

# Schlußbericht

## WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON ÄTHERISCHEN PFLANZENÖLPRÄPARATIONEN BEI PRIMÄREN KOPFSCHMERZERKRANKUNGEN

### SEKTION A:

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Oleum menthae piperitae im Vergleich mit Placebo, Paracetamol und der Kombination von Placebo und Paracetamol bei Kopfschmerz vom Spannungstyp

### SEKTION B:

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Oleum menthae piperitae im Vergleich mit Placebo, Paracetamol und der Kombination von Placebo und Paracetamol bei Migräne

Fördernde Institution

Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft, Forschung und Technologie

Projekträger

Deutsche Forschungsanstalt für Luft- und Raumfahrt  
„Forschung im Dienste der Gesundheit“

Förderkennzeichen

01KT940/6

Projektleiter

Prof. Dr. med. Hartmut Göbel

Durchführende Institution

Algesimetrisches Labor  
Klinik für Neurologie der Universität Kiel  
Direktor: Prof. Dr.med. G. Deuschl  
Niemannsweg 147  
24105 Kiel



## **SEKTION A:**

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Oleum menthae piperitae im Vergleich mit Placebo, Paracetamol und der Kombination von Placebo und Paracetamol bei Kopfschmerz vom Spannungstyp

**Seite 1 - 60**

## **SEKTION B:**

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Oleum menthae piperitae im Vergleich mit Placebo, Paracetamol und der Kombination von Placebo und Paracetamol bei Migräne

**Seite 61 - 112**

**FÖRDERUNG VON FORSCHUNGS- UND ENTWICKLUNGSVORHABEN IM BEREICH DER  
UNKONVENTIONELLEN MEDIZINISCHEN RICHTUNGEN NACH DER BEKANNTMACHUNG DES  
BUNDESMINISTERIUMS FÜR FORSCHUNG UND TECHNOLOGIE VOM 1.12.1992**

---

**PROJEKT**

*WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON ÄTHERISCHEN PFLANZENÖL-  
PRÄPARATIONEN BEI PRIMÄREN KOPFSCHMERZERKRANKUNGEN*

**SEKTION A**

**WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON OLEUM MENTHAE PIPERITAE IM VERGLEICH MIT  
PLACEBO, PARACETAMOL UND DER KOMBINATION VON PLACEBO UND PARACETAMOL BEI  
KOPFSCHMERZ VOM SPANNUNGSTYP**

**MONOZENTRISCHE, RANDOMISIERTE, PLACEBOKONTROLLIERTE DOPPELBLINDSTUDIE IM  
CROSSOVER-WITHIN-SUBJECT-DESIGN, BEGINN JANUAR 1995, ABSCHLUß JUNI 1997**

