und Peters, 1963). Daher muss die Einnahmefrequenz auf 10 Tage/Monat begrenzt werden.

Tabelle 2 Ergotamin für die Behandlung der akuten Migräneattacke

Substanzen		Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Ergotamintartrat (Ergo Kranit akut®)	↑	2 mg p.o.	Erbrechen, Übelkeit, Kältegefühl Muskel- krämpfe, Dauerkopf- schmerz, Ergotismus	Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder unter 12 Jahren, Patienten mit multiplen vaskulären Risikofaktoren, schlecht eingestellte Hyper- tonie, koronare Herzerkran- kung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vor- geschichte, M. Raynaud, art. Verschluß-krankheit der Beine, TIA oder Schlagan- fall, schwere Leber- oder Nieren-insuffizienz, multip- le vaskuläre Risikofaktoren

6.1.4 Antiemetika und Analgetika

Die meisten Patienten leiden während der Migräneattacke unter gastrointestinalen Symptomen. Die Gabe von Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon (Tabelle 3) bessert nicht nur die vegetativen Begleitsymptome, sondern führt bei einigen Patienten über eine Wiederanregung der zu Beginn der Migräneattacke zum Erliegen gekommenen Magenperistaltik zu einer besseren Resorption und Wirkung von Analgetika und Triptanen (Ross-Lee et al., 1983, Schulman und Dermott, 2003, Waelkens, 1984). Metoclopramid hat auch eine geringe analgetische Wirkung bei Migräne (Ellis et al., 1993). Die Überlegenheit einer Kombination von Antiemetika mit Migränemitteln wurde bisher in großen randomisierten Studien nicht belegt.

Acetylsalicylsäure (ASS), Ibuprofen, Diclofenac-K und Paracetamol sind die Analgetika erster Wahl bei leichten und mittelgradigen Migränekopfschmerzen (Tabelle 4) (Chabriat et al., 1994, Dahllöf und Björkman, 1993, Havanka-Kanniainen, 1989, Karachalios et al., 1992, Kloster et al., 1992, Limmroth et al., 1999, Nebe et al., 1995, Tfelt-Hansen et al., 1995, The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group, 1999). Wahrscheinlich sind auch Metamizol und Phenazon wirksam (Diener et al., 2004, Tulunay et al., 2004). Die älteren Studien zu den Analgetika entsprechen meistens nicht den Anforderungen, die an moderne Studien gestellt werden. Die Kombination von ASS, Paracetamol und Coffein wurde in den USA untersucht und war wirksamer als Placebo (Lipton et al., 1998). Eine in Deutschland durchgeführte Studie ergab, dass die Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein wirksamer ist als die Kombination ohne Koffein und wirksamer als die Einzelsubstanzen (Diener et al., 2005). Die optimale Dosis beträgt bei alleiniger oraler Anwendung für ASS und Paracetamol mindestens 1000 mg, für Ibuprofen 400-600 mg und für Diclofenac-K 50 bis 100 mg. Analgetika sollten bevorzugt in Form einer Brausetablette oder einer Kautablette eingenommen werden (schnellere Resorption). Lysinierete ASS in Kombination mit Metoclopramid ist fast genauso wirksam wie Sumatriptan (Tfelt-Hansen et al., 1995). Lösliche gepufferte Acetylsalicylsäure (1000 mg) ist genau so wirksam wie 400 mg

Ibuprofen oder 50 mg Sumatriptan (Diener und Limmroth, 2004, Diener et al., 2004). Paracetamol wird besser nach rektaler als nach oraler Gabe resorbiert (rektale Gabe bei initialer Übelkeit und Erbrechen). Nicht-steroidale Antirheumatika wie Naproxen und Diclofenac-Kalium sind ebenfalls wirksam. Auch Analgetika können bei zu häufiger Einnahme zu medikamenten-induzierten Dauerkopfschmerzen führen. Daher sollte die Einnahme bei <15 Tagen im Monat liegen.

Die COX₂ Inhibitoren werden derzeit in klinischen Studien untersucht. Eine Zulassung ist bisher nicht erfolgt. Die Frage ob es bei episodischer Einnahme zu einer Häufung vaskulärer Ereignisse kommt ist bisher nicht geklärt. Daher kann die Anwendung dieser Substanzen zur Behandlung von Migräneattacken nicht empfohlen werden.

Opioide und Tranquilizer sollten zur Behandlung der Migräneattacke nicht eingesetzt werden. Opioide haben eine begrenzte Wirksamkeit, führen häufig zu Erbrechen und haben eine hohe Suchtpotenz.

Tabelle 3: Antiemetika in der Migränetherapie

Substanzen		Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoclopramid (z.B. Paspertin [®])	↑↑	10-20 mg p.o. 20 mg rektal 10 mg i.m., i.v. s.c.	Früh-dyskinetisches Syndrom, Unruhezustände	Kinder unter 14 Jahren, Hyperkinesen, Epilepsie Schwangerschaft, Prolaktinom
Domperidon (Motilium [®])	↔	20-30 mg p.o.	seltener als bei Metoclopramid	Kinder unter 10 Jahren, sonst siehe Metoclopramid, aber geringer ausgeprägt und seltener

Tabelle 4: Analgetika zur Behandlung der Migräneattacke

Substanzen		Dosis [mg]	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin [®])	↑↑	1000	Magenschmerzen, Übelkeit, Gerinnungs- störungen	Magen-Darm-Ulzera, Hä- morrhagische Diathese, Schwangerschaft Monat 6-9
ASS-lysinat (Aspisol [®])	↑	1000		
Ibuprofen (z.B. Aktren [®])	↑↑	200-600	wie ASS, Ödeme	wie ASS (Blutungsneigung geringer), Nieren- insuffizienz, LE
Naproxen (z.B. Proxen [®])	↑↑	500-1000	wie Ibuprofen	wie Ibuprofen
Diclofenac-K (Voltaren [®])	↑↑	50-100	wie Ibuprofen	wie Ibuprofen
Metamizol (z.B. Novalgine [®])	↑	1000	Allergische Reaktion, Blutbildveränderung	Erkrankungen des hämato- poetischen Systems
Paracetamol (z.B. ben-u-ron [®])	↑	1000 mg	Leberschäden	Leberschäden, Nierenin- suffizienz
ASS + Paracetamol + Kof- fein (Thomapyrin [®])	↑↑	250+ 200+50	Siehe ASS und Para- cetamol	Siehe ASS und Paraceta- mol

