Phytotherapie in der Migräneprophylaxe

Mutterkraut *(Tanacetum parthenium)*

Wissenschaftliche Information

Wirkmechanismen, aktive Inhaltsstoffe, klinische Studien

Stand der Information: März 2016

Fachinformation für Ärzte, Apotheker und fachverwandte Berufe.
Keine Patienteninformation!

Inhaltsverzeichnis

1. Botanik des Mutterkrautes 4
1.1 Droge 5

2. Pharmakologie 6
2.1 Inhaltsstoffe und Zubereitungen 6
2.2 Wirkungen 7
2.2.1 Wirkmechanismen 8

3. Toxikologie 10
3.1 Dosierung 10
3.2 Nebenwirkungen 10
3.3 Wechselwirkungen 10
3.4 Sicherheit 11

4. Einsatzgebiet Migräne 11
4.1 Schulmedizinische Therapie 12

5. Klinischer Wirksamkeitsnachweis: Mutterkraut bei häufigen Migräneattacken 13

Fazit zum Einsatz von Mutterkraut bei Migräne 17

Referenzen 18

Bildquellen 18

Impressum 19

Tanacetum parthenium

Mutterkraut ist das “Migränekraut”.

Bereits in der Antike wurde das «Mutterkraut» oder «Jungfernkraut» bei Gebärmutterleiden, Menstruationsbeschwerden und zur Geburtserleichterung verwendet. Darauf weist sein deutscher Name hin und auch das griechische „parthenium“. Es bedeutet so viel wie „Jungfrau bzw. jungfräuliche Göttin“. Im 8. Jahrhundert ordnete Kaiser Karl der Große an, Mutterkraut in den Gärten anzupflanzen. Seit dieser Zeit ist es bekannt als Mittel gegen Kopfschmerzen und Migräne, bei Arthritis und rheumatischen Erkrankungen. Im Jahre 1772 schrieb der englische Apotheker John Hill in seinem Buch „The Family Herbal“: „Beim schlimmsten Kopfschmerz übersteigt dieses Kraut alles was man sonst kennt …“.

Aspirin der Engländer

Die Anwendung war so weit verbreitet, dass manche englische Autoren es als «Aspirin der Engländer» bzw. «Aspirin des 18. Jahrhunderts» bezeichneten. 1973 berichteten britische Zeitungen über die Erfahrungen einer 68-jährigen Frau in Wales, die nach 10-monatiger Einnahme von Mutterkrautblättern frei von Migräneattacken war [23]. Dieser Erfahrungsbericht belebte die chemische und pharmakologische Forschung an Mutterkraut.

Und dadurch erfreut sich die Pflanze in Großbritannien auch einer gesicherten Beachtung im Zusammenhang mit der Selbstmedikation bei Migräne. Im Gegensatz dazu ist Mutterkraut als Arzneipflanze in Österreich noch wenig bekannt. Dank der vielversprechenden pharmakologischen Datenlage und der ansehnlichen klinischen Studien, die in den letzten Jahrzehnten durchgeführt wurden, wird die Droge, vor allem in der ursprünglich eingesetzten Form als getrocknete oberirdische Pflanzenteile *(Tanaceti parthenii herba)*, zur Vorbeugung bei Migräne immer bedeutsamer.

Der Begriff „feverfew“ dominiert in der wissenschaftlichen Literatur

1. Botanik des Mutterkrautes *(Tanacetum parthenium (L.) Schultz Bip.)*

Carl von Linné führte für die bereits im Altertum beschriebene Pflanze folgende neue botanische Namen ein: *Pyrethrum parthenium (L.) Sm., Chrysanthemum parthenium (L.) Bernh., Leucanthemum parthenium (L.) Gren et Godr.* und schließlich die heutige Bezeichnung *Tanacetum parthenium (L.) Schultz Bip.* Der englische Name «feverfew» leitet sich vom lat. *febrifugus* (fiebersenkend) ab.

Andere noch heute verwendete Trivialnamen sind Zierkamille, Mutterkamille, Knopfkamille, Fieberkraut *(febrefugiam)*, Jungfernkraut, Mägdeblume und Matronenkraut.

Mutterkraut gehört zur Familie der Asteraceae (Korbblütler).
Die einzelnen Blütenköpfe sind mit ein bis zwei Zentimetern auffallend groß und riechen herb-aromatisch. Weiße Zungenblüten umgeben die zentral stehenden, gelb- bis orangefarbenen Röhrenblüten (Abb. 1).

