

Wirksamkeit chemischer, pflanzlicher und diätetischer Migräneprophylaktika

Eine vergleichende Übersicht randomisierter und kontrollierter doppelblinder Studien

Von H. C. Diener, U. Danesch

Bei der Migräne handelt es sich um eine biologische Funktionsstörung des Gehirns, der Hirnhäute und der versorgenden Blutgefäße. Die Migränekopfschmerzen sind meist einseitig pulsierend und variieren je nach Attacke und Patient in Stärke und Dauer zwischen vier und 72 Stunden [20]. Migräneattacken werden meist von Übelkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit begleitet. Bei ungefähr 15% der Patienten treten vor der Migräneattacke Auren mit neurologischen – meist visuellen – Ausfallerscheinungen auf. Epidemiologische Daten belegen eine 1-Jahres-Prävalenz in den USA und in Westeuropa von 6–7% bei Männern und 15–18% bei Frauen [49].

Akute Migräneanfälle werden meist mit einfachen Analgetika, nicht steroidalen Antiphlogistika oder den migränespezifischen Triptanen behandelt. Nur wenige Patienten führen eine medikamentöse Migräneprophylaxe durch. Diese ist z. B. indiziert, wenn zwei oder mehr Attacken pro Monat auftreten, bei ausbleibender oder mangelnder Wirkung von Akutmitteln, bei zu häufiger Einnahme von Akutmitteln oder Nebenwirkungen sowie bei Migräneattacken von ungewöhnlich langer Dauer [40]. Die Migräneprophylaxe wird als wirksam erachtet, wenn die Häufigkeit der Attacken pro

Monat um mindestens 50% innerhalb von drei Monaten gesenkt werden kann [32].

Medikamentöse Migräneprophylaxe

Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften in Deutschland (z. B. DGN, DMKG) wie europäische Leitlinien empfehlen Betablocker als Mittel der ersten Wahl zur Migräneprophylaxe [[10, 17]. Der Wirkstoff mit der besten Datenlage ist der nicht selektive Betablocker Propranolol. Mehr als 100 Studien belegen die Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe [27]. Der Wirkmechanismus der Betablocker bei der

Migräneprophylaxe ist jedoch nicht bekannt. Es besteht kein Zusammenhang zwischen Plasmaspiegeln und Wirksamkeit [14].

Das Antiepileptikum Topiramat ist ein für die Migräneprophylaxe neuerer Wirkstoff, der sich in drei großen doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Studien als wirksam erwies [2, 15, 47]. Topiramat ist allerdings nicht wirksamer als Propranolol [15]. Als Alternative zu den etablierten chemischen Wirkstoffen bieten sich pflanzliche Extrakte aus *Tanacetum parthenium* und *Petasites hybridus* an, wobei nur *Petasites* als Arzneimittel

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Übersichtsarbeit sollen die beiden am häufigsten eingesetzten chemischen Migräneprophylaktika Propranolol und Topiramat den pflanzlichen und mikronutritiven Alternativen zum Vergleich gegenübergestellt werden. Extrakte aus *Petasites hybridus* (Pestwurz) und *Tanacetum parthenium* (Mutterkraut) sind die einzigen pflanzlichen Mittel, für die kontrollierte klinische Studien zur Migräneprophylaxe durchgeführt und publiziert wurden. In der Gruppe der Vitamine und Mineralstoffe wurden Riboflavin, Coenzym Q10 und Magnesium untersucht. Zur deskriptiven Bewertung der unterschiedlichen Migräneprophylaktika wurden nur randomisierte, doppelblinde und

kontrollierte Studien berücksichtigt. Die entsprechenden Studien wurden aus der Medline-Datenbank extrahiert. Die Anzahl der publizierten Studien zu Propranolol und Topiramat ist naturgemäß höher als die zu den pflanzlichen Prophylaktika oder Mikronährstoffen. Ein indirekter und deskriptiver Vergleich anhand der Parameter Attackenreduktion sowie Therapieresponder legt nahe, dass sowohl *Petasites* als auch die nutritiven Prophylaktika eine vergleichbare Wirksamkeit wie Propranolol und Topiramat aufweisen.

Schlüsselwörter: Migräneprophylaxe – Propranolol – Topiramat – Mutterkraut – Pestwurz – Riboflavin – Coenzym Q10 – Magnesium

Prof. Dr. med. H. C. Diener, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen; Dr. rer. nat. U. Danesch, Weber & Weber GmbH & Co. KG, Forschung & Entwicklung, Inning

in Deutschland zugelassen ist. Petasites wird in den Leitlinien als Mittel der zweiten Wahl empfohlen. Beide Pflanzenextrakte wurden in einigen doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Studien auf ihre Wirksamkeit untersucht [12, 13, 28, 38].

Wirksamkeitsparameter

Die Internationale Kopfschmerzgesellschaft (IHS) empfiehlt als primären Wirksamkeitsparameter für randomisierte kontrollierte Studien die Häufigkeit von Migräneattacken pro vier Wochen [52]. Ein zusätzlicher und sinnvoller Parameter zur Wirksamkeitsbeurteilung ist die Anzahl der Patienten mit einer mindestens 50%igen Senkung der Migräneattacken (Therapieresponder).

In vielen Prophylaxestudien werden aber auch andere Parameter wie Migränetage, Intensität oder Migräne-Indizes als Endpunkte gewählt, sodass ein quantitativer Vergleich der einzelnen Studien und unterschiedlichen Migräneprophylaktika schwierig ist. Unterschiede ergeben sich auch durch die Dosierung, Behandlungsdauer, Art des Patientenkollektivs etc. Dennoch versucht diese Übersichtsarbeit einen vergleichenden Überblick über die beiden bekanntesten chemischen Prophylaktika Propranolol und Topiramamat sowie die beiden Pflanzenextrakte aus Petasites und Tanacetum sowie die Mikronährstoffe Riboflavin und Magnesium. Es wurden nur randomisierte doppelblinde und kontrollierte Studien aus der Medline-Datenbank berücksichtigt.

Propranolol

Propranolol ist der am häufigsten verschriebene Wirkstoff zur Prophylaxe von Migräneattacken. Sein genauer Wirkmechanismus ist nicht bekannt, verschiedene Angriffspunkte werden aufgrund von Tierversuchen diskutiert: Verringerung der cortical spreading depression [57], Modulation von Neuronen des Thalamus sowie des

ventroposteromedialen Nucleus und der Trigeminusantwort [44].

Im Vergleich zu anderen prophylaktischen und chemischen Wirkstoffen wie den beiden Antiepileptika Valproinsäure und Topiramamat, den Kalziumkanalblockern Flunarizin und Cyclandelat, den nicht steroidal Antiphlogistika Naproxen und den Serotoninantagonisten Pizotifen und Methysergid wurde Propranolol in zahlreichen klinischen Studien entweder gegen Placebo oder andere aktive Wirksubstanzen geprüft. Eine Metaanalyse von 53 Propranololstudien fand eine durchschnittliche Senkung der Migräneaktivität um 44% [22]. Diese Variable fasst verschiedene Scores zusammen. Die Publikation liefert keinen Hinweis auf die Reduktion der Migräneattacken oder Therapieresponder.

Der jüngste Cochrane-Review aus dem Jahr 2004 mit 58 ausgewählten Studien und 5072 Patienten bestätigt, dass Propranolol wirksamer als Placebo ist [27]. Obwohl es keinen Zweifel an der Wirksamkeit von Propranolol gibt, weisen die meisten der 58 Studien teilweise sehr geringe Patientenzahlen auf. Lediglich acht Studien wurden mit mehr als 100 randomisierten oder analysierten Patienten durchgeführt. Die wenigsten Studien hatten Angaben zu Therapierespondern.

