Therapie der Migräne

Was gibt es Neues?

Migräneattacke

- Die Kombination eines Triptans mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum ist besser als die Wirkung der Einzelsubstanzen (↑).
- Zolmitriptan-Nasenspray (5 mg) und -Schmelztablette (2,5 mg) sowie Rizatriptan 5 und 10 mg sind zur Behandlung von Migräneattacken im Kindes- und Jugendalter wirksam (↑).
- Die intravenöse Gabe von Paracetamol ist bei akuten Migräneattacken wahrscheinlich nicht wirksam.

Migräneprophylaxe

- Die Wirksamkeit von Topiramat wurde durch eine Reihe von Studien in Dosierungen zwischen 25 und einer Zieldosis von 100 mg täglich bestätigt. Topiramat ist auch zur Behandlung der chronischen Migräne mit und ohne medikamenteninduziertem Kopfschmerz geeignet (↑↑).
- Coenzym Q 10 zeigt möglicherweise eine migräneprophylaktische Wirksamkeit (↑).
- Botulinumtoxin A ist zur Migräneprophylaxe der episodischen Migräne nicht wirksam (↓↓). Es fehlen große randomisierte Studien zur Wirksamkeit der Behandlung der chronischen Migräne.
- Akupunktur und Scheinakupunktur unterscheiden sich in ihrer migräneprophylaktischen Wirkung nicht voneinander und sind vergleichbar mit der Wirksamkeit der medikamentösen Standardtherapie (↑).
- Der interventionelle Verschluss eines persistierenden Foramen ovale (PFO) sollte zum jetzigen Zeitpunkt zur Migräneprophylaxe nicht eingesetzt werden (↓↓).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die 5-$HT_{1B/1\,D}$-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 nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) 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 nichtmedikamentöser 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 die Betablocker (**A**), Metoprolol und Propranolol, der Kalziumantagonist Flunarizin (**A**) sowie die Antikonvulsiva Topiramat (**A**) und Valproinsäure (noch off-label) (**A**).
- Migräneprophylaktika der zweiten Wahl sind der Betablocker Bisoprolol (**B**), Naproxen (**B**), Acetylsalicylsäure (**C**), Magnesium (**C**), Vitamin B_2 (**B**), Coenzym Q 10 (**C**), Pestwurz (**B**), Mutterkraut (**B**) und Amitriptylin (**B**).
- Die medikamentöse Therapie sollte durch nichtmedikamentöse 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**).

Ziele und Anwendungsbereich

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

1. Leitlinie der DGN und der DMKG 2005 (Diener et al. 2003)
2. Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (3. Auflage 2001)
3. Practice Parameters of the American Academy of Neurology (Silberstein et al. 2000).
4. EFNS guideline on the drug treatment of migraine (Evers et al. 2006a).

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

Definition

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

Epidemiologie

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

Diagnostik

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

Medikamentöse Akuttherapie

Empfehlung

- Die 5-$HT_{1B/1\,D}$-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 nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) 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 nichtmedikamentöser Verfahren wurde in der Attackentherapie in kontrollierten Studien kaum untersucht (**C**).

Substanzen zur Akuttherapie der Migräne

5-$HT_{1B/1\,D}$-Agonisten (Triptane, Tab. 1)

Die Serotonin-5-$HT_{1B/1\,D}$ Rezeptoragonisten (sog. Triptane) Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Eletriptan und Frovatriptan sind spezifische Migränemittel, die beim Spannungskopfschmerz unwirksam sind. Alle Triptane haben ihre Wirkung in großen plazebokontrollierten Studien belegt (Ferrari et al. 2001, Goadsby et al. 2002). In Vergleichsstudien waren Sumatriptan, Almotriptan und Zolmitriptan nicht oder nur gering besser wirksam als ASS oder nichtsteroidale Antirheumatika. Für die anderen Triptane liegen keine Vergleichsstudien vor. Bei ca. 60% aller Nonresponder für nichtsteroidale Antirheumatika sind allerdings Triptane wirksam (Diamond et al. 2004). Sumatriptan 6 mg s. c. war geringgradig besser wirksam als 1.000 mg ASS i. v., hatte aber mehr Nebenwirkungen (Diener et al. 1999). Ergotamin war in Vergleichsstudien mit Sumatriptan (The Multinational Oral Sumatriptan Cafergot Comparative Study Group 1991), Eletriptan (Diener et al. 2002b) und Almotriptan (Lainez et al. 2007b) weniger wirksam. Triptane wirken zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Attacke, d. h., sie müssen nicht notwendigerweise unmittelbar zu Beginn der Schmerzphase eingenommen werden. Sie wirken aber umso besser, je früher sie in einer Migräneattacke eingenommen werden (Burstein et al. 2004, Dowson et al. 2004). Ob Triptane eine schlechtere Wirksamkeit entfalten, wenn sie erst nach Einsetzen einer Allodynie eingenommen werden, ist nicht eindeutig geklärt (Burstein et al. 2004, Linde et al. 2006). 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 seine Migräne von einem Kopfschmerz vom Spannungstyp unterscheiden kann.

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

Substanz		Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Sumatriptan (Imigran, Imigran T)	↑↑	50– 100 mg p. o. 25 mg Supp. 10– 20 mg Nasenspray	Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl	Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Morbus Raynaud, periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA oder

Substanz		Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
		6 mg s. c.(Autoinjektor)	Kältegefühl Lokalreaktion an der Injektionsstelle	Schlaganfall, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder (< 12 Jahre), schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren, gleichzeitige Behandlung mit Ergotamin, innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen eines MAO-Hemmers
Zolmitriptan (AscoTop)	↑↑	2,5– 5 mg p. o. 2,5– 5 mg Schmelztablette 5 mg Nasenspray	Wie Sumatriptan	Wie Sumatriptan
Naratriptan** (Naramig)	↑↑	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 Einnahme von Propranolol
Almotriptan (Almogran)	↑↑	12,5 mg p. o.	Etwas geringer als Sumatriptan	Wie Sumatriptan
Eletriptan* (Relpax)	↑↑	20, 40 mg p. o.	Wie Sumatriptan	Wie Sumatriptan
Frovatriptan (Allegro)	↑↑	2,5 mg p. o.	Etwas geringer als Sumatriptan	Wie Sumatriptan

** Bei Unwirksamkeit von 40 mg können auch 80 mg Eletriptan auf einmal gegeben werden.*

***Auch als OTC erhältlich (Formigran).*

Bei lange dauernden Migräneattacken kann nach Ende der erfolgreichen pharmakologischen Wirkung eines Migränemittels der Migränekopfschmerz wieder auftreten („ **headache recurrence**“). Recurrence wird definiert als eine Zunahme der Kopfschmerzintensität von Kopfschmerzfreiheit oder leichtem Kopfschmerz auf mittelschwere oder schwere Kopfschmerzen in einem Zeitraum von 2– 24 Stunden nach der ersten wirksamen Medikamenteneinnahme (Ferrari 1999). Dieses Problem ist bei den Triptanen ausgeprägter als bei Ergotamintartrat oder bei ASS. So kommt es bei 15– 40% der Patienten nach oraler Gabe von Triptanen zu einer Recurrence, wobei dann eine zweite Gabe der Substanz wieder wirksam ist (Ferrari et al. 1994). Triptane mit einer längeren Halbwertszeit haben tendenziell etwas geringere Recurrence-Raten als solche mit kurzer Halbwertszeit. Ist die erste Gabe eines Triptans unwirksam, ist es sinnlos, in derselben Migräneattacke eine zweite Dosis zu applizieren. Alle Triptane können wie Ergotamintartrat auch bei zu häufiger Einnahme zu einer Erhöhung der Attackenfrequenz und letztlich zu einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch oder zu einer chronischen Migräne führen (Kaube et al. 1994, Evers et al. 1999, Limmroth et al. 1999a, Katsarava et al. 2000). Triptane sollten daher an nicht mehr als 10 Tagen im Monat eingesetzt werden und nicht an mehr als 3 Tagen hintereinander.

Lebensbedrohliche **Nebenwirkungen** (Myokardinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall)

wurden bei der Applikation von Sumatriptan in einer Häufigkeit von 1:1.000000 beobachtet (O' Quinn et al. 1999, Welch et al. 2000). Bei fast allen Patienten lagen entweder eindeutige Kontraindikationen vor (z. B. vorbestehende koronare Herzkrankheit) oder die Diagnose Migräne war falsch. Für die anderen Triptane gibt es noch keine publizierten Daten. Da der Wirkungsmechanismus der verschiedenen Triptane gleich ist, ist 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. Darüber hinaus sind Triptane nicht wirksam, wenn sie während der Aura appliziert werden (Beates et al. 1994, Olesen et al. 2004b). Populationsbezogene Studien zeigen aber kein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse bei der Anwendung von Triptanen verglichen mit Analgetika (Hall et al. 2004, Velentgas et al. 2004).