6.1.5 Behandlung von Migräneattacken bei Kindern

Migräneattacken bei Kindern werden mit Paracetamol 15 mg/kg KG oder Ibuprofen 10 mg/kg KG behandelt. Bei Kindern wurde nach Behandlung der Migräne mit ASS wurde bisher kein Reyesyndrom beobachtet. Wenn Antiemetika notwendig sind, sollte Domperidon und nicht Metoclopramid Verwendung finden. Kinder unter 12 Jahren scheinen anders als Heranwachsende von einer Therapie mit Triptanen (noch) nicht zu profitieren. Die kritische Grenze der Wirksamkeit liegt individuell unterschiedlich zwischen dem 10. und 13. Lebensjahr. Orale Triptane, insbesondere Sumatriptan 50-100 mg und Rizatriptan 5 mg sind bei Kindern und Jugendlichen nicht besser wirksam als Placebo (Hämäläinen et al., 1997, Winner et al., 2002). Diese Studien leiden allerdings alle unter ungewöhnlich hohen Placebo-Werten (ca. 50%). Studien mit Sumatriptan 5, 10 und 20 mg Nasenspray bei Jugendlichen ergaben eine statistische Überlegenheit gegenüber Placebo (Ahonen et al., 2004, Ueberall und Wenzel, 1999, Winner et al., 1999). Positive Ergebnisse erbrachten post-hoc Analysen von Studien mit oralem Zolmitriptan in einer Dosierung von 2,5-5 mg (Solomon et al., 1997, Tepper et al., 1999) bei Heranwachsenden und Jugendlichen (12-17 Jahre). Aufgrund dieser Datenlage ist derzeit in Deutschland ausschliesslich Sumatriptan Nasenspray in der Dosis von 10 mg zur Behandlung von Jugendlichen zugelassen. Ergotamin und orale Triptane sind für das Kindesalter nicht zugelassen.

6.2 Migräneprophylaxe

6.2.1 Empfehlung

- Bei häufigen Migräneattacken sollte eine Migräneprophylaxe begonnen werden (**A**).
- Migräneprophylaktika der ersten Wahl sind die Betablocker (**A**) Metoprolol und Propranolol, der Calciumantagonist Flunarizin (**A**), und die Antikonvulsiva Valproinsäure (**A**) (off-label Gebrauch) und Topiramate (**A**).
- Migräneprophylaktika der zweiten Wahl sind der Betablocker Bisoprolol (**B**), Naproxen (**B**), Acetylsalicylsäure (**C**), Magnesium (**C**), Pestwurz (**B**), Mutterkraut (**C**) und Amitriptylin (**B**).
- Die medikamentöse Therapie sollte durch nicht-medikamentöse Verfahren der Verhaltenstherapie (**A**) und durch Ausdauer-sport (**B**) ergänzt werden.
- Patienten mit einer hochfrequenten Migräne (≥ 3 Attacken/Monat) sowie erheblicher Einschränkung der Lebensqualität sollten einer psychologischen Therapie zugeführt werden (**A**).

Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich bei besonderem Leidensdruck und Einschränkung der Lebensqualität:

- Drei und mehr Migräneattacken pro Monat
- Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten
- Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den oben gegebenen Empfehlungen (inkl. Triptanen) nicht ansprechen und/oder wenn Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht toleriert werden,
- Bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als 10 Tagen im Monat
- bei komplizierten Migräneattacken mit langanhaltenden Auren

Sinn der medikamentösen Prophylaxe ist eine Reduzierung von Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken und die Prophylaxe des medikamenten-induzierten Dauerkopfschmerzes. Von

einer Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe spricht man bei einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von mindestens 50%. Zunächst soll der Patient über vier Wochen einen Kopfschmerzkalender führen, um die Anfallsfrequenz und den Erfolg oder Mißerfolg der jeweiligen Attackenmedikation zu dokumentieren.

6.2.2 Substanzen zur Migräneprophylaxe

Sicher wirksam für die Prophylaxe der Migräne sind der nicht-selektive Betablocker Propranolol (Diamond und Medina, 1976, Gawel et al., 1992, Havanka-Kanniainen et al., 1988, Holroyd et al., 1991, Kangasniemi und Hedman, 1984, Ludin, 1989, Nadelmann et al., 1986, Tfelt-Hansen et al., 1984) und der Beta-1-selektive Betablocker Metoprolol (Kangasniemi und Hedman, 1984, Olsson et al., 1984, Sorensen et al., 1991, Steiner et al., 1988, Wörz et al., 1991) (Tabelle 5). Bisoprolol ist wahrscheinlich ebenfalls wirksam, wurde aber nur in wenigen Studien untersucht (van de Ven et al., 1997, Wörz et al., 1991). Aus der Gruppe der "Kalzium-Antagonisten" ist soweit derzeit beurteilbar, nur Flunarizin sicher wirksam (Amery et al., 1985, Balkan et al., 1994, Bassi et al., 1992, Bono et al., 1985, Centonze et al., 1985, Diamond und Freitag, 1993, Diamond und Schenbaum, 1983, Freitag et al., 1991, Gawel et al., 1992, Louis, 1981, Sorensen et al., 1991). Eine Dosis von 5 mg ist wahrscheinlich genauso wirksam wie 10 mg (Diener et al., 2002). Die Studienergebnisse zu Cyclandelat sind widersprüchlich (Diener et al., 2001, Diener et al., 1996, Nappi et al., 1987). Wahrscheinlich ist die Substanz nicht wirksam.