Schlußbericht Sektion A

Projektleiter

Prof. Dr. med. Dipl.Psych. Hartmut Göbel

Klinik für Neurologie der Universität Kiel

Niemannsweg 147

24105 Kiel

Förderkennzeichen 01KT940/6

Projektträger

Deutsche Forschungsanstalt für Luft- und Raumfahrt

„Forschung im Dienste der Gesundheit“ des

Bundesministeriums für Forschung und Technologie

Südstraße 125

53175 Bonn



## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>ALLGEMEINE ANGABEN .....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>AUFGABENSTELLUNG .....</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>VORAUSSETZUNGEN ZUR VORHABENDURCHFÜHRUNG .....</b>	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>KOPFSCHMERZ VOM SPANNUNGSTYP .....</b>	<b>11</b>
5.1	Definition.....	11
5.2	Klassifikation.....	11
5.2.1	Episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp.....	11
5.2.2	Chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp.....	12
5.3	Epidemiologie.....	12
5.4	Ätiologische Faktoren.....	13
5.4.1	Störung der Kaufunktion (sog. „Oromandibuläre Dysfunktion“ oder „Myarthropathie“) .....	13
5.4.2	Medikamentenmißbrauch.....	14
5.4.3	Multifaktorielle Entstehung .....	14
5.4.4	Mehrere ursächliche Faktoren .....	14
5.5	Pathophysiologie .....	15
5.5.1	Pericraniale Muskelschmerzempfindlichkeit .....	15
5.5.2	Interaktion von peripheren und zentralen Mechanismen .....	15
5.6	Chronifizierung.....	16
5.7	Kombiniertes Auftreten mit anderen Kopfschmerzformen.....	16
5.8	Diagnose .....	16
5.9	Differentialdiagnose.....	17
5.10	Wissenschaftlicher Stand zur Therapie.....	18
5.10.1	Übersicht .....	18
5.10.2	Korrektur unrealistischer Ziele .....	20
5.10.3	Kontrolle des Medikamentenkonsums .....	20
5.10.4	Verhaltensmedizinische Maßnahmen .....	20
5.10.5	Physiotherapie.....	21
5.10.6	Medikamentöse Therapie des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp.....	22
<b>6</b>	<b>PFEFFERMINZÖL .....</b>	<b>23</b>
6.1	Wirkmechanismen .....	23
6.2	Monographie Menthae piperitae aetheroleum .....	25
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENARBEIT MIT ANDEREN STELLEN.....</b>	<b>26</b>

<b>8</b>	<b>PLANUNG UND ABLAUF DES VORHABENS.....</b>	<b>27</b>
<b>8.1</b>	<b>Ziel der Studie .....</b>	<b>27</b>
<b>8.2</b>	<b>Studiendesign .....</b>	<b>27</b>
8.2.1	Therapieschema der einzelnen Behandlungsphasen .....	27
8.2.2	Studienablauf und Meßzeitpunkte .....	28
8.2.3	Zeitplan.....	28
8.2.4	Untersuchungszeitraum pro Patient.....	28
<b>8.3</b>	<b>Patienten .....</b>	<b>28</b>
8.3.1	Einschlußkriterien.....	29
8.3.2	Ausschlußkriterien.....	29
8.3.3	Abbruchkriterien (Dropout).....	29
<b>8.4</b>	<b>Begleitmedikation .....</b>	<b>30</b>
<b>8.5</b>	<b>Prüfpräparate.....</b>	<b>30</b>
8.5.1	Zusammensetzung.....	30
8.5.2	Herstellung .....	31
8.5.3	Dosierung.....	31
8.5.4	Bisherige etablierte Anwendungsgebiete der Prüfmedikation.....	31
8.5.5	Kennzeichnung der Prüfmedikation .....	31
8.5.6	Beschriftung der Prüfmuster: .....	32
<b>8.6</b>	<b>Wirksamkeitsparameter.....</b>	<b>33</b>
<b>8.7</b>	<b>Erfassung unerwünschter Ereignisse.....</b>	<b>34</b>
<b>8.8</b>	<b>Datenaufbereitung, Biometrie und Statistik .....</b>	<b>34</b>
8.8.1	Fallzahlschätzung.....	34
8.8.2	Hauptthesen .....	35
8.8.3	Verwendete statistische Tests .....	35
8.8.4	Explorative Analysen .....	35
<b>8.9</b>	<b>Aufklärung und Einverständniserklärung .....</b>	<b>35</b>
<b>8.10</b>	<b>Versicherung .....</b>	<b>35</b>
<b>8.11</b>	<b>Meldung an die Landesbehörde .....</b>	<b>35</b>
<b>8.12</b>	<b>Ethik-Kommission.....</b>	<b>36</b>
<b>8.13</b>	<b>Zweijährige Erfahrung des Leiters der Prüfung.....</b>	<b>36</b>
<b>8.14</b>	<b>Dokumentation des Datenmaterials .....</b>	<b>36</b>
<b>8.15</b>	<b>Aufbewahrung der Unterlagen.....</b>	<b>36</b>
<b>8.16</b>	<b>Datenschutz.....</b>	<b>36</b>
<b>8.17</b>	<b>Publikation.....</b>	<b>36</b>
<b>9</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>37</b>
<b>9.1</b>	<b>Patienten .....</b>	<b>37</b>
<b>9.2</b>	<b>Klinische Ausgangswerte .....</b>	<b>37</b>