Die kürzeste Zeit bis zum **Wirkungseintritt** besteht für die subkutane Gabe von Sumatriptan (10 Minuten) (Tfelt-Hansen 1993). Orales Sumatriptan, Almotriptan und Zolmitriptan wirken nach 45– 60 Minuten (Ferrari et al. 2001). Rizatriptan und Eletriptan sind am raschesten wirksam (nach 30 Minuten). Ist eine erste Dosis von Eletriptan von 40 mg nicht wirksam, können auch 2 × 40 mg gegeben werden. Zolmitriptan 5 mg als Nasenspray hat einen rascheren Wirkungseintritt als orales Zolmitriptan (Charlesworth et al. 2003). Sumatriptan steht als Tablette mit raschem Zerfall im Magen-Darm-Trakt zur Verfügung (Dahlöf et al. 2004). Ob ein rascherer Wirkungseintritt als bei der normalen Tablette erfolgt, ist nicht bekannt.

Die **Besserung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden**, der wichtigste Parameter klinischer Studien für die Wirksamkeit von Migränemitteln, ist am höchsten bei der subkutanen Applikation von Sumatriptan (70– 80%) (The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group 1991). Sumatriptan-Nasenspray ist ebenso wirksam wie Sumatriptan-Tabletten. 25 mg Sumatriptan oral sind weniger wirksam als 50 mg und 100 mg (ca. 50– 60%), weisen dafür aber auch weniger Nebenwirkungen auf (Ferrari et al. 2001). Naratriptan und Frovatriptan (je 2,5 mg) sind für die Besserung der Kopfschmerzen nach 2 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 (Goadsby 1997, McDavis et al. 1999). Im mittleren Wirkungsbereich liegen Zolmitriptan 2,5 mg bis 5 mg und Almotriptan 12,5 mg. Rizatriptan 10 mg ist etwas wirksamer als 100 mg Sumatriptan (Goldstein et al. 1998, Tfelt-Hansen et al. 1998, Tfelt-Hansen u. Ryan 2000). Bei Zolmitriptan bevorzugen die meisten Patienten die 5-mg-Dosis. Eletriptan ist in einer Dosierung von 2 × 40 mg das effektivste orale Triptan, hat aber auch die meisten Nebenwirkungen (Ferrari et al. 2001). Almotriptan hat eine Nebenwirkungsquote, die sich nicht von Plazebo unterscheidet (Chen u. Ashcroft 2007).

Die Häufigkeit der Recurrence liegt bei den verschiedenen Triptanen zwischen 15% und 40%. Die initiale Kombination eines Triptans mit einem lang wirkenden nichtsteroidalen Antirheumatikum (Naproxen) wirkt besser als die einzelnen Komponenten und kann das Wiederauftreten der Migräneattacke zum Teil verhindern (Brandes et al. 2007). Alternativ kann das nichtsteroidale Antirheumatikum auch zeitlich verzögert gegeben werden. Ist ein Triptan bei drei konsekutiv behandelten Attacken nicht wirksam, kann ein anderes Triptan wirksam sein.

Grundsätzlich können alle Antidepressiva, die die Wiederaufnahme von Serotonin hemmen, ein serotonerges Syndrom auslösen. Dies ist in Hinsicht auf depressive Patienten wichtig, die wegen Migräne auch ein Triptan bekommen. 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 Wirkspiegel und vermehrten Nebenwirkungen führen. Almotriptan und Zolmitriptan werden neben einer starken MAO-Komponente über andere Cytochrom-gebundene Systeme metabolisiert, so dass bei Polypharmazie hier weniger Komplikationen zu erwarten sind. Eletriptan, Naratriptan und Frovatriptan werden hingegen nicht in nennenswerter Weise über das MAO-System metabolisiert, so dass 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.

Mutterkornalkaloide (Tab. 2)

Es gibt nur sehr wenige prospektive Studien zum Einsatz der Mutterkornalkaloide bei Migräne (Tfelt-Hansen et al. 2000). In allen Studien, in denen Triptane mit Mutterkornalkaloiden verglichen wurden, waren erstere signifikant besser wirksam (The Multinational Oral Sumatriptan Cafergot Comparative Study Group 1991, Christie et al. 2002, Diener et al. 2002b). Die Behandlung 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 (Horton et al. 1963, Dichgans et al. 1984, Evers et al. 1999). Daher muss die Einnahmefrequenz auf maximal 10 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 (Wammes-van der Heijden et al. 2006a).

Tabelle 2 Ergotamin für die Behandlung der akuten Migräneattacke

Substanz		Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Ergotamintartrat (Ergo Kranit akut)	↑	2 mg p. o.	Erbrechen, Übelkeit, Kältegefühl Muskelkrämpfe, Dauerkopfschmerz, Ergotismus	Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder unter 12 Jahren, Patienten mit multiplen vaskulären Risikofaktoren, schlecht eingestellte Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Morbus Raynaud, periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA oder Schlaganfall, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren

Antiemetika (Tab. 3)

Die meisten Patienten leiden während der Migräneattacke unter gastrointestinalen Symptomen. Die Gabe von Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon bessert nicht nur die vegetativen Begleitsymptome, sondern führt bei einigen Patienten über eine Wiederanregung der zu Beginn der Migräneattacke zum Erliegen gekommenen Magenperistaltik zu einer besseren Resorption und Wirkung von Analgetika und Triptanen (Ross-Lee et al. 1983, Waelkens 1984, Schulman u. Dermott

2003). Metoclopramid hat auch eine analgetische Wirkung bei Migräne, die bei oraler Gabe gering (Ellis et al. 1993) und bei intravenöser Gabe wahrscheinlich stärker ausgeprägt ist (Friedman et al. 2005). Die Überlegenheit einer fixen Kombination von Antiemetika mit Migränemitteln wurde aber bisher in großen randomisierten Studien nicht belegt.

Tabelle 3 Antiemetika in der Migränetherapie

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

Analgetika (Tab. 4)

ASS, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen und Paracetamol sind die Analgetika erster Wahl bei leichten und mittelgradigen Migränekopfschmerzen (Havanka-Kanniainen 1989, Karachalios et al. 1992, Kloster et al. 1992, Dahlöf et al. 1993, Chabriat et al. 1994, Nebe et al. 1995, Tfelt-Hansen et al. 1995, Limmroth et al. 1999b, The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group 1999). Wahrscheinlich sind auch Metamizol und Phenazon wirksam (Bigal et al. 2002, Göbel et al. 2004, Tulunay et al. 2004). Die älteren Studien zu den Analgetika entsprechen meistens nicht den Anforderungen, die an moderne Studien gestellt werden. Die Kombination von ASS, Paracetamol und Koffein ist wirksamer als Plazebo (Lipton et al. 1998). 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 (Diener et al. 2005a). Die optimale Dosis beträgt bei alleiniger oraler Anwendung für ASS und Paracetamol mindestens 1.000 mg, für Ibuprofen 400– 600 mg und fü r Diclofenac-K 50– 100 mg. Analgetika sollten wegen der schnelleren Resorption bevorzugt in Form einer Brausetablette oder einer Kautablette eingenommen werden. Lysiniertes ASS in Kombination mit Metoclopramid ist fast genauso wirksam wie Sumatriptan (Tfelt-Hansen et al. 1995). Lösliches gepuffertes ASS (1.000 mg) ist genau so wirksam wie 400 mg Ibuprofen oder 50 mg Sumatriptan (Diener et al. 2004a, Diener et al. 2004b, Lampl et al. 2007). Paracetamol wird besser nach rektaler als nach oraler Gabe resorbiert (rektale Gabe bei initialer Übelkeit und Erbrechen). Nichtsteroidale Antirheumatika wie Naproxen und Diclofenac-K sind ebenfalls wirksam. Auch Analgetika können bei zu häufiger regelmäßiger Einnahme zu einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch führen. Daher sollte die Einnahme bei Monopräparaten unter 15 Tagen pro Monat liegen, bei Kombinationspräparaten wird die Einnahme an unter 10 Tagen im Monat empfohlen.