In mehreren prospektiven Studien hat sich das Antikonvulsivum Valproinsäure in der Migräneprophylaxe bewährt (Freitag et al., 2002, Kaniecki, 1997, Klapper und on behalf of the Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis Study Group, 1997, Silberstein et al., 2000) (Tabelle 5). Die Tagesdosis beträgt 500 bis 600 mg. Gelegentlich sind höhere Dosierungen notwendig. Valproinsäure hat in Deutschland keine Zulassung für die Migräneprophylaxe (off-label use). Topiramat hat seine migräneprophylaktische Wirkung in drei großen Placebo-kontrollierten Studien belegt (Brandes et al., 2004, Diener et al., 2004, Silberstein et al., 2004). Die wirksame Tagesdosis liegt zwischen 25 und 100 mg. Die Aufdosierung muss langsam erfolgen (25 mg/>Woche). Limitierend sind kognitive Nebenwirkungen. Bei 10% der Patienten kommt es zu einem Gewichtsverlust der manchmal therapielimitierend sein kann.

Acetylsalicylsäure hat in einer Dosis von 300 mg/Tag wahrscheinlich eine geringe migräneprophylaktische Wirkung (Diener et al., 2001)(Tabelle 6). Naproxen war in Dosierungen von 2x500 mg besser wirksam als Placebo. Limitierend sind hier die gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung. Die Serotonin-Antagonisten Pizotifen und Methysergid sind ebenfalls prophylaktisch wirksam, in Deutschland aber nicht mehr erhältlich und zugelassen. Die Wirksamkeit von Magnesium ist umstritten (Peikert et al., 1996, Pfaffenrath et al., 1996). Wenn überhaupt wirksam, ist die Reduktion der Attackenfrequenz nicht sehr ausgeprägt.

Amitriptylin ist ein trizyklisches Antidepressivum. Allein gegeben Die meisten Placebo-kontrollierten Studien zeigten keine migräneprophylaktische Wirkung von lokalen Injektionen mit Botulinumtoxin (Evers et al., 2004). Dies gilt sowohl für Injektionen in vorgegebene Regionen wie bei Injektion an Triggerpunkten („Follow the pain“). Zwei bisher unveröffentlichte Studien haben eine Wirksamkeit bei der chronischen Migräne gezeigt. Dieses Ergebnis muss in einer Phase III Studie reproduziert werden bevor die Therapie empfohlen werden kann.

Petadolex hat seine Wirksamkeit in 2 Placebo-kontrollierten Studien belegt (Diener et al., 1004). In sehr seltenen Fällen kommt es zu schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen. Mutterkraut (Pfaffenrath et al., 2002) ist ebenfalls wirksam. Die Substanz befindet sich im Zulassungsverfahren (Stand 12/2004).

Bei der Zyklus gebundenen Migräne kann eine Prophylaxe mit 2x500 mg Naproxen sieben Tage vor bis sieben Tage nach der Periode versucht werden (\Leftrightarrow) (Sances et al., 1990). Als Alternative für die Kurzzeitprophylaxe kommen Östrogenplaster (100 μ g) in der Phase mit Hormonabfall zum Einsatz (\Leftrightarrow) (De Lignieres et al., 1986, Dennerstein et al., 1988). Triptane wie 2x1 mg Naratriptan, 2x 25 mg Sumatriptan oder 1 bzw 2x2,5 mg Frovatriptan über 5 Tage sind ebenfalls bei der menstruellen Migräne wirksam (off Label; $\uparrow\uparrow$) (Newman et al., 2001, Newman et al., 1998)

7. Migränetherapie in der Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft sind die vielfältigen Therapieoptionen stark eingeschränkt. Vor einer möglichen Therapie sollte eine sorgfältige Güterabwägung getroffen und mit der Patientin besprochen werden. Als Mittel der ersten Wahl der Akuttherapie gilt Paracetamol 1 g p.o. oder als Suppositorium. Der Einsatz von 1 g Acetylsalicylsäure (z.B. ASS-Brause) sollte lediglich als Alternative und nur dem 2. Trimenon vorbehalten bleiben. Bei therapierefraktären Situationen kann i.v. Methylprednisolon (allerdings nach Rücksprache mit dem Gynäkologen) verabreicht werden. Nach wie vor sind Triptane und Ergotamin in der Schwangerschaft nicht zugelassen. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass für das erste Triptan, Sumatriptan, bereits direkt nach der Zulassung ein Schwangerschaftsregister eingerichtet wurde, in dem alle gemeldeten Fälle von Triptaneinnahme während der Schwangerschaft erfasst wurden. Auch wenn diese Daten nicht ausreichend sind, um gesicherte Schlussfolgerungen zu ziehen, weisen die bisherigen Befunde nicht auf ein erhöhtes Risiko angeborener Missbildungen oder vermehrter Komplikationen bei Schwangerschaft oder Geburt hin (Fox et al., 2002, Källen und Lygner, 2001, Olesen et al., 2000). Als Prophylaxe kann Magnesium in einer Dosierung von 2x300 mg/d zum Einsatz kommen. In der Schwangerschaft ist auch eine Prophylaxe mit Metoprolol möglich. Grundsätzlich sollte jedoch vor einer geplanten Schwangerschaft eine nicht-medikamentöse Prophylaxe wie z.B. Jacobsontraining erlernt werden.

In der Stillzeit sollten Medikamente zum Einsatz kommen, die in der Muttermilch nicht oder nur geringen Mengen nachzuweisen sind (Silberstein, 1993). Beim Einsatz von Betablockern sei an die Milchgängigkeit gedacht, die bei Säuglingen zu ausgeprägten Bradykardien führen kann. Bewährt hat sich hierbei Valproinsäure als Prophylaxe.

Tabelle 5 Substanzen zur Migräneprophylaxe.