- In der größten Studie wurden 810 Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt und 16 Wochen mit Flunarizin bzw. 160 mg Propranolol behandelt [11]. 259 Patienten wurden in der Propranololgruppe analysiert. Die mittlere Attackenzahl pro Monat wurde von drei Attacken zum Einschluss auf 1,9 Attacken über den gesamten Zeitraum bzw. auf 1,7 Attacken im letzten Monat reduziert. Der Anteil der Responder betrug 44% über den gesamten Behandlungszeitraum und 48% in den letzten vier Wochen.
- In einer weiteren großen dreiar-migen Studie wurde Propranolol mit Cyclandelat und Placebo bei 214 Pa-

tienten verglichen [9]. 78 Patienten wurden zwölf Wochen lang mit 120 mg Propranolol behandelt; davor und danach gab es eine zweiwöchige Run-in- bzw. Run-out-Phase mit 80 mg Propranolol. Im Vergleich der Baseline zu den letzten vier Wochen der zwölf Wochen Behandlungszeit (Woche 3–14) waren 42,3% der Patienten Therapieresponder. Die Responder-rate unter Placebo belief sich auf 30,9%. Die Attackenhäufigkeit wurde in dieser Studie nicht bestimmt.

- In der MIGR-003-Studie, einer Topiramamatstudie, wurde Propranolol als aktive Vergleichssubstanz eingesetzt (Studiendetails und Topiramamat-Ergebnisse siehe unten) [15]. 143 Patienten bildeten die Intention-to-treat-Population für Propranolol. Die mittlere monatliche Attackenhäufigkeit konnte während der 26-wöchigen Behandlung um 1,6 Attacken ausgehend von 5,1 Attacken zum Einschluss gesenkt werden. In der Placebogruppe wurden die Attacken von 5,2 Attacken beim Einschluss um 0,8 Attacken gesenkt. Die Responder-rate für Propranolol lag bei 43%. Diese Rate ist vergleichbar mit der der beiden oben beschriebenen Propranololstudien. Unter Placebo waren 22% der Patienten Responder.

- In einer Studie mit insgesamt 434 randomisierten Patienten wurde Flunarizin mit Propranolol verglichen. 170 Migränepatienten, die 3 × 40 mg Propranolol für 16 Wochen erhielten, wurden analysiert. Unter Propranolol konnte die Attackenhäufigkeit ausgehend von sechs Attacken im ersten Monat auf vier Attacken im letzten Monat gesenkt werden. Responder-raten wurden nicht ermittelt [48].

- Nicolodi et al. berichten über zwei große Studien. In einer von beiden wurden 256 Patienten entweder mit Methysergid oder 615 µg/kg Propranolol über drei Monate behandelt. Es wurden keine Responder-raten ermittelt, die mittlere monatliche Attackenhäufigkeit wurde von fünf Attacken auf drei Attacken gesenkt [34].

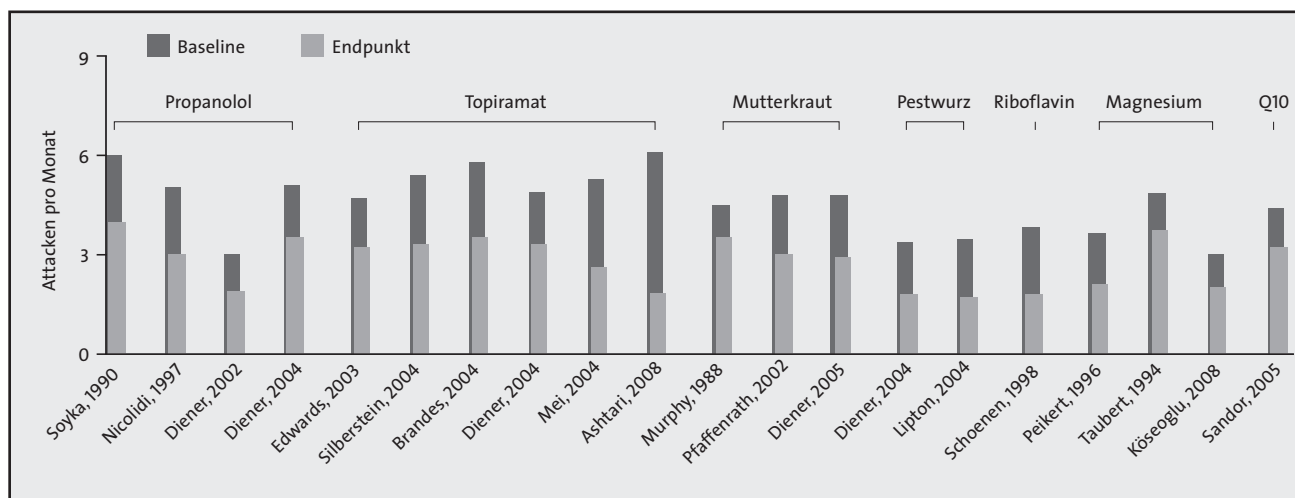


Abb. 1: Absolute Zahl der monatlichen Migräneattacken zu Studienbeginn (Baseline) und Studienende (Endpunkt) entsprechend den Angaben in den einzelnen Publikationen.

- 160 mg Propranolol wurden in einer Studie von Sudilovsky et al. gegen zwei verschiedene Dosen Nadolol in insgesamt 140 Patienten über zwölf Wochen getestet. In dieser Studie kam es zu einer hohen Abbruchrate. Es gibt keine Angaben zur Attackenhäufigkeit und der Anteil der Responder war mit 18,5% sehr gering [50].

- In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2008 wurden 50 mg Topiramat gegenüber 80 mg Propranolol über acht Wochen getestet. Allerdings war die Patientenzahl pro Arm mit 30 Migränepatienten sehr gering. In der Propranololgruppe konnte die monatliche Attackenfrequenz von 5,83 auf 2,2 gesenkt werden [1].

Topiramat

Topiramat ist ein neuer Wirkstoff zur Prävention von Migräneanfällen. Es ist bereits seit Längerem als Antiepileptikum zugelassen. Topiramat beeinflusst Neurotransmitterrezeptoren und spannungsabhängige Ionenkanäle des Zentralnervensystems [43]. Topiramat besitzt eine Reihe von Nebenwirkungen wie Parästhesien, Müdigkeit, Konzentrations- und Sprachstörungen, Anorexie, Schwindel und Übelkeit. Schwerwiegende Nebenwirkungen betreffen das Auge

(Sehverlust durch Myopie, Glaukom) und die Niere (Nierensteine) [4]. Im Gegensatz zu Betablockern ist Topiramat nicht bei Asthma, Diabetes oder bestimmten Formen koronarer Erkrankungen kontraindiziert. Die Wirksamkeit von Topiramat bei der Migräneprophylaxe ist sehr gut untersucht.

- Bei den beiden ersten publizierten doppelblinden und placebokontrollierten Studien mit Topiramat handelt es sich um kleine monozentrische Studien mit jeweils 30 und 40 Patienten [16]. Für die Wirksamkeitsanalyse wurden beide Studien zusammengefasst ($n = 70$). Die Behandlung bestand aus einer vierwöchigen Baseline-Phase, einer Titrationsphase von sechs bis acht Wochen und einer Behandlungsphase von acht bis zwölf Wochen. Die Ausgangsdosis betrug 25 mg/d und die Zieldosis 100 mg bid. Die mittlere Attackenhäufigkeit pro Monat über den gesamten Behandlungszeitraum berechnet konnte von 4,7 Attacken auf 3,2 Attacken in der Topiramatgruppe ($n = 34$) gesenkt werden. In der Placebogruppe ($n = 36$) kam es zu einer Senkung von 4,3 Attacken auf 3,8 Attacken. Die Responderrate betrug 35,3% unter Topiramat und 8,3% unter Placebo.