Auch die sog. COX-2-Inhibitoren sind in klinischen Studien untersucht worden. Valdecoxib 20– 40 mg und Rofecoxib 25– 50 mg haben sich dabei als wirksam in der Behandlung akuter Migräneattacken gezeigt (Silberstein et al. 2004c, Silberstein et al. 2005, Saper et al. 2006). Eine Zulassung ist bisher nicht erfolgt. Die Frage, ob es bei episodischer Einnahme zu einer Häufung vaskulärer Ereignisse kommt, ist bisher nicht abschließend geklärt. Daher kann die Anwendung dieser Substanzen zur

Behandlung von Migräneattacken nicht als Mittel der ersten Wahl empfohlen werden.

Tabelle 4 Analgetika zur Behandlung der Migräneattacke

Substanz		Dosierung	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin) ASS-Lysinat (Aspirin i.v.)	↑↑	1000 mg 1000 mg i. v.	Magenschmerzen, Übelkeit, Gerinnungsstörungen	Magen-Darm-Ulzera, hämorrhagische Diathese, Schwangerschaft Monat 7– 9
Ibuprofen (z. B. Aktren)	↑↑	200– 600 mg	Wie ASS, Ödeme	Wie ASS (Blutungsneigung geringer), Niereninsuffizienz, LE
Naproxen (z. B. Proxen)	↑↑	500– 1000 mg	Wie Ibuprofen	Wie Ibuprofen
Diclofenac (z. B. Voltaren)	↑↑	50– 100 mg	Wie Ibuprofen	Wie Ibuprofen
Metamizol (z. B. Novalgin)	↑	500– 1000 mg	Allergische Reaktion, Blutbildveränderungen	Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
Paracetamol (z. B. ben-u-ron)	↑	1000	Leberschäden	Leberschäden, Niereninsuffizienz
ASS plus Paracetamol + Koffein (Thomapyrin)	↑↑	2 × 250 + 200 + 50 mg	Siehe ASS und Paracetamol	Siehe ASS und Paracetamol

Andere Substanzen

Es gibt Hinweise, dass die intravenöse Gabe von Valproinsäure in einer Dosis von 300 mg oder 800 mg auch in der Behandlung akuter Migräneattacken wirksam ist (Mathew u. Schoenen 2000, Leniger et al. 2005). Valproinsäure ist zur Behandlung von Migräneattacken nicht zugelassen.

Tramadol hat in der Kombination mit Paracetamol (Silberstein et al. 2005) 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-Antagonisten und 5-HT_{1F}-Agonisten befinden sich derzeit in der klinischen Erprobung.

Behandlung von Migräneattacken bei Kindern

Migräneattacken bei Kindern werden mit Paracetamol 15 mg/kg KG oder Ibuprofen 10 mg/kg KG behandelt. Bei Kindern wurde nach Behandlung der Migräne mit ASS bisher kein Reye-Syndrom beobachtet, dennoch wird der Einsatz von ASS bis zum 12. Lebensjahr nicht empfohlen. Wenn

Antiemetika notwendig sind, sollte Domperidon und nicht Metoclopramid Verwendung finden. Kinder unter 12 Jahren scheinen schlechter als Heranwachsende von einer Therapie mit Triptanen zu profitieren. Die kritische Grenze der Wirksamkeit liegt individuell unterschiedlich zwischen dem 10. und 13. Lebensjahr.

Orale Triptane, insbesondere Sumatriptan 50– 100 mg, Rizatriptan 5 mg und Eletriptan 40 mg, waren bei Kindern und Jugendlichen in früheren Studien nicht besser wirksam als Plazebo (Hämälainen et al. 1997, Winner et al. 2002). Studien im Kindesalter leiden allerdings alle unter ungewöhnlich hohen Plazebo-Werten (bis zu 50%). Studien mit Sumatriptan 5, 10 und 20 mg Nasenspray bei Jugendlichen ergaben eine statistische Überlegenheit gegenüber Plazebo (Ueberall u. Wenzel 1999, Winner et al. 1999, Ahonen et al. 2004). Positive Ergebnisse erbrachten Post-hoc-Analysen von Studien mit oralem Zolmitriptan in einer Dosierung von 2,5– 5 mg bei Heranwachsenden und Jugendlichen (12– 17 Jahre) (Solomon et al. 1997, Tepper et al. 1999). Auch in doppelblinden, plazebokontrollierten Studien ergaben sich in jüngster Zeit Hinweise auf eine Wirksamkeit der Schmelztablette Zolmitriptan 2,5 mg bei Kindern und Jugendlichen (Evers et al. 2006b) und des Nasensprays Zolmitriptan (5 mg) bei Jugendlichen (Lewis et al. 2007); auch Rizatriptan in einer Dosis zwischen 5 und 10 mg war besser als Plazebo (Ahonen et al. 2006). 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 Notfallambulanz aufsuchen, haben meist orale Medikation erfolglos eingesetzt. Behandlungsform der ersten Wahl ist die intravenöse Gabe von 1000 mg ASS (↑↑) mit oder ohne Metoclopramid (Diener et al. 1999). Bestehen keine Kontraindikationen, kann auch Sumatriptan 6 mg subkutan gegeben werden. Die Therapie eines Status migraenosus erfolgt durch die einmalige Gabe von 50– 100 mg Prednison (↔). Die intravenöse Gabe von Paracetamol war in einer Studie bei akuten Migräneattacken nicht wirksam (Leinisch et al. 2005).

Migräneprophylaxe

Empfehlung

- Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich bei besonderem Leidensdruck und Einschränkung der Lebensqualität: Bei häufigen Migräneattacken bzw. Migräneattacken mit ausgeprägten Beschwerden oder neurologischen Ausfällen sollte eine Migräneprophylaxe begonnen werden (**A**).
- Migräneprophylaktika der ersten Wahl sind die Betablocker (**A**) Metoprolol und Propranolol, der Calciumantagonist Flunarizin (**A**) und die Antikonvulsiva Topiramat (**A**) und Valproinsäure (**A**) (noch Off-Label-Gebrauch).
- Migräneprophylaktika der zweiten Wahl sind der Betablocker Bisoprolol (**B**), Naproxen (**B**), Acetylsalicylsäure (**C**), Magnesium (**C**), Vitamin B_2 (B), Coenzym Q 10 (**C**), Pestwurz (**B**), Mutterkraut (**B**) und Amitriptylin (**B**).
- Die Prophylaxe von Migräne-Auren im Rahmen einer Migräne mit Aura kann mit Lamotrigin erfolgen (**C**).
- Akupunktur ist unabhängig von der durchgeführten Form vergleichbar wirksam mit einer Scheinakupunktur oder einer medikamentösen Prophylaxe (**A**).
- Die medikamentöse Therapie sollte durch nichtmedikamentöse Verfahren der Verhaltenstherapie

(**A**) und durch Ausdauersport (**B**) ergänzt werden. Alternativ zur medikamentösen Therapie kann auch eine Verhaltenstherapie als Prophylaxe durchgeführt werden (**A**).
- Patienten mit einer hochfrequenten Migräne (≥ 3 Attacken/Monat) sowie erheblicher Einschränkung der Lebensqualität sollten einer psychologischen Therapie zugeführt werden (**A**). Es besteht ein erhöhtes Risiko der Chronifizierung.

Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich bei besonderem Leidensdruck und Einschränkung der Lebensqualität. Zusätzliche Kriterien (nicht evidenzbasiert) sind:

- Drei und mehr Migräneattacken pro Monat
- Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten
- Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den oben gegebenen Empfehlungen (inkl. Triptanen) nicht ansprechen und/oder wenn Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht toleriert werden
- Bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als 10 Tagen im Monat
- Bei komplizierten Migräneattacken mit 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 medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes. Von einer Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe spricht man bei einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von mindestens 50%. Zunächst soll der Patient über 3 Monate einen Kopfschmerzkalender führen, um die Anfallsfrequenz und den Erfolg oder Misserfolg der jeweiligen Attackenmedikation zu dokumentieren.

Substanzen zur Migräneprophylaxe

Als Mittel der ersten Wahl haben sich seit vielen Jahren die Betablocker Propranolol und Metoprolol, der Kalziumantagonist Flunarizin sowie in den letzten Jahren die Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramat etablieren können. Allen Substanzen ist gemein, dass sie in der Migräneprophylaxe häufig bereits in deutlich niedrigeren Dosierungen wirksam sind als in ihrer Originalindikation. Dosierungen und spezielle Nebenwirkungen finden sich in **Tabelle 5** und **6**. Soweit bisher untersucht, ist den eingesetzten Substanzen gemeinsam, dass sie die Empfindlichkeit von Zellen des Kortex, eine „cortical spreading depression“ auszubilden, reduzieren (Ayata et al. 2006).