<b>9.3</b>	<b>Hauptzielparameter (Responderrate)</b> .....	<b>39</b>
<b>9.4</b>	<b>Schmerzintensität</b> .....	<b>41</b>
<b>9.5</b>	<b>Veränderung der Schmerzintensität</b> .....	<b>45</b>
<b>9.6</b>	<b>Kopfschmerzbedingte Behinderung</b> .....	<b>48</b>
<b>9.7</b>	<b>Veränderung der kopfschmerzbedingten Behinderung</b> .....	<b>51</b>
<b>9.8</b>	<b>Ersatzmedikamente</b> .....	<b>54</b>
<b>9.9</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse</b> .....	<b>55</b>
<b>10</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>56</b>
<b>11</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b> .....	<b>57</b>
<b>12</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>58</b>

## 1 ALLGEMEINE ANGABEN

Projektleiter:	Hartmut Göbel
Akademische Grade	Dr. med., Dipl. Psych., Prof.
Aus-/Weiterbildung	Arzt für Neurologie Spezielle Schmerztherapie Diplom-Psychologe (Univ) Psychotherapie
Dienststellung	Oberarzt an der Klinik für Neurologie der Universität Kiel  Leiter der Schmerzklinik Kiel
Geboren	22. Dezember 1957
Nationalität	Deutsch
Institution	Zentrum für Nervenheilkunde der Christian-Albrechts- Universität Kiel Klinik für Neurologie Niemannsweg 147 24105 Kiel
Telefon dienstlich	0431-5972603
Fax dienstlich	0431-5972603
Thema	Wirksamkeit und Verträglichkeit von ätherischen Pflanzenölpräparationen bei primären Kopf- schmerzerkrankungen
Kennwort	Ätherische Pflanzenöle
Fachgebiet	Neurologie
Arbeitsrichtung	Therapie von episodischen und chronischen Kopfschmerzerkrankungen
Beteiligte Mitarbeiter am Projekt	Prof. Dr.med. Günther Deuschl Prof. Dr. med. Dieter Soyka Dr. med. Mathias Dworschak Dr. med. Axel Heinze Dr. med. Alexander Lurch Dr. med. Henning Stolze
Statistische Analyse	Prof. Dr. Hartmut Göbel
Zeitdauer des Projektes	Januar 1995 – Juni 1997

## 2 ZUSAMMENFASSUNG

Aktuelle nationale und internationale epidemiologische Studien belegen übereinstimmend, daß primäre Kopfschmerzen wie die Migräne, der episodische und der chronische Kopfschmerz vom Spannungstyp in der Bevölkerung extrem häufig zu Behinderung sowohl der produktiven Leistungsfähigkeit als auch der Lebensqualität führen (25, 26, 32). Zur symptomatischen Behandlung werden bisher vorwiegend Analgetika in verschiedensten Zubereitungen eingesetzt. Die häufige und längerfristige Einnahme von Analgetika verbietet sich jedoch, da die Gefahr besteht, dadurch das Kopfschmerzleiden hinsichtlich Dauer und Frequenz bis hin zum medikamenteninduzierten, täglich auftretenden Dauerkopfschmerz zu verstärken. Vertäglichere alternative Therapiemöglichkeiten für dieses Volksleiden sind deshalb von größtem Interesse.