- Im Anschluss an diese kleine Studie konnten Silberstein et al. in der MIGR-001-Studie, einer großen randomisierten und placebokontrollierten Studie mit 469 Patienten, eine Wirksamkeit von Topiramat bei der Migräneprophylaxe belegen [47]. Im Anschluss an eine Auswaschphase erhielten Migränepatienten entweder 50 ($n = 117$), 100 ($n = 125$) oder 200 mg Topiramat ($n = 112$) oder Placebo ($n = 115$) pro Tag. Topiramat wurde in Schritten von 25 mg/Woche über acht Wochen titriert und anschließend für weitere 18 Wochen verabreicht. Die mittlere Attackenfrequenz pro Monat über den gesamten Behandlungszeitraum sank von 5,4 auf 4,1 (50 mg), 5,4 auf 3,3 (100 mg), 5,6 auf 3,3 (200 mg) und 5,6 auf 4,6 (Placebo). Die Responderraten betrugen 35,9% (50 mg), 54,0% (100 mg), 52,3% (200 mg) und 22,6% (Placebo).

- Eine gleichzeitig durchgeführte Multicenterstudie mit identischem Design wurde als MIGR-002-Studie von Brandes et al. publiziert [2]. 468 Patienten bildeten hier das Intention-to-treat-Kollektiv. Die mittlere Attackenfrequenz pro Monat sank von 5,4 auf 4,1 in der 50-mg-Gruppe ($n = 117$), von 5,8 auf 3,5 in der 100-mg-Gruppe ($n = 120$), von 5,1 auf 3,0

in der 200-mg-Gruppe (n = 117) und von 5,6 auf 4,5 in der Placebogruppe (n = 114). Wie schon bei der MIGR-001-Studie waren nur die 100-mg- und die 200-mg-Gruppe gegenüber Placebo statistisch signifikant. Der Anteil der Therapieresponder betrug 23% für Placebo, 39% für 50 mg Topiramat, 49% für 100 mg Topiramat und 47% für 200 mg Topiramat. Die MIGR-001- und MIGR-002-Studien lieferten

fast identische Ergebnisse und verringerten die Attackenhäufigkeit um durchschnittlich zwei Attacken.

• In der MIGR-003-Studie, einer vierarmigen Multicenterstudie, wurde Topiramat in zwei Dosierungen (100 mg und 200 mg) mit Propranolol und Placebo verglichen [15]. 568 Patienten wurden in der Intention-to-treat-Analyse ausgewertet. Die Studie bestand aus einer 14-tägigen Auswaschphase,

einer 28-tägigen Baseline-Phase, einer achtwöchigen Titrationsphase, einer 18-wöchigen Erhaltungsphase und einer verblindeten Verlängerung bis zu maximal zwölf Monaten, in der nur Patienten aufgenommen wurden, die die 26-wöchige Behandlung abgeschlossen hatten. Die mittlere Attackenhäufigkeit pro Monat zum Einschluss betrug 4,9 (100-mg-Gruppe), 5,3 (200-mg-Gruppe) und 5,2 (Placebogrup-

Tabelle 1: Attackenreduktion und Responder aus randomisierten doppelblinden und kontrollierten Studien mit Propranolol und Topiramat zur Migräneprophylaxe. Bei Propranolol wurden nur Studien mit mehr als 100 Patienten berücksichtigt (– = kein Placebo, Vergleich wurde mit aktiver Kontrolle durchgeführt)

Studie (Patienten randomisiert/ analysiert)	Dosierung	Dauer	Patienten (Verum/ Placebo)	Baseline Attacken (Verum/ Placebo)	Absolute Attacken- reduktion (Verum/Placebo)	Responderrate (Verum/Placebo)
Propranolol						
Sudilovsky et al. 1987 (140/98)	160 mg	12 Wochen	Unklar	Nicht angegeben	Nicht angegeben	18,5%/–
Soyka et al. 1990 (434/336)	120 mg	16 Wochen	170/–	(6,0)/–	–2/–	Nicht angegeben
Diener et al. 1996 (214/214)	120 mg	12 Wochen	78/55	Nicht angegeben	Nicht angegeben	42,3%/30,9% (p > 0,05)
Nicolodi et al. 1997 (256/unklar)	615 µg/kg	12 Wochen	Keine Angaben	5/–	–2/–	Nicht angegeben
Diener et al. 2002 (810/783)	160 mg	16 Wochen	259/–	3,0/–	–1,3/– (p = 0,001)	48%/– (p = 0,01)
Diener et al. 2004 (575/568)	160 mg	8 + 18 Wochen	143/143	5,1/5,2	–1,6/–0,8	43%/22%
Topiramat						
Edwards et al. 2003 (70/70)	200 mg	6–8 + 8–12 Wochen	34/36	4,7/4,3	–1,5/–0,5 (p = 0,001)	35,3%/8,3% (p = 0,008)
Silberstein et al. 2004 (487/469)	100 mg	8 + 18 Wochen	125/115	5,4/5,6	–2,1/–1,0 (p < 0,001)	54,0%/22,6% (p < 0,001)
	200 mg	8 + 18 Wochen	112/115	5,6/5,6	–2,3/–1,0 (p < 0,001)	52,3%/22,6% (p < 0,001)
Brandes et al. 2004 (483/468)	100 mg	8 + 18 Wochen	120/114	5,8/5,6	–2,3/–1,1 (p = 0,008)	49%/23% (p < 0,001)
	200 mg	8 + 18 Wochen	117/114	5,1/5,6	–2,1/–1,1 (p < 0,001)	47%/23% (p < 0,001)
Diener et al. 2004 (575/568)	100 mg	8 + 18 Wochen	139/143	4,9/5,2	–1,6/–0,8 (p = 0,011)	37%/22% (p = 0,010)
	200 mg	8 + 18 Wochen	143/143	5,3/5,2	–1,1/–0,8 (p = 0,459)	35%/22% (p = 0,028)
Mei et al. 2004 (115/72)	100 mg	4 + 12 Wochen	35/37	5,26/5,76	–2,66/–1,19 (p < 0,05)	63%/21% (p < 0,01)
Ashtari et al. 2008 (62/60)	50 mg	8 Wochen	30/30	6,07/–	–4,24/– (p < 0,01)	Nicht angegeben

pe). Die Abnahme der Attackenfrequenz der 26-wöchigen Behandlung gegenüber Baseline betrug –1,6 Attacken für 100 mg und –1,1 Attacken für 200 mg Topiramat, die Reduktion für Placebo betrug –0,8. Die Responderaten waren wie folgt: 37% (100 mg Topiramat), 35% (200 mg Topiramat) und 22% (Placebo). Im Gegensatz zu MIGR-001 und MIGR-002 konnte keine statistische Signifikanz für die 200-mg-Dosierung in MIGR-003 gezeigt werden. Auch waren die Werte für Attackenreduktion und Therapieresponder deutlich niedriger. Der

Wirksamkeitsnachweis für die 200-mg-Dosierung scheiterte auch in einer weiteren Studie mit 328 randomisierten Patienten von Silberstein beschrieben. In dieser Studie wurde Topiramat nur in dieser Dosierung verabreicht [45]. Grund für diese Beobachtung war die hohe Abbruchrate in der Verumgruppe wegen Nebenwirkungen.

- In einer italienischen Studie mit 100 mg Topiramat und 115 Patienten sowie einer Behandlungsdauer von 16 Wochen konnte die Attackenhäufigkeit von 5,26 zum Einschluss auf 2,60 in den letzten vier Wochen gesenkt wer-

den [31]. In der Placebogruppe sank die Attackenfrequenz von 5,76 auf 4,57. Der Anteil der Therapieresponder betrug 63% für Topiramat und 21% für Placebo. Es ist auffällig, dass in dieser Studie eine viel höhere Responderrate beschrieben wird als in den vorausgehenden größeren MIGR-Studien.