Tabelle 5 Substanzen zur Migräneprophylaxe mit guter Evidenzlage

Substanz		Dosis	Nebenwirkungen[1]	Kontraindikationen[2]
Metoprolol (z. B. Beloc-Zok) Propranolol (z. B. Dociton) Bisoprolol (z. B. Concor)	↑↑ ↑↑ ↑	50– 200 mg 40– 240 mg 5– 10 mg	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Magen-Darm-Beschwerden, Impotenz	A: AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz,Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression
Flunarizin (z. B. Natil N)	↑↑	5– 10 mg	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesien, Tremor, Parkinsonoid	A: fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression R: Morbus Parkinson in der Familie
Topiramat (Topamax Migräne)	↑↑	25– 100 mg	H: Müdigkeit, kognitive Störungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacksveränderungen, Psychosen S: Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom
Valproinsäure (z. B. Ergenyl chrono) Off-label-Gebrauch	↑↑	500–600 mg	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekte), Alkoholmissbrauch, polyzystische Ovarien

[1] *Nebenwirkungen gegliedert in H: häufig, G: gelegentlich, S: selten.*

[2] *Kontraindikationen gegliedert in A: absolut, R: relativ.*

Tabelle 6 Substanzen zur Migräneprophylaxe mit geringerer Evidenz

Substanz		Dosis	Nebenwirkungen[1]	Kontraindikationen[2]
Amitriptylin (z. B. Saroten)	↑	50– 150 mg	H: Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwindel, Schwitzen G: Blasenstörungen, innere Unruhe, Impotenz	A: Engwinkelglaukom, Prostataadenommit Restharn
Venlafaxin (Trevilor) Off-label-Gebrauch	↑	75– 150 mg	H: Müdigkeit, Konzentrationsstörungen S: Impotenz, arterielle Hypertonie	Schwere Hypertonie
Gabapentin (Neurontin) Off-label-Gebrauch	↔	2400 mg	H: Müdigkeit, Schwindel G: Ataxie, gastrointestinale Störungen	Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
Naproxen (Proxen)	↑	2 × 250 mg 2 × 500 mg	H: Magenschmerzen	A: Ulkus, Blutungsneigung R: Asthma bronchiale
Pestwurz (Petadolex)	↑	2 × 75 mg	G: Aufstoßen, Magenschmerzen S: Leberfunktionsstörungen	A: Schwangerschaft, Stillzeit
Acetylsalicylsäure (Aspirin)		300 mg	G: Magenschmerzen	A: Ulkus, Blutungsneigung R: Asthma bronchiale
Magnesium	↔	2 × 300 mg = 24 mmol	H: Durchfall bei zu rascher Aufdosierung	Keine
Vitamin B_2 plus Magnesium[3]	↔	1 × 400 mg Vitamin B_2 plus 2 × 300 mg Mg	H: Durchfall, intensive Gelbfärbung des Urins	Keine
Botulinumtoxin	↓↓		Muskelschwäche, Ptosis	Myasthenie

[1] Nebenwirkungen gegliedert in H: häufig, G: gelegentlich, S: selten.

[2] Kontraindikationen gegliedert in A: absolut, R: relativ.

[3] In Deutschland als diätetisches Lebensmittel erhältlich (Ortho expert migräne).

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 bei: Holroyd et al. 1991, Diener et al. 1994, Linde u. Rossnagel 2004). Auch andere Betablocker sind wahrscheinlich wirksam, aber deutlich schlechter untersucht. Bisoprolol ist inzwischen ebenfalls mehrfach untersucht und kann als Mittel der zweiten Wahl gelten. Für Acebutol, Alprenolol, Oxprenolol und Pindolol konnte keine prophylaktische Wirkung belegt werden.

Kalzium-Kanal-Blocker (KKB)

Zahlreiche KKB sind in den letzten 30 Jahren untersucht worden, jedoch hat nur Flunarizin in zahlreichen Untersuchungen eine signifikante Wirkung zeigen können und bleibt damit nach wie vor der einzige KKB in der Migräneprophylaxe. Flunarizin ist ein Kalziumantagonist aus der Klasse der „calcium overload blocker“ (Übersicht bei: Diener 2000, Diener et al. 2002a). Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg. Allerdings sind 5 mg genauso wirksam (Diener 1999). Flunarizin ist auch bei Kindern ausreichend untersucht. Bei Kindern beträgt die Dosis 5 mg am Tag oder jeden 2. Tag.

Antikonvulsiva

Im bisher größten Studienprogramm zur Migräneprophylaxe ist Topiramat untersucht worden und konnte seine Wirkung gut belegen (Chronicle u. Mulleners 2004, Brandes et al. 2004, Diener et al. 2004 d, Silberstein et al. 2004b). Bei einem Teil der Patienten sind auch Tagesdosen von < 100 mg wirksam. Die Eindosierung muss langsam einschleichend erfolgen. Therapielimitierende Nebenwirkungen treten fast ausschließlich in der Titrationsphase auf (Lainez et al. 2007a). Topiramat ist auch in der Prophylaxe der chronischen Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauch wirksam (Diener 2007, Silberstein et al. 2007). Valproinsäure konnte in mehreren Studien eine deutliche Reduktion der Attackenfrequenz belegen (Klapper et al. 1997, Freitag et al. 2002). Derzeit ist die Substanz für die Indikation Migräneprophylaxe in Deutschland noch nicht zugelassen, so dass die Anwendung formal gesehen off-label erfolgt.

Mittel der zweiten Wahl

Amitriptylin ist in den USA Mittel der ersten Wahl, allerdings ist seine Wirkung nur in methodisch weniger guten älteren Arbeiten belegt (Couch et al. 1976, Couch u. Hassanein 1979, Ziegler et al. 1987). Amitriptylin sollte bevorzugt zur Prophylaxe gegeben werden, wenn eine Kombination mit einem Spannungskopfschmerz vorliegt, oder wenn, wie häufig bei chronischen Schmerzen, eine zusätzliche Depression besteht. Ein mögliche Alternative könnte das insgesamt besser verträgliche Antidepressivum Venlafaxin sein, ein SNRI, für das eine kleinere kontrollierte positive Studie vorliegt (Ozyalcin et al. 2005). Das Antiepileptikum Gabapentin hatte in einer Studie in Tagesdosierungen zwischen 1200 und 1600 mg eine geringe prophylaktische Wirkung (Mathew et al. 2001). Hier müssen allerdings weitere Studien abgewartet werden. Acetylsalicylsäure hat in einer Dosis von 300 mg/d wahrscheinlich eine geringe migräneprophylaktische Wirkung (Diener et al. 2001). Naproxen war in Dosierungen von 2 × 500 mg besser wirksam als Plazebo. Limitierend sind hier die gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung. Unklar ist, ob bei einer Monotherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika die Gefahr eines Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerzes besteht. Petadolex hat seine Wirksamkeit in zwei plazebokontrollierten Studien belegt (Diener et al. 2004c, Lipton et al. 2004). In sehr seltenen Fällen kommt es zu schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen. Mutterkraut als CO_2-Extrakt (Pfaffenrath et al. 2002, Diener et al. 2005b) war ebenfalls in zwei Studien 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/d wurde für Magnesium in Kopfschmerzzentren keine Wirksamkeit gezeigt (Pfaffenrath et al. 1996); die Dosis von 24 mmol/d war in einer Population wirksam, die in allgemeinärztlichen

Praxen betreut wurde (Peikert et al. 1996). 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 ebenfalls prophylaktisch wirksam, in Deutschland aber nicht mehr erhältlich. Als weiteres Antikonvulsivum wurde bei Levetiracetam kürzlich eine Reduktion der Attackenfrequenz bei Patienten bei Migräne mit Aura in einer kleinen Studie berichtet (Brighina et al. 2006). Lisinopril ist in einer kleinen plazebokontrollierten Studie untersucht worden und zeigte eine signifikante Reduktion der Attackenfrequenz (Schrader et al. 2001). Zu Lisinopril oder anderen ACE-Hemmern fehlen große Dosis-Wirkungs-Studien. Von den Dopaminagonisten ist möglicherweise Alpha-Dihydroergocryptin wirksam (Bussone et al. 1999). Ob Candesartan (Tronvik et al. 2002) wirksam ist, kann nach dem derzeitigen Stand der Studien nicht beurteilt werden. Zu Telmisartan gibt es eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit einer Tagesdosis von 10 mg, die Studie war negativ. Zu hochdosiertem Vitamin B_2 gibt es nur kleinere Studien, die eine Wirksamkeit vermuten lassen (Schoenen et al. 1994, Schoenen et al. 1997, Schoenen et al. 1998, Boehnke et al. 2004). Vitamin B_2 ist in der in Studien verwendeten Tagesdosis (2 × 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 Q 10 wurde in einer bizentrischen plazebokontrollierten Studie positiv getestet (3 × 100 mg/d) (Sandor et al. 2005).

