



Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne

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

S. Evers¹, A. May², G. Fritsche³, P. Kropp⁴, C. Lampl⁵, V. Limmroth⁶, V. Malzacher⁷, P. Sandor⁸,
A. Straube⁹, H.-C. Diener³

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster; ²Institut für Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg; ³Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen; ⁴Institut für Medizinische Psychologie, Zentrum für Nervenheilkunde, Universitätsklinikum Rostock; ⁵Abteilung für Allgemeine Neurologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Linz, Österreich; ⁶Neurologische Klinik, Kliniken der Stadt Köln, Krankenhaus Merheim; ⁷Neurologische Praxis, Reutlingen; ⁸Neurologische Klinik und Poliklinik, Universität Zürich, Schweiz; ⁹Neurologische Klinik der Universität München, Klinikum Großhadern

Schlüsselwörter

Migräne, Analgetika, Triptane, Prophylaxe, Verhaltenstherapie

Zusammenfassung

Die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie legen eine revidierte Fassung ihrer gemeinsamen evidenzbasierten Leitlinie für die Therapie der Migräne vor. Zur Akuttherapie der leichten Migräneattacke wird die frühzeitige und hochdosierte Einnahme von NSAR oder von Paracetamol empfohlen. Bei schweren Migräneattacken wird die Einnahme eines Triptans empfohlen, eine generelle Präferenz für eine bestimmte Substanz wird hierbei nicht ausgesprochen. Zur medikamentösen Prophylaxe der Migräne werden als Substanzen der ersten Wahl Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Valproinsäure und Topiramate empfohlen. Substanzen der zweiten Wahl sind Amitriptylin, Venlafaxin, Gabapentin, Naproxen, Acetylsalicylsäure, Pestwurz, Magnesium und Vitamin B₂. Im Mittelpunkt der nicht medikamentösen Behandlung der Migräne stehen neben Empfehlungen zur Lebensführung, Entspannungsverfahren (progressive Muskelrelaxation), Biofeedbackverfahren und kognitive Verhaltenstherapie. Gerade die Kombination von nicht medikamentösen Verfahren untereinander oder mit einer medikamentösen Prophylaxe ist besonders wirksam.

Keywords

Migraine, analgesics, triptans, prophylaxis, behavioral therapy

Summary

The German Migraine and Headache Society and the German Neurological Society present the revised version of their evidence-based guidelines for the treatment of migraine. In the treatment of mild attacks, the early intake of NSAIDs or paracetamol and in severe attacks the intake of a triptan is recommended. There is no general preference for a specific triptan. In the drug prophylaxis of migraine, substances of first choice are metoprolol, propranolol, flunarizine, valproic acid, and topiramate. Substances of second choice are amitriptyline, venlafaxine, gabapentin, naproxen, acetylsalicylic acid, petasites, magnesium, and vitamin B₂. Beside advices for life-style, relaxation therapy, biofeedback and cognitive behavioral therapy are the focus of non-drug treatment procedures. In particular, the combination of non-drug therapies among themselves or with a drug prophylaxis are most effective.

Acute therapy and prophylaxis of migraine: Guidelines of the German Migraine and Headache Society and of the German Neurological Society

Nervenheilkunde 2008; 27: 933–949

Die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) kooperieren seit vielen Jahren in der Erstellung von evidenzbasierten Leitlinien zur Behandlung verschiedener Kopfschmerzkrankungen, so auch hier. Diese Leitlinie basiert auf der Weiterentwicklung der aktuellen gemeinsamen

Leitlinie beider Fachgesellschaften zur Migränetherapie, die regelmäßig in den Leitlinien der DGN veröffentlicht wird. Erstmals ist die Leitlinie in Zusammenarbeit mit den Österreichischen und Schweizerischen Fachgesellschaften entstanden, die jeweils mit einem Mitglied in der Gruppe der Autoren vertreten sind.

Inhaltlich stimmt die vorgelegte Leitlinie mit der aktuellen Version der DGN-Leitlinie überein, sie stellt aber in einigen Punkten eine Erweiterung dar und ist der zitierbaren Form einer wissenschaftlichen Zeitschrift angepasst. Die wichtigsten Empfehlungen zur Therapie der Migräne finden sich in Tabelle 1.

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

- Leitlinie der DGN und der DMKG 2005 (62),
- Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (3. Auflage 2001),
- Practice Parameters of the American Academy of Neurology (208),
- EFNS guideline on the drug treatment of migraine (84).

Die Leitlinie wurde in einem modifizierten Delphi-Verfahren erstellt, dabei überarbeitete der Erstautor die vorliegende Leitlinie, die in den Leitlinien der DGN veröffentlicht wird, und ergänzte die vorliegende Literatur. Die Leitlinie wurde von allen Mitautoren gegengelesen und gegebenenfalls ergänzt. Bei abweichenden Meinungen wurde um Umlaufverfahren ein Konsens erzielt. Die Empfehlungsstärken entsprechen denen der Leitlinie, die von der DGN veröffentlicht wird.



Tab. 1 Zusammenfassung der wichtigsten Empfehlungen zur Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. A = Hohe Empfehlungsstärke aufgrund starker Evidenz oder bei schwächerer Evidenz aufgrund besonders hoher Versorgungsrelevanz, B = Mittlere Empfehlungsstärke aufgrund mittlerer Evidenz oder bei schwacher Evidenz mit hoher Versorgungsrelevanz oder bei starker Evidenz und Einschränkungen der Versorgungsrelevanz, C = Niedrige Empfehlungsstärke aufgrund schwächerer Evidenz oder bei höherer Evidenz mit Einschränkungen der Versorgungsrelevanz.

- 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).
- Nichtopioidanalgetika und nicht steroidale Antirheumatika sind bei der Behandlung der Migräne wirksam (A).
- Ergotamin ist bei Migräne wirksam. Allerdings ist die Wirksamkeit in prospektiven Studien schlecht belegt (B).
- Die Wirksamkeit nicht medikamentöser Verfahren wurde in der Attackentherapie in kontrollierten Studien kaum untersucht (C).
- Bei häufigen Migräneattacken bzw. Migräneattacken mit ausgeprägten Beschwerden oder neurologischen Ausfällen sollte eine Migräneprophylaxe begonnen werden (A).
- Migräneprophylaktika der ersten Wahl sind Metoprolol (A), Propranolol (A), Flunarizin (A), Topiramal (A) und Valproinsäure (noch Off-label) (A).
- Migräneprophylaktika der zweiten Wahl sind Bisoprolol (B), Naproxen (B), Vitamin B₂ (B), Pestwurz (B), Amitriptylin (B), Lisinopril (C), Candesartan (C), Gabapentin (C), Acetylsalicylsäure (C), Magnesium (C), Coenzym Q10 (C).
- Die Prophylaxe von Migräneauraen im Rahmen einer Migräne mit Aura kann mit Lamotrigin erfolgen (C).
- Die Akupunktur ist unabhängig von der durchgeführten Form vergleichbar wirksam mit einer Scheinakupunktur oder einer medikamentösen Prophylaxe (A).
- Die medikamentöse Therapie sollte durch nicht medikamentöse Verfahren, der Verhaltenstherapie (A) und durch Ausdauersport (B) ergänzt werden. Alternativ zur medikamentösen Therapie kann auch eine Verhaltenstherapie als Prophylaxe durchgeführt werden (A).
- Bei Patienten mit einer hochfrequenten Migräne (> 3 Attacken/Monat) sowie erheblicher Einschränkung der Lebensqualität sollte eine psychologische Therapie angestrebt werden (A). Es besteht ein erhöhtes Risiko der Chronifizierung.

Klinisches Bild der Migräne

Bei der Migräne kommt es attackenweise zu heftigen, häufig einseitigen pulsierend-pochenden Kopfschmerzen, die bei körperlicher Betätigung an Intensität zunehmen (111). Bei einem Drittel der Patienten bestehen holokranielle Kopfschmerzen. Die einzelnen Attacken sind begleitet von Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80%), Erbrechen (40 bis 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 (IHS) zwischen vier und 72 Stunden. Bei Kindern sind die Attacken kürzer und können auch ohne Kopfschmerzen nur mit heftiger Übelkeit, Erbrechen und Schwindel einhergehen (161).

Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzformen. Etwa 6 bis 8% aller Män-

ner und 12 bis 14% aller Frauen leiden unter einer Migräne (147, 186, 196, 207, 224). Die Lebenszeitprävalenz beträgt bei Frauen > 25%. Vor der Pubertät beträgt die Häufigkeit der Migräne 4 bis 5%. Jungen und Mädchen sind gleich häufig betroffen. Die höchste Inzidenz der Migräneattacken besteht zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr. In dieser Lebensphase sind Frauen etwa dreimal häufiger betroffen als Männer.

Die Diagnose stützt sich auf die typische Anamnese und einen normalen neurologischen Untersuchungsbefund. Hierzu wurden in Einzelheiten nationale und europäische Leitlinien zur Diagnostik von Kopfschmerzen publiziert (160, 193). Zusatzdiagnostik und insbesondere eine zerebrale Bildgebung sind danach notwendig bei für primäre Kopfschmerzen ungewöhnlicher Klinik (z. B. Ausschluss Subarachnoidalblutung), stark von der bekannten Klinik abweichender Symptomatik und bei Kopfschmerzen mit persistierenden neurologischen oder psychopathologischen Ausfällen (185, 193).

Medikamentöse Akuttherapie

Substanzen zur Akuttherapie

5-HT_{1B/1D}-Agonisten (Triptane)

Die Serotonin-5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten (Triptane, Tab. 1) Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Eletriptan und Frovatriptan sind spezifische Migränemittel, die beim Kopfschmerz vom Spannungstyp unwirksam sind. Allerdings ist die Wirksamkeit von Triptanen nicht zur Diagnosestellung geeignet, da Triptane auch bei Sonderformen des Kopfschmerzes vom Spannungstyp wirksam sein können (30, 146, 166).

Alle Triptane haben ihre Wirkung in großen placebokontrollierten Studien bewiesen (88, 100). In Vergleichsstudien waren Sumatriptan, Almotriptan und Zolmitriptan nicht oder nur gering besser wirksam als Acetylsalicylsäure (ASS) oder nicht steroidale Antirheumatika (NSAR). Für die anderen Triptane liegen keine Vergleichsstudien vor. Bei ca. 60% aller Nonresponder für NSAR sind allerdings Triptane wirksam (47). Sumatriptan 6 mg s. c. war geringgradig besser wirksam als 1000 mg ASS i. v., hatte aber mehr Nebenwirkungen (51). Ergotamin war in Vergleichsstudien mit Sumatriptan (239), Eletriptan (55) und Almotriptan (132) weniger wirksam. Triptane können zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Attacke wirken, das heißt, sie müssen nicht notwendigerweise unmittelbar zu Beginn der Schmerzphase eingenommen werden. Sie wirken aber umso besser, je früher sie in einer Migräneattacke eingenommen werden (27, 72). Ob Triptane eine schlechtere Wirksamkeit entfalten, wenn sie erst nach Einsetzen einer Allodynie eingenommen werden, ist nicht eindeutig geklärt (27, 144). Um der Entwicklung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch vorzubeugen, sollte eine frühe Einnahme nur empfohlen werden, wenn die Attacken nicht zu häufig sind (< 10 Kopfschmerztage pro Monat) und wenn der Patient eindeutig seinen Kopfschmerz als Migräneattacke identifizieren kann. Bei Triptanübergebrauch kann die Attackenfrequenz in ca. 20% der Fälle initial zunehmen.