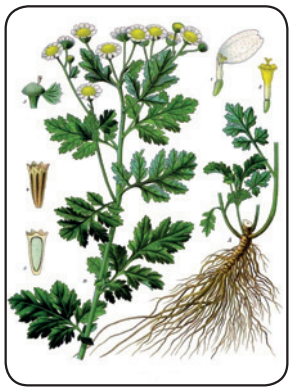


Abb. 1: *Tanacetum parthenium (L.) Schultz Bip.*; aus Wikipedia; ursprüngliche Quelle: Köhler’s Atlas der Medizinalpflanzen (1887)

Manchmal stehen bis zu 30 Blütenköpfchen in einem lockeren, oft zusammengesetzten, endständigen Ebenstrauß vereinigt. Die fiederlappigen Blätter ähneln Astern- oder Rainfarnblättern. Noch während der Blütezeit von Juni bis September entwickeln sich die Früchte, kleine braune Achänen. Verwechslungsgefahr besteht mit der Echten Kamille *(Matricaria recutita L.)* und mit anderen Kamillenarten wie die Geruchlose Kamille *(Matricaria inodora L.), die* Strahlenlose Kamille *(M. discoidea DC.)* und die Hundskamille *(Anthemis spp.)* [4, 15, 18].

Das Mutterkraut besitzt gleich wie die Echte Kamille ein hohles Blütenköpfchen, dieses ist jedoch abgeflacht und nicht kegelförmig nach oben gewölbt.
Mit einem einfachen senkrechten Schnitt durch das Blütenköpfchen kann somit das Mutterkraut von den anderen Kamillenarten unterschieden werden. Die Geruchlose Kamille, die Strahlenlose Kamille und die Hundskamille verfügen über ein hochgewölbtes Blütenköpfchen und die Echte Kamille über einen hochgewölbten, kegelförmigen Blütenboden.

Abb. 2: Frisch präparierte Blütenköpfchen von der Echten Kamille mit hochgewölbtem hohlen Blütenboden (ganz links), dem Mutterkraut mit einem flachen hohlen Blütenboden (Mitte) und einer „Falschen Kamille“ (Anthemis austriaca) mit gefüllten Blütenboden.

1.1. Droge

Verwendet werden die während der Blütezeit gesammelten, getrockneten ganzen oder zerkleinerten oberirdischen Teile von *Tanacetum parthenium (L.) Schultz Bip.* Die Droge wurde unter der Bezeichnung Mutterkraut (engl. Feverfew, lat. *Tanaceti parthenii herba*) im Jahre 2001 ins Europäische Arzneibuch aufgenommen [13]. Zur Abgrenzung gegenüber der Römischen Kamille (von *Chamaemelum nobile* (L.) All.) sind dort die typischen Drüsenschuppen beschrieben. Typisch ist auch der campherartige Geruch, der auf den hohen Gehalt an Campher im ätherischen Öl, teilweise über 50 %, zurückzuführen ist.

Als Folge der Erkenntnis, dass die Sesquiterpenlaktone als wirksames Prinzip von Mutterkraut bei Migräne gelten, setzte »Canada’s Health Protection Branch« im Jahr 1992 für Mutterkrautprodukte einen Mindestgehalt von 0,2 % Parthenolid ($C_{15}H_{20}O_3$; M_r 248,3), bezogen auf die getrocknete Droge, fest [1]. Dem schloss sich das Europäische Arzneibuch an. Damit wird sichergestellt, dass der richtige Chemotyp von *Tanacetum parthenium* verwendet wird, was jedoch nicht die Wirkung entsprechender Präparate garantiert.
Zur Gewinnung wird das Kraut während der Blütezeit gemäht und im Schatten in dünnen Schichten bei Temperaturen unter 35 °C getrocknet.

Mind. 0,2 % Parthenolid ist kein Garant für die Wirkung

2. Pharmakologie

2.1. Inhaltsstoffe und Zubereitungen

Die Zusammensetzung von Mutterkraut ist gut untersucht und lässt sich anhand von drei Stoffgruppen angemessen darstellen.