Der Einsatz von ätherischen Pflanzenölen, wie Pfefferminzöl, ist zur Linderung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp weit verbreitet; die Wirksamkeit ist aus der Erfahrungsmedizin überliefert. Ein wissenschaftlich begründete Evaluation der Wirksamkeit und der Verträglichkeit existiert jedoch bisher nicht. In dieser Studie sollte deshalb die klinische Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Pfefferminzöl (LI170) mit der konventionellen Analgetikatherapie (Paracetamol 1g) bei Kopfschmerz vom Spannungstyp verglichen werden. Die Patientenrekrutierung erfolgte auf der Basis der Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society (20). Zur Kontrolle von konfundierenden Variablen berücksichtigte das Studiendesign aufwendige Kontrollmechanismen (Double-Dummy-Technik, Placebokontrolle, Vergleichssubstanz, Kombinationsbehandlung, doppelblindes Design, Randomisierung, Meßwiederholungsplan etc.). Insgesamt wurden die Effekte bei 420 Kopfschmerzepisoden bei 105 Patienten analysiert.

Als Ergebnis fand sich, daß Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung bei lokaler Applikation auf die schmerzhaften Areale der Stirn und der Schläfen zu einer im Vergleich zur Placebobehandlung hochsignifikanten Reduktion der Kopfschmerzen führt. Die Therapieeffekte haben ein klinisch bedeutsames Ausmaß. Bei 56% der Patienten stellt sich innerhalb von 4 Stunden eine klinisch bedeutsame Reduktion der Kopfschmerzen ein. Die entsprechenden Ergebnisse für Placebo betragen 30%, für Paracetamol 54% und für die Kombination von Paracetamol und Pfefferminzöl 67%. Die Kombinationsbehandlung aus Paracetamol und Pfefferminzöl ist der alleinigen Behandlung mit den Monopräparationen signifikant überlegen. Entsprechende Ergebnisse zeigen sich sowohl für die Reduktion der Schmerzintensität als auch für die kopfschmerzbedingte allgemeine Behinderung.

Als Schlußfolgerung kann festgestellt werden, daß bei nachgewiesener klinischer Wirksamkeit unter kontrollierten klinisch-experimentellen Bedingungen der Einsatz von 10%-igem Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung in der Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp *eine verträgliche und kostengünstige Alternative* zu den bisherigen therapeutischen Möglichkeiten darstellt. Pfefferminzöl ist der Standardmedikation Paracetamol *hinsichtlich Wirksamkeit und Schnelligkeit des Wirkeintrittes* in der Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp als alleinige Therapieform *ebenbürtig* und damit eine mögliche Ergänzung bzw. Erweiterung der bislang für die Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp zur Verfügung stehenden Möglichkeiten.

Nach den Studienergebnissen lassen sich bei kombiniertem Einsatz von Paracetamol mit Pfefferminzöl zusätzliche statistisch signifikante Therapieeffekte mit besonders ausgeprägter Reduzierung der *kopfschmerzbedingten Behinderung* erzielen. Damit eröffnet sich analog zur kombinierten Therapie der Migräne mit einem Antiemetikum und einem Analgetikum eine analoge Therapiestrategie bei Kopfschmerz vom Spannungstyp mit Applikation von Pfefferminzöl auf die schmerzhafte pericraniale Muskulatur und Einnahme eines Analgetikums zur besonders effektiven Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp.

In Anbetracht der Tatsache, daß der Kopfschmerz vom Spannungstyp ein Prägnanztyp einer pathologischen Situation mit „Myalgien“ und „neuralgiformen“ Beschwerden gemäß der Monographie Pfefferminzöl (1) ist, diese Begriffe aber nicht moderner Terminologie entsprechen, sollte die Indikation „Kopfschmerz vom Spannungstyp“ nach zeitgemäßer internationaler Klassifikation zur eindeutigen Eingrenzung des Einsatzgebietes mit belegter Wirksamkeit spezifiziert werden.