- 82 Patienten mit chronischer Migräne (> 15 Migränetage pro Monat), überwiegend mit zu häufiger Einnahme von Triptanen, wurden nach einer 28-tägigen Baseline-Phase über 16 Wochen mit einer Zieldosierung von 100 mg/Tag Topiramat gegenüber Pla-

Tabelle 2: Attackenreduktion und Responder aus randomisierten doppelblinden und kontrollierten Studien mit Mutterkraut, Petasites, Riboflavin, Magnesium und Coenzym Q10 zur Migräneprophylaxe (*aus Zeichnung abgemessen; ** Wert ist Median)

Studie (Patienten randomisiert/analysiert)	Dosierung	Dauer	Patienten (Verum/Placebo)	Baseline Attacken (Verum/Placebo)	Absolute Attackenreduktion (Verum/Placebo)	Responderrate (Verum/Placebo)
Mutterkraut						
Murphy et al. 1988 (72/59)	82 mg getrocknete Blätter	16 Wochen	42/42	4,5/4,5	–1,0/n.k. (p < 0,05)	Nicht angegeben
Pffaffenrath et al. 2002 (147/147)	6,25 tid	12 Wochen	19/13	4,8/4,9	–1,8/–0,3 (p = 0,001)	36,8%/15,4%
	18,75 tid	12 Wochen	8/13	4,7/4,9	–1,5/–0,3	37,5%/15,4%
Diener et al. 2005 (218/170)	6,25 tid	16 Wochen	89/81	4,8/4,8	–1,9/–1,3 (p = 0,0456)	30,3%/17,3% (p = 0,047)
Petasites						
Diener et al. 2004 (60/60)	100 mg	12 Wochen	33/27	3,4/2,9	–1,6/–0,3 (p = 0,0024)	45%/15%
Lipton et al. 2004 (233/202)	100 mg	16 Wochen	71/63	3,65/3,38	–1,62/–1,32 (p = 0,27)	59%/49% (p = 0,41)
	150 mg	16 Wochen	68/63	3,47/3,38	–1,75/–1,32 (p = 0,02)	68%/49% (p = 0,03)
Riboflavin						
Schoenen et al. 1998 (55/54)	400 mg	12 Wochen	28/26	3,79/3,53*	–2,0/0,00 (p = 0,0001)**	56%/19% (p = 0,01)
Magnesium						
Taubert 1994 (43/43)	600 mg	8 Wochen	43/43	4,83/4,83	–1,09/–0,67	Nicht angegeben
Peikert et al. 1996 (81/68)	600 mg	12 Wochen	36/32	3,63/3,66	–1,51/–0,58 (p = 0,03)	52,8%/34,4% (p = 0,149)
Köseoglu et al. 2008 (?/40)	600 mg	12 Wochen	30/10	3,0/3,5	–1,0/–0,5 (p = 0,005)	Nicht angegeben
Coenzym Q10						
Sandor et al. 2005 (50/42)	300 mg	16 Wochen	21/21	4,4/4,4	–1,19/–0,09	47,6%/14,3%

cebo in der TOP-CHROME-Studie (TOPMAT-MIG-201-Studie-Group) behandelt. Primärer Endpunkt dieser randomisierten Studie war der Unterschied in Migränetagen zwischen den letzten 28 Tagen der Studie und den 28 Tagen der Baseline-Phase [8]. Topiramat reduzierte die Anzahl der mittleren Migränetage pro 28 Tage signifikant um $3,5 (\pm 6,3)$ Tage, unter Placebo kam es zu einer Reduktion von 0,2 Tagen ($\pm 4,7$, $p < 0,05$). In dieser Studie bestätigte sich das hohe Nebenwirkungspotenzial von Topiramat: 75% der mit Topiramat behandelten Patienten gaben unerwünschte Ereignisse an, unter Placebo waren es 37%.

- Silberstein führte eine vergleichbare Studie bei Patienten ohne Medikamentenübergebrauch durch und untersuchte ebenfalls die Wirkung von Topiramat auf die Zahl der Migränetage bei Patienten mit chronischer Migräne. 328 Patienten wurden in dieser placebokontrollierten Studie randomisiert, die Zieldosierung von Topiramat betrug 100 mg und die Behandlung erfolgte über 16 Wochen [46]. In dieser Studie konnte die Zahl an Migränetagen durch Topiramat um 6,4 Tage gesenkt werden, bei Placebo betrug die Reduktion 4,7 Tage. Erstaunlicherweise konnte in einer vom selben Autor zuvor veröffentlichten Topiramatstudie, in der 211 Migränepatienten eingeschlossen wurden, die nicht an chronischer Migräne litten, keine Wirkung von 200 mg Topiramat gegenüber Placebo auf die Attackenhäufigkeit gezeigt werden; die Behandlungszeit betrug insgesamt 20 Wochen [45].

- In der PROMPT-Studie der TOPMAT-MIG-303-Studie-Group sollte der Einfluss von Topiramat nach Beendigung der prophylaktischen Behandlung geklärt bzw. die Frage untersucht werden, ob eine prophylaktische Behandlung über sechs Monate hinaus einen Nutzen hat [7]. Dazu erhielten 818 Migränepatienten über 26 Wochen offen Topiramat in der Ziel-

dosierung von 100 mg/Tag. Für weitere 26 Wochen wurden die Patienten dann verblindet in eine Placebogruppe randomisiert bzw. sie führten die Behandlung wie zuvor fort. Der primäre Endpunkt war als Unterschied in den Migränetagen während der letzten vier Wochen der Doppelblindphase im Vergleich zu den letzten vier Wochen der offenen Phase definiert. Während in der Placebogruppe die Migränetage anstiegen (1,19 Tage), waren sie in der Topiramatgruppe unverändert (0,10 Tage). Außerdem nahmen Patienten in der Placebogruppe über mehr Tage Akutmedikation ein als in der Topiramatgruppe. Die Ergebnisse zeigen anhand von Topiramat, dass eine Prophylaxe über mehr als sechs Monate sinnvoll sein kann.

- In einer aktuellen Studie, allerdings nur mit 30 Migränepatienten pro Arm, wurden 50 mg Topiramat gegenüber 80 mg Propranolol über acht Wochen getestet. Im Gegensatz zu den größeren Studien wurde mit 50 mg Topiramat über eine Behandlung von nur acht Wochen eine deutliche Reduktion in den Migräneattacken um 4,24 Attacken pro Monat festgestellt [1].

Mutterkraut

Mutterkraut (*Tanacetum parthenium*) gehört zur Gruppe der Korbblütler (*Compositae*) und wird in der Naturheilkunde zu unterschiedlichen Zwecken, in den letzten 20 Jahren jedoch überwiegend zur Behandlung von Kopfschmerzen eingesetzt. Bevor Extrakte zur Verfügung standen, kauten Patienten die Blätter, um Migräneattacken vorzubeugen. Mutterkraut hemmt die Synthese von proinflammatorischen Substanzen wie Leukotrienen, Prostaglandinen und Interleukinen. Es wird angenommen, dass Mutterkraut auch die Thrombozytenaggregation hemmt, die Eigenschaften eines Serotonin-Antagonisten besitzt und die glatten Muskelzellen entspannt [55]. Welche pharmakologischen Mechanismen für die Migräneprophylaxe

laxe verantwortlich sind, ist allerdings unbekannt.

Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden sieben doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studien zur Migräneprophylaxe durch Mutterkraut publiziert. Vier dieser Studien wurden mit Drogenpulver aus getrockneten Blättern durchgeführt [23, 26, 33, 36]. Alle diese Studien hatten gravierende Mängel bezüglich des Studiendesigns und der Fallzahlen.