Die komplexe Mischung der Sesquiterpenlaktone bestimmt die Wirkung

Als Wirkstoffe von *Tanacetum parthenium* gelten die Sesquiterpenlaktone (0,5 bis 2 %) (Abb. 3), die für den bitteren Geschmack verantwortlich sind. Sie besitzen alle eine α-Methylen-γ-laktonstruktur und werden eingeteilt in Germacranolide, Eudesmanolide und Guajanolide. Mengenmäßig dominiert das Germacranolid Parthenolid, das bis zu 84 % der Totalmenge der Sesquiterpenlaktone ausmacht. Bei den restlichen Substanzen, annähernd 30, handelt es sich um eine komplexe Mischung, insbesondere von Metaboliten des Parthenolids und von Guajanoliden, bei denen die α-Serien (z.B. Canin, Tanaparthin-α-peroxid) gegenüber der β-Serie (z.B. Artecanin, Tanaparthin-β-peroxid) überwiegt. Nach Cutlan et al. schwankt der Parthenolidgehalt zwischen 0 und 1,68 % bezogen auf das Trockengewicht [7]. Laut Europäischem Arzneibuch müssen mindestens 0,2 % Parthenolid enthalten sein. Alle anderen Sesquiterpenlaktone liegen in weit geringeren Konzentrationen vor, meist zu unter 0,01 %. In Pflanzen nordamerikanischer und mexikanischer Herkunft kann das Parthenolid auch fehlen, dafür ist das Eudesmanolid Santamarin der Hauptinhaltsstoff [25].

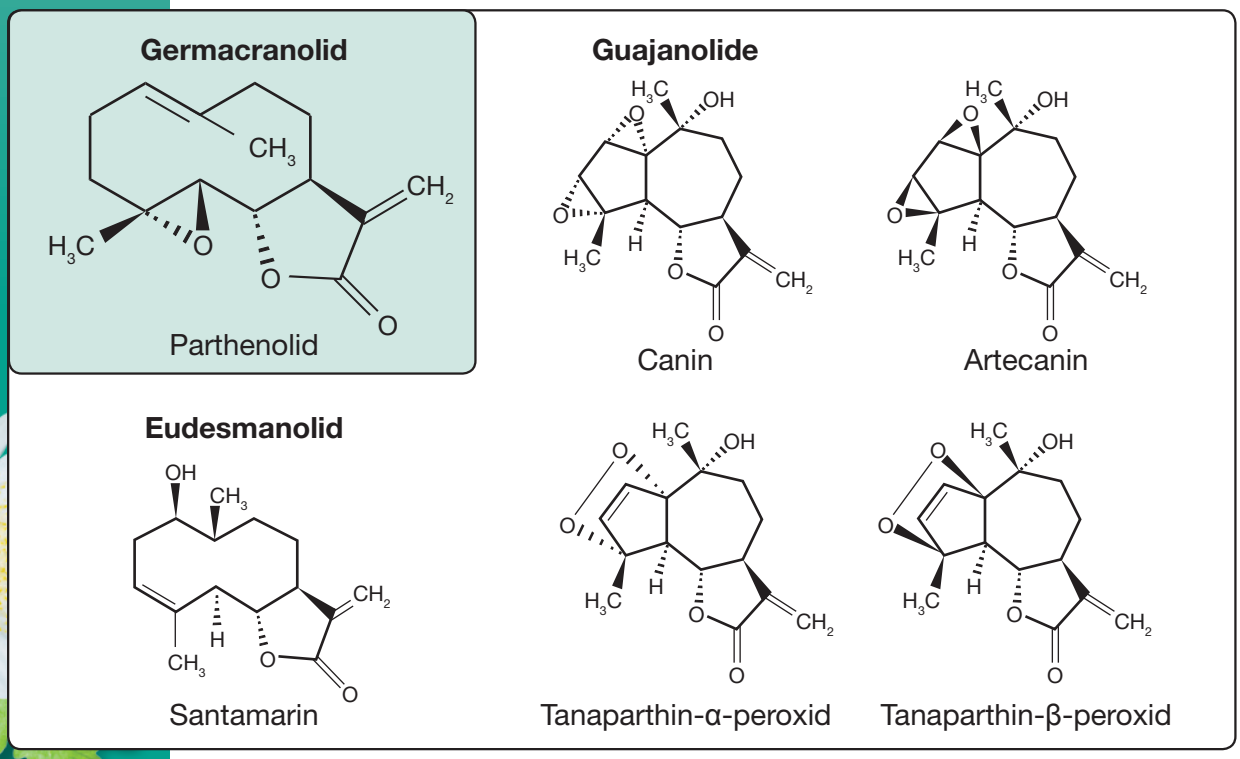


Abb. 3: Sesquiterpenlaktone bilden die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe von *Tanacetum parthenium (L.) Schultz Bip.*

Außerdem enthält die Droge ätherisches Öl (0,5 bis 0,9 %) mit teilweise über 50 % Campher, welcher für den Geruch des Mutterkrauts verantwortlich ist. Zweitstärkste Komponente ist trans-Chrysanthenylacetat mit 10 - 25 %. Diese Substanz ist ebenfalls an der Wirkung beteiligt.