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>65</b>
<b>2</b>	<b>WISSENSCHAFTLICHER STAND.....</b>	<b>66</b>
2.1	MIGRÄNE .....	66
2.2	ABLAUF.....	66
2.3	KLASSIFIKATION DER MIGRÄNEFORMEN.....	67
2.3.1	<i>Migräne ohne Aura.....</i>	<i>67</i>
2.3.2	<i>Migräne mit Aura.....</i>	<i>68</i>
2.3.3	<i>Migräne mit typischer Aura.....</i>	<i>68</i>
2.3.4	<i>Migräne mit prolongierter Aura.....</i>	<i>68</i>
2.3.5	<i>Familiäre hemiplegische Migräne.....</i>	<i>68</i>
2.3.6	<i>Basilarismigräne.....</i>	<i>69</i>
2.3.7	<i>Migräneaura ohne Kopfschmerz .....</i>	<i>69</i>
2.3.8	<i>Migräne mit akutem Aurabeginn .....</i>	<i>69</i>
2.3.9	<i>Ophthalmoplegische Migräne.....</i>	<i>70</i>
2.3.10	<i>Retinale Migräne .....</i>	<i>70</i>
2.3.11	<i>Periodische Syndrome in der Kindheit .....</i>	<i>70</i>
2.3.12	<i>Migränekomplikationen .....</i>	<i>70</i>
2.3.13	<i>Migräneartige Störungen, welche die Kriterien nicht komplett erfüllen .....</i>	<i>71</i>
<b>3</b>	<b>DIE ATTACKENTHERAPIE DER MIGRÄNE.....</b>	<b>72</b>
3.1	ALLGEMEINES .....	72
3.2	ANTIEMETIKA UND ANALGETIKA.....	72
3.3	SPEZIFISCHE MIGRÄNEMITTEL .....	72
3.4	MUTTERKORNALKALOIDE .....	73
3.5	SELEKTIVE SEROTONINREZEPTORAGONISTEN .....	73
3.6	BEHANDLUNG SCHWERER MIGRÄNEATTACKEN DURCH DEN ARZT .....	73
<b>4</b>	<b>DIE MIGRÄNEPROPHYLAXE.....</b>	<b>76</b>
4.1	INDIKATION .....	76
4.2	SUBSTANZEN ZUR MIGRÄNEPROPHYLAXE.....	76
4.3	PRAKTISCHES VORGEHEN .....	77
<b>5</b>	<b>NICHT-MEDIKAMENTÖSE THERAPIE.....</b>	<b>78</b>
5.1	VERHALTENSTHERAPIE .....	78
5.2	AKUPUNKTUR.....	78
5.3	HOMÖOPATHIE .....	78
5.4	UNWIRKSAME THERAPIEN.....	78
<b>6</b>	<b>PLANUNG UNF ABLAUF DES VORHABENS .....</b>	<b>79</b>
6.1	RATIONALE DER STUDIE .....	79
6.2	ZIEL DER STUDIE.....	79
6.3	STUDIENDESIGN.....	79
6.3.1	<i>Therapieschema der einzelnen Behandlungsphasen .....</i>	<i>80</i>
6.3.2	<i>Studienablauf und Meßzeitpunkte .....</i>	<i>80</i>
6.3.3	<i>Zeitplan.....</i>	<i>81</i>
6.3.4	<i>Untersuchungszeitraum pro Patient.....</i>	<i>81</i>