- Die erste Studie mit einem Mutterkrautextrakt (alkoholischer Auszug) bei 50 Patienten zeigte keinen Unterschied in der Attackenhäufigkeit zwischen Placebo und Verum [6]. Die beiden jüngsten Studien wurden mit dem MIG-99-Extrakt (Extraktionsmittel superkritisches CO_2) durchgeführt. Dieser Extrakt ist besonders reich an Parthenoliden, die für die pharmakologische Wirksamkeit von Mutterkraut verantwortlich gemacht werden.

- In der Studie von Pfaffenrath et al. aus dem Jahr 2002 werden drei Dosierungen von Mutterkraut gegen Placebo über drei Monate bei 147 Migränepatienten getestet [38]. In der Gesamtpopulation konnte keine signifikante Wirksamkeit festgestellt werden. Zu einer dosisabhängigen Reduktion der Attackenhäufigkeit kam es nur in einer Subgruppe von Patienten, die zu Einschluss mindestens vier Migräneattacken hatten. Attacken wurden von 4,8 zum Einschluss auf 3,0 in den letzten vier Wochen in der $3 \times 6,25$ mg Gruppe ($n = 19$) reduziert, von 4,7 auf 3,1 in der $3 \times 18,75$ mg Gruppe ($n = 8$) und von 4,9 auf 4,6 in der Placebogruppe ($n = 13$). In der $3 \times 2,08$ mg Gruppe kam es zu keiner Verbesserung ($n = 9$). Der Anteil der Therapieresponder in der Subgruppe mit mindestens vier initialen Anfällen war 36,8% (6,25 mg tid), 37,5% (18,75 mg tid) und 15,4% (Placebo).

- Aufgrund dieser Ergebnisse wurde eine Anschlussstudie mit der optimalen Dosierung aus der ersten Stu-

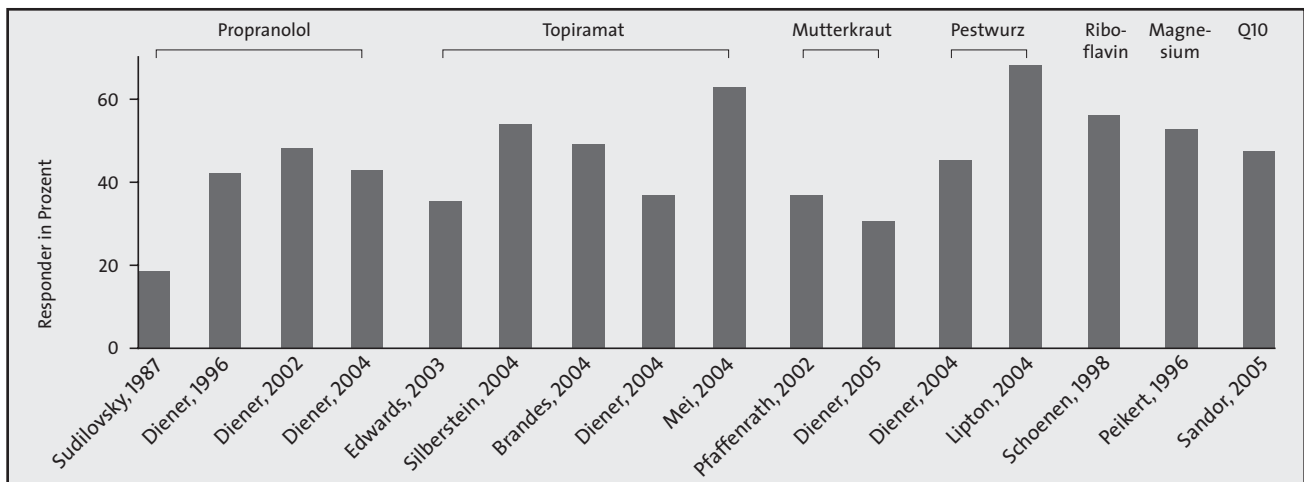


Abb. 2: Therapieresponder (Anzahl der Patienten mit mindestens 50% weniger Attacken) entsprechend den Angaben in den einzelnen Publikationen.

die sowie mit Migränepatienten, die mindestens vier Migräneattacken zum Einschluss hatten, durchgeführt [12]. 108 bzw. 110 Patienten wurden 16 Wochen lang mit $3 \times 6,25$ mg MIG-99 oder Placebo behandelt. Die Anzahl der Migräneattacken verringerte sich statistisch signifikant von 4,8 Attacken auf 2,9 Attacken in der MIG-99-Gruppe ($n = 89$) und auf 3,5 Attacken in der Placebogruppe ($n = 81$). Die Attackenreduktion in dieser Studie war ähnlich groß wie in der Subgruppe der vorangegangenen Studie, jedoch kam es in dieser zweiten Studie zu höheren Placeboeffekten. 30,3% der Patienten, die mit MIG-99 und 17,3% der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, hatten eine Attackenreduktion von mindestens 50% (Responder).

Streng genommen ist die letzte Studie mit dem MIG-99-Extrakt die einzige doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie, die eine Wirksamkeit von Mutterkraut gezeigt hat und die nach IHS-Kriterien durchgeführt wurde. Die Responderrate von 30% ist allerdings sehr gering.

Pestwurz

Petasites hybridus oder Pestwurz aus der Familie der Korbblütler ist eine ausdauernde Pflanze, die überwiegend

in feuchten Biotopen zu Hause ist und durch extrem große Blätter auffällt. *Petasites* hat eine lange Tradition als Heilpflanze, die bis in die Antike reicht. In der Medizin des letzten Jahrhunderts wurde Pestwurz überwiegend zur Behandlung von Schmerzen, Fieber und Verkrampfungen eingesetzt. Für die pharmakologische Wirkung der Pestwurz werden die Sesquiterpene Petasin und Isopetasin verantwortlich gemacht. In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass diese Sesquiterpene glatte Muskelzellen unterschiedlichen Ursprungs wie auch die Trachea über eine Beeinflussung von Kalziumkanälen und die Kalziummobilisierung entspannen können [24, 56]. Beide Substanzen haben entzündungshemmende Eigenschaften, sie hemmen die Leukotrien- und Prostaglandinsynthese in In-vitro-Systemen [19, 53].

Randomisierte placebokontrollierte Studien zur Migräneprophylaxe wurden ausschließlich mit einem quantifizierten CO_2 -Spezialextrakt aus dem Pestwurzrhizom durchgeführt. In diesem Extrakt sind keine Pyrrolizidinalkaloide nachweisbar, die in der nativen Pflanze sowie in ungereinigten Extrakten vorhanden sein können und zu Leberschäden führen.

- Die erste Pestwurzstudie wurde mit

60 Migränepatienten aus einem Zentrum durchgeführt. Die Behandlung mit 100 mg Pestwurzextrakt erfolgte über zwölf Wochen im Vergleich zu Placebo [13]. Die Attacken konnten von 3,4 Attacken auf 1,8 Attacken im letzten Monat reduziert werden, der maximale Effekt trat nach zwei Monaten mit einer Reduktion auf 1,4 Attacken auf. Unter Placebo kam es zu einer Reduktion von 2,9 Attacken auf 2,6 Attacken nach zwölf Wochen. Die Responderrate nach zwölf Wochen betrug 45% unter Petasites und 15% unter Placebo.