Botulinumtoxin

Die meisten plazebokontrollierten Studien zeigten keine migräneprophylaktische Wirkung von lokalen Injektionen mit Botulinumtoxin (Evers et al. 2004). Dies gilt sowohl für Injektionen in vorgegebene Regionen wie für Injektion an Triggerpunkten („ follow the pain“). In allen Studien kam es sowohl in der Verum- als auch in der Plazebogruppe zu einer deutlichen Reduktion der Migräneattacken. Eine Studie hat eine Wirksamkeit bei der chronischen Migräne gezeigt (Dodick et al. 2005, Mathew et al. 2005). Dieses Ergebnis muss in einer Phase-III-Studie reproduziert werden, bevor die Therapie empfohlen werden kann.

Behandlung der Migräne-Aura

Lamotrigin ist in der Reduktion der Häufigkeit von Migräneattacken nicht wirksam (Steiner et al. 1997), reduziert aber möglicherweise die Häufigkeit von Migräneattacken mit Aura (↑) (Lampl et al. 2005). Flunarizin bewirkt sowohl eine Reduktion der Häufigkeit von Auren und Migräneattacken (↑) (Evers et al. 2006a).

Menstruelle Migräne

Bei der menstruellen Migräne kann eine Prophylaxe mit 2 × 500 mg Naproxen 5 Tage vor und während der Periode versucht werden (↔) (Sances et al. 1990). Triptane wie 2 × 1 mg Naratriptan, 2 × 25 mg Sumatriptan oder 1x bzw. 2 × 2,5 mg Frovatriptan über 5– 6 Tage sind ebenfalls bei der menstruellen Migräne wirksam (off-label; ↑) (Newman et al. 1998, Newman et al. 2001, Silberstein et al. 2004a). Allerdings kann es zu einer Verschiebung des Zeitpunktes von Migräneattacken in einen Zeitraum außerhalb der Attacke kommen (Mannix et al. 2007). Eine Hormonsubstitution in der Pillenpause oder während der Menstruation ist nicht wirksam (MacGregor et al. 2006), da sie scheinbar die Attacken in die übrigen Zeiten des Zyklus verschiebt (↓↓). Empirisch kann bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, nach Rücksprache mit dem Frauenarzt die Einnahme der Pille ü

ber 3 Monate ohne Pillenpause empfohlen werden.

Migräneprophylaxe bei Kindern

Für Kinder kann allgemein nur die Wirkung von Flunarizin (5 mg/d) als gesichert angesehen werden (Damen et al. 2006). Topiramat ist in einer Dosis von 15– 200 mg ebenfalls wirksam (Winner et al. 2005, Winner et al. 2006). Für Propranolol gibt es gewisse Hinweise auf eine Wirksamkeit.

Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft

Kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung liegen nicht vor. Etwa 50– 80% der Patientinnen berichten über eine Reduktion der Migräneattacken in der Schwangerschaft (Sances et al. 2003). Als vertretbare medikamentöse Prophylaxe in der Schwangerschaft gilt nur Metoprolol (Fox et al. 2005). Daneben können Magnesium, aber auch nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Entspannungsü bungen, Biofeedback und Akupunktur eingesetzt werden.

Unwirksame Medikamente zur Migräneprophylaxe

Siehe dazu **Tabelle 7**.

Tabelle 7 Unwirksame Medikamente zur Migräneprophylaxe(* mindestens eine negative Studie)

- Bromocriptin*
- Carbamazepin*
- Clomipramin
- Clonidin
- Diphenylhydantoin
- Diuretika
- Gestagene
- Lanepitant*
- Lithium
- Montelukast*
- Neuroleptika
- Octreotid
- Oxcarbazepin*
- Primidon
- Proxibarbal
- Selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer*

Nichtmedikamentöse Verfahren zur Migräneprophylaxe

Akupunktur

Mittlerweile liegt eine Reihe z. T. 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 Kontrollen, die auf eine Akupunkturbehandlung warteten (Linde et al. 2005, Alecrim-Andrade et al. 2006, Diener et al. 2006, Streng et al. 2006). Die Einstellung der Patienten zu dem Verfahren beeinflusst die Wirksamkeit.

Homöopathie

Die Homöopathie ist evidenzbasiert nicht wirksam. In randomisierten plazebokontrollierten Studien fanden sich negative Ergebnisse (↓↓) (Whitmarsch et al. 1997, Ernst 1999, Walach et al. 2000).

Entspannungsverfahren und Biofeedback

Metaanalysen kommen übereinstimmend zu der Einschätzung, dass sowohl Entspannungsverfahren (meist die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson) als auch die verschiedenen Biofeedbackverfahren im Mittel eine Reduktion der Migränehäufigkeit von 35– 45% erreichen (Penzien et al. 2005, Nestoriuc u. Martin 2007). Die Effektstärke dieser Verfahren liegt damit in dem Bereich, der für Propranolol angegeben wird (Holroyd u. Penzien 1990). Einzelheiten siehe unten.

Andere Verfahren

Die Effekte der transkraniellen Gleichstrom- und Magnetstimulation sind vorerst nicht ausreichend abschätzbar (Chadaide et al. 2007). Die vielfältigen Methoden der **physikalischen Therapie** haben in ihrer Anwendung für die Migräne eine nachgewiesene eigenständige Wirksamkeit (Biondi 2005), insbesondere in Kombination mit verhaltenstherapeutischen Interventionen. Eine Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe von **aerober Ausdauerbelastung**/Training/ Sport wie Nordic Walking, Joggen, Schwimmen, Radfahren, Gymnastik etc. (Koseoglu et al. 2003, Narin et al. 2003) ist wahrscheinlich.

Interventionelle Verfahren

Basierend auf Fall-Kontroll-Studien, die zeigen, dass insbesondere bei Patienten mit einer Migräne mit Aura häufiger ein offenes Foramen ovale gefunden werden kann als bei Kontrollen oder Patienten mit einer Migräne ohne Aura (Diener et al. 2007) und dass es eine mögliche Assoziation der Größe dieses Rechts-Links-Shunts mit dem Auftreten einer Migräne mit Aura gibt (Schwerzmann et al. 2005, Wammes-van der Heijden et al. 2006b), hat es in der letzten Zeit einige Berichte über die Besserung der Migräne nach interventionellem Verschluss des offenen Foramens gegeben. Kontrollierte Studien sind bisher nur auf Kongressen veröffentlicht worden und waren bezüglich der primären Endpunkte negativ. Der sekundäre Endpunkt, eine Reduktion der Migränehäufigkeit von > 50% ist ebenfalls nicht signifikant, wenn für die Imbalance der Kopfschmerzhäufigkeit in den beiden Therapiearmen korrigiert wird. Eine endgültige Stellungnahme zu dieser Frage ist zurzeit nicht möglich.

Die Durchtrennung des M. corrugator zur Prophylaxe der Migräne ist wissenschaftlich nicht belegt (und auch nicht plausibel). Die chronische Stimulation des N. occipitalis bei chronischer Migräne hat bisher experimentellen Charakter.

Verhaltenstherapie der Migräne

Für die Therapie der Migräne liegen psychologische Behandlungskonzepte und deren Evaluationen vor (Andrasik 2004). Die Indikation für eine psychologische Behandlung orientiert sich an der Indikation für eine pharmakologische Prophylaxe (Campbell et al. 2004). Danach kommen 3,8% der Deutschen mit einer häufigen Migräne (> 2 Attacken pro Monat) und alle Patienten (2%) mit MIKS (> 14 Einnahmetage pro Monat) für eine psychologische Behandlung in Frage.

Psychologische Behandlungsprogramme sind insbesondere indiziert bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen, da diese in der Regel unter einer hohen Komorbidität leiden (Andrasik 2003):

- Das Risiko für eine Major Depression und für eine Angststörung ist für Migräne-Patienten 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 Kopfschmerz-Inzidenz.

Die Behandlung der Komorbiditäten ist entscheidend für den Behandlungserfolg sowohl der nichtmedikamentösen als auch der medikamentösen Kopfschmerztherapie.