Weitere Bestandteile sind Flavonoide, hauptsächlich Apigenin- und Luteolin-glykoside sowie lipophile Flavone und Flavonole [47].

Zubereitung eines Tees nicht sinnvoll

Mutterkraut findet Verwendung in Form frischer Blätter, pulverisierter Blätter oder Kraut in Kapseln und Tabletten. Die Zubereitung eines Teeaufgusses ist nicht sehr sinnvoll, da die Sesquiterpenlaktone kaum in den Tee übergehen. Es wird daher empfohlen, die pulverisiere Droge, mit einer Tagesdosis von 100 mg, direkt einzunehmen.

2.2. Wirkungen

HPMC-Monographien gelten als Goldstandard

Die Ähnlichkeit im äußeren Erscheinungsbild zur Römischen, oder auch Echten Kamille täuscht: Mutterkraut und Kamille unterscheiden sich erheblich in ihrer Indikation. Die Positiv-Monographie der **ESCOP** (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) nennt die **Migräneprophylaxe** als Indikation für Mutterkraut. Der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (**HMPC**; Herbal Medicinal Product Committee) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) mit Sitz in London, hat Mutterkraut als traditionelles pflanzliches Arzneimittel (§ 39a AMG) eingestuft. Basierend auf einer mindestens 30-jährigen Tradition der medizinischen Verwendung, davon mindestens 15 Jahre in einem Land der EU, kann Mutterkraut zur **Prophylaxe von Migräne** verwendet werden, wenn ärztlicherseits keine Bedenken bestehen. Darüber hinaus müssen traditionelle pflanzliche Arzneimittel für eine sichere Anwendung folgende Kriterien erfüllen:

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Eine Anwendung ist ohne Verschreibung, Diagnosestellung oder Beobachtung durch einen Arzt möglich.
- Die Anwendung erfolgt durch Einnahme, Inhalation oder äußerlich.
- Die Anwendungsgebiete sind für die Selbstmedikation geeignet, in der Regel trifft das auf Befindlichkeitsstörungen oder leichtere und selbstlimitierende Krankheiten zu.

Die HMPC-Monographien lösen die vielerorts als Standard betrachteten Monographien der Kommission E ab, und sind öffentlich und kostenlos verfügbar (http://www.ema.europa.eu; Auswahlfeld „find medicine“; Auswahlfeld „herbal medicine“).

1

Hemmt die überschießende Serotoninfreisetzung aus den Thrombozyten

2

Normalisiert die Vasomotorik

3

Reduziert die Freisetzung von Entzündungs-mediatoren

2.2.1. Wirkmechanismen

Die **Sesquiterpenlaktone wirken serotoninantagonistisch**, sie vermindern die Freisetzung von Serotonin aus Thrombozyten und polymorphkernigen Leukozyten durch Aktivierung der Proteinkinase C und verdrängen Serotonin von den $5HT_{2A}$- und $5HT_{2B}$-Rezeptoren [8, 16, 28, 36]. Hieraus ergibt sich ein nachweisbarer Einfluss bei Migräne, da die Serotoninfreisetzung in der Blutbahn mit einer Migräneattacke im engen Zusammenhang steht. Vermutlich wirken hohe Spiegel im Zentralnervensystem (Serotoninspitzen) auslösend. Das Mutterkraut harmonisiert die Freisetzung und beugt der Migräneattacke vor. Es kommt zu keiner cerebralen Vasodilatation und dadurch wird auch perivaskulär keine Entzündungsreaktion ausgelöst.