- Die zweite Studie mit dem Pestwurz-Spezialextrakt war eine Multicenterstudie mit 233 randomisierten Patienten, in der über 16 Wochen eine Dosierung von 100 mg und 150 mg gegen Placebo verglichen wurde [28]. Statistisch signifikante Ergebnisse konnten in dieser Studie mit der 150-mg-Dosierung erreicht werden ($n = 68$). Migräneattacken konnten von 3,47 Attacken zum Einschluss auf 1,72 Attacken nach 16 Wochen gesenkt werden. In der Placebogruppe ($n = 63$) sanken die Attacken von 3,38 auf 2,06. Die Responderrate betrug am Ende der Studie 68% für 150 mg Petasites und 49% für Placebo. In beiden Studien kam es zu vergleichbaren Reduktionen der Attacken, jedoch war der

Placeboeffekt in der zweiten Studie sehr hoch.

Riboflavin

Eine mitochondriale Dysfunktion, die zu einem gestörten Energiestoffwechsel in der Atmungskette führt, wird als Teilaspekt der Pathogenese der Migräne diskutiert. Patienten mit einer Mitochondriopathie leiden oft an Migräne, die durch die Gabe von Riboflavin gelindert werden kann. Tatsächlich weisen Migränepatienten einen Mangel an Riboflavin auf [21]. Dieses Vitamin wird für die Synthese von Flavin-Mononukleotid (FMN) und Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) benötigt, beides essenzielle prosthetische Gruppen der Komplexe I und II der Atmungskette.

- Neben zwei offenen Studien mit positivem Ausgang sind zwei randomisierte placebokontrollierte Studien mit Riboflavin publiziert. Die erste Studie von Schoenen et al. wurde mit 55 Patienten durchgeführt, die Behandlung erfolgte mit 400 mg Riboflavin über drei Monate [42]. Während es unter Placebo zu keiner Verbesserung der Migräneattacken kam, konnten diese unter Riboflavin statistisch signifikant um zwei Attacken gesenkt werden. Der Anteil der Therapieresponder betrug 56%, unter Placebo 19%.

- In einer anderen randomisierten Studie wurden Patienten über drei Monate mit einer Mischung aus 400 mg Riboflavin, 300 mg Magnesium und 100 mg Mutterkrautextrakt gegen 25 mg Riboflavin als negative Kontrolle behandelt [30]. Diese Studie wurde nach einer Interimsauswertung von 48 Patienten abgebrochen, da es keinen Unterschied zwischen der 25-mg-Riboflavin-Dosierung und der Mischung mit 400 mg Riboflavin gab. Die Responderaten betrugen 44% bei 25 mg Riboflavin und 42% bei der Mischung, die Attacken wurden um 1,68 (25 mg) bzw. 1,79 (Verum) reduziert. Da diese Studie, wie die Autoren selbst anführen, ei-

ne Reihe von Mängeln aufweist, lässt sich nichts über die Wirksamkeit von Riboflavin aussagen. Der größte Kritikpunkt ist die Tatsache, dass viele Patienten während der Studie noch andere Mittel zur Migräneprophylaxe einnahmen.

Coenzym Q10

Coenzym Q10 oder Ubichinon ist eine vitaminähnliche Verbindung, die der Körper selbst aus Phenylalanin oder Tyrosin synthetisieren kann. Q10 wird vor allem bei Stoffwechselvorgängen benötigt, die einen hohen Energieverbrauch aufweisen. Der Gehalt an Q10 in den Körperzellen nimmt jedoch im Laufe des Alterns, aber auch bei Krebs oder nach Statineinnahme ab [5]. Q10 ist wie Riboflavin für den Elektronenfluss in der mitochondrialen Atmungskette verantwortlich und spielt eine wichtige Rolle in der Energiegewinnung. Angesichts des gestörten mitochondrialen Energiestoffwechsels bei Migräne und der Beobachtung, dass Q10 die Symptome bei mitochondrialer Enzephalomyopathie mildern kann, wird eine Wirksamkeit bei der Migräneprophylaxe postuliert [35, 54].

- Mit Q10 wurde bisher nur eine randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie zur Migräneprophylaxe veröffentlicht. In der viermonatigen Studie wurden 42 Migränepatienten entweder mit 3×100 mg Q10 oder Placebo über drei Monate behandelt. Der erste Monat diente als Baseline, und jeder Patient erhielt Placebo [41]. Im Vergleich zur Baseline traten im vierten Monat 1,19 Attacken weniger auf, unter Placebo waren es 0,09 weniger Attacken ($p = 0,05$). Der Anteil der Therapieresponder unter Q10 betrug 47,6%, während unter Placebo nur 14,3% der Patienten Responder waren ($p = 0,02$).

Magnesium

Magnesium spielt eine wichtige Rolle bei zahlreichen physiologischen

Prozessen, die Auswirkungen auf die Pathophysiologie von Migräne haben können (Vasokonstriktion, Plättchenhemmung, Serotoninausschüttung, Neurorezeptor-Modulationen). Tatsächlich finden sich im Blut sowie im Gehirn von Migränepatienten deutlich niedrigere Magnesiumkonzentrationen als bei Gesunden [29]. Da die ATPase der Atmungskette magnesiumabhängig ist, kann ein Magnesiummangel zu einer Störung der zerebralen Energiegewinnung in den Mitochondrien führen (siehe Riboflavinmangel und Mitochondriopathie). Aufgrund dieser theoretischen Grundlage wurden einige Supplementierungsstudien mit Magnesium durchgeführt, was zu einer Empfehlung der neurologischen Gesellschaften als Mittel der zweiten Wahl geführt hat.

- Die wegweisende Studie wurde mit einer Dosierung von 600 mg pro Tag in Form von Magnesiumcitrat durchgeführt. In dieser Studie von Peikert et al. wurden 81 Migränepatienten aus Praxen praktischer Ärzte über zwölf Wochen mit Magnesium oder Placebo behandelt [37]. Die Attackenhäufigkeit wurde um 41,6% durch Magnesium gesenkt, die Reduktion durch Placebo betrug 15,8%. Die Responderate unter Magnesium betrug 52,8% und unter Placebo 34,4%.

- Eine Crossoverstudie von Taubert mit 43 Migränepatienten und 600 mg Magnesium als Citrat bestätigt diese Ergebnisse [51].

- Je eine randomisierte, placebokontrollierte Studie bei Kindern sowie eine Studie bei menstrueller Migräne zeigten eine Wirksamkeit von Magnesium, auch wenn Responderaten oder Attackenreduktion nicht als Parameter benutzt wurden [3, 18].

- Eine randomisierte Studie mit Patienten, die in Kopfschmerzzentren rekrutiert wurden, mit 486 mg Magnesium wurde nach einer Interimsanalyse von 69 Patienten wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen [39]. Nach zwölf Wochen gab es keinen Unter-

schied bezogen auf eine mindestens um 50% verbesserte Migränedauer oder -intensität. Attackenreduktion oder Responderraten wurden in dieser Studie ebenfalls nicht gemessen. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten hatte zuvor bereits erfolglos unterschiedliche Prophylaktika ausprobiert, sodass diese Studie de facto mit Non-Respondern durchgeführt wurde. Dieser und weitere Mängel erlauben keine Aussage zur Wirksamkeit von Magnesium in dieser Studie.

- Eine aktuelle placebokontrollierte doppelblinde randomisierte Studie aus dem Jahr 2008 untersuchte die Wirksamkeit von 600 mg Magnesium als Magnesiumcitrat bei 40 Migränepatienten ohne Aura über eine Dauer von drei Monaten. Die Attackenhäufigkeit und der Schweregrad vor und nach der Behandlung waren unter Magnesium signifikant geringer als unter Placebo [25].

DISKUSSION

In dieser Übersicht werden die beiden am häufigsten eingesetzten chemischen Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe, Propranolol und Topiramat, den pflanzlichen und diätetischen Alternativen gegenübergestellt (Tab. 1–4). Als Parameter für den deskriptiven Vergleich der Wirksamkeit wurden nur die von der IHS empfohlenen Variablen „Reduktion der Migränehäufigkeit“ und „Therapieresponder (Attackenfrequenz)“ aus randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studien berücksichtigt (Abb. 1 und 2).