Die in der Migränetherapie angewandten psychologischen Verfahren entstammen überwiegend der Verhaltenstherapie (VT). Für diese Verfahren ist eine zur Beurteilung der Evidenz ausreichende Studienlage verfügbar. Andere Schulen bleiben die Evaluation ihrer Konzepte schuldig. Die wichtigsten unimodalen Verfahren sind die thermale 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 kognitiven Verhaltenstherapie 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 (Holroyd u. Andrasik 1982). KVT-Verfahren liegen für Kopfschmerzpatienten in gut ausgearbeiteten standardisierten Programmen vor, lassen sich zeit- und kostenökonomisch durchführen (unter 10 Sitzungen) und sind in der Gruppendurchführung genauso wirksam wie bei Einzeldurchführung (↑↑).

Evidenz der psychologischen Therapie der Migräne

Umfangreiche Metaanalysen (Blanchard et al. 1980, Blanchard et al. 1987, Goslin et al. 1999) und evidenzbasierte Reviews (Holroyd et al. 1995, Andrasik 2004) kommen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, dass alle zur Therapie der Migräne eingesetzten KVT-Verfahren besser wirksam sind als eine Plazebo-Medikation (↑↑) und vergleichbar wirksam mit einer prophylaktischen Medikation, insbesondere dann, wenn nach 3 oder 6 Monaten Auffrischsitzungen angeboten werden (Blanchard et al. 1992). Additive Effekte sind bei der Kombination BFB mit PMR und vor allem unter der Kombination von behavioralen und pharmakologischen Verfahren gegeben (Holroyd et al. 1995, Grazzi et al. 2002). Die erzielten Verbesserungen im Schmerzerleben sind zeitstabil und auch noch nach mehreren Jahren nachweisbar (Andrasik u. Walch 2003), insbesondere lässt sich mit Biofeedback die Frequenz der Migräneattacken nachhaltig reduzieren (Nestoriuc u. Martin 2007). Etwa 50% aller Migränepatienten profitieren von KVT-Verfahren. PMR ist besonders geeignet für jü ngere Patienten mit kürzerer Dauer der Erkrankung (gute Chancen bei weniger als 2 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- (1– 6 Sitzungen) und Standard-Behandlungen (12– 16 Sitzungen) sowie Gruppen- und Einzeltherapien sind gleich wirksam. Behandlungen via Telefon oder Internet sind

in der Erprobung und zeigen gute erste Erfolge (Strom et al. 2000).

Migränepatienten mit einer klinisch manifesten Angststörung oder Depression müssen vor der Schmerzbehandlung psychotherapeutisch oder medizinisch versorgt und Patienten mit einem Medikamentenübergebrauch müssen entzogen werden (Sheftell u. Atlas 2002). Die Wirksamkeit (Index aus Intensität und Frequenz der Kopfschmerzen) der einzelnen Therapien und Therapiekombinationen ist **Tabelle 8** zu entnehmen.

Tabelle 8 Übersicht über die nichtmedikamentösen Therapieverfahren

Therapieverfahren	Verbesserungder Migräne-aktivität (%)	Effekt- stärke
Progressive Muskel- relaxation (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-behavioraleTherapie (KVT)	35– 49	0,54
KVT + tBFB	38	0,37
Plazebo-Medikament	14– 30	–
Keine Behandlung	2	–

Verhaltenstherapie der kindlichen Migräne

Metaanalysen (Hermann et al. 1995a, Hermann et al. 1995b, Trautmann et al. 2006) und Reviews (Kröner-Herwig u. Ehlert 1992) auf der Basis von Effektstärken, die Prä-post-Veränderungen wiedergeben, zeigen die beste Wirksamkeit für thermales 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, Betablocker). KVT-Programme haben die längste Wirkungsdauer (bis zu 10 Jahre); ein validiertes multimodales Programm, das kognitiv-behaviorale und Entspannungsbausteine integriert, wurde in deutscher Sprache von Denecke und Kröner-Herwig vorgelegt (Denecke u. Kröner-Herwig 2000).

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

Unwirksame Verfahren

Siehe hierzu **Tabelle 9**.

Tabelle 9 Unwirksame Verfahren (für die meisten Verfahren liegen keine kontrollierten Studien vor)

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	Amalgamfüllung-Entfernung
Psychophonie	Diäten	Frischzell-Therapie	Klassische Psychoanalyse
Darmspülungen,	Sanierung vermeintlicher Pilzinfektionen des Darmes	Corrugatorchirurgie	Hysterektomie

Besonderheiten für Österreich

- Triptane, auch Naratriptan, sind in Österreich rezeptpflichtig und nicht OTC.
- Almotriptan ist in Österreich nicht erhältlich.
- Valproinsäure ist in Österreich unter dem Handelsnahmen Convulex in oraler Form für die Migräneprophylaxe zugelassen.
- Naproxen ist rezeptpflichtig.
- Pestwurz und Mutterkraut sind nicht zugelassen bzw. nur über die internationale Apotheke beschaffbar.
- Auch Pizotifen und Methysergid sind nicht im Handel.
- Die Magnesium-Vitamin-B_2-Kombination ist als Migränepräparat nicht erhältlich.

Besonderheiten für die Schweiz

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

Expertengruppe

Für die DGN:

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie, Essen

Dr. Günther Fritsche, Universitätsklinik für Neurologie, Essen

Dr. Mark Obermann, Universitätsklinik für Neurologie, Essen

PD Dr. Volker Limmroth, Neurologische Klinik, Kliniken der Stadt Köln, Krankenhaus Merheim

PD Dr. Arne May, Neurologische Klinik, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf

Dr. Volker Pfaffenrath, Neurologe, München

Für die Schweiz:

PD Dr. Peter Sandor, Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Schweiz;

Für Österreich:

Prof. Dr. Peter Wessely, Neurologische Universitätsklinik, AKH, Wien, Österreich.

Für die DMKG:

Prof. Dr. Peter Kropp, Institut für Medizinische Psychologie, Universität Rostock

Prof. Dr. Andreas Straube, Klinikum Großhadern, Neurologische Klinik der Universität München

Prof. Dr. Stefan Evers, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster

Dr. Volker Malzacher, Neurologe, Reutlingen

Für den BDN:

Dr. Uwe Meier, Neurologe, Grevenbroich

Federführend: *Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie, Hufelandstraße 55, 45122 Essen*

E-Mail: hans.diener@uni-duisburg-essen.de.

Die Leitlinie aus dem Jahr 2005 wurde in vier Veranstaltungen des BDN mit Klinikern und niedergelassenen Neurologen, Schmerztherapeuten und Verhaltenspsychologen diskutiert. Die Kritikpunkte wurden in dieser Version berücksichtigt. Die Version 2008 wurde in mehreren E-Mail-Umläufen erstellt und korrigiert und endgültig verabschiedet in einer Telefonkonferenz der Autorengruppe am 08. 01. 2008.

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie. Die Kosten wurden von der DGN getragen.

Literatur

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

Ahonen K, Hamalainen ML, Eerola M, Hoppu K. A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. Neurology 2006; 67(7):1135– 1140.

Alecrim-Andrade J, Maciel-Junior JA, Cladellas XC, Correa-Filho HR, Machado HC. Acupuncture in migraine prophylaxis: a randomized sham-controlled trial. Cephalalgia 2006;26(5):520– 529.

Andrasik F. Behavioral treatment approaches to chronic headache. J Neurol Sci 2003;24(Suppl 2):S 80-S 85.

Andrasik F. Behavioral treatment of migraine: current status and future directions. Expert Rev Neurother 2004;4(3):403– 413.

Andrasik F, Walch SE. Headaches. In: Na M, Nezu CM, Geller PA, eds. Handbook of psychology. New York: Wiley, 2003.

Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. Ann Neurol 2006;59(4):652– 661.

Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FM, Gilhus NE, Olesen J, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Neurology 1994;44:1587– 1592.

Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. Headache 2002;42(9):862– 871.

Biondi DM. Physical treatments for headache: a structured review. Headache 2005;45(6):738– 746.

Blanchard EB. Psychological treatment of benignheadache disorders. J Consult Clin Psychol 1992;60:537– 551.

Blanchard E, Andrasik F, Ahles T, Teders S, O'Keefe D. Migraine and tension headache: a meta-analytic review. Behavior Therapy 1980;11:611– 631.

Blanchard EB, Andrasik F. Biofeedback treatment of vascular headache. In: Htach JP, Fisher JG, Rugh JD, eds. Biofeedback: Studies in clinical efficacy. New York: Plenum Press, 1987:1– 79.