Im Zusammenhang mit der Wirkung von Mutterkraut bei Migräne ist auch der Effekt auf die Kontraktilität der glatten Gefäßmuskulatur interessant. Ein Mutterkrautextrakt wirkte **vasomotorischen Störungen (Vasodilatation) entgegen**, die durch Acetylcholin, Serotonin, Histamin, Prostaglandin E_2 und Bradykinin ausgelöst wurden [19]. Einer der Autoren konnte später in einzelnen glatten Muskelzellen auch die Hemmung von spannungsabhängigen Ionenkanälen durch Mutterkraut zeigen (u.a. TRPA1 Kanäle) [2, 8, 31].

Die **entzündungshemmende und analgetische Wirkung der Sesquiterpenlaktone** wurde in verschiedenen in-vitro und in-vivo Assays nachgewiesen. Sie greifen in unterschiedliche Stoffwechselprozesse ein, die im Entzündungsgeschehen eine Rolle spielen. Sie hemmen die Prostaglandinsynthese durch Hemmung von Phospholipase A_2 und COX-2, und die Histaminfreisetzung aus den Mastzellen [20, 29, 30, 40].

Die neuesten Erkenntnisse zur entzündungshemmenden Wirkung von Mutterkraut bzw. den Sesquiterpenlaktonen betreffen die Hemmung der Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB und damit die Hemmung verschiedener Gene, die beim Entzündungsprozess eine Rolle spielen. Die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Tumornekrosefaktor α (TNF-α), Interleukine IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12; induzierbare NO-Synthase (iNOS); interzelluläres Adhäsionsmolekül 1 (ICAM-1) wird verhindert [14, 26, 27, 44].

Substanzen wie Aspirin und Parthenolid bekämpfen durch die Hemmung der NF-κB-Kaskade eine meningeale Entzündung und Migränekopfschmerz [41]. Außerdem wirkt sich die Droge auf Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen und Schwindel positiv aus [36].