Bei lange dauernden Migräneattacken kann nach Ende der erfolgreichen Wirkung



eines Migränemedikaments der Migränekopfschmerz wieder auftreten („headache recurrence“). Recurrence wird definiert als eine Verschlechterung der Kopfschmerzintensität von Kopfschmerzfremheit oder leichtem Kopfschmerz auf mittelschwere oder schwere Kopfschmerzen in einem Zeitraum von zwei bis 24 Stunden nach der ersten wirksamen Medikamenteneinnahme (87). Dieses Problem ist bei den Triptanen häufiger als bei Ergotaminatrat oder bei ASS. So kommt es bei 15 bis 40% der Patienten nach oraler Gabe von Triptanen zu einer Recurrence, wobei dann eine zweite Gabe der Substanz wieder wirksam ist (86). Triptane mit einer längeren Halbwertszeit haben tendenziell etwas geringere Recurrenzeraten als solche mit kurzer Halbwertszeit (97). Ist die erste Gabe eines Triptans unwirksam, ist es sinnlos, in derselben Migräneattacke eine zweite Dosis zu applizieren, es sei denn die erste Dosis wurde erbrochen.

Alle Triptane können, wie auch Ergotaminatrat, bei zu häufiger Einnahme zu einer Erhöhung der Attackenfrequenz und letztlich zu einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch bzw. einer chronischen Migräne führen (80, 123, 124, 141). Triptane sollten daher an nicht mehr als zehn Tagen im Monat eingesetzt werden und nicht an mehr als drei Tagen hintereinander. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Myokardinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall) wurden bei der Applikation von Sumatriptan in einer Häufigkeit von 1:1 000 000 beobachtet (178, 254). 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 keine publizierten Daten. Da der Wirkungsmechanismus der verschiedenen Triptane gleich ist, ist mit einer ähnlichen Inzidenz lebensbedrohlicher Nebenwirkungen zu rechnen (bezogen auf Nebenwirkungsmeldungen haben orale Applikationsformen ein geringeres Risiko als die subkutane 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. Im Übrigen sind Triptane wahrscheinlich auch nicht wirksam, wenn sie während

der Aura appliziert werden (12, 176). Populationsbezogene Studien zeigen kein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse bei der Anwendung von Triptanen verglichen mit Analgetika (108, 248).

Die kürzeste Zeit bis zum Wirkungseintritt besteht für die subkutane Gabe von Sumatriptan (zehn Minuten) (232). Orale Sumatriptan, Almotriptan und Zolmitriptan wirken nach 45 bis 60 Minuten (88). Rizatriptan und Eletriptan sind am raschesten wirksam (nach 30 Minuten). Ist eine erste Dosis von Eletriptan von 40 mg nicht wirksam, können auch 2 x 40 mg gegeben werden. Naratriptan und Frovatriptan benötigen bis zu vier Stunden bis zum Wirkungseintritt (158, 163). Zolmitriptan 5 mg als Nasenspray hat einen rascheren Wirkungseintritt als orale Zolmitriptan (35). Sumatriptan steht als Tablette mit raschem Zerfall im Magen-Darmtrakt zur Verfügung (42, 206). 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 Migränemedikamenten, ist am höchsten bei der subkutanen Applikation von Sumatriptan (70 bis 80%) (240). Sumatriptan Nasenspray und Sumatriptan Suppositorien sind ebenso wirksam wie Sumatriptan Tabletten (13, 189, 229). 25 mg Sumatriptan oral sind weniger wirksam als 50 und 100 mg (ca. 50 bis 60%), weisen dafür aber auch weniger Nebenwirkungen auf (88). Naratriptan und Frovatriptan (je 2,5 mg) sind in der Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden weniger wirksam als Sumatriptan, zeigen aber auch weniger Nebenwirkungen und eine etwas geringere Rate an Recurrence. Der Wirkungseintritt von Naratriptan und Frovatriptan ist im Vergleich zu den anderen Triptanen verzögert. Nach vier Stunden ist die Wirksamkeit mit der von Sumatriptan vergleichbar. Im mittleren Wirkungsbereich liegen Zolmitriptan 2,5 bis 5 mg und Almotriptan 12,5 mg. Rizatriptan 10 mg ist etwas wirksamer als 100 mg Sumatriptan (102, 234, 237). Eletriptan ist in einer Dosierung von 2 x 40 mg das effektivste orale Triptan, hat aber auch die meisten Nebenwirkungen (88). Almotriptan hat eine Nebenwirkungsquote, die sich nicht von Placebo unterscheidet (36).

Die Häufigkeit der Recurrence liegt bei den verschiedenen Triptanen zwischen 15 und 40%. Die initiale Kombination eines Triptans mit einem lang wirkenden NSAR (Naproxen 500 mg) wirkt besser als die einzelnen Komponenten und kann das Wiederauftreten der Migräneattacke zum Teil verhindern (24). Alternativ kann das NSAR auch zeitlich verzögert gegeben werden, hierzu liegen jedoch keine placebokontrollierten Studien vor. Ist ein bestimmtes Triptan bei drei konsekutiv behandelten Attacken nicht wirksam, kann dennoch ein anderes Triptan wirksam sein (64, 220).

Grundsätzlich können alle Antidepressiva, die die Wiederaufnahme von Serotonin hemmen, in Kombination mit einem Triptan ein serotonerges Syndrom auslösen. Dies ist in Hinsicht auf depressive Patienten, die wegen Migräne auch ein Triptan bekommen, wichtig. Rizatriptan und Sumatriptan werden vorwiegend über das MAO-A-System metabolisiert und können so in Kombination mit MAO-Hemmern und anderen serotonergen Antidepressiva zu verstärkten Wirkspiegeln und vermehrten Nebenwirkungen führen. Almotriptan und Zolmitriptan werden neben einer starken MAO-Komponente über andere Cytochrom-gebundene Systeme metabolisiert, sodass bei Polypharmazie weniger Komplikationen zu erwarten sind. Eletriptan, Naratriptan und Frovatriptan werden hingegen nicht in nennenswerter Weise über das MAO-System metabolisiert, sodass sie bei starker serotonerger Begleitmedikation bevorzugt werden sollten. Grundsätzlich sollte sich die Auswahl eines einzelnen Triptans auch nach der Begleitmedikation und nach der Metabolisierung richten. Serotonerge Syndrome sind jedoch nur in wenigen Einzelfällen beschrieben worden.

Eine Übersicht über die in Deutschland zur Verfügung stehenden Triptane gibt Tabelle 2.

Mutterkornalkaloide

Es gibt nur sehr wenige prospektive Studien zum Einsatz der Mutterkornalkaloide bei Migräne (236). In allen Studien, in denen Triptane mit Mutterkornalkaloiden verglichen wurden, waren Triptane signifikant besser wirksam (37, 55, 239). Die Behand-



Tab. 2 Therapie der akuten Migräneattacke mit 5-HT_{1B/1D}-Agonisten (Reihenfolge nach dem Jahr der Zulassung). ↑↑ = Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt. ↑ = Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie. Positive Aussage belegt. ↔ = Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann bedingt sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse. * Bei Unwirksamkeit von 40 mg können auch 80 mg Eletriptan auf einmal gegeben werden, dann etwas stärkere Nebenwirkungen als Sumatriptan.

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Sumatriptan ↑↑↑ (Imigran [®] , Imigran [®] T)	50 bis 100 mg p. o. 25 mg Supp. 10 bis 20 mg nasal 6 mg s. c. (Autoinjektor)	Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl Lokalreaktion an der Injektionsstelle	Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, M. Raynaud, periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA oder Schlaganfall, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder (< 12 Jahre), schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren, gleichzeitige Behandlung mit Ergotamin, innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen eines MAO-Hemmers
Zolmitriptan (AscoTop [®]) ↑↑↑	2,5 bis 5 mg p. o. oder als Schmelztablette, 5 mg nasal	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan
Naratriptan ↑↑↑ (Naramig [®] , Formigran [®])	2,5 mg p. o.	etwas geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan
Rizatriptan (Maxalt [®]) ↑↑↑	10 mg p. o. oder als Schmelztablette	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan; Dosis 5 mg bei gleichzeitiger Einnahme von Propranolol
Almotriptan (Almogran [®]) ↑↑↑	12,5 mg p. o.	etwas geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan
Eletriptan* (Relpax [®]) ↑↑↑	20 bis 40 mg p. o.	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan
Frovatriptan (Allegra [®]) ↑↑↑	2,5 mg p. o.	etwas geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan

lung mit Ergotamintartrat sollte sehr langen Migräneattacken oder solchen mit mehrfacher Recurrence vorbehalten bleiben. Patienten, die ihre Migräneattacke erfolgreich mit einem Mutterkornalkaloid behandeln und keine Nebenwirkungen oder keine Dosissteigerung haben, können diese Akuttherapie beibehalten. Die gehäufte Einnahme von Ergotamintartrat kann zu einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch führen, der in seiner Charakteristik kaum von einem Migränekopfschmerz zu differenzieren ist (48, 80, 118). Daher muss die Einnahmefrequenz auf maximal zehn Tage pro Monat und an maximal drei aufeinander folgenden Tagen begrenzt werden. In epidemiologischen Studien ist das Risiko vaskulärer Ereignisse bei der Einnahme von Mutterkornalkaloiden erhöht. Das ist bei den Triptanen nicht der Fall (251).

Das einzige in Deutschland zur Behandlung der akuten Migräneattacke zugelassene Ergotaminpräparat enthält Ergotamintartrat (Ergo Kranit akut[®]). Es wird in einer Dosis von 2 mg p. o. empfohlen. Als Nebenwirkungen können Erbrechen, Übelkeit, Kältegefühl, Muskelkrämpfe, Dauerkopfschmerz und Ergotismus auftreten. Kontraindikationen sind Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder unter zwölf Jahren, Patienten mit multiplen vaskulären Risikofaktoren, schlecht eingestellte Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, M. Raynaud, periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA oder Schlaganfall, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz und multiple vaskuläre Risikofaktoren.

Antiemetika

Die meisten Patienten leiden während der Migräneattacke unter gastrointestinalen Symptomen. Die Gabe von Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon (Tab. 3) bessert nicht nur die vegetativen Begleitsymptome, sondern führt bei einigen Patienten über eine Wiederanregung der zu Beginn der Migräneattacke zum Erliegen gekommenen Magenperistaltik (10) zu einer besseren Resorption und Wirkung von Analgetika und Triptanen (187, 200, 249). Metoclopramid hat auch eine analgetische Wirkung bei Migräne, die bei oraler Gabe gering (77) und bei intravenöser Gabe wahrscheinlich stärker ausgeprägt ist (92). Die Überlegenheit einer fixen Kombination von Antiemetika mit Migränemitteln wurde aber bisher in großen randomisierten Studien nicht belegt (71, 96, 235).

Tab. 3 Antiemetika in der Migränetherapie. Erläuterung der Pfeile siehe Tabelle 2.

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

Analgetika

ASS, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen und Paracetamol sind die Analgetika erster Wahl bei leicht- und mittelgradigen Migränekopfschmerzen (Tab. 4) (33, 41, 61, 66, 110, 122, 127, 140, 171, 233, 228, 238, 247). Wahrscheinlich sind auch Metamizol und Phenazon wirksam (15, 101, 243). Die älte-



ren Studien zu den Analgetika entsprechen meistens nicht den Anforderungen, die an moderne Studien gestellt werden. Die Kombination von ASS, Paracetamol und Koffein ist wirksamer als Placebo (104, 145). Eine in Deutschland durchgeführte Studie ergab, dass die Kombination von ASS, Paracetamol und Koffein wirksamer ist als die Kombination ohne Koffein und wirksamer als die Einzelsubstanzen (61). Die optimale Dosis beträgt bei alleiniger oraler Anwendung für ASS und Paracetamol mindestens 1 000 mg, für Ibuprofen 400 bis 600 mg und für Diclofenac-K 50 bis 100 mg. Analgetika sollten wegen der schnelleren Resorption bevorzugt in Form einer Brausetablette oder einer Kautablette eingenommen werden. Lysinierter ASS in Kombination mit Metoclopramid ist fast genauso wirksam wie Sumatriptan (233). Lösliches gepuffertes ASS (1 000 mg) ist genau so wirksam wie 400 mg Ibuprofen oder 50 mg Sumatriptan (57, 58, 135). Paracetamol wird besser nach rektaler als nach oraler Gabe resorbiert (rektale Gabe bei initialer Übelkeit und Erbrechen). Alle Analgetika können bei zu häufiger regelmäßiger Einnahme zu einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch führen. Daher wird empfohlen, die Einnahme von Akutmedikamenten gegen Migräne auf maximal zehn Tage pro Monat und auf maximal drei Tage hintereinander zu beschränken.