Propranolol und Topiramat werden wie alle chemischen Arzneimittel von vielen Patienten auch aufgrund der oft vorhandenen Nebenwirkungen als notwendiges Übel angesehen. Auf der anderen Seite gelten pflanzliche Wirkstoffe und noch viel mehr diätetische Mikronährstoffe als sanfte Therapieformen ohne nennenswerte Ne-

benwirkungen. Sie sind allerdings mit dem Vorurteil belastet, weniger wirksam zu sein als chemische Pharmaka. Aus diesem Grund ist es erforderlich, dass diese alternativen Wirksubstanzen wie die chemischen Substanzen in randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studien auf ihre Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Sicherheit geprüft werden.

Wirksamkeit gesichert

Die Wirksamkeit von Propranolol ist aufgrund vieler Studien und Metaanalysen gesichert. Auch die Wirksamkeit von Topiramat gilt aufgrund sehr großer Studien als akzeptiert. Im Vergleich zu Propranolol besitzt Topiramat jedoch ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil mit häufigeren und z. T. schwerwiegenderen Nebenwirkungen, was auch durch die hohen Abbruchraten in randomisierten Studien zum Ausdruck kommt.

Pflanzliche Wirkstoffe

Die beiden CO₂-Extrakte aus *Petasites hybridus* (Petadolex) und *Tanacetum parthenium* (MIG-99) sind die einzigen pflanzlichen Wirkstoffe, die in randomisierten und placebokontrollierten Studien zur Migräneprophylaxe untersucht wurden. Nur der Petasitesextrakt ist in Deutschland zugelassen und damit der einzige pflanzliche Wirkstoff zur Migräneprophylaxe.

Zu beiden Extrakten gibt es je zwei randomisierte und placebokontrollierte Studien. Beide Extrakte verringern die Migränehäufigkeit pro Monat um ungefähr zwei Attacken im Mittel. Mutterkraut ist aufgrund der Datenlage jedoch nur bei Patienten mit mindestens vier Attacken pro Monat wirksam. Ebenso ist die Anzahl der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Migräneattacken unter Pestwurz (45% und 68%) größer als unter Mutterkraut (37% und 30%). Damit liegt die Responderate von Pestwurz in dem Bereich, der

auch von Propranolol und Topiramat erreicht wird. Das Gleiche kann man auch von der Reduktion der Attackenfrequenz sagen. Somit wäre der Pestwurzextrakt vergleichbar wirksam wie die beiden am meisten verschriebenen chemischen Wirkstoffe.

Diätetische Migräneprophylaktika

Riboflavin und Magnesium gehören zu den Mikronährstoffen, die man normalerweise aus der Nahrung aufnimmt. Einige Erkrankungen sind durch Defizite an bestimmten Nährstoffen gekennzeichnet. Dies gilt auch für Riboflavin und Magnesium bei Migränepatienten. Ein Aspekt dieses Defizits ist eine gestörte zerebrale Energiegewinnung in den Mitochondrien und eine generelle Übererregbarkeit.

Klinische Studien zeigen, dass 600 mg Magnesium und 400 mg Riboflavin die Attackenhäufigkeit um 1,5 bzw. zwei Attacken senken können. Auch die Responderraten sind vergleichbar mit denen von Pestwurz, Propranolol und Topiramat. Aus diesem Grund sind Pestwurz und Magnesium wie auch Topiramat in die Liste der Prophylaktika der zweiten Wahl aufgenommen. Q10, das der Organismus selbst synthetisieren kann, zeigte in der einzigen publizierten randomisierten Studie positive, aber mit einer Attackenreduktion um 1,19 und einer Responderrate von 47,6% keine sehr ausgeprägten Effekte.

Die in Deutschland kommerziell als ergänzende bilanzierte Diät erhältliche Kombination aus hoch dosiertem Magnesium und hoch dosiertem Vitamin B2 – die Dosierung entspricht den Dosierungen der Einzelstudien – wurde bisher nicht in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht.

Nebenwirkungen

Laut Studienlage führen Pestwurz, Mutterkraut, Riboflavin und Magnesium zu weit weniger und leichteren unerwünschten Ereignissen und Ne-

benwirkungen als Propranolol und Topiramat. Bei Magnesium kann es bei einigen Patienten zu weichem Stuhl oder Durchfall kommen. Die chronische Einnahme von Riboflavin ist durch keinen UL-Wert (upper tolerable level of intake) eingeschränkt und gilt als sicher. In den beiden Studien mit Pestwurz berichteten Patienten lediglich über Aufstoßen und Bauchdrücken. Mutterkraut hat in den jüngsten Studien keine signifikanten Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo gezeigt.

Fazit

Ein deskriptiver Vergleich von Propranolol, Topiramat, Petasites, Tanacetum, Riboflavin und Magnesium als Mittel zur Migräneprophylaxe zeigt, dass die natürlichen Wirkstoffe vergleichbare Wirksamkeit wie die chemischen Substanzen bei geringeren Nebenwirkungen haben. Deshalb ist es medizinisch und wissenschaftlich gerechtfertigt, den Wunsch von Patienten nach „natürlichen“ Substanzen zur Migräneprophylaxe zu berücksichtigen.

Effectiveness of chemical, herbal and dietetic migraine prophylactics. An overview of randomized controlled double-blind studies

Keywords: Migraine prophylaxis – Propranolol – Topiramat – Butterbur – Feverfew – Riboflavin – Coenzyme Q10 – Magnesium

LITERATUR

1. Ashtari, F., Shaygannejad, V., Akbari, M.: A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurol. Scand.* 118 (2008), 301–305.
2. Brandes, J. L., Saper, J. R., Diamond, M., et al., MIGR-002 Study Group: Topiramat for migraine prevention: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 291 (2004), 965–973.
3. Castelli, S., Meossi, C., Domenici, R., Fontana, F., Stefani, G.: Magnesium in the prophylaxis of primary headache and other periodic disorders in children. *Pediatr. Med. Chir.* 15 (1993), 481–488.
4. Craig, J. E., Ong, T. J., Louis, D. L., Wells, J. M.: Mechanism of Topiramat-induced acute-onset myopia and angle closure glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 137 (2004), 193–195.
5. Crane, F. L.: Biochemical functions of coenzyme Q10. *J. Am. Coll. Nutr.* 20 (2001), 591–598.
6. De Weerd, C. J., Bootsma, H. P. R., Hendriks, H.: Herbal medicines in migraine prevention: randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of a feverfew preparation. *Phytomedicine* 3 (1996), 225–230.