6.4	PATIENTEN.....	81
6.4.1	<i>Einschlußkriterien</i> .....	81
6.4.2	<i>Ausschlußkriterien</i> .....	81
6.4.3	<i>Abbruchkriterien (Dropout)</i> .....	82
6.5	BEGLEITMEDIKATION .....	82
6.6	PRÜFPRÄPARATE .....	82
6.6.1	<i>Herstellung</i> .....	83
6.6.2	<i>Dosierung</i> .....	84
6.6.3	<i>Bisherige etablierte Anwendungsgebiete der Prüfmedikation</i> .....	84
6.6.4	<i>Kennzeichnung der Prüfmedikation</i> .....	84
6.7	WIRKSAMKEITSPARAMETER .....	86
6.8	ERFASSUNG UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE.....	87
6.9	DATENAUFBEREITUNG, BIOMETRIE UND STATISTIK .....	87
6.9.1	<i>Fallzahlschätzung</i> .....	87
6.9.2	<i>Hauptthesen</i> .....	88
6.9.3	<i>Verwendete statistische Tests</i> .....	88
6.9.4	<i>Explorative Analysen</i> .....	88
6.10	AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG .....	88
6.11	VERSICHERUNG .....	89
6.12	MELDUNG AN DIE LANDESBEHÖRDE .....	89
6.13	ETHIK-KOMMISSION.....	89
6.14	ZWEIJÄHRIGE ERFAHRUNG DES LEITERS DER PRÜFUNG .....	89
6.15	DOKUMENTATION DES DATENMATERIALS.....	89
6.16	AUFBEWAHRUNG DER UNTERLAGEN.....	90
6.17	DATENSCHUTZ .....	90
6.18	PUBLIKATION.....	90
<b>7</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>91</b>
7.1	PATIENTEN.....	91
7.2	KLINISCHE AUSGANGSWERTE .....	92
7.3	HAUPTZIELPARAMETER (RESPONDERRATE).....	93
7.4	SCHMERZINTENSITÄT.....	95
7.5	VERÄNDERUNG DER SCHMERZINTENSITÄT .....	98
7.6	KOPFSCHMERZBEDINGTE BEHINDERUNG .....	100
7.7	VERÄNDERUNG DER KOPFSCHMERZBEDINGTEN BEHINDERUNG .....	102
7.8	ERSATZMEDIKAMENTE .....	104
7.9	UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE.....	105
<b>8</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>106</b>
<b>9</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG .....</b>	<b>108</b>
<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>109</b>

## 1 ZUSAMMENFASSUNG

Der Einsatz von ätherischen Pflanzenölen, wie Pfefferminzöl, ist zur Linderung von Kopfschmerzen weit verbreitet; die Wirksamkeit ist aus der Erfahrungsmedizin überliefert. Eine wissenschaftlich begründete Evaluation der Wirksamkeit und der Verträglichkeit der Anwendung zur Behandlung von Migräneattacken existiert jedoch bisher nicht. In dieser Studie sollte deshalb die klinische Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Pfefferminzöl (LI170) mit der konventionellen Analgetikatherapie (Paracetamol 1g) bei Migräne verglichen werden. Die Patientenrekrutierung erfolgte auf der Basis der Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society und der Weltgesundheitsorganisation (20). Zur Kontrolle von konfundierenden Variablen berücksichtigte das Studiendesign aufwendige Kontrollmechanismen (Double-Dummy-Technik, Placebokontrolle, Vergleichssubstanz, Kombinationsbehandlung, doppelblindes Design, Randomisierung, Meßwiederholungsplan etc.).

Insgesamt wurden die Effekte bei 408 Migräneattacken bei 102 Patienten analysiert. Die Migräneattacken waren von starker bis sehr starker Intensität und bei über einem Drittel der behandelnden Attacken von Erbrechen begleitet.

Als Ergebnis fand sich, daß Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung bei lokaler Applikation auf die schmerzhaften Areale der Stirn und der Schläfen im Vergleich zur Placebobehandlung keine signifikante Reduktion der Migränekopfschmerzen oder der migränebedingten Behinderung erzielt. Weder die Therapieeffekte von Placebo noch von Pfefferminzöl haben ein klinisch bedeutsames Ausmaß. Unter Behandlung mit Pfefferminzöl stellt sich bei 24,5 % der Patienten innerhalb von 4 Stunden eine klinisch bedeutsame Reduktion der Kopfschmerzen ein. Die entsprechenden Ergebnisse für Placebo betragen 23,5 %, für Paracetamol 29,4 % und für die Kombination von Paracetamol und Pfefferminzöl 30,4 %.

Als Schlußfolgerung kann festgestellt werden, daß weder der Einsatz von 10 %-igem Pfefferminzöl in ethanolischer Lösung noch von Paracetamol in der Behandlung schwerer Migräneattacken eine ausreichende Reduktion von Schmerzen und migränebedingter Behinderung bedingen.