Boehnke C, Reuter U, Flach U, Schuh-Hofer S, Einhäupl KM, Arnold G. High-dose riboflavin treatment is efficacious inmigraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. Eur J Neurol 2004;11(7):475– 477.

Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. J Am Med Ass 2007;297(13):1443– 1454.

Brandes J, Saper J, Diamond M, Couch J, Lewis D, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. J Am Med Ass 2004;291:965– 973.

Brighina F, Palermo A, Aloisio A, Francolini M, Giglia G, Fierro B. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. Clin Neuropharmacol 2006;29(6): 338– 342.

Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. Ann Neurol 2004;55:19– 26.

Bussone G, Cerbo R, Martucci N, Micieli G, Zanferrari C, Grazzi L, et al. Alpha-dihydroergocryptine in the prophylaxis of migraine: a multicenter double-blind study versus flunarizine. Headache 1999; 39:426– 431.

Campbell JK, Penzien DB, Wall EM. Evidence-based guidelines for migraine headaches: behavioral and psychological treatments. www.aan.com/public 2004.

Chabriat H, Danchot J, Grippon P, Bousser MG. 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, Arlt S, Antal A, Nitsche MA, Lang N, Paulus W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. Cephalalgia 2007;27(7):833– 839.

Charlesworth B, Dowson A, Purdy A, Becker W, Boes-Hansen S, Farkkila M. 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(8):1169– 77.

Christie S, Göbel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M, et al. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. Eur Neurol 2002;49:20– 29.

Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev 2004(3):CD 003226.

Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Arch Neurol 1979;36:695– 699.

Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant drugs. Neurology 1976;26:121– 127.

Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. Cephalalgia 1993;13:117 – 123.

Dahlöf C, Cady R, Poole AC, Brandes J, Few C, Jones M. 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.

Damen L, Bruijn J, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. Cephalalgia 2006; 26(5): 497– 505.

Denecke H, Kröner-Herwig B. Kopfschmerztherapie mit Kindern und Jugendlichen. Göttingen: Hogrefe, 2000.

Diamond M, Hettiarachchi J, Hilliard B, Sands G, Nett R. Effectiveness of eletriptan in acute migraine: primary care for excedrin nonresponders. Headache 2004;44:209– 216.

Dichgans J, Diener HC, Gerber WD, Verspohl EJ, Kukiolka H, Kluck M. Analgetika-induzierter Dauerkopfschmerz. Dtsch Med Wschr 1984;109:369– 373.

Diener HC. Efficacy and tolerability of flunarizine and propranolol in the prophylactic treatment of migraine. Cephalalgia 1999;19(4): 374.

Diener HC. Flunarizine for migraine prophylaxis. In: Diener HC, ed. Drug treatment of migraine and other headaches. Basel: Karger, 2000:269– 278.

Diener HC. Personal communication. 2007.

Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, Floeter T, et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. Cephalalgia 2004a;24:947– 954.

Diener HC, Eikermann A, Gessner U, Gobel H, Haag G, Lange R, et al. Efficacy of 1,000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. Eur Neurol 2004b;52:50– 56.

Diener HC, for the ASASUMAMIG Study Group. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. Cephalalgia 1999;19:581– 588.

Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, Evers S, Schoenen J, Gendolla A, et al. A comparative study of acetylsalicyclic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomised, controlled, double-blind, parallel group phase III study. Cephalalgia 2001; 21:140– 144.

Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. Lancet Neurology 2006;5(4):310– 316.

Diener HC, Kurth T, Dodick D. Patent foramen ovale and migraine. Curr Pain Headache Rep 2007;11(3):236– 240.

Diener HC, Limmroth V. The treatment of migraine. Rev Contemp Pharmacother 1994;5:271– 284.

Diener HC, LimmrothV, Fritsche G, Brune K, Pfaffenrath V. Migraine. In: Diener HC, ed. Recommendations for diagnostics and therapy in neurology, 2nd ed. Stuttgart: Thieme, 2003.

Diener H, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin H, Nappi G, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. Cephalalgia 2002a;22(3):209– 221.

Diener H, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. 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 2005a;25:776– 778.

Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i. d. feverfew CO_2-extract (MIG-99) in migraine prevention – a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. Cephalalgia 2005b;25(11): 1031– 1041.

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 2004c;51:89– 97.

Diener HC, Reches A, Pascual J, Jansen J-P, Pitei D, Steiner T, 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 2002b;47:99– 107.

Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Lainez JM, Sandrini M, Wang SJ, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol 2004 d;251:943– 950.

Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD. 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(4):315– 324.

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.

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.

Ernst E. Homeopathic prophylaxis of headache and migraine. A systematic review. J Pain Symptom Manage 1999;18:353– 357.

Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2006a;13(6):560– 572.

Evers S, Gralow I, Bauer B, Suhr B, Buchheister A, Husstedt I-W, et al. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidemiologic study. Clin Neuropharmacol 1999;22: 01– 206.

Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlemann G, Debus O, Husstedt IW, et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology 2006b;67(3):497– 499.

Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt I-W, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2004;24:838– 843.

Ferrari MD. How to assess and compare drugs in the management of migraine: success rates in terms of response and recurrence. Cephalalgia 1999;19(Suppl 23):2– 8.

Ferrari MD, James MH, Bates D, Pilgrim AJ, Ashford E, Anderson BA, et al. Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. Cephalalgia 1994;14: 330– 338.

Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, 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.

Fox A, Diamond M, Spierings E. Migraine during pregnancy: options for therapy. CNS Drugs 2005;19 (6):465– 481.

Freitag F, Collins S, Carlson H, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. Neurology 2002;58:1652– 1659.

Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, Bijur PE, Esses D, Solorzano C, et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. Neurology 2005;64(3):463– 468.

Goadsby PB, Lipton RB, Ferrai MD. Migraine: current understanding and management. N Engl J Med 2002;346:257– 270.

Goadsby PJ. Role of naratriptan in clinical practice. Cephalalgia 1997;17:472– 473.

Göbel H, Heinze A, Niederberger U, Witt T, Zumbroich V. Efficcay of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Cephalalgia 2004; 24:888– 893.

Goldstein J, Ryan R, Jiang K, Getson A, Norman B, Block G, et al. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 and 50 mg in migraine. Headache 1998;38:737– 747.

Goslin RE, Gray RN, McCrory DC, Penzien DB, Rains JC, Hasselblad V. Behavioral physical treatments for migraine headache. Tech Rev 1999;2.2.

Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Usai S, Kass S, et al. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. Headache 2002;42: 483– 490.

Hall G, Brown M, Mo J, MacRae K. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. Neurology 2004;62:563– 568.

Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: A randomized placebo-controlled study. Do children with migraine attacks respond to oral sumatriptan differently from adults? Neurology 1997;48:1100– 1103.

Havanka-Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. Headache 1989;29:507– 509.

Hermann C, Kim M, Blanchard EB. Behavioural and prophylactic intervention studies of pediatric migraine: an exploratoy meta-analysis. Pain 1995a;60:239– 256.

Hermann C, Kim M, Blanchard EB. Behavioral and prophylactic pharmacological intervention studies of pediatric migraine: an exploratory meta-analysis. Pain 1995b;60(3):239– 255.

Holroyd K, Andrasik F. Cognitive-behavioral approach to recurrent tension and migraine headache. In: Kendall PC, ed. Advances in cognitive-behavioral research and therapy. New York: Academic Press, 1982:275– 320.

Holroyd KA, France JL, Cordingley GE, Rokicki LA, Kvaal SA, Lipchik GL, et al. Enhancing the effectiveness of relaxation-thermal biofeedback training with propranolol hydrochloride. J Consult Clin Psychol 1995;63(2):327– 330.

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.

Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. Headache 1991;31:333– 340.

Horton BT, Peters GA. Clinical manifestations of excessive use of ergotamine preparations and management of withdrawal effect: report of 52 cases. Headache 1963;3:214– 226.

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.

Katsarava Z, Fritsche G, Diener HC, Limmroth V. Drug-induced headache (DIH) following the use of different triptans. Cephalalgia 2000;20:293 [abstract].

Kaube H, May A, Diener HC, Pfaffenrath V. Sumatriptan misuse in daily chronic headache. Br Med J 1994;308:1573.

Klapper J, on behalf of the Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis Study Group. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. Cephalalgia 1997;17:103– 108.

Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. Cephalalgia 1992;12:169– 171.

Koseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy A. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. Cephalalgia 2003;23:972– 976.