7. Diener, H. C., Agosti, R., Allais, G., et al., TOPMAT-MIG-303 Investigators Group: Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 6 (2007), 1054–1062.
8. Diener, H. C., Bussone, G., Van Oene, J., et al., TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group: Topiramat reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 27 (2007), 814–823.
9. Diener, H. C., Foh, M., Iaccarino, C., et al.: Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol. The Study group. *Cephalalgia* 16 (1996), 441–447.
10. Diener, H., Limmroth, V., Fritsche, G., et al.: Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. In: Diener, H. für die Kommission Leitlinien der DGN (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3. Auflage. Thieme, Stuttgart 2005.
11. Diener, H. C., Matias-Guiu, J., Hartung, E., et al.: Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia* 22 (2002), 209–221.
12. Diener, H. C., Pfaffenrath, V., Schnitker, J., Friede, M., Henneicke-von Zepelin, H. H.: 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* 25 (2005), 1031–1041.
13. Diener, H. C., Rahlfs, V. W., Danesch, U.: The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur. Neurol.* 51 (2004), 89–97.
14. Diener, H. C., Scholz, E., Dichgans, J., et al.: Central effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials. *Ann. Neurol.* 25 (1989), 125–130.
15. Diener, H. C., Tfelt-Hansen, P., Dahlof, C., et al., MIGR-003 Study Group: Topiramat in migraine prophylaxis – results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J. Neurol.* 251 (2004), 943–950.
16. Edwards, K. R., Potter, D. L., Wu, S. C., Kamin, M., Hulihan, J.: Topiramat in the preventive treatment of episodic migraine: a combined analysis from pilot, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Spectr.* 8 (2003), 428–432.
17. Evers, S., Afra, J., Frese, A., et al.: EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 13 (2006), 560–572.
18. Facchinetti, F., Sances, G., Borella, P., Genazzani, A. R., Nappi, G.: Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. *Headache* 31 (1991), 298–301.
19. Fiebich, B. L., Grozdeva, M., Hess, S., et al.: Petasites hybridus extracts in vitro inhibit COX-2 and PGE₂ release by direct interaction with the enzyme and by preventing p42/44 MAP kinase activation in rat primary microglial cells. *Planta Med.* 71 (2005), 12–19.
20. Goadsby, P. J., Lipton, R. B., Ferrari, M. D.: Migraine – current understanding and treatment. *N. Engl. J. Med.* 346 (2002), 257–270.
21. Hershey, A. D., Powers, S. W., Benti, A. L., de Grauw, T. J.: Chronic daily headaches (CDH) in children: characteristics and treatment response. *Headache* 39 (1999), 358.

22. Holroyd, K. A., Penzien, D. B., Cordingley, G. E.: Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 31 (1991), 333–340.
23. Johnson, E. S., Kadam, N. P., Hylands, D. M., Hylands, P. J.: Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 291 (1985), 569–573.
24. Ko, W. C., Lei, C. B., Lin, Y. L., Chen, C. F.: Mechanisms of relaxant action of S-petasin and S-isopetasin, sesquiterpenes of *Petasites formosanus*, in isolated guinea pig trachea. *Planta Med.* 67 (2001), 224–229.
25. Köseoglu, E., Talaslioglu, A., Gönül, A. S., Kula, M.: The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes. Res.* 21 (2008), 101–108.
26. Kuritzky, A., Elhacham, Y., Yerushalmi, Z., Hering, R.: Feverfew in the treatment of migraine: its effect on serotonin uptake and platelet activity. *Neurology* 44 (1994), (Suppl. 2), 293P.
27. Linde, K., Rossnagel, K.: Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004;(2):CD003225. Review.
28. Lipton, R. B., Gobel, H., Einhaupl, K. M., Wilks, K., Mauskop, A.: Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 63 (2004), 2240–2244.
29. Lodi, R., Lotti, S., Cortelli, P., et al.: Deficient energy metabolism is associated with low free magnesium in the brains of patients with migraine and cluster headache. *Brain Res. Bull.* 54 (2001), 437–441.
30. Maizels, M., Blumenfeld, A., Burchette, R.: A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache* 44 (2004), 885–890.
31. Mei, D., Captano, A., Vollono, C., et al.: Topiramat in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study. *Neurol. Sci.* 25 (2004), 245–250.
32. Modi, S., Lowder, D. M.: Medications for migraine prophylaxis. *Am. Fam. Physician* 73 (2006), 72–78.
33. Murphy, J. J., Heptinstall, S., Mitchell, J. R.: Randomised double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet* 2 (1988), 189–192.
34. Nicolodi, M., del Bianco, P. L., Sicuteri, F.: The way to serotonergic use and abuse in migraine. *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 17 (1997), 79–84.
35. Nishikawa, Y., Takahashi, M., Yorifuji, S., et al.: Long-term coenzyme Q10 therapy for a mitochondrial encephalomyopathy with cytochrome c oxidase deficiency: a 31P NMR study. *Neurology* 39 (1989), 399–403.
36. Palevitch, D., Earon, G., Carasso, R.: Feverfew (*Tanacetum parthenium*) as a prophylactic treatment for migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Phytother. Res.* 11 (1997), 508–511.
37. Peikert, A., Wilimzig, C., Kohne-Volland, R.: Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 16 (1996), 257–263.
38. Pfaffenrath, V., Diener, H. C., Fischer, M., Friede, M., Henneicke-von Zepelin, H. H., Investigators. The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis – a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia* 22 (2002), 523–532.
39. Pfaffenrath, V., Wessely, P., Meyer, C., et al.: Magnesium in the prophylaxis of migraine – a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 16 (1996), 436–440.

40. Ramadan, N. M., Silberstein, S. D., Freitag, F. D., Gilbert, T. T., Frishberg, B. M.: Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. US Headache Consortium, <http://www.aan.com>.
41. Sándor, P. S., Di Clemente, L., Coppola, G., et al.: Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 64 (2005), 713–715.
42. Schoenen, J., Jacqy, J., Lenaerts, M.: Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 50 (1998), 466–470.
43. Shank, R. P., Gardocki, J. F., Streeter, A. J., Maryanoff, B. E.: An overview of the preclinical aspects of Topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 41 (2000), (Suppl. 1), 53–9.
44. Shields, K. G., Goadsby, P. J.: Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? *Brain* 128 (2005), 86–97.
45. Silberstein, S. D., Hulihan, J., Karim, M. R., et al.: Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study. *Clin. Ther.* 28 (2006), 1002–1011.
46. Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Dodici, D. W., et al., Topiramate Chronic Migraine Study Group: Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 47 (2007), 170–180.
47. Silberstein, S. D., Neto, W., Schmitt, J., Jacobs, D., MIGR-001 Study Group: Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch. Neurol.* 61 (2004), 490–495.
48. Soyka, D., Oestreich, W.: Flunarizin versus Propranolol in der Intervallbehandlung der Migräne. *Nervenheilkunde* 9 (1990), 45–51.
49. Stewart, W. F., Shechter, A., Rasmussen, B. K.: Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 44 (1994), (Suppl. 4), S17–23.
50. Sudilovsky, A., Elkind, A. H., Ryan, R. E. Sr., Saper, J. R., Stern, M. A., Meyer, J. H.: Comparative efficacy of nadolol and propranolol in the management of migraine. *Headache* 27 (1987), 421–426.
51. Taubert, K.: Magnesium in migraine. Results of a multicenter pilot study. *Fortschr. Med.* 112 (1994), 328–330.
52. Tfelt-Hansen, P., Block, G., Dahlof, C., et al., International Headache Society Clinical Trials Subcommittee: Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia* 20 (2000), 765–786.
53. Thomet, O. A., Wiesmann, U. N., Blaser, K., Simon, H. U.: Differential inhibition of inflammatory effector functions by petasin, isopetasin and neopetasin in human eosinophils. *Clin. Exp. Allergy* 31 (2001), 1310–1320.
54. Uncini, A., Lodi, R., Di Muzio, A., et al.: Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by ³¹P-MRS in familial hemiplegic migraine. *J. Neurol. Sci.* 129 (1995), 214–222.
55. Vogler, B. K., Pittler, M. H., Ernst, E.: Feverfew as a preventive treatment for migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 18 (1998), 704–708.
56. Wang, G. J., Shum, A. Y., Lin, Y. L., et al.: Calcium channel blockade in vascular smooth muscle cells: major hypotensive mechanism of S-petasin, a hypotensive sesquiterpene from *Petasites formosanus*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297 (2001), 240–246.
57. Wiedemann, M., de Lima, V. M., Hanke, W.: Effects of antimigraine drugs on retinal spreading depression. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 353 (1996), 552–556.

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. H. C. Diener
 Universitätsklinikum Essen
 Klinik für Neurologie
 Hufelandstr. 55
 D-45147 Essen
 E-Mail:
 hans.dieners@uni-duisburg-essen.de