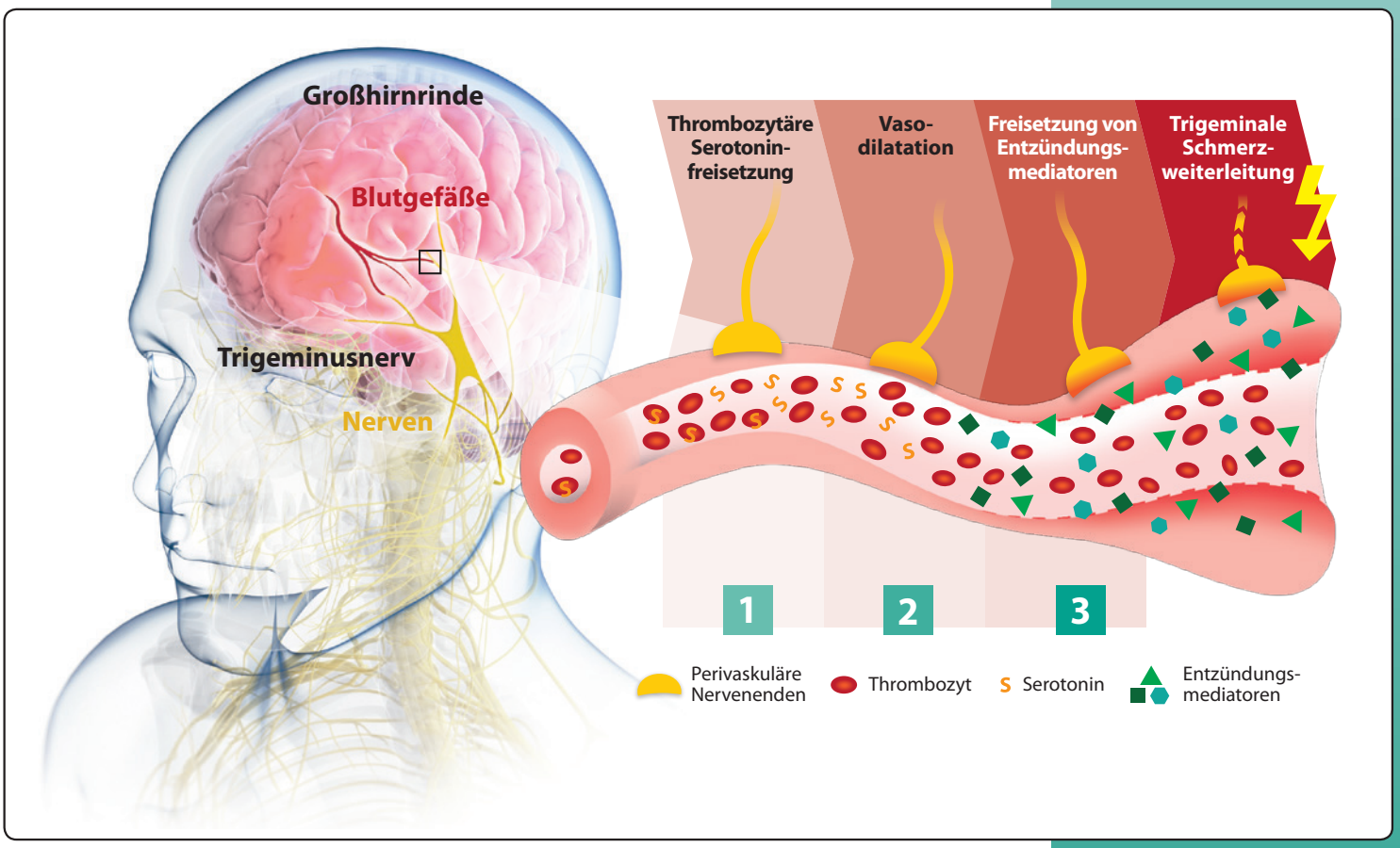


Abb. 4: Verlauf einer Migräne-Attacke

Aus den unterschiedlichen Arbeiten kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Parthenolid nicht allein für die Wirksamkeit von *Tanacetum parthenium* bei Migräne verantwortlich ist [3, 5, 43]. Das Zusammenspiel aller Sesquiterpenlaktone scheint für die Wirkung entscheidend zu sein. Außerdem kann das enthaltene ätherische Öl und insbesondere *trans*-Chysanthenylacetat am Effekt beteiligt sein. Für diese Substanz wurden analgetische Eigenschaften nachgewiesen [40].
Auch Melatonin und das Hauptflavonoid im Mutterkraut (Tanetin bzw. Santin; 3,7,4'-Trimethyl-6-hydroxykämpferol) wurden mit der Wirkung in Verbindung gebracht [6, 33, 48].

Wie bei vielen Arzneipflanzen gilt auch hier die gesamte Droge in der **ursprünglich hoch wirksamen Form**, der getrockneten oberirdischen Pflanzenteile (*Tanaceti parthenii herba*), als Wirkprinzip. Die **antiserotonerge Aktivität** war bei Parthenolid als Reinsubstanz und in den Extrakten weniger stark ausgeprägt als im Drogenpulver [32].

Das Drogenpulver als hoch wirksame Zubereitungsform

3. Toxikologie

Eine genotoxische Studie an 30 Patienten, die Mutterkraut über 11 Monate eingenommen hatten, ergab keine erhöhten Zahlen für Chromosomenanomalien in Lymphozyten im Vergleich zu Migränepatienten ohne Mutterkrauttherapie. Auch konnte den renal eliminierten Metaboliten des Parthenolids im Ames-Test keine Mutagenität nachgewiesen werden [21].

3.1. Dosierung

Beste Ergebnisse nach Einnahmedauer von 6 Monaten

Die ESCOP-Monographie nennt als Tagesdosis 50 – 120 mg der getrockneten Droge oder äquivalente Zubereitungen [12]. Im Europäischen Arzneibuch wird ein Mindestgehalt von 0,2 % Parthenolid, bezogen auf die getrocknete Droge, gefordert [13]. Als Ergebnis klinischer Studien wird eine Tagesdosis von 50 - 143 mg Droge in Tabletten oder Kapseln empfohlen [42].
Ebenfalls geht aus den durchgeführten klinischen Studien eine Anwendung der Droge von mindestens 3 Monaten hervor. Die besten Ergebnisse wurden nach einer Einnahme von 6 Monaten erzielt [21]. Außerdem sollte die Therapie nicht abrupt abgesetzt werden, sondern stufenweise innerhalb eines Monats, um einen «Rebound (Absetzeffekt)» zu vermeiden [12].

3.2. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind selten

Traten Nebenwirkungen auf, waren es in erster Linie gastrointestinale Störungen und Schmerzen im Abdomen, jedoch zumeist mild ausgeprägt. Selten kam es zu Entzündungen der Mundschleimhaut beim Kauen der Blätter. Beobachtet wurden auch Aphthen, Schwindel und saures Aufstoßen. Durchfall war das einzige Phänomen bei Verwendung höherer Dosen (143 mg) [11].