Kröner-Herwig B, Ehlert U. Relaxation und Biofeedback in der Behandlung von chronischen Kopfschmerzen bei Kindern und Jugendlichen. Schmerz 1992;6:171– 181.

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 2007a;14(8):900– 906.

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 2007b;14(3):269– 275.

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(12):1730– 1732.

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(6):705– 712.

Leinisch E, Evers S, Kaempfe N, Kraemer C, Sostak P, Jurgens T, et al. 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(3): 396– 400.

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(1):42– 46.

Lewis DW, Winner P, Hershey AD, Wasiewski WW. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. Pediatrics 2007; 120(2):390– 396.

Limmroth V, Kazarawa S, Fritsche G, Diener HC. Headache after frequent use of new serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan. Lancet 1999a;353:378.

Limmroth V, May A, Diener H-C. Lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. Eur Neurol 1999b;41:88– 93.

Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev 2004(2):CD 003225.

Linde K, Streng A, Jurgens S, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, et al. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. J Am Med Ass 2005;293(17):2118– 2125.

Linde M, Mellberg A, Dahlof C. Subcutaneous sumatriptan provides symptomatic relief at any pain intensity or time during the migraine attack. Cephalalgia 2006;26(2):113– 121.

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(6):885– 894.

Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. Neurology 2004;63(12):2240– 2244.

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.

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(12):2159– 2163.

Mannix LK, Savani N, Landy S, Valade D, Shackelford S, Ames MH, et al. 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(7): 1037– 1049.

Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C. Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache 2005;45(4):293– 307.

Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. Headache 2001;41:119– 128.

Mathew N, Schoenen J. Acute pharmacotherapy of tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KLA, eds. The headaches, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Williams, 2000:661– 666.

Maytal J, Young M, Shechter A, Lipton RB. Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. Neurology 1997; 48:602– 607.

McDavis HL, Hutchison J, Frovatriptan Phase III Investigators. Frovatriptan – a review of overall clinical efficacy. Cephalalgia 1999; 19:363– 364.

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(6):624– 630.

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.

Nestoriuc Y, Martin A. Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. Pain 2007;128(1– 2):111– 127.

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.

Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB, Pait Putnam DG, et al. Naratriptan as short-term prophylaxis in menstrually associated migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Headache 2001;41:248– 256.

O´Quinn S, Davis RL, Guttermann 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.

Olesen J, Bousser M-G, Diener H, Dodick D, First M, Goadsby P, et al. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. Cephalalgia 2004a;24(Suppl 1):1– 160.

Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Europ J Neurol 2004b;11:671– 677.

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(2):144– 152.

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.

Penzien DB, Andrasik F, Freidenberg BM, Houle TT, Lake AE 3rd, Lipchik GL, et al. Guidelines for trials of behavioral treatments for recurrent headache, first edition: American Headache Society Behavioral Clinical Trials Workgroup. Headache 2005;45 Suppl 2:S 110-S 132.

Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH, on behalf of the Investigators. The efficacy andsafety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis – a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. Cephalalgia 2002;22:523– 532.

Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grotemeyer KH, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine – a double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 1996;16:436– 440.

Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: the utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations. Neurology 1994;44:1353– 1354.

Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. J Clin Epidemiol 1991;44:1147– 1157.

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.

Sances G, Granella F, Nappi R, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a

prospective study. Cephalalgia 2003;23:197– 205.

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.

Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q 10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. Neurology 2005;64(4):713– 715.

Saper J, Dahlof C, So Y, Tfelt-Hansen P, Malbecq W, Loeys T, et al. Rofecoxib in the acute treatment of migraine: a randomized controlled clinical trial. Headache 2006;46(2):264– 275.

Scher A, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. Headache 1998;38:497 – 506.

Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. High-dose power riboflavin as a novel prophylactic antimigraine therapy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Cephalalgia 1997; 17:244.

Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis – a randomized controlled trial. Neurology 1998;50:466– 470.

Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E. High-dose riboflavin as a prophylactic treatment of migraine: results of an open pilot study. Cephalalgia 1994;14:328– 330.

Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo-controlled, crossover trial. Br Med J 2001;322:19– 22.

Schulman E, Dermott K. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. Headache 2003;43:729– 733.

Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lagger F, Mattle HP, Windecker S, Meier B, et al. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. Neurology 2005;65(9): 1415– 1418.

Sheftell FD, Atlas SJ. Migraine and psychiatric comorbidity: from theory and hypotheses to clinical application. Headache 2002;42(9):934– 944.

Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. Neurology 2004a;63:261– 269.

Silberstein SD, for the US Headache Consortium. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommitee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000;55: 754– 763.

Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, Kudrow DB, Hewitt DJ, Jordan DM, et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. Headache 2005;45(10):1317– 1327.

Silberstein SD, Lipton RB. Headache epidemiology. Emphasis on migraine. Neurological Clinics 1996;14:421– 434.

Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache 2007;47(2):170– 180.

Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. Arch Neurol 2004b;61:490– 495.

Silberstein S, Tepper S, Brandes J, Diamond M, Goldstein J, Winner P, et al. Randomised placebo-controlled trial of rofecoxib in the acute treatment of migraine. Neurology 2004c;62:1552– 1557.

Solomon GD, Cade RK, Klapper JA, Earl NL, Saper JR, Ramadan NM, et al. Clinical efficacy and tolerability of 2,5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. Neurology 1997;49:1219– 1225.

Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AWC. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. Cephalalgia 1997;17:109– 112.

Streng A, Linde K, Hoppe A, Pfaffenrath V, Hammes M, Wagenpfeil S, et al. Effectiveness and tolerability of acupuncture compared with metoprolol in migraine prophylaxis. Headache 2006;46(10): 1492– 1502.

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(4):722– 727.

Tepper SJ, Donnan GA, Dowson AJ, Bomhof MA, Elkind A, Meloche J. A long-term study to maximise migraine relief with zolmitriptan. Curr Med Research Opinion 1999;15:254– 271.

Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Schaeldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. Lancet 1995;346:923– 926.

Tfelt-Hansen P, Ryan RE. Oral therapy for migraine: comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. Neurology 2000;55(Suppl. 2): S 19-S 24.

Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Lainez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. Brain 2000;123:9– 18.

Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, Giacovazzo M, Paz J, Malbecq W, et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Headache 1998; 38:748– 755.

Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks – a review of controlled clinical trials. Cephalalgia 1993;13:238– 244.

The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal antiinflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. Cephalalgia 1999;19:232– 240.

The Multinational Oral Sumatriptan Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine. Eur Neurol 1991;31:314– 322.

The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. N Engl J Med 1991; 325:316– 321.

Trautmann E, Lackschewitz H, Kroner-Herwig B. Psychological treatment of recurrent headache in children and adolescents – a meta-analysis. Cephalalgia 2006;26(12):1411– 1426.

Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker. A randomized controlled trial. J Am Med Ass 2002;289:65– 69.

Tulunay FC, Ergun H, Gulmez SE, Ozbenli T, Ozmenoglu M, Boz C, et al. The efficacy and safety of dipyrone (novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study. Funct Neurol 2004;19(3):197– 202.

Ueberall MA, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. Neurology 1999;52:1507– 1510.

Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events in migraine patients. Headache 2004;44:642– 651.

Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. Cephalalgia 1984;4:85– 90.

Walach H, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, Springer W, Stritzl G, et al. The long-term effects of homeopathic treatment of chronic headaches: 1 year follow-up. Cephalalgia 2000;20:835– 837.

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 2006a;67(7): 1128– 1234.

Wammes-van der Heijden EA, Tijssen CC, Egberts AC. Right-to-left shunt and migraine: the strength of the relationship. Cephalalgia 2006b;26(2):208– 213.

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.

Whitmarsch TE, Coleston-Shields DM, Steiner TH. Double-blind randomized placebo-controlled study of homoeopathic prophylaxis of migraine. Cephalalgia 1997;17:600– 604.

Winner P, Gendolla A, Stayer C, Wang S, Yuen E, Battisti WP, et al. Topiramate for migraine prevention in adolescents: a pooled analysis of efficacy and safety. Headache 2006;46(10):1503– 1510.

Winner P, Lewis D, Visser H, Jiang K, Ahrens S, Evans JK, et al. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache 2002;42:49– 55.

Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache 2005;45(10): 1304– 1312.

Winner P, Saper JR, Nett R, Asgharnejad M, Laurenza A, Peykamian M. Sumatriptan nasal spray in the acutetreatment of migraine in adolescent migraineurs. Pediatrics 1999;104:694– 695.

Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. Arch Neurol 1987;44:486– 489.