Auch die COX-2 Inhibitoren sind in klinischen Studien untersucht worden. Valde-

coxib 20 bis 40 mg und Rofecoxib 25 bis 50 mg, welches jedoch nicht mehr auf dem Markt erhältlich ist, haben sich dabei als wirksam in der Behandlung akuter Migräneattacken gezeigt (131, 167, 195, 212). Eine Zulassung ist bisher nicht erfolgt. Die Frage, ob es bei episodischer Einnahme zu einer Häufung vaskulärer Ereignisse kommt, ist bisher nicht abschließend geklärt. Trotzdem kann die Anwendung dieser Substanzen zur Behandlung von Migräneattacken nicht als Mittel der ersten Wahl empfohlen werden.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die aktuell empfohlenen Analgetika zur Behandlung der Migräneattacke.

Andere Substanzen

Es gibt Hinweise, dass die intravenöse Gabe von Valproinsäure in einer Dosis von 300 bis 800 mg auch in der Behandlung akuter Migräneattacken wirksam ist (74, 138). Sie ist jedoch zur Behandlung von Migräneattacken nicht zugelassen.

Tramadol hat in der Kombination mit Paracetamol (213) eine Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken gezeigt. Opioide und Tranquilizer sollten dennoch nicht zur Behandlung der Migräneattacke eingesetzt werden. Opioide haben eine begrenzte Wirksamkeit, führen häufig zu Erbrechen, haben ein hohes Suchtpotenzial und führen relativ rasch zu einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch. CGRP-Antago-

nisten stellen eine neue Substanzgruppe dar und haben den Vorteil, keine Vasokonstriktion hervorzurufen. Sie befinden sich im Moment in der klinischen Erprobung, die ersten klinischen Studien waren positiv (113, 177).

Behandlung von Migräneattacken bei Kindern

Für die Behandlung der Migräne bei Kindern liegen eigenständige Leitlinien vor (81). Danach werden Migräneattacken bei Kindern mit Ibuprofen 10 mg/kg Körpergewicht (KG) als Präparat der ersten Wahl oder mit Paracetamol 15 mg/kg KG behandelt. Der Einsatz von ASS bis zum 12. Lebensjahr wird wegen der Gefahr eines Reye-Syndroms nicht empfohlen, obwohl dieses bei Kindern nach Behandlung der Migräne mit ASS bisher nicht beobachtet worden ist. Wenn Antiemetika notwendig sind, sollte Domperidon Verwendung finden, Metoclopramid ist bis zum 14. Lebensjahr wegen der Gefahr von extrapyramidalen Nebenwirkungen nicht sinnvoll.

Wenn Analgetika bei Kindern nicht wirksam sind, können auch Triptane eingesetzt werden. Kinder unter zwölf Jahren scheinen allerdings schlechter als Heranwachsende von einer Therapie mit Triptanen zu profitieren. Orale Triptane, insbesondere Sumatriptan 50 bis 100 mg, Rizatriptan 5 mg und Eletriptan 40 mg waren bei Kindern und Jugendlichen in früheren Studien nicht besser wirksam als Placebo (85, 109, 257). Studien im Kindesalter leiden allerdings alle unter ungewöhnlich hohen Placebowerten (bis zu 50%). Studien mit Sumatriptan 5, 10 und 20 mg Nasenspray bei Jugendlichen ergaben eine statistische Überlegenheit gegenüber Placebo (2, 244, 256). Positive Ergebnisse erbrachten Post-hoc-Analysen von Studien mit oralem Zolmitriptan in einer Dosierung von 2,5 bis 5 mg bei Heranwachsenden und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) (219, 230). Auch in doppelblinden, placebokontrollierten Studien ergaben sich in jüngster Zeit Hinweise auf eine Wirksamkeit der Schmelztablette Zolmitriptan 2,5 mg bei Kindern und Jugendlichen (82) und des Nasensprays Zolmitriptan (5 mg) bei Jugendlichen (139). Rizatriptan

Tab. 4 Analgetika und NSAR in der Behandlung der akuten Migräneattacke. Erläuterung der Pfeile siehe Tabelle 2.

Arzneimittel (Beispiel)	Dosierung	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Acetylsalicylsäure (Aspirin®) ↑↑ ASS-lysinat (Aspirin IV®) ↑↑	1 000 mg 1 000 mg i. v.	Magenschmerzen, Übelkeit, Gerinnungsstörungen, allergische Reaktionen	Magen-Darm-Ulzera, Hämorrhagische Diathese, Schwangerschaft Monat 7 bis 9
Ibuprofen (Aktren®) ↑↑	200 bis 600 mg	wie ASS, Ödeme	wie ASS (Blutungsneigung geringer), Niereninsuffizienz, Lupus erythematoses
Naproxen (Proxen®) ↑↑	500 bis 1 000 mg	wie Ibuprofen	wie Ibuprofen
Diclofenac (Voltaren®) ↑↑	50 bis 100 mg	wie Ibuprofen	wie Ibuprofen
Metamizol (Novalgin®) ↑	1 000 mg	Allergische Reaktion, Blutbildveränderungen, bei i. v.-Gabe Hypotonie	Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
Paracetamol (ben-u-ron®) ↑	1 000 mg	Leberschäden	Leberschäden, Niereninsuffizienz
ASS plus Paracetamol + Koffein (Thomapyrin®) ↑↑↑	250 + 200 + 50 mg	wie ASS und Paracetamol	wie ASS und Paracetamol



in einer Dosis zwischen 5 und 10 mg war besser als Placebo (3). In Deutschland ist derzeit ausschließlich Sumatriptan Nasenspray in der Dosis von 10 mg zur Behandlung von Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Ergotamintartrat und orale Triptane sind für das Kindesalter nicht zugelassen.

Behandlung von Migräneattacken als Notfall

Patienten, die einen Arzt zur Behandlung ihrer Migräneattacken rufen oder eine Notfallembulanz aufsuchen, haben orale Medikation meistens schon erfolglos eingesetzt. Behandlungsform der ersten Wahl ist die intravenöse Gabe von 1000 mg ASS mit oder ohne Metoclopramid (51). Bestehen keine Kontraindikationen, kann auch 6 mg Sumatriptan subkutan gegeben werden. Die Therapie eines Status migränosus erfolgt nach Expertenkonsens durch die einmalige Gabe von 50 bis 100 mg Prednison oder 10 mg Dexamethason. Die Studienlage dazu ist allerdings widersprüchlich. In placebokontrollierten Studien konnte bislang keine konsistente Evidenz für die Wirksamkeit von Steroiden bei akuten Attacken (93) oder in der Verhinderung der Recurrence nachgewiesen werden (11, 70, 119, 188). Die intravenöse Gabe von Metamizol war signifikant besser wirksam als Placebo, kann aber zu Blutdruckabfall und allergischen Reaktionen führen (14, 15). Die intravenöse Gabe von Paracetamol war in einer placebokontrollierten Studie bei akuten Migräneattacken nicht wirksam (137).

Behandlung der Migräneattacke in der Schwangerschaft

Wenn während einer Schwangerschaft Migräneattacken auftreten, sind die Möglichkeiten der Akuttherapie begrenzt. Das einzige Medikament, das während der gesamten Schwangerschaft eingesetzt werden darf, ist Paracetamol. Im mittleren Trimenon können auch andere Analgetika wie Ibuprofen, ASS, Metamizol, Indometacin, Diclofenac und Naproxen eingesetzt werden. Triptane sind für die Schwangerschaft

nicht zugelassen. Bislang gibt es keine klinischen Hinweise, dass sie zu Fehlbildungen oder anderen Komplikationen in der Schwangerschaft führen. Für Sumatriptan liegt ein großes Schwangerschaftsregister vor, das über keine erhöhte Komplikationsrate im ersten Trimenon berichtet (90, 149, 179), ähnliche Ergebnisse zeigen auch die kleineren Register für Naratriptan und Rizatriptan (79). Aufgrund der bislang veröffentlichten Daten wird im Expertenkonsens die Gabe dieser Triptane im ersten Trimenon dann empfohlen, wenn in der Abwägung das Kind durch sehr schwere Attacken z. B. bei heftigem Erbrechen mehr belastet wird als potenziell durch das Triptan.

Behandlung der akuten Migräneaura

Zur Behandlung der akuten Migräneaura stehen bis heute keine evidenzbasierten Verfahren zur Verfügung. Daher muss bei häufigen und beeinträchtigenden Auren auf die medikamentöse Prophylaxe zurückgegriffen werden. Lediglich für die akute Behandlung der Aura bei familiärer hemiplegischer Migräne war die Gabe von 25 mg Ketamin Nasenspray in einer kleinen placebokontrollierten Studie wirksam (125).

Medikamentöse Migräneprophylaxe

Grundlagen

Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich bei besonderem Leidensdruck und Einschränkung der Lebensqualität. Evidenzbasierte Kriterien für die exakte Indikationsstellung zur Migräneprophylaxe liegen nicht vor, es gibt jedoch eine empirische Untersuchung zum Einsatz der Migräneprophylaxe in Spezialeinrichtungen (260). Die medikamentöse Therapie sollte durch nicht medikamentöse Verfahren der Verhaltenstherapie und durch Ausdauersport ergänzt werden. Alternativ zur medikamentösen Therapie kann auch eine Verhaltenstherapie als Prophylaxe durchgeführt werden.

Zusammenfassend wird eine Migräneprophylaxe insbesondere empfohlen, wenn einer der folgenden Punkte vorliegt:

- Drei und mehr Migräneattacken pro Monat.
- Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten.
- Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den 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 zehn Tagen im Monat.
- Bei komplizierten Migräneattacken mit beeinträchtigenden (z. B. hemiplegischen) und/oder lang anhaltenden Auren.
- Zustand nach migränösem Infarkt bei Ausschluss anderer Ursachen.

Sinn der medikamentösen Prophylaxe ist eine Reduzierung von Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken und die Prophylaxe des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch. Allerdings ist in den meisten Studien nur eine Abnahme der Attackenfrequenz dokumentiert. Von einer Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe spricht man bei einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von mindestens 50%. Zunächst sollte der Patient über vier Wochen einen Kopfschmerzkalender führen, um die Anfallsfrequenz und den Erfolg oder Misserfolg der jeweiligen Attackenmedikation zu dokumentieren.

Nach Konsens der Expertengruppe wird das folgende grundsätzliche Vorgehen bei einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne empfohlen:

- Grundsätzlich sollen die Medikamente schrittweise aufdosiert werden, da die meisten Nebenwirkungen in den ersten Wochen der Einnahme auftreten.
- Die meisten Medikamente zur Migräneprophylaxe können zu Müdigkeit als Nebenwirkung führen, sie sollten daher abends eingenommen werden.
- Da alle prophylaktischen Medikamente ursprünglich eine andere Indikation haben als die Migräneprophylaxe, ist eine eingehende Aufklärung der Patienten zur Erhaltung der Compliance sehr wichtig.



- Aufgrund der Pharmakodynamik der meisten Medikamente zur Migräneprophylaxe kann erst nach sechs bis acht Wochen die Wirksamkeit beurteilt werden. Bis dahin sollten die Medikamente allenfalls aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt werden. Zur Beurteilung der Wirksamkeit soll ein Kopfschmerzkalender geführt werden.
- Eine wirksame medikamentöse Prophylaxe sollte wenigstens sechs Monate lang gegeben werden, dann ist ein Auslassversuch sinnvoll, um zu überprüfen, ob noch eine Indikation für die Prophylaxe besteht. In Einzelfällen kann es sinnvoll sein, die Prophylaxe in Absprache mit dem Patienten über diesen Zeitraum hinaus zu geben.