Substanzen	Dosis [mg]	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoprolol (Beloc-Zok [®])	↑↑ 50-200	H: Müdigkeit, art. Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel	A: AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression
Propranolol (Dociton [®])	↑↑ 40-240	S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradycardie, Magen-Darmbeschwerden, Impotenz	
Bisoprolol (Concor [®])	↑ 5-10		
Flunarizin (Sibelium [®] , Natil N [®])	↑↑ 5-10	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: Gastro-intestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesen, Tremor, Parkinsonoid	A: fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression R: M. Parkinson in der Familie
Valproinsäure (z.B. Ergenyl [®] chrono) off-label use	↑↑↑ 500-600	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme, S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekte), Alkoholmissbrauch

Substanzen	Dosis [mg]	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Valproinsäure (z.B. Ergenyl® chrono) off-label use	↑↑ 500-600	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haar- ausfall, Ge- wichtszunahme, S: Leberfunktions- störungen	A: Leberfunktionsstörun- gen, Schwangerschaft (Neu- ralrohrdefekte), Alkohol- missbrauch
Topiramat (Topamax®)	↑↑ 25-100	H: Müdigkeit, Konzentra- tionsstörungen, Gewichts- abnahme, Parästhesien G: Geschmacks- veränderungen, Psychosen S: Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwin- kelglaukom

* Nebenwirkungen geliedert in H: Häufig; G: Gelegentlich; S: Selten
Kontraindikationen gegliedert in A: absolut, R: relativ

Tabelle 6: Substanzen zur Migräneprophylaxe der 2. Wahl

Substanzen		Dosis [mg]	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Amitriptylin (z.B. Saroten [®])	↑↑↑	50-150	H: Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwindel, Schwitzen G: Blasenstörungen, innere Unruhe, Impotenz	A: Engwinkelglaukom, Prostataadenom mit Restharn
Gabapentin (Neurontin [®]) off-label use	↔	2400	H: Müdigkeit, Schwindel, G: Ataxie, gastro-intestinale Störungen	Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
Naproxen (Proxen [®])	↑↑↑	2x250 2x500	H: Magenschmerzen	A: Ulcus, Blutungsneigung, R: Asthma bronchiale
Pestwurz (Petadolex [®])	↑	2x75 mg	G: Aufstossen, Magenschmerzen S: Leberfunktionsstörungen	A: Schwangerschaft, Stillzeit
Acetylsalicylsäure (Aspirin [®])	↔	300 mg	G: Magen-schmerzen	A: Ulcus, Blutungsneigung R: Asthma bronchiale

Substanzen		Dosis [mg]	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Magnesium	↔	2 x 300	H: Durchfall bei zu rascher Aufdosierung	Keine
Mutterkraut	↔	3x6,25	S: Hautausschlag	Keine
Botulinumtoxin	⇓⇓		Muskelschwäche, Ptosis	Myasthenie

Nebenwirkungen: H: häufig, G: gelegentlich; S: selten, A: absolut, R: relativ; KHK = koronare Herzkrankheit; AVK = arterielle Verschlusskrankheit

8. Migräneprophylaxe bei Kindern

Bei Kindern und Jugendlichen kann zur Migräneprophylaxe Propranolol in einer Dosis von 10 mg/kg KG oder Flunarizin in einer Dosis von 5 mg gegeben werden.

9. Verhaltenstherapie der Migräne

Patienten mit einer episodischen oder mit einer hochfrequenten Migräne (drei und mehr Attacken/Monat) können alternativ oder in Kombination mit einer medikamentösen Behandlung einer psychologischen Therapie zugeführt werden (Campbell et al., 2004). Die in der Migränetherapie angewandten psychologischen Verfahren entstammen überwiegend der Verhaltenstherapie (VT). Für diese Verfahren ist eine zur Beurteilung der Evidenz ausreichende Studienlage verfügbar. Andere Schulen bleiben die Evaluation ihrer Konzepte schuldig. Die wichtigsten unimodalen Verfahren sind die thermale, die EMG-Biofeedback-Therapie und die Progressive Muskelrelaxation (PMR). Als multimodales Verfahren kommt das kognitiv-verhaltenstherapeutische Schmerzbewältigungstraining zur Anwendung. Die Therapieverfahren werden in der Migränebehandlung sowohl schmerzspezifisch (z.B. als Entspannungsverfahren bei der PMR) als auch schmerzunspezifisch angewandt. Schmerzunspezifische Verfahren zielen auf unspezifische Größen wie ‚Stärkung der Selbstkontrollkompetenz‘ (unimodal) oder ‚Minimierung der Beeinträchtigung bzw. verbesserte Schmerzbewältigung‘ (multimodal).

Das im Kopfschmerzbereich am besten untersuchte Entspannungsverfahren ist die Progressive Muskelrelaxation (PMR; auch Jacobson-Training) (Bernstein und Borkovec, 1975). Die Beurteilung der Wirksamkeit weiterer Entspannungsverfahren in der Kopfschmerzbehandlung, insbesondere von autogenem Training, Hypnose, Imagination, Meditation und Yoga, ist aufgrund fehlender Datenbasis nicht möglich.

9.1 *Biofeedback*

Biofeedback ermöglicht dem Patienten die exakte und bewusste Wahrnehmung von Körperfunktionen und damit die Fähigkeit zur bewussten Steuerung und Veränderung derselben. Eine unspezifische Wirkung lässt sich durch Biofeedback - gestützte Entspannung erzielen, die durch Messung der Muskelspannung (elektromyographische Biofeedbacktherapie), des Hautwiderstandes (elektrodermale Biofeedbacktherapie) oder der peripheren Körpertemperatur (thermale Biofeedbacktherapie) ermöglicht werden kann.

Wegen des hohen methodischen Aufwandes liegen für spezifische Verfahren (z.B. Neurofeedback) bei der Migräne jedoch zu wenig kontrollierte wissenschaftliche Studien für eine Evidenz-basierte Beurteilung vor.

9.2 *Multimodale Verhaltenstherapie*

Der multimodalen kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) liegt das bio-psycho-soziale Schmerzmodell zugrunde. Die KVT ist kognitiv-behavioral ausgerichtet und berücksichtigt alle Komponenten und Ebenen eines Menschen, in denen sich die Konsequenzen der Schmerzerkrankung im Einzelfall finden lassen. Das Hauptziel dieses Verfahrens ist die Minimierung der Beeinträchtigung durch den Schmerz sowie die Erhöhung der Selbstkontrolle (Holroyd und Andrasik, 1982). KVT-Verfahren liegen für Kopfschmerzpatienten in gut ausgearbeiteten standardisierten Programmen vor (Frettlöh et al., 1998), lassen sich zeit- und kostenökonomisch durchführen (unter 10 Sitzungen) und sind im Gruppensetting genauso wirksam wie im Einzelsetting. Die Wirksamkeit (Index aus Intensität und Frequenz der Kopfschmerzen) der einzelnen Therapien und Therapiekombinationen ist Tab. 7 zu entnehmen.