Substanzen zur Migräneprophylaxe

Als Mittel der ersten Wahl haben sich seit vielen Jahren die Betablocker Propranolol und Metoprolol, der Kalziumkanalblocker (calcium overload blocker) Flunarizin sowie in den letzten Jahren die Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramate etabliert. Allen Substanzen ist gemein, dass sie in der Migräneprophylaxe häufig bereits in niedrigeren Dosierungen wirksam sind als in ihrer Originalindikation. Dosierungen und spezielle Nebenwirkungen finden sich in den Tabellen 5 und 6.

Betablocker

Die Auswahl der beiden Betablocker Propranolol und Metoprolol kommt weniger aufgrund ihrer besseren Wirkung, sondern vielmehr als Ergebnis der zahlreichen Studien zustande, die mit diesen beiden Substanzen durchgeführt worden sind (jeweils mehr als 50 Studien zu jeder Substanz). Reviews und zusammenfassende Literatur sind ebenfalls umfangreich publiziert worden (49, 116, 142, 209). Auch andere Betablocker sind wahrscheinlich wirksam, aber deutlich schlechter untersucht. Bisoprolol ist inzwischen ebenfalls mehrfach untersucht und kann als Mittel der zweiten Wahl gelten (246, 261). Auch für Timolol (222, 231) und Atenolol (89, 121, 223) liegen positive Studien vor, die allerdings älter und

Tab. 5 Substanzen zur Migräneprophylaxe mit guter Evidenzlage (Substanzen der ersten Wahl zur Migräneprophylaxe). Nebenwirkungen: H = häufig; G = gelegentlich; S = selten, Kontraindikationen: A = absolut; R = relativ
^a nur bei Unwirksamkeit von oder Kontraindikationen gegen Betablockern zugelassen, ^b derzeit noch Off-label-use.

Substanz	Tagesdosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoprolol ↑↑↑ (z. B. Beloc-zok [®])	50 bis 200 mg	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Magen-Darmbeschwerden, Impotentia coeundi	A: AV-Block, Bradykardie, Asthma bronchiale, Sick-sinus-Syndrom R: Depression, Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation
Propranolol ↑↑↑ (z. B. Dociton [®])	40 bis 240 mg		
Bisoprolol ↑ (z. B. Concor [®])	5 bis 10 mg		
Flunarizin ↑↑↑ (z. B. Nalil N [®])	5 bis 10 mg	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: Gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesien, Tremor, Parkinsonoid	A: fokale Dystonie, Depression R: familiäres Parkinsonsyndrom
Topiramate ^a ↑↑↑ (Topamax Migräne [®])	25 bis 100 mg	H: Müdigkeit, kognitive Störungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacksveränderungen, Psychosen S: Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom
Valproinsäure ^b ↑↑↑ (z. B. Ergenyl chrono [®])	600 bis 1 800 mg	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekt), Alkoholmissbrauch, polyzystische Ovarien

Tab. 6 Substanzen zur Migräneprophylaxe mit weniger guter Evidenzlage (Substanzen der zweiten Wahl zur Migräneprophylaxe). Nebenwirkungen: H = häufig; G = gelegentlich; S = selten, Kontraindikationen: A = absolut; R = relativ.

Substanz	Tagesdosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Amitriptylin ↑ (z. B. Saroten [®])	50 bis 150 mg	H: Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwindel, Schwitzen G: Blasenstörung, innere Unruhe, Impotentia coeundi	A: Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie R: Herzrhythmusstörungen
Venlafaxin ↑ (Trevilor [®])	75 bis 150 mg	H: Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, S: Impotentia coeundi et generandi, arterielle Hypertonie	A: schwere arterielle Hypertonie
Gabapentin ↔ (z. B. Neurontin [®])	bis 2 400 mg	H: Müdigkeit, Schwindel, Gewichtszunahme G: Ataxie, gastrointestinale Störungen	A: schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen
Naproxen ↑ (z. B. Proxen [®])	500 bis 1 000 mg	H: Magenschmerzen	A: Ulcus ventriculi, Blutungsneigung, R: Asthma bronchiale
Acetylsalicylsäure ↔ (z. B. Aspirin [®])	300 mg	H: Magenschmerzen	wie Naproxen
Pestwurz ↑ (z. B. Petadolex [®])	150 mg	H: Magenschmerzen, Reflux S: Leberfunktionsstörungen	keine
Magnesium ↔	600 mg (24 mmol)	H: Diarrhoe	keine
Vitamin B ₂ ↔	400 mg	H: Gelbfärbung des Urins	keine

von geringerer Qualität sind, sodass diese Betablocker als Ausweichpräparate in Betracht kommen. Für Acebutol (169), Alprenolol (75), Oxprenolol (76) und Pindolol (216) konnte keine prophylaktische Wirkung belegt werden.

Kalziumkanalblocker (KKB)

Zahlreiche KKB sind in den letzten 30 Jahren untersucht worden, jedoch hat nur Flunarizin konsistent eine signifikante Wirkung zeigen können und ist der einzige zu-



gelassene KKB in der Migräneprophylaxe (52, 56). Flunarizin ist ein Kalziumantagonist aus der Klasse der „calcium overload blocker“. Flunarizin ist auch bei Kindern ausreichend untersucht worden (81). Bei Kindern beträgt die Dosis 5 mg am Tag oder jeden 2.Tag. Es gibt Hinweise, dass bei Frauen die Gabe von 5 mg pro Tag ausreichend ist, bei Männern beträgt die empfohlene Tagesdosis 10 mg.

Nimodipin war in einer monozentrischen placebokontrollierten Studie wirksam (95), nicht aber in vier multizentrischen (8, 120, 164, 165). Nifedipin war ebenfalls in zwei placebokontrollierten Studien nicht wirksam (98, 162). Für Verapamil liegen wenige und nur sehr kleine Studien vor, zwei waren positiv (155, 217) und eine war negativ (218).

Antiepileptika

Im bisher größten Studienprogramm zur Migräneprophylaxe ist Topiramat untersucht worden und konnte seine Wirkung konsistent belegen (22, 38, 59, 210). Es ist in einer Tagesdosis von 25 bis 100 mg wirksam und zur Migräneprophylaxe zugelassen, wenn Betablocker unwirksam sind, zu Nebenwirkungen führen oder Kontraindikationen gegen Betablocker bestehen. Die Eindosierung muss langsam einschleichend mit Schritten von 25 mg pro Woche erfolgen. Therapielimitierende Nebenwirkungen treten fast ausschließlich in der Titrationsphase auf (133). Valproinsäure konnte in mehreren Studien eine deutliche Reduktion der Attackenfrequenz belegen (91, 126, 157). Derzeit ist die Substanz für die Indikation Migräneprophylaxe in Deutschland noch nicht zugelassen, sodass die Anwendung formal gesehen einen „Off-label-use“ darstellt. Die Erstattungsfähigkeit durch die gesetzlichen Krankenversicherungen liegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Genehmigung vor.

Mittel der zweiten Wahl

Die Wirksamkeit von Amitriptylin ist nur in älteren und methodisch weniger guten Studien belegt (39, 40, 105, 263). Amitriptylin sollte bevorzugt zur Prophylaxe gegeben werden, wenn eine Kombination mit einem

Kopfschmerz vom Spannungstyp vorliegt oder wenn, wie häufig bei chronischen Schmerzen, eine zusätzliche Depression besteht. Eine mögliche Alternative könnte das insgesamt besser verträgliche Antidepressivum Venlafaxin sein, für das eine kleinere placebokontrollierte positive Studie (180) und zwei andere kontrollierte positive Studien (1, 26) vorliegen. Das Antiepileptikum Gabapentin hatte in einer Studie in Tagesdosierungen zwischen 1200 und 1600 mg eine geringe prophylaktische Wirkung (159). Hier müssen allerdings weitere Studien abgewartet werden.

ASS hat in einer Dosis von 300 mg wahrscheinlich eine geringe migräneprophylaktische Wirkung (54). Naproxen war in Dosierungen von 2 x 550 mg besser wirksam als Placebo (253, 262). Limitierend sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung. Unklar ist, ob bei einer Monotherapie mit NSAR die Gefahr eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch besteht. Petadolex hat seine Wirksamkeit in zwei placebokontrollierten Studien belegt (60, 148). Sehr selten sind schwere Leberfunktionsstörungen beschrieben worden. Mutterkraut als CO₂-Extrakt (63, 184) war ebenfalls in zwei Studien marginal wirksam. In dieser Form ist das Medikament allerdings in Deutschland kommerziell nicht erhältlich. Der Einsatz anderer Formen von Mutterkraut ist nicht untersucht und kann nicht empfohlen werden. In einer Dosis von 10 mmol pro Tag wurde für Magnesium in Kopfschmerzzentren keine Wirksamkeit gezeigt (183), die Dosis von 24 mmol pro Tag war in einer Population, die in allgemeinärztlichen Praxen betreut wurde, wirksam (181). Wenn überhaupt wirksam, ist die Reduktion der Attackenfrequenz nicht sehr ausgeprägt oder die notwendigen Dosierungen werden wegen Diarrhöen nicht erreicht.

Weitere Substanzen

Die Serotonin-Antagonisten Pizotifen und Methysergid sind prophylaktisch wirksam, in Deutschland aber nicht mehr erhältlich. Lisinopril in einer Dosis von 10 mg ist in einer kleinen placebokontrollierten Studie getestet worden und zeigte eine signifikante Reduktion der Attackenfrequenz (199).

Hier fehlen dennoch große Dosis-Wirkungsstudien. Ob Candesartan wirksam ist, kann nach dem derzeitigen Stand der Studien nicht beurteilt werden, es liegt jedoch eine positive placebokontrollierte Studie für eine Dosis von 16 mg pro Tag vor (242). Von den Dopaminagonisten ist möglicherweise Alpha-dihydroergocryptin wirksam (29). Zu hochdosiertem Vitamin B₂ gibt es nur kleinere, jedoch zum Teil placebokontrollierte Studien, die eine Wirksamkeit vermuten lassen (20, 197, 198). Vitamin B₂ ist in der in Studien verwendeten Tagesdosis (2 x 200 mg) in Deutschland in Kombination mit 300 mg Magnesium als diätetisches Lebensmittel erhältlich. Die Wirksamkeit der Kombination wurde allerdings in prospektiven Studien bisher nicht belegt. Coenzym Q₁₀ wurde in einer bizenrischen placebokontrollierten Studie positiv getestet (3 x 100 mg pro Tag) (192).

Lokale Injektionen von Botulinumtoxin zeigten in fast allen placebokontrollierten Studien zur episodischen Migräne keine prophylaktische Wirkung (83). Dies gilt sowohl für Injektionen in vorgegebene Regionen („fixed site“) wie bei Injektion an Triggerpunkten („follow the pain“). In allen Studien kam es sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe zu einer deutlichen Reduktion der Migräneattacken.

Prophylaxe der Migräneaura

Lamotrigin ist in der Reduktion der Häufigkeit von Migräneattacken nicht wirksam (221), reduzierte aber in einer offenen Studie die Häufigkeit von Migräneattacken mit Aura (134). Als weiteres Antiepileptikum wurde bei Levetiracetam (1000 mg pro Tag) eine Reduktion der Attackenfrequenz bei Patienten bei Migräne mit Aura in einer kleinen offenen Studie berichtet (25). Flunarizin ist in Fallserien bei jüngeren Patienten als besonders wirksam in der Prophylaxe von Migräneaura bzw. bei Sonderformen wie der Migräne vom Basilaristyp oder Migräneäquivalenten beschrieben worden (32, 129) und wird daher als Expertenkonsens für diese Formen der Migräne empfohlen.



Kurzzeitprophylaxe der menstruellen Migräne

Die IHS unterscheidet zwischen einer rein menstruellen Migräne, bei der die Attacken ausschließlich um die Zeit der Menstruation auftreten, und einer menstruationsassoziierten Migräne, bei der in wenigstens zwei von drei Menstruationsphasen eine Migräne auftritt, aber auch noch zusätzliche Attacken auftreten dürfen. Die nachfolgend referierten Studien beziehen sich auf beide Typen der menstruellen Migräne.

Bei der menstruellen Migräne kann eine Prophylaxe mit 2 x 500 mg Naproxen fünf Tage vor und während der Periode versucht werden (190). Triptane wie 2 x 1 mg Naratriptan, 2 x 25 mg Sumatriptan oder 1 bzw. 2 x 2,5 mg Frovatriptan über fünf bis sechs Tage sind ebenfalls bei der menstruellen Migräne wirksam (173, 174, 211). Allerdings kann es zu einer Verschiebung des Zeitpunktes von Migräneattacken in einen Zeitraum außerhalb der Attacke kommen (154). Eine Hormonsubstitution in der Pillenpause oder während der Menstruation war in einer Studie wirksam (153), da offensichtlich die Attacken in die übrigen Zeiten des Zyklus verschoben wurden. Empirisch kann bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, nach Rücksprache mit dem Frauenarzt die Einnahme der Pille über mehrere Monate ohne Pillenpause empfohlen werden.

Migräneprophylaxe bei Kindern

Für Kinder kann die Wirkung von Flunarizin (5 mg pro Tag oder jeden zweiten Tag) als gesichert angesehen werden (44). Topiramamat ist in einer Dosis von 15 bis 200 mg ebenfalls bei Kindern und Jugendlichen wirksam (258, 259). Für Propranolol (bis 80 mg pro Tag) gibt es Hinweise auf eine Wirksamkeit (151, 152). Im Übrigen liegen keine placebokontrollierten Studien für dieses Alter vor, eine genauere Analyse der offenen Studien findet sich in den Leitlinien zur Behandlung von Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter (81).

Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft

Kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung liegen nicht vor. Etwa 50 bis 80% der Patientinnen berichten über eine Reduktion der Migräneattacken in der Schwangerschaft (191). Als vertretbare medikamentöse Prophylaxe in der Schwangerschaft gilt nur Metoprolol (94). Daneben können Magnesium und nicht medikamentöse Maßnahmen wie Entspannungsübungen, Biofeedback und Akupunktur eingesetzt werden.

Prophylaxe der chronischen Migräne

Die chronische Migräne ist nach den aktuell angewendeten Kriterien der IHS eine Migräne, die seit wenigstens drei Monaten an wenigstens acht Tagen pro Monat auftritt; zusätzlich muss es an wenigstens 15 Tagen im Monat überhaupt zu Kopfschmerzen kommen, und es darf kein Medikamentenübergebrauch bestehen.

Topiramamat ist auch in der Prophylaxe der chronischen Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauch wirksam (68, 214). Eine Studie hat in einer Post-hoc-Analyse eine Wirksamkeit von Injektionen mit Botulinumtoxin bei der chronischen Migräne gezeigt (69). Es wird derzeit versucht, dieses Ergebnis in einer Phase-III-Studie zu reproduzieren, bis dahin kann diese Therapie nicht empfohlen werden.

Unwirksame Medikamente zur Migräneprophylaxe

Eine große Vielzahl von weiteren Substanzen ist auf ihre Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe hin untersucht worden. Hierbei zeigte sich bei folgenden Substanzen in placebokontrollierten Studien keine Wirksamkeit: Clomipramin (175), Clonidin (21, 45, 150, 168), Lanepitant (103), Montelukast (23), Oxcarbazepin (215), Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (43, 136, 194), Cyclandelat (50, 53), Acetazolamid (245).

Außerdem gibt es eine Vielzahl von Substanzen, für die zwar eine Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe immer wieder postuliert wird, die jedoch diese Wirksamkeit nie in placebokontrollierten, doppelblinden Studien gezeigt haben.

Nicht medikamentöse Verfahren zur Migräneprophylaxe

Akupunktur

Mittlerweile liegt eine Reihe zum Teil multizentrischer Studien zur Wirksamkeit der Akupunktur bei Migräne vor. Alle Studien sind methodisch, auch bedingt durch die fehlende Verblindung, in dem einen oder anderen Punkt zu diskutieren. Letztlich zeigen aber alle Studien eine Wirksamkeit sowohl der Akupunktur nach klassischen Gesichtspunkten als auch der sogenannten „minimalen“ oder Scheinakupunktur gegenüber den Kontrollpatienten, die auf eine Akupunkturbehandlung warteten. In der Studie, die Akupunktur mit medikamentösen Interventionen verglich, kam es zu einer vergleichbaren Effektstärke bei besserer Akzeptanz der Akupunktur (4, 65, 143, 226). Die primäre Einstellung der Patienten zu dem Verfahren beeinflusst die Wirksamkeit. Der Einsatz der Akupunktur in der Migräneprophylaxe wird als Expertenkonsens empfohlen.

Homöopathie

Die Homöopathie ist auf Grundlage evidenzbasierter Studien nicht wirksam. In randomisierten placebokontrollierten Studien fanden sich konsistent negative Ergebnisse (78, 225, 250, 255).

Entspannungsverfahren und Biofeedback

Metaanalysen kommen übereinstimmend zu der Einschätzung, dass sowohl Entspannungsverfahren (meist die Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson) als auch verschiedene Biofeedbackverfahren im Mittel eine Reduktion der Migränehäufig-



keit von 35 bis 45% erreichen (172, 182). Die Effektstärke dieser Verfahren liegt damit in dem Bereich, der für Propranolol angegeben wird (115). Einzelheiten werden im Abschnitt zur Verhaltenstherapie der Migräne ausgeführt.

Andere Verfahren

Die Effekte der transkraniellen Gleichstrom- und Magnetstimulation sind vorerst nicht ausreichend abschätzbar (34). Die vielfältigen Methoden der physikalischen Therapie haben in ihrer Anwendung für die Migräne eine nachgewiesene eigenständige Wirksamkeit (16), insbesondere in Kombination mit verhaltenstherapeutischen Interventionen. Eine Wirksamkeit von aerober Ausdauerbelastung/Training/Sport wie Nordic Walking, Joggen, Schwimmen, Radfahren, Gymnastik in der Migräneprophylaxe ist nur mäßig belegt (28, 128, 170).

Interventionelle Verfahren

Basierend auf Fall-Kontroll-Studien, die nahe legen, dass insbesondere bei Patienten mit einer Migräne mit Aura signifikant häufiger ein offenes Foramen ovale vorliegt als bei Kontrollen oder Patienten mit einer Migräne ohne Aura (67, 202), und dass es eine mögliche Assoziation der Größe dieses Rechts-links-Shunts mit dem Auftreten einer Migräne mit Aura gibt (204, 252), hat es in der letzten Zeit einige Berichte über die Besserung der Migräne nach interventionellem Verschluss des offenen Foramens gegeben (9, 99, 203). Die erste Shamkontrollierte Studie war bezüglich der primären Endpunkte negativ. Der sekundäre Endpunkt, eine Reduktion der Migränehäufigkeit von > 50% war ebenfalls nicht signifikant, wenn für die Imbalance der Kopfschmerzhäufigkeit in den beiden Therapiearmen korrigiert wird (73). Eine endgültige Stellungnahme zu dieser Frage ist derzeit nicht möglich. Ein solcher Eingriff sollte nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

Die Durchtrennung des *M. corrugator* zur Prophylaxe der Migräne ist wissenschaftlich nicht belegt (und auch nicht plau-

sibel). Dasselbe gilt für refraktionskorrigierende Eingriffe an den Augen.

Die chronische Stimulation des N. occipitalis bei chronischer Migräne hat zwar in unkontrollierten Fallserien eine Wirksamkeit gezeigt (156, 201), ansonsten hat sie bisher aber nur experimentellen Charakter. Sie sollte nur im Rahmen von kontrollierten Studien erfolgen.

Verhaltenstherapie der Migräne

Grundlagen

Für die Therapie der Migräne liegen psychologische Behandlungskonzepte und deren Evaluationen vor (7). Die Indikation für eine psychologische Behandlung orientiert sich an der Indikation für eine pharmakologische Prophylaxe (31). Danach kommen 3,8% der Deutschen mit einer häufigen Migräne (> 2 Attacken pro Monat) und alle Patienten (bis zu 2% der Allgemeinbevölkerung) mit einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (> 10 Einnahmetage von Migränemedikamenten pro Monat) für eine psychotherapeutische Behandlung in Betracht.

Psychologische Behandlungsprogramme sind insbesondere indiziert bei Patienten mit chronischen langjährigen Kopfschmerzen, da diese in der Regel unter einer hohen Komorbidität leiden (5):

- Das Risiko für verschiedene Formen der Depression und für Angsterkrankungen ist für Migränepatienten zwei- bis viermal höher als für Gesunde.
- Die Wirkrichtung ist bidirektional. Migräne steigert das Risiko einer nachfolgenden depressiven Episode (Odds Ratio = 5) und eine Major Depression steigert das Risiko einer nachfolgenden Migräneattacke (Odds Ratio = 3).
- Angststörung und Depression erhöhen die Beeinträchtigung durch die Kopfschmerzen.
- Depression ist ein entscheidender Chronifizierungsfaktor für Kopfschmerzen.
- Persönlichkeitsstörungen haben eine hohe Kopfschmerzinzidenz.

Die Behandlung der Komorbiditäten ist entscheidend für den Behandlungserfolg so-

wohl der nicht medikamentösen als auch der medikamentösen Kopfschmerztherapie.

Die in der Migränetherapie angewendeten 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 Biofeedbackbehandlung, die EMG-Biofeedback-Therapie und die Progressive Muskelrelaxation (PMR). Als multimodales Verfahren kommt die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) zur Anwendung. Die Therapieverfahren werden in der Migränebehandlung sowohl schmerzspezifisch (z. B. 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).

Der multimodalen KVT liegt das biopsychosoziale Schmerzmodell zugrunde. Die KVT ist kognitiv-behavioral ausgerichtet und berücksichtigt die 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 (114). In der KVT liegen für Kopfschmerzpatienten gut ausgearbeitete standardisierte Programme vor, sie lässt sich zeit- und kostenökonomisch durchführen (unter zehn Sitzungen) und ist in der Gruppe genauso wirksam wie bei Einzeldurchführung.

Evidenz der psychologischen Therapie der Migräne

Umfangreiche Metaanalysen (17, 18, 106) und evidenzbasierte Reviews (7, 117) kommen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, dass alle zur Therapie der Migräne eingesetzten KVT-Verfahren besser wirksam sind als eine Placebomedikation und vergleichbar wirksam mit einer prophylaktischen Medikation, insbesondere dann, wenn nach drei oder sechs Monaten Auffrisch-Sitzungen angeboten werden (19). Additive Effek-



te sind bei der Kombination von Biofeedback mit PMR und vor allem unter der Kombination von verhaltenstherapeutischen und pharmakologischen Verfahren gegeben (107, 117). Die erzielten Verbesserungen im Schmerzerleben sind zeitstabil und auch noch nach mehreren Jahren nachweisbar (6). Insbesondere lässt sich mit Biofeedback die Frequenz der Migräneattacken nachhaltig reduzieren (172). Ca. 50% aller Migränepatienten profitieren von KVT. PMR ist besonders geeignet für jüngere Patienten mit kürzerer Dauer der Erkrankung (gute Chancen bei weniger als zwei Jahren) und niedriger Beeinträchtigung sowie geringer Schmerzfrequenz. Kognitiv-behaviorale Verfahren zeigen dann eine besonders hohe Effizienz, wenn die Patienten hohen Alltagsbelastungen ausgesetzt sind, ausgeprägte depressive Symptome und ein maladaptatives Bewältigungsverhalten zeigen. Kosteneffektive Minimal-contact- (eine bis sechs Sitzungen) und Standard-Behandlungen (zwölf bis 16 Sitzungen) sowie Gruppen- und Einzeltherapien sind gleich wirksam. Behandlungen via Telefon oder Internet sind in der Erprobung und zeigen gute erste Erfolge (227).

Migränepatienten mit einer klinisch manifesten Angststörung oder Depression müssen vor der Schmerzbehandlung psychotherapeutisch oder medizinisch versorgt werden, Patienten mit einem Medikamentenübergebrauch müssen gleichzeitig oder vorher entzogen werden (205). Die Wirksamkeit (Index aus Intensität und Frequenz der Kopfschmerzen) der einzelnen Therapien und Therapiekombinationen ist Tabelle 7 zu entnehmen.