9.3 *Verhaltenstherapie der chronischen Migräne*

Patienten mit einem (fast) täglichen Kopfschmerz ohne Medikamenten-Abusus erzielen in einer behavioralen Behandlung geringere Erfolge als Patienten mit episodischen Kopfschmerzen (13% vs. 52% Symptomreduktion) (Bakal et al., 1981, Blanchard und Andrasik, 1985).

Migränepatienten mit einem hohen Medikamentengebrauch (Medikamenten-induzierter Kopfschmerz) profitieren von alleinigen verhaltenstherapeutischen Ansätzen ebenfalls in geringerem Ausmaß als Patienten mit einem „normalen“ Gebrauch (29% vs. 52% Symptomreduktion) (Michultka et al., 1989). In der Behandlung von Entzugspatienten hat sich die Kombination von behavioralen und pharmakologischen Verfahren bewährt. Mathew et al. (Mathew et al., 1990) fanden in einer Studie mit 200 Patienten eine bessere Effektivität für eine kombinierte versus einer unimodalen medikamentösen Behandlung (72% - 86% resp. 58%). Blanchard et al. (Blanchard et al., 1992) berichteten für diese Patientengruppe eine Reduktion der Kopfschmerzaktivität von mehr als 50%, die noch nach einem Jahr nachweisbar war. Die 61 kombiniert behandelten Migränepatienten mit medikamenten-induziertem Kopfschmerz aus der Studie von Grazi et al. (Grazi et al., 2002) berichteten noch drei Jahre nach der Behandlung weniger Kopfschmerztage, einen reduzierten Medikamentenverbrauch und eine geringere Rückfallrate als nur medikamentös behandelte Patienten.

Tabelle 7: Übersicht über die nichtmedikamentösen Therapieverfahren (Andrasik, 2003, Campbell et al., 2004)

Therapieverfahren	Verbesserung d. Migräneaktivität (%)	Effektstärke	Evidenzklasse
Progressive Muskelrelaxation (PMR)	32 – 37	0.55	↑↑
Thermales Finger-Biofeedback (tBFB)	35 – 37	0.38	↑↑
PMR + tBFB	33 – 50	0.40	↑
PMR + tBFB + Propranolol	50 – 70	---	↔
Muskuläres feedback (EMG-BFB)	40	0.77	↔
Kognitiv-Behaviorale Therapie (KVT)	35 – 49	0.44	↑↑
KVT + tBFB	38	0.37	↑
Placebo-Medikament	14 – 30	---	---
Keine Behandlung	2	---	---
Propranolol	44	---	---

9.4 Verhaltenstherapie der kindlichen Migräne

Metaanalysen (Hermann et al., 1995) und Reviews (Kröner-Herwig und Ehlert, 1992) auf der Basis von Effektstärken, die Prä-Post-Veränderungen wiedergeben, zeigen die beste Wirksamkeit für tBFB- und tBFB/PMR-Verfahren. PMR als Einzelverfahren und KVT-Programme für Kinder sind im Prä-Post-Vergleich weniger wirksam, erreichen jedoch ähnliche Effekte wie prophylaktische Medikationen (serotonerge Präparate, Kalziumblocker, Betablocker). KVT-Programme haben die längste Wirkungsdauer (bis zu 10 Jahren; ein validiertes multimodales Programm, das kognitiv-behaviorale und Entspannungsbausteine integriert, ist deutschsprachig von Denecke und Kröner-Herwig vorgelegt worden (Denecke und Kröner-Herwig, 2000)). Alle anderen in der Behandlung der kindlichen Migräne eingesetzten Verfahren inklusive der in Deutschland verbreiteten Migräne-Diät (oligoantigene Ernährung) und der Homöopathie haben einen ungeklärten Stellenwert.

10. Alternative Therapien

Die Wirkung aerober Ausdauersportarten (Koseoglu et al., 2003) wie Schwimmen, Joggen oder Fahrradfahren ist wissenschaftlich belegt (↑). Physiotherapie alleine ist nicht wirksam, verbessert aber in Kombination die Rate der Betroffenen, die auf verhaltenstherapeutische Verfahren ansprechen. Für die Homöopathie liegen bei Erwachsenen randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien vor, die keine Wirksamkeit belegen.(↓↓↓) (Ernst, 1999, Walach et al., 1997, Walach et al., 2000, Whitmarsh et al., 1997). Akupunktur reduziert die Häufigkeit von Migräneattacken. Scheinakupunktur hat dabei dieselbe Wirksamkeit wie klassische Akupunktur.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen einem persistierenden Foramen ovale (PFO) und Migräne mit Aura. Wahrscheinlich liegt eine gemeinsame genetische Disposition vor. Es ist nicht gerechtfertigt, einen PFO Verschluss zur Prophylaxe der Migräne durchzuführen.

Unwirksam sind nach Auffassung der Konsensusgruppe: Manualtherapie, cervikale Manipulation, chiropraktische Therapie, lokale Injektionen in den Nacken oder die Kopfhaut, Neuraltherapie, autogenes Training, Hypnose, klassische Psychoanalyse, TENS, hyperbare Sauerstofftherapie, Ozontherapie, Gebisskorrektur, Aufbißschiene, Zahnextraktion, Entfernung von Amalgamfüllungen, Diäten, Frischzell-Therapie, Reizströme, Magnetströme, Psychophonie, Tonsillektomie, Fußreflexmassage, Sanierung vermeintlicher Pilzinfektionen des Darmes, Hysterektomie und Corrugatorchirurgie.

11. Unwirksame medikamentöse Therapien

Unwirksam in der medikamentösen Therapie an Hand von Studien sind Bromocriptin, Carbamazepin, Diphenylhydantoin, Primidon, Diuretika, Clonidin, Östrogene und Gestagene, Lithium, Neuroleptika, Proxibarbal, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Steiner et al., 1998), Diamox (Vahedi et al., 2002), Clomipramin, Montelukast (Brandes et al., 2004) und Lanepitant (Goldstein et al., 2001).