Verhaltenstherapie der kindlichen Migräne

Metaanalysen (112, 241) und Reviews (130) auf der Basis von Effektstärken, die Prä-post-Veränderungen wiedergeben, zeigen die beste Wirksamkeit für thermale Biofeedback und die Kombination aus thermalem Biofeedback mit PMR. PMR als Einzelverfahren und KVT-Programme für Kinder sind im Prä-post-Vergleich weniger wirksam, erreichen jedoch ähnliche Effekte wie eine prophylaktische Medikation (serotonerge Präparate, Kalziumblocker, Beta-blocker). KVT-Programme haben die längs-

Tab. 7
Übersicht über nicht medikamentöse Therapieverfahren in der Migräneprophylaxe.

Therapieverfahren	Verbesserung der Migräneaktivität (%)	Effektstärke
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	0,54
KVT + tBFB	38	0,37
Placebo-Medikament	14–30	-
keine Behandlung	2	-
Propranolol	44	-

te Wirkungsdauer (bis zu zehn Jahren). Ein validiertes multimodales Programm, das kognitiv-behaviorale und Entspannungsbausteine integriert, ist deutschsprachig von Denecke und Kröner-Herwig vorgelegt worden (46).

Alle anderen in der Behandlung der kindlichen Migräne eingesetzten Verfahren inklusive einer Migräne-Diät (oligoantigene Ernährung) und die Homöopathie haben einen ungeklärten Stellenwert.

Verfahren ohne Wirksamkeitsnachweis

Auch und gerade zur nicht medikamentösen Therapie werden zahlreiche Verfahren angeboten und beworben, für die keine kontrollierten Studien vorliegen. Hierzu gehören (unvollständige Auflistung): Zervikale Manipulation, Chiropraktische Therapie, Lokale Injektionen in den Nacken oder die Kopfhaut, Manualtherapie, Neuraltherapie, Autogenes Training, Hypnose, Hyperbare Sauerstofftherapie, Tonsillektomie, Ozontherapie, Fußreflexmassage, Magnetfeldbehandlung, Reizströme, TENS, Aufbiss-Schiene, Gebisskorrektur, Zahnextraktion, Entfernung von Amalgamfüllungen, Psychophonie, alle Formen alimentärer Diäten, Frischzelltherapie, klassische Psychoanalyse, Darmspülungen, Sanierung vermeintli-

cher Pilzinfektionen des Darmes, Hysterektomie, Durchtrennung des M. corrugator, Augen-Laser-Akupunktur.

Besonderheiten für Österreich

- Almotriptan und Naratriptan sind in Österreich erhältlich, unterliegen jedoch einer gesonderten chefärztlichen Bewilligung.
- Valproinsäure ist in Österreich unter dem Handelsnamen Convulex®(R) in oraler Form für die Migräneprophylaxe zugelassen.
- Naproxen ist in jeder Form rezeptpflichtig.
- Pestwurz und Mutterkraut sind nicht zugelassen bzw. nur über internationale Apotheke zu beschaffen.
- Pizotifen und Methysergid sind nicht im Handel.
- Die Kombination aus Magnesium und Vitamin B₂ ist im Handel nicht erhältlich.
- Die Österreichische Kopfschmerzgesellschaft empfiehlt den Einsatz einer medikamentösen Prophylaxe ab einer Häufigkeit von sechs Migränetagen pro Monat.
- Weitere Informationen finden regionale Verschreiber unter www.kopfschmerzgesellschaft.at.



Besonderheiten für die Schweiz

- Während in der Vergangenheit die Krankenkassen in der Schweiz den Off-label-use verschiedener prophylaktisch wirksamer Substanzen praktisch ausnahmslos unterstützten, werden zunehmend nur Substanzen, für die die Indikation besteht, rückerstattet.
- Bis auf wenige Ausnahmen sind die von der Schweizerischen Kopfweggesellschaft vertretenen Therapierichtlinien kompatibel mit den Empfehlungen der DMKG.
- Für den Verschreiber vor Ort sei auf die periodisch überarbeiteten Therapieempfehlungen der Therapiekommision der Schweizerischen Kopfweggesellschaft verwiesen (www.headache.ch).

Erklärungen der Autoren:

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie. Die Kosten für die Erstellung wurden von der DGN und der DMKG getragen. Die Autoren erklären im Einzelnen die folgenden Interessenkonflikte seit Erstellung der letzten Leitlinie zur Migränetherapie (Zuwendungen als Honorare oder Forschungsunterstützung von freien Unternehmen):

Hans-Christoph Diener: Addex Pharma, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, CoLucid, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Lilly, LaRoche, 3M Medica, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, SanofiAventis, Schaper und Brümmer, Weber & Weber.

Stefan Evers: Addex Pharma, AGA Medical Corporation, Allergan, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, CoLucid, Desitin, Eisai, GlaxoSmithKline, Ipsen, Janssen-Cilag, Merz, MSD, Novartis, Pfizer, Reckitt-Benckiser, UCB.

Günter Fritsche: keine Interessenkonflikte.

Peter Kropp: Berlin Chemie, MSD.

Christian Lampl: AstraZeneca, Bayer, Janssen-Cilag, Pfizer.

Volker Limmroth: keine Angaben zu Interessenkonflikten.

Volker Malzacher: Eisai, Pfizer, Serono.

Arne May: AGA Medical Corporation, Almirall, Berlin Chemie, Desitin, Linde AG, MSD, Reckitt-Benckiser.

Peter Sandor: keine Angaben zu Interessenkonflikten.

Andreas Straube: Addex Pharma, Allergan, Berlin Chemie, Betapharm, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis, Pfizer, Serono.

Literatur

- Adelman LC et al. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: a retrospective study in a clinical setting. *Headache* 2000; 40: 572–580.
- Ahonen K et al. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. *Neurology* 2004; 62: 883–887.
- Ahonen K et al. A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. *Neurology* 2006; 67: 1135–1140.
- Alecrim-Andrade J et al. Acupuncture in migraine prophylaxis: a randomized sham-controlled trial. *Cephalalgia* 2006; 26: 520–529.
- Andrasik F. Behavioral treatment approaches to chronic headache. *Neuro Sci* 2003a; 24 Suppl 2: S80–S85.
- Andrasik F et al. (eds.). *Handbook of psychology*, vol 9. New York: Wiley 2003: 245–266.
- Andrasik F. Behavioral treatment of migraine: current status and future directions. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 403–413.
- Ansell E et al. Nimodipine in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1988; 8: 269–272.
- Anzola GP et al. Shunt-associated migraine responds favorably to atrial septal repair: a case-control study. *Stroke* 2006; 37: 430–434.
- Aurora SK et al. Gastric stasis in migraine: more than just a paroxysmal abnormality during a migraine attack. *Headache* 2006; 46: 57–63.
- Baden EY, Hunter CJ. Intravenous dexamethasone to prevent the recurrence of benign headache after discharge from the emergency department: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *CJEM* 2006; 8: 393–400.
- Bates D 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.
- Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metazolol (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache – a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2001; 21: 90–95.
- Bigal ME et al. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache* 2002; 42: 862–871.
- Biondi DM. Physical treatments for headache: a structured review. *Headache* 2005; 45: 738–746.
- Blanchard E et al. Migraine and tension headache: a meta-analytic review. *Behavior Therapy* 1980; 11: 611–631.
- Blanchard EB, Andrasik F. Biofeedback treatment of vascular headache. In: Hatch JP, Fisher JG, Rugh JD (Editors). *Biofeedback: Studies in clinical efficacy*. New York: Plenum 1987: 1–79.
- Blanchard EB. Psychological treatment of benign headache disorders. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60: 537–551.
- Boehnke C et al. High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. *Eur J Neurol* 2004; 11: 475–477.
- Boisen E et al. Clonidine in the prophylaxis of migraine. *Acta Neurol Scand* 1978; 58: 288–295.
- Brandes J et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 965–973.
- Brandes JL et al; Protocol 125 study group. Montelukast for migraine prophylaxis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2004; 44: 581–586.
- Brandes JL et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1443–1454.
- Brighina F et al. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 338–342.
- Bulut S et al. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 107: 44–48.
- 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.
- Busch V, Gaul C. Sport bei Migräne: Übersicht und Diskussion sowie Implikationen für zukünftige Studien. *Schmerz* 2008; 22: 137–147.
- Bussone G et al. Alpha-dihydroergocryptine in the prophylaxis of migraine: a multicenter double-blind study versus flunarizine. *Headache* 1999; 39: 426–431.
- Cady RK et al. Responsiveness of non-IHS migraine and tension-type headache to sumatriptan. *Cephalalgia* 1997; 17: 588–590.
- Campbell JK, Penzien DB, Wall EM. Evidence-based guidelines for migraine headaches: behavioral and psychological treatments. <http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0089.pdf> (letzter Zugang 11.5.2008).
- Casaer P. Flunarizine in alternating hemiplegia in childhood. An international study in 12 children. *Neuropediatrics* 1987; 18: 191–195.
- Chabriat H 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.
- Chadaide Z et al. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia* 2007; 27: 833–839.
- Charlesworth B 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.
- Chen LC, Ashcroft DM. Meta-analysis examining the efficacy and safety of almotriptan in the acute treatment of migraine. *Headache* 2007; 47: 1169–1177.
- Christie S et al. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/cafeine in migraine. *Eur Neurol* 2002; 49: 20–29.
- Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD003226.



39. 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.
40. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979; 36: 695–699.
41. Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993; 13: 117–123.
42. Dahlöf C 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.
43. d'Amato CC et al. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache* 1999; 39: 716–719.
44. Damen L et al. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. *Cephalalgia* 2006; 26: 497–505.
45. Das SM, Ahuja GK, Narainaswamy AS. Clonidine in prophylaxis of migraine. *Acta Neurol Scand* 1979; 60: 214–217.
46. Denecke H, Kröner-Herwig B. Kopfschmerztherapie mit Kindern und Jugendlichen. Göttingen: Hogrefe 2000.
47. Diamond M et al. Effectiveness of eletriptan in acute migraine: primary care for Excedrin nonresponders. *Headache* 2004; 44: 209–216.
48. Dichgans J et al. Analgetika-induzierter Dauerkopfschmerz. *Dtsch med Wschr* 1984; 109: 369–373.
49. Diener HC, Limmroth V. The treatment of migraine. *Rev Contemp Pharmacother* 1994; 5: 271–284.
50. Diener HC 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.
51. 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.
52. Diener HC. Flunarizine for migraine prophylaxis. In: Diener HC (Editor). *Drug treatment of migraine and other headaches*. Basel: Karger 2000: 269–278.
53. Diener HC et al. Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2001; 21: 66–70.
54. Diener HC 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: 120–128.
55. Diener HC 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. *Eur Neurol* 2002; 47: 99–107.
56. Diener H et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia* 2002; 22: 209–221.
57. Diener HC et al. Efficacy of 1,000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. *Eur Neurol* 2004; 52: 50–56.
58. Diener HC et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2004; 24: 947–954.
59. Diener HC et al. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004; 251: 943–950.
60. Diener H, Rahlfs V, 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.
61. Diener H 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: 776–787.
62. Diener HC et al. Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. In: Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hrsg). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme 2005, 3. Auflage: 494–508.
63. Diener HC et al. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO₂-extract (MIG-99) in migraine prevention – a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2005; 25: 1031–1041.
64. Diener HC et al. Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. *Headache* 2005; 45: 874–882.
65. Diener HC et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 310–316.
66. Diener HC et al. Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. *Cephalalgia* 2006; 26: 537–47.
67. Diener HC, Kurth T, Dodick D. Patent foramen ovale and migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 236–240.
68. Diener HC et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27: 814–823.
69. Dodick DW et al. Botulinum toxin type a for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005; 45: 315–324.
70. Donaldson D et al. Intravenous dexamethasone vs placebo as adjunctive therapy to reduce the recurrence rate of acute migraine headaches: a multicenter, double-blinded, placebo-controlled randomized clinical trial. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 124–130.
71. Dowson A, Ball K, Haworth D. Comparison of a fixed combination of domperidone and paracetamol (Domperamol) with sumatriptan 50 mg in moderate to severe migraine: a randomised UK primary care study. *Curr Med Res Opin* 2000; 16: 190–197.
72. Dowson A, Massiou H, Lainez J, Cabarrocas X. Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset. *Headache* 2004; 44: 318–322.
73. Dowson A et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117: 1397–1404.
74. Edwards KR, Norton J, Behnke M. Comparison of intravenous valproate versus intramuscular dihydroergotamine and metoclopramide for acute treatment of migraine headache. *Headache* 2001; 41: 976–80.
75. Ekblom K. Alprenolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1975; 15: 129–132.
76. Ekblom K, Zetterman M. Oxprenolol in the treatment of migraine. *Acta Neurol Scand* 1977; 56: 181–184.
77. Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens A. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 191–195.
78. Ernst E. Homeopathic prophylaxis of headache and migraine. A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 353–357.
79. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT₁ agonists in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 543–549.
80. Evers S, Galow I, Bauer B, Suhr B, Buchheister A, Husstedt IW, Ringelstein EB. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidemiologic study. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 201–206.
81. Evers S, Pothmann, R, Überall M, Naumann E, Gerber WD. Therapie idiopathischer Kopfschmerzen im Kindesalter. *Nervenheilkunde* 2001; 20: 306–315.
82. Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlmann G, Debus O, Husstedt IW, Frese A. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. *Neurology* 2006; 67: 497–499.
83. Evers S. Status on the use of botulinum toxin for headache disorders. *Curr Op Neurol* 2006; 19: 310–315.
84. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 560–572.
85. Evers S. Controlled trials in pediatric migraine: crossover versus parallel group. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 241–4.
86. Ferrari MD, James MH, Bates D, Pilgrim AJ, Ashford E, Anderson BA, Nappi G. Oral suma-



- triptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. *Cephalalgia* 1994; 14: 330–338.
87. 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.
 88. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668–1675.
 89. Forsman B, Lindblad CJ, Zbornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1983; 23: 188–190.
 90. Fox A, Diamond M, Spierings E. Migraine during pregnancy: options for therapy. *CNS Drugs* 2005; 19: 465–481.
 91. Freitag F, Collins S, Carlson H, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, Mathew N, Winner P, Deaton R, Sommerville K, Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002; 58: 1652–1659.
 92. Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, Bijur PE, Esses D, Solorzano C, Gallagher EJ. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005; 64: 463–468.
 93. Friedman BW, Greenwald P, Bania TC, Esses D, Hochberg M, Solorzano C, Corbo J, Chu J, Chew E, Cheung P, Fearon S, Paternoster J, Baccellieri A, Clark S, Bijur PE, Lipton RB, Gallagher EJ. Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology* 2007; 69: 2038–2044.
 94. Fox AW, Chambers CD, Anderson PO, Diamond ML, Spierings EL. Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. *Headache* 2002; 42: 8–15.
 95. Gelmers HJ. Nimodipine, a new calcium antagonist, in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1983; 23: 106–109.
 96. Geraud G, Compagnon A, Rossi A; COZAM Study Group. 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.
 97. Geraud G, Keywood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache* 2003; 43: 376–88.
 98. Gerber WD, Diener HC, Scholz E, Niederberger U. Responders and non-responders to metoprolol, propranolol and nifedipine treatment in migraine prophylaxis: a dose-range study based on time-series analysis. *Cephalalgia* 1991; 11: 37–45.
 99. Giardini A, Donti A, Formigari R, Salomone L, Prandstraller D, Bonvicini M, Palareti G, Guidetti D, Gaddi O, Picchio FM. Transcatheter patent foramen ovale closure mitigates aura migraine headaches abolishing spontaneous right-to-left shunting. *Am Heart J* 2006; 151: 922.e1–5.
 100. Goadsby PB, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine: current understanding and management. *N Engl J Med* 2002; 346: 257–270.
 101. Göbel H, Heinze A, Niederberger U, Witt T, Zumbroich V. Efficacy of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Cephalalgia* 2004; 24: 888–893.
 102. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, Getson A, Norman B, Block G, Lines C, and the Rizatriptan Protocol 046 Study Group. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 and 50 mg in migraine. *Headache* 1998; 38: 737–747.
 103. Goldstein DJ, Offen WW, Klein EG, Phebus LA, Hipskind P, Johnson KW, Ryan RE Jr. Lanepitant, an NK-1 antagonist, in migraine prevention. *Cephalalgia* 2001; 21: 102–106.
 104. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE Jr, Lipton RB. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache* 2006; 46: 444–453.
 105. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis: changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 684–690.
 106. Goslin RE, Gray RN, McCrory DC, Penzien DB, Rains JC, Hasselblad V. Behavioral physical treatments for migraine headache. Technical Review 2.2. 1999 (Agency for Health Care Policy and Research under Contract No. 290–94–2025).
 107. Grazi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Usai S, Kass S, Bussone G. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. *Headache* 2002; 42: 483–490.
 108. Hall G, Brown M, Mo J, MacRae K. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004; 62: 563–568.
 109. 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.
 110. Havanka-Kannianen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache* 1989; 29: 507–509.
 111. Headache Classification Committee. The international classification of headache disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1: 1–160.
 112. Hermann C, Kim M, Blanchard EB. Behavioral and prophylactic intervention studies of pediatric migraine: an exploratory meta-analysis. *Pain* 1995; 60: 239–255.
 113. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, Lines CR, Rapoport AM; MK-0974 Protocol 004 study group. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008; 70: 1304–1312.
 114. 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: 275–320.
 115. Holroyd KA, Penzien DB. Pharmacological versus non-pharmacological prophylaxis of recurrent migraine headache: a meta-analytic review of clinical trials. *Pain* 1990; 42: 1–13.
 116. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 1991; 31: 333–340.
 117. Holroyd KA, France JL, Cordingley GE, Rokicki LA, Kvaal SA, Lipchik GL, McCool HR. Enhancing the effectiveness of relaxation-thermal biofeedback training with propranolol hydrochloride. *J Consult Clin Psychol* 1995; 63: 327–330.
 118. 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.
 119. Innes GD, Macphail I, Dillon EC, Metcalfe C, Gao M. Dexamethasone prevents relapse after emergency department treatment of acute migraine: a randomized clinical trial. *CJEM* 1999; 1: 26–33.
 120. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Clinical trial of nimodipine for single attacks of classic migraine. *Cephalalgia* 1985; 5: 125–131.
 121. Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, Jäverfalk T, Hellman P, Akesson JA, Olerud B, Gustafsson CL, Raak A, Sandahl G. Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. *Headache* 1987; 27: 372–374.
 122. Karachalios GN, Fotiadou A, Chrisikos N, Karabetsos A, Kehagioglou K. Treatment of acute migraine attack with diclofenac sodium: A double-blind study. *Headache* 1992; 32: 98–100.
 123. Katsarava Z, Fritsche G, Diener HC, Limmroth V. Drug-induced headache (DIH) following the use of different triptans. *Cephalalgia* 2000; 20: 293.
 124. Kaube H, May A, Diener HC, Pfaffenrath V. Sumatriptan misuse in daily chronic headache. *BMJ* 1994; 308: 1573.
 125. Kaube H, Herzog J, Käufer T, Dichgans M, Diener HC. Aura in some patients with familial hemiplegic migraine can be stopped by intranasal ketamine. *Neurology* 2000; 55: 139–141.
 126. 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.
 127. 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.
 128. Koseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy A. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia* 2003; 23: 972–976.
 129. Kothare SV. Efficacy of flunarizine in the prophylaxis of cyclical vomiting syndrome and abdominal migraine. *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9: 23–26.



130. Kröner-Herwig B, Ehlert U. Relaxation und Biofeedback in der Behandlung von chronischen Kopfschmerzen bei Kindern und Jugendlichen. *Schmerz* 1992; 6: 171–181.
131. Kudrow D, Thomas HM, Ruoff G, Ishkanian G, Sands G, Le VH, Brown MT. Valdecoxib for treatment of a single, acute, moderate to severe migraine headache. *Headache* 2005; 45: 1151–1162.
132. Lainez MJ, Galvan J, Heras J, Vila C. Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. *Eur J Neurol* 2007a; 14: 269–275.
133. Lainez MJ, Freitag FG, Pfeil J, Ascher S, Olson WH, Schwalen S. Time course of adverse events most commonly associated with topiramate for migraine prevention. *Eur J Neurol* 2007; 14: 900–906.
134. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1730–1732.
135. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol* 2007; 254: 705–712.
136. Landy S, McGinnis J, Curlin D, Laizure C. Selective serotonin reuptake inhibitors for migraine prophylaxis. *Headache* 1999; 39: 28–32.
137. Leinisch E, Evers S, Kaempfe N, Kraemer C, Sostak P, Jürgens T, Straube A, May A. Evaluation of the efficacy of intravenous acetaminophen in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled parallel group multicenter study. *Pain* 2005; 117: 396–400.
138. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limmroth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Headache* 2005; 45: 42–46.
139. Lewis DW, Winner P, Hershey AD, Wasiewski WW; Adolescent Migraine Steering Committee. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. *Pediatrics* 2007; 120: 390–396.
140. Limmroth V, May A, Diener H-C. Lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Eur Neurol* 1999; 41: 88–93.
141. Limmroth V, Kazarawa S, Fritsche G, Diener HC. Headache after frequent use of new serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet* 1999; 353: 378.
142. Linde K, Rosnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2): CD003225.
143. Linde K, Streng A, Jürgens S, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, Pfaffenrath V, Hammes MG, Weidenhammer W, Willich SN, Melchart D. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2118–2125.
144. Linde M, Mellberg A, Dahlöf C. Subcutaneous sumatriptan provides symptomatic relief at any pain intensity or time during the migraine attack. *Cephalalgia* 2006; 26: 113–121.
145. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. 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.
146. Lipton RB, Stewart WF, Cady R, Hall C, O'Quinn S, Kuhn T, Gutterman D. 2000 Wolfe Award. Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache* 2000; 40: 783–791.
147. Lipton R, Scher A, Kolodner K, Liberman J, Steiner T, Stewart W. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002; 58: 885–894.
148. Lipton RB, Göbel H, Einhüpl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63: 2240–2244.
149. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. *CNS Drugs* 2003; 17: 1–7.
150. Louis P, Schoenen J, Hedman C. Metoprolol v. clonidine in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 1985; 5: 159–165.
151. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand* 1974; 50: 109–115.
152. Lütschg J, Vassella F. Behandlung der kindlichen Migräne mit Flunarizin bzw. Propranolol. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120: 1731–1736.
153. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 2006; 67: 2159–2163.
154. Mannix LK, Savani N, Landy S, Valade D, Shackelford S, Ames MH, Jones MW. Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Headache* 2007; 47: 1037–1049.
155. Markley HG, Cheronis JC, Piepho RW. Verapamil in prophylactic therapy of migraine. *Neurology* 1984; 34: 973–976.
156. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain* 2004; 127: 220–230.
157. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L, Markley HG, Solomon S, Rapoport AM, Silber CJ, Deaton RL. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol* 1995; 52: 281–286.
158. Mathew NT. Naratriptan: a review. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8: 687–695.
159. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, Stacey B, Tepper S. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001; 41: 119–128.
160. May A, Diener HC. Kopfschmerzpatienten im klinischen Alltag. Wann ist eine apparative Zusatzuntersuchung indiziert? *Schmerz* 2006; 21: 43–46.
161. Maytal J, Young M, Shechter A, Lipton RB. Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. *Neurology* 1997; 48: 602–607.
162. McArthur JC, Marek K, Pestronk A, McArthur J, Peroutka SJ. Nifedipine in the prophylaxis of classic migraine: a crossover, double-masked, placebo-controlled study of headache frequency and side effects. *Neurology* 1989; 39: 284–286.
163. McDavis HL, Hutchison J. Frovatriptan Phase III Investigators. Frovatriptan – a review of overall clinical efficacy. *Cephalalgia* 1999; 19: 363–364.
164. Migraine-Nimodipine European Study Group (MINES). European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of classic migraine (migraine with aura). *Headache* 1989; 29: 639–642.
165. Migraine-Nimodipine European Study Group (MINES). European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of common migraine (migraine without aura). *Headache* 1989; 29: 633–638.
166. Miner JR, Smith SW, Moore J, Biros M. Sumatriptan for the treatment of undifferentiated primary headaches in the ED. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 60–64.
167. Misra UK, Jose M, Kalita J. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomized placebo controlled trial. *Postgrad Med J* 2004; 80: 720–723.
168. Mondrup K, Moller CE. Prophylactic treatment of migraine with clonidine. A controlled clinical trial. *Acta Neurol Scand* 1977; 56: 405–412.
169. Nanda RN, Johnson RH, Gray J, Keogh HJ, Melville ID. A double blind trial of acebutolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1978; 18: 20–22.
170. Narin SO, Pinar L, Erbas D, Oztürk V, F. I. The effects of exercise and exercise-related changes in blood nitric oxide level on migraine headache. *Clin Rehabil* 2003; 17: 624–630.
171. 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.
172. Nestoriuc Y, Martin A. Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. *Pain* 2007; 128: 111–127.
173. Newman LC, Lipton RB, Lay CL, Solomon S. A pilot study of oral sumatriptan as intermittent prophylaxis of menstruation-related migraine. *Neurology* 1998; 51: 307–309.
174. Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB, Pait Putnam DG, Watson C, Jöbbs M, Batenhorst A, O'Quinn S. Naratriptan as short-term prophylaxis in menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001; 41: 248–256.
175. Noone JF. Clomipramine in the prevention of migraine. *J Int Med Res* 1980; 8 Suppl 3: 49–52.
176. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Europ J Neurol* 2004; 11: 671–677.
177. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM; BIBN



- 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004; 350: 1104–1110.
178. O'Quinn S, Davis RL, Gutterman DL, Pait GD, Fox AW. Prospective large-scale study of the tolerability of subcutaneous sumatriptan injection for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1999; 19: 223–231.
179. O'Quinn S, Ephross SA, Williams V, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW. Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263: 7–12.
180. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005; 45: 144–152.
181. 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.
182. Penzien DB, Andrasik F, Freidenberg BM, Houle TT, Lake AE, 3rd, Lipchik GL, Holroyd KA, Lipton RB, McCrory DC, Nash JM, Nicholson RA, Powers SW, Rains JC, Wittrock DA. Guidelines for trials of behavioral treatments for recurrent headache, first edition: American Headache Society Behavioral Clinical Trials Workgroup. *Headache* 2005; 45 Suppl 2: S110-S132.
183. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grottemeyer KH, Taneri Z, Soyka D, Göbel H, Fischer M. Magnesium in the prophylaxis of migraine – a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16: 436–440.
184. Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH, on behalf of the Investigators. 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.
185. 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.
186. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147–1157.
187. Ross-Lee LM, Eadie MJ, Heazlewood V, Bochner F, Tyrer JH. Aspirin pharmacokinetics in migraine. The effect of metoclopramide. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 777–785.
188. Rowe BH, Colman I, Edmonds ML, Blitz S, Walker A, Wiens S. Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse in acute migraine headache. *Headache* 2008; 48: 333–340.
189. Ryan R, Elkind A, Baker CC, Mullican W, DeBussy S, Asgharnejad M. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997; 49: 1225–1230.
190. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990; 30: 705–709.
191. Sances G, Granella F, Nappi R, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, Nappi G. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23: 197–205.
192. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, Seidel L, Agosti RM, Schoenen J. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64: 713–715.
193. Sandrini G, Friberg L, Jänig W, Jensen R, Russell D, Sanchez del Rio M, Sand T, Schoenen J, Buchem M, van Dijk JG. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache: guidelines and recommendations. *Eur J Neurol* 2004; 11: 217–224.
194. Saper JR, Silberstein SD, Lake AE, Winters ME. Doubleblind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994; 34: 497–502.
195. Saper J, Dahlöf C, So Y, Tfelt-Hansen P, Malbecq W, Loeyes T, Barraclough E, Klipfel M, Lines C, Visser H, Reines S, Yuen E. Rofecoxib in the acute treatment of migraine: a randomized controlled clinical trial. *Headache* 2006; 46: 264–275.
196. Scher A, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998; 38: 497–506.
197. 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.
198. Schoenen J, Jacqy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis – A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50: 466–470.
199. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo-controlled, crossover trial. *BMJ* 2001; 322: 19–22.
200. Schulman E, Dermott K. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2003; 43: 729–733.
201. Schwedt TJ et al. Occipital nerve stimulation for chronic headache – long-term safety and efficacy. *Cephalalgia* 2007; 27: 153–157.
202. Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia* 2008; 28: 531–540.
203. Schwertzmann M et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 2004; 62: 1399–1401.
204. Schwertzmann M et al. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology* 2005; 65: 1415–1418.
205. Sheftell FD, Atlas SJ. Migraine and psychiatric comorbidity: from theory and hypotheses to clinical application. *Headache* 2002; 42: 934–944.
206. Sheftell FD et al. Two replicate randomized, double-blind, placebo-controlled trials of the time to onset of pain relief in the acute treatment of migraine with a fast-disintegrating/rapid-release formulation of sumatriptan tablets. *Clin Ther* 2005; 27: 407–417.
207. Silberstein SD, Lipton RB. Headache epidemiology. Emphasis on migraine. *Neurol Clin* 1996; 14: 421–434.
208. 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.
209. Silberstein SD et al. *Cephalalgia* 2002; 22: 491–512.
210. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 490–495.
211. Silberstein SD et al. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004; 63: 261–269.
212. Silberstein S et al. Randomised placebo-controlled trial of rofecoxib in the acute treatment of migraine. *Neurology* 2004; 62: 1552–1557.
213. Silberstein SD et al. Tramadol/Acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45: 1317–1327.
214. Silberstein SD et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 170–180.
215. Silberstein S et al. Oxcarbazepine in migraine headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2008; 70: 548–555.
216. Sjaastad O, Stensrud P. Clinical trial of a beta-receptor blocking agent (LB 46) in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 1972; 48: 124–128.
217. Solomon GD, Steel JG, Spaccavento LJ. Verapamil prophylaxis of migraine. A double-blind, placebo-controlled study. *JAMA* 1983; 250: 2500–2502.
218. Solomon GD, Scott MD. Verapamil and propranolol in migraine prophylaxis: A double-blind, crossover study. *Headache* 1986; 26: 325.
219. Solomon GD et al. Clinical efficacy and tolerability of 2,5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997; 49: 1219–1225.
220. Stark S et al. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache* 2000; 40: 513–520.
221. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AWC. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997; 17: 109–112.
222. Stellar S et al. Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *JAMA* 1984; 252: 2576–2580.
223. Stensrud P, Sjaastad O. Comparative trial of Tenormin (atenolol) and Inderal (propranolol) in migraine. *Headache* 1980; 20: 204–207.



224. Stovner Lj et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193–210.
225. Straumsheim P et al. Homeopathic treatment of migraine: a double blind, placebo controlled trial of 68 patients. *Br Homeopath J* 2000; 89: 4–7.
226. Streng A et al. Effectiveness and tolerability of acupuncture compared with metoprolol in migraine prophylaxis. *Headache* 2006; 46: 1492–1502.
227. Strom L, Pettersson R, Andersson G. A controlled trial of self-help treatment of recurrent headache conducted via the Internet. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68: 722–727.
228. Suthisang C et al. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1782–1791.
229. Tepper SJ et al. Sumatriptan suppositories for the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 31–35.
230. Tepper SJ et al. A long-term study to maximise migraine relief with zolmitriptan. *Curr Med Research Opin* 1999; 15: 254–271.
231. Tfelt-Hansen P et al. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 1–8.
232. Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks – a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia* 1993; 13: 238–244.
233. Tfelt-Hansen P et al. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995; 346: 923–926.
234. Tfelt-Hansen P et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. *Headache* 1998; 38: 748–755.
235. Tfelt-Hansen P. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide (Migpriv) in the treatment of migraine attacks. Comparison with placebo and oral sumatriptan. *Funct Neurol* 2000; 15 Suppl 3: 196–201.
236. Tfelt-Hansen P et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. *Brain* 2000b; 123: 9–18.
237. Tfelt-Hansen P, Ryan RE. Oral therapy for migraine: comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. *Neurology* 2000c; 55 Suppl 2: S19–S24.
238. 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.
239. 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.
240. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325: 316–321.
241. Trautmann E, Lackschewitz H, Kröner-Herwig B. Psychological treatment of recurrent headache in children and adolescents – a meta-analysis. *Cephalalgia* 2006; 26: 1411–1426.
242. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 289: 65–69.
243. Tulunay FC, Ergün H, Gülmez SE, Özbenli T, Özmenoglu M, Boz C, Erdemoglu AK, Varlikbas A, Göksan B, Inan L. The efficacy and safety of dipyrone (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, crossover, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Funct Neurol* 2004; 19: 197–202.
244. Ueberall MA, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1999; 52: 1507–1510.
245. Vahedi K, Taupin P, Djomby R, El-Amrani M, Lutz G, Filipetti V, Landais P, Massiou H, Bousser MG; DIAMIG investigators. Efficacy and tolerability of acetazolamide in migraine prophylaxis: a randomised placebo-controlled trial. *J Neurol* 2002; 249: 206–211.
246. van de Ven LL, Franke CL, Koehler PJ. Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17: 596–599.
247. Vécsei L, Gallacchi G, Sági I, Semjén J, Tajti J, Szok D, Müller M, Vadass P, Kerékgyártó M. Diclofenac epolamine is effective in the treatment of acute migraine attacks. A randomized, crossover, double blind, placebo-controlled, clinical study. *Cephalalgia* 2007; 27: 29–34.
248. Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events in migraine patients. *Headache* 2004; 44: 642–651.
249. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia* 1984; 4: 85–90.
250. Walach H, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, Springer W, Stritzl G, Haag G. The long-term effects of homeopathic treatment of chronic headaches: 1 year follow up. *Cephalalgia* 2000; 20: 835–837.
251. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006; 67: 1128–1134.
252. Wammes-van der Heijden EA, Tijssen CC, Egberts AC. Right-to-left shunt and migraine: the strength of the relationship. *Cephalalgia* 2006; 26: 208–213.
253. Welch KMA, Ellis DJ, Keenan PA. Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. *Neurology* 1985; 35: 1304–1310.
254. Welch KMA, Mathew NT, Stone P, Rosamond W, Saiers J, Gutterman D. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia* 2000; 20: 687–695.
255. Whitmarsh TE, Coleston-Shields DM, Steiner TH. Double-blind randomized placebo-controlled study of homoeopathic prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 600–604.
256. Winner P, Saper JR, Nett R, Asgharnejad M, Laurenza A, Peykamian M. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine in adolescent migraineurs. *Pediatrics* 1999; 104: 694–695.
257. Winner P 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.
258. Winner P et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45: 1304–1312.
259. Winner P et al. Topiramate for migraine prevention in adolescents: a pooled analysis of efficacy and safety. *Headache* 2006; 46: 1503–1510.
260. Wissmann A et al. Entwicklung eines Migräneprophylaxe-Screeninginstruments (MPS). *Schmerz* 2007; 21: 430–438.
261. Wörz R et al. Migräneprophylaxe durch Bisoprolol. Ergebnisse einer Doppelblindstudie versus Metoprolol. *Fortschr Med* 1992; 110: 268–272.
262. Ziegler DK, Ellis DJ. Naproxen in prophylaxis of migraine. *Arch Neurol* 1985; 42: 582–584.
263. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987; 44: 486–489.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. Stefan Evers
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster
Tel. 0251/8348-196, Fax -181
E-Mail everss@uni-muenster.de