12. Autoren

Für die DGN: Hans-Christoph Diener, Volker Limmroth, Günther Fritsche, Universitätsklinik für Neurologie Essen, Kay Brune, Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Erlangen, Volker Pfaffenrath, Neurologe, München

Für die DMKG: Peter Kropp, Institut für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Arne May, Neurologische Universitätsklinik Hamburg, Andreas Straube, Klinikum Großhadern, Neurologische Klinik der Universität München, Stefan Evers, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster

Federführend: Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, e-mail: h.diener@uni-essen.de

Verfahren zur Konsensbildung

Korrigiert durch die Kommission Leitlinien der DGN und den Vorstand der DGN. Als Entwurf publiziert in der Zeitschrift „Kopfschmerz-News“ mit Möglichkeit des Feedbacks an die Autorengruppe. Endgültig verabschiedet in einer Sitzung der Autorengruppe am 17.12.2004 in Frankfurt

13. Kooperationspartner und Sponsoren

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie. Die Kosten wurden von der DGN getragen. Mit Unterstützung des BMBF im Rahmen des Deutschen Kopfschmerz-konsortiums (01EM0117)

14. Literatur

Ahonen K, Hamalainen M, Rantala H, et al. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. *Neurology* 2004;62:883-887.

- Amery WK, Caers LI, Aerts TJL. Flunarizine, a calcium entry blocker in migraine prophylaxis. *Headache* 1985;25:249-254.
- Andrasik F. Behavioral treatment approaches to chronic headache. *J Neurol Sci* 2003;24, Suppl 2:S80-S85.
- Bakal DA, Demjen S, Kaganov JA. Cognitive behavioral treatment of chronic headache. *Headache* 1981;21:81-86.
- Balkan S, Aktekin B, Önal Z. Efficacy of flunarizine in the prophylactic treatment of migraine. *Gazi Medical Journal* 1994;5:81-84.
- Bassi P, Brunati L, Rapuzzi B, et al. Low dose flunarizine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1992;32:390-392.
- Bates D, Ashford E, Dawson R, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. *Neurology* 1994;44:1587-1592.
- Becker WJ, on behalf of the Study Group. A placebo-controlled, dose-defining study of sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1995;15(Suppl 14):271-276.
- Bernstein DA, Borkovec TD. Entspannungstraining. *Handbuch der Progressiven Muskelrelaxation*. München: Pfeiffer; 1975.
- Blachard EB, Taylor AE, Dentinger MP. Preliminary results from the self-regulatory treatment of high medication consumption headache. *Biofeedback Self Reg* 1992;17:179-202.
- Blanchard EB, Andrasik F. Management of chronic headaches. A psychological approach. Elmsford NY: Pergamon Press; 1985.
- Bono G, Manzoni GC, Martucci N, et al. Flunarizine in common migraine: Italian cooperative trial. II. Long-term follow-up. *Cephalalgia* 1985;5 Suppl 2:155-8.
- Brandes J, Saper J, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:965-973.
- Brandes JL, Visser WH, Farmer MV, et al. Montelukast for migraine prophylaxis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2004;44:581-586.
- Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004;55:19-26.
- Bussone G, Cerbo R, Martucci N, et al. Alpha-dihydroergocryptine in the prophylaxis of migraine: a multicenter double-blind study versus flunarizine. *Headache* 1999;39:426-431.

- Campbell JK, Penzien DB, Wall EM. Evidence-based guidelines for migraine headaches: behavioral and psychological treatments. www.aan.com/public 2004.
- Centonze V, Tesauro P, Magrone D, et al. Efficacy and tolerability of flunarizine in the prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1985;2:163-168.
- Chabriat H, Danchot J, Grippon P, et al. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1994;14:297-300.
- Charlesworth B, Dowson A, Purdy A, et al. Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. *CNS Drugs* 2003;17:653-667.
- Christie S, Göbel H, Mateos V, et al. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2002;49:20-29.
- Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979;36:695-699.
- Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant drugs. *Neurology* 1976;26:121-127.
- Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993;13:117-123.
- Dahlöf C, Cady R, Poole AC, et al. Speed of onset and efficacy of sumatriptan fast-disintegrating/rapid release tablets: results of two replicate randomised, placebo-controlled studies. *Headache Care* 2004;1:277-280.
- De Lignieres B, Mauvais-Javis P, Mas JML, et al. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *BMJ* 1986;293:1540.
- Denecke H, Kröner-Herwig B. Kopfschmerztherapie mit Kindern und Jugendlichen. Göttingen: Hogrefe; 2000.
- Dennerstein L, Morse C, Burrows G, et al. Menstrual migraine: a double blind trial of percutaneous oestradiol. *Gynecol Endocrinol* 1988;2:113-120.

- Diamond M, Hettiarachchi J, Hilliard B, et al. Effectiveness of eletriptan in acute migraine: primary care for Excedrin nonresponders. *Headache* 2004;44:209-216.
- Diamond S, Freitag FG. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache Quarterly Current Treatment and Research* 1993;4:169-172.
- Diamond S, Medina JL. Double blind study of propranolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1976;16:24-27.
- Diamond S, Schenbaum H. Flunarizine, a calcium channel blocker, in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1983;23:39-42.
- Dichgans J, Diener HC, Gerber WD, et al. Analgetika-induzierter Dauerkopfschmerz. *Dtsch med Wschr* 1984;109:369-373.
- Diener H, Krupp P, Schmitt T, et al. Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2001;21:66-70.
- Diener H, Limmroth V. Prevention of migraine: betablockers and amine agonists: efficacy. In: Olesen J, Silberstein S, Tfelt-Hansen P, editors. *Preventive pharmacotherapy of headache disorders*. Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 59-66.
- Diener H, Matias-Guiu J, Hartung E, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia* 2002;22(3):209-221.
- Diener H, Pfaffenrath V, Pageler L, et al. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multi-centre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005;25:in press.
- Diener H, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004;in press.
- Diener HC, Brune K, Gerber WD, et al. Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG). *Akt Neurologie* 2000;27:273-282.

- Diener HC, Bussone G, de Liano H, et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2004;24:947-954.
- Diener HC, die Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, editors. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2. ed. Stuttgart: Thieme; 2003.
- Diener HC, Eikermann A, Gessner U, et al. Efficacy of 1,000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. *Eur Neurol* 2004;52:50-56.
- Diener HC, Föh M, Iaccarino C, et al. Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: A randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol. *Cephalalgia* 1996;16:441-447.
- Diener HC, for the ASASUMAMIG Study Group. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. *Cephalalgia* 1999;19:581-588.
- Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, et al. A comparative study of acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomised, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia* 2001;21:140-144.
- Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: Reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol* 2004;51:89-97.
- Diener HC, Reches A, Pascual J, et al. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Europ Neurol* 2002;47:99-107.
- Dowson A, Massiou H, Lainez J, et al. Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset. *Headache* 2004;44:318-322.

- Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, et al. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Annals of Emergency Medicine* 1993;22:191-195.
- Ernst E. Homeopathic prophylaxis of headache and migraine. A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:353-357.
- Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, et al. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004;24:838-843.
- Ferrari MD. How to assess and compare drugs in the management of migraine: success rates in terms of response and recurrence. *Cephalalgia* 1999;19(Suppl 23):2-8.
- Ferrari MD, James MH, Bates D, et al. Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. *Cephalalgia* 1994;14:330-338.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-1675.
- Fox AW, Chambers CD, Anderson PO, et al. Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. *Headache* 2002;42:8-15.
- Freitag F, Collins S, Carlson H, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002;58:1652-1659.
- Freitag FG, Diamond S, Diamond M. A placebo controlled trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1991;11(Suppl 11):157-158.
- Frettlöh J, Franz C, Jäkle C, et al. Das Manual. In: Basler HD, Kröner-Herwig B, editors. *Psychologische Therapie bei Kopf- und Rückenschmerzen*. München: Quintessenz; 1998.
- Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, et al. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *Can J Neurol Sci* 1992;19:340-345.
- Geraud G, Compagnon A, Rossi A, et al. Zolmitriptan versus a combination of acetylsalicylic acid and metoclopramide in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, randomised, three-attack study. *Eur Neurol* 2002;47:88-98.

- Goadsby PB, Lipton RB, Ferrai MD. Migraine: current understanding and management. *N Engl J Med* 2002;346:257-270.
- Goadsby PJ. Role of naratriptan in clinical practice. *Cephalalgia* 1997;17:472-473.
- Goldstein DJ, Offen WW, Klein EG, et al. Lanepitant, an NK-1 antagonist, in migraine prevention. *Cephalalgia* 2001;21:102-106.
- Goldstein J, Ryan R, Jiang K, et al. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 and 50 mg in migraine. *Headache* 1998;38:737-747.
- Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, et al. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. *Headache* 2002;42:483-490.
- Hall G, Brown M, Mo J, et al. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004;62:563-568.
- Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: A randomized placebo-controlled study. Do children with migraine attacks respond to oral sumatriptan differently from adults? *Neurology* 1997;48:1100-1103.
- Havanka-Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache* 1989;29:507-509.
- Havanka-Kanniainen H, Hokkanen E, Myllylä VV. Long acting propranolol in the prophylaxis of migraine. Comparison of the daily doses of 80 mg and 160 mg. *Headache* 1988;28:607-611.
- Hermann C, Kim M, Blanchard EB. Behavioural and prophylactic intervention studies of pediatric migraine: an exploratory meta-analysis. *Pain* 1995;60:239-256.
- Holroyd K, Andrasik F. Cognitive-behavioral approach to recurrent tension and migraine headache. In: Kendall PC, editor. *Advances in Cognitive-Behavioral Research and Therapy*. New York: Academic Press; 1982. p. 275-320.
- Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 1991;31:333-340.
- Horton BT, Peters GA. Clinical manifestations of excessive use of ergotamine preparations and management of withdrawal effect: report of 52 cases. *Headache* 1963;3:214-226.

- Källen B, Lygner PE. Delivery outcome in women who used drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan. *Headache* 2001;41:351-356.
- Kangasniemi P, Hedman C. Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. *Cephalalgia* 1984;4:91-96.
- Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 1997;54:1141-1145.
- Karachalios GN, Fotiadou A, Chrisikos N, et al. Treatment of acute migraine attack with diclofenac sodium: A double-blind study. *Headache* 1992;32:98-100.
- Katsarava Z, Fritsche G, Diener HC, et al. Drug-induced headache (DIH) following the use of different triptans. *Cephalalgia* 2000;20:293 [abstract].
- Klapper J, on behalf of the Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis Study Group. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997;17:103-108.
- Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1992;12:169-171.
- Koseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, et al. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia* 2003;23:972-976.
- Kröner-Herwig B, Ehlert U. Relaxation und Biofeedback in der Behandlung von chronischen Kopfschmerzen bei Kindern und Jugendlichen. *Schmerz* 1992;6:171-181.
- Krymchantowski A, Barbosa J. Rizatriptan combined with rofecoxib vs. rizatriptan for the acute treatment of migraine: an open label pilot study. *Cephalalgia* 2002;22(4):309-312.
- Krymchantowski AV, Adriano M, Fernandes D. Tolfenamic acid decreases migraine recurrence when used with sumatriptan. *Cephalalgia* 1999;19:186-187.
- Lampl C, Buzath A, Klinger D, et al. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura - a pilot study. *Cephalalgia* 1999;19:58-63.

- Limmroth V, Kazarawa S, Fritsche G, et al. Headache after frequent use of new serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet* 1999;353:378.
- Limmroth V, May A, Diener H-C. Lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Eur Neurol* 1999;41:88-93.
- Lipton R, Scher A, Kolodner K, et al. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002;58(6):885-894.
- Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, et al. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain - Three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998;55:210-217.
- Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine in migraine. *Headache* 1981;21:235-239.
- Ludin H-P. Flunarizine and propranolol in the treatment of migraine. *Headache* 1989;29:218-223.
- Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory headache - clinical features and management. *Headache* 1990;30:634-638.
- Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001;41:119-128.
- Maytal J, Young M, Shechter A, et al. Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. *Neurology* 1997;48:602-607.
- McDavis HL, Hutchison J, Frovatriptan Phase III Investigators. Frovatriptan- a review of overall clinical efficacy. *Cephalalgia* 1999;19:363-364.
- Michultka DM, Blanchard EB, Appelbaum KA, et al. The refractory headache patient. II. High medication consumption (analgesic rebound) headache. *Behav Res Ther* 1989;27:411-420.
- Nadelmann JW, Stevens J, Saper JR. Propranolol in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1986;26:175-182.
- Nappi G, Sandrini G, Savoini G, et al. Comparative efficacy of cyclandelate versus flunarizine in the prophylactic treatment of migraine. *Drugs* 1987;33(Suppl 2):103-109.
- Nebe J, Heier M, Diener HC. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalalgia* 1995;15:531-535.

- Newman L, Mannix LK, Landy S, et al. Naratriptan as short-term prophylaxis in menstrually associated migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001;41:248-256.
- Newman LC, Lipton RB, Lay CL, et al. A pilot study of oral sumatriptan as intermittent prophylaxis of menstruation-related migraine. *Neurology* 1998;51:307-309.
- O'Quinn S, Davis RL, Guttermann DL, et al. Prospective large-scale study of the tolerability of subcutaneous sumatriptan injection for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1999;19:223-231.
- Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT, et al. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache* 2000;40:20-24.
- Olesen J, Bousser M-G, Diener H, et al. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004;24 (Suppl 1):1-160.
- Olesen J, Diener HC, Schoenen J, et al. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Europ J Neurol* 2004;11:671-677.
- Olsson JE, Behring HC, Forssman B, et al. Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1984;70:160-168.
- Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996;16:257-263.
- Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, et al. The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis--a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia* 2002;22:523-532.
- Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine - a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996;16:436-440.
- Pilgrim AJ. The methods used in clinical trials of sumatriptan in migraine. *Headache* 1993;33:280-293.
- Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: the utility of neuroimaging in the

- evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations. *Neurology* 1994;44:1353-1354.
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, et al. Epidemiology of headache in a general population - a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-1157.
- Ross-Lee LM, Eadie MJ, Heazlewood V, et al. Aspirin pharmacokinetics in migraine. The effect of metoclopramide. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:777-785.
- Ryan R, Elkind A, Baker CC, et al. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997;49:1225-1230.
- Sances G, Martignoni E, Fioroni L, et al. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990;30:705-709.
- Scher A, Stewart WF, Liberman J, et al. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998;38:497-506.
- Schoenen J, Jacqy J, Lenaerts M. High-dose power riboflavin as a novel prophylactic antimigraine therapy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 1997;17:244.
- Schoenen J, Jacqy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis - A randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50:466-470.
- Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E. High-dose riboflavin as a prophylactic treatment of migraine: results of an open pilot study. *Cephalalgia* 1994;14:328-330.
- Schrader H, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo-controlled, crossover trial. *BMJ* 2001;322:19-22.
- Schulman E, Dermott K. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2003;43:729-733.
- Silberstein SD. Headaches and women: Treatment of the pregnant and lactating migraineur. *Headache* 1993;33:533-540.
- Silberstein SD, Collins SD, Carlson H, et al. Safety and efficacy of once-daily, extended-release divalproex sodium monotherapy for the prophylaxis of migraine headaches. *Cephalalgia* 2000;20:269.

- Silberstein SD, for the US Headache Consortium. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:754-763.
- Silberstein SD, Lipton RB. Headache epidemiology. Emphasis on migraine. *Neurological Clinics* 1996;14:421-434.
- Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, et al. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol.* 2004;61:490-495.
- Solomon GD, Cade RK, Klapper JA, et al. Clinical efficacy and tolerability of 2,5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997;49:1219-1225.
- Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJK, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache* 1991;31:650-657.
- Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, et al. S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1998;18(5):283-6.
- Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AWC. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997;17:109-112.
- Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, et al. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel group comparison with placebo and dose-ranging follow-up. *Headache* 1988;28:15-23.
- Tepper SJ, Cochran A, Hobbs S, et al. Sumatriptan suppositories for the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract* 1998;52:31-35.
- Tepper SJ, Donnan GA, Dowson AJ, et al. A long-term study to maximise migraine relief with zolmitriptan. *Curr Med Research Opinion* 1999;15:254-271.
- Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks - a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia* 1993;13:238-244.
- Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, et al. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995;346:923-926.

- Tfelt-Hansen P, Ryan RE. Oral therapy for migraine: comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. *Neurology* 2000;55 (Suppl. 2):S19-S24.
- Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. *Brain* 2000;123:9-18.
- Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasniemi P, et al. Timolol vs. propranolol vs. placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta Neurol Scand* 1984;69:1-8.
- Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. *Headache* 1998;38:748-755.
- The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal antiinflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999;19:232-240.
- The Multinational Oral Sumatriptan Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991;31:314-322.
- The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992;32:177-184.
- The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325:316-321.
- Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;289:65-69.
- Tulunay FC, Ergun H, Gulmez SE, et al. The efficacy and safety of dipyron (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study. *Funct Neurol* 2004;19(3):197-202.
- Ueberall MA, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1999;52:1507-1510.

- Vahedi K, Taupin P, Djomby R, et al. Efficacy and tolerability of acetazolamide in migraine prophylaxis: a randomised placebo-controlled trial. *J Neurol* 2002;249:206-211.
- van de Ven LLM, Franke CL, Koehler PJ, et al. Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1997;17:596-599.
- Velentgas P, Cole JA, Mo J, et al. Severe vascular events in migraine patients. *Headache* 2004;44:642-651.
- Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia* 1984;4:85-90.
- Walach H, Haeusler W, Lowes T, et al. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia* 1997;17:119-126.
- Walach H, Lowes T, Mussbach D, et al. The long term effects of homeopathic treatment of chronic headaches: 1 year follow up. *Cephalalgia* 2000;20:835-837.
- Welch KMA, Mathew NT, Stone P, et al. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia* 2000;20:687-695.
- Whitmarsh TE, Coleston-Shields DM, Steiner TJ. Double-blind randomized placebo-controlled study of homeopathic prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1997;17:600-604.
- Winner P, Lewis D, Visser H, et al. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2002;42:49-55.
- Winner P, Saper JR, Nett R, et al. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine in adolescent migraineurs. *Pediatrics* 1999;104:694-695.
- Wörz R, Reinhardt-Benmalek B, Grotemeyer KH, et al. Bisoprolol and metoprolol in the prophylactic treatment of migraine with and without aura - a randomized double-blind cross-over multicenter study. *Cephalalgia* 1991;11 Suppl 11:152-153.
- Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987;44:486-489.