3.3. Wechselwirkungen

Bei der Einnahme von Mutterkraut mit anderen Medikamenten waren keine Wechselwirkungen zu beobachten. [17, 22].

3.4. Sicherheit

Nicht während der Schwangerschaft

Die Anwendungssicherheit von Tanacetum ist gut. Aus Metaanalysen der kontrollierten klinischen Studien zur Vorbeugung der Migräne leiteten sich lediglich milde und transiente unerwünschte Effekte ab [38, 45, 46].

Mutterkraut ist bei Schwangeren und Stillenden kontraindiziert, weil es angeblich Uterus-Kontraktionen auslösen kann. Dies gilt jedoch als unbestätigt und die Angaben basieren auf Tierexperimenten [42].

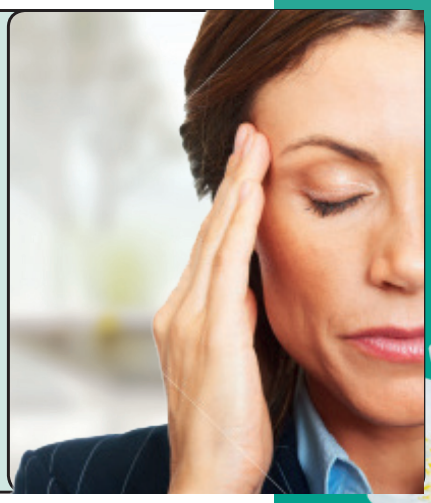
Allergien gegenüber Korbblütlern ausschließen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung sind keine Risiken der Droge bekannt. Als potente Allergene können Parthenolid und die anderen Sesquiterpenlaktone des Mutterkrautes bei Hautkontakt Ausschläge verursachen. Patienten mit einer Kontaktallergie gegenüber Korbblütlern muss deshalb von der Anwendung von Mutterkraut abgeraten werden.

Trotz des Allergiepotentials verzehren Engländer die frischen oder getrockneten Blätter des Mutterkrautes als Brotbelag, mit Gemüse oder in Salaten. Da die Blätter recht bitter schmecken, werden sie meist mit einem anderen Geschmacksträger gemischt.

4. Einsatzgebiet Migräne

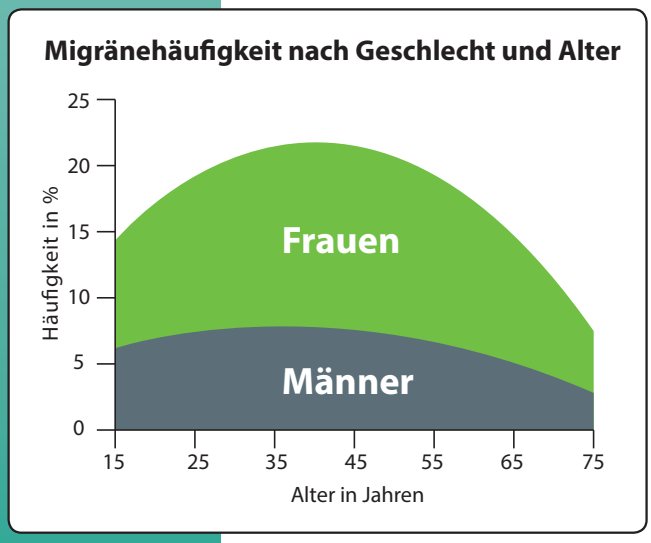
Kopfschmerz ist nicht gleich Kopfschmerz, nicht jeder starke Kopfschmerz ist eine Migräneattacke. Migräne tritt periodisch auf – meist mit einem einseitig pulsierenden, pochenden und stechenden Schmerz, der von zusätzlichen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit (Photophobie) oder Geräuschempfindlichkeit (Phonophobie) begleitet sein kann. Der Name Migräne leitet sich von der griechischen Bezeichnung „hēmikrānía“ für hēmi = halb und krāníon = Schädel ab.



Der berühmte griechische Arzt Hippokrates erkannte ca. 400 v.Chr. erstmals die Aura als einen möglichen Vorboten eines Kopfschmerzes. Er sah als Ursache «Dämpfe, die vom Magen in den Kopf aufsteigen».

Der Serotoninspiegel ist entscheidend

Mindestens jeder 10. Österreicher leidet unter Migräne, somit gehören diese Kopfschmerzen zu den häufigsten Gesundheitsproblemen. Frauen leiden wesentlich öfter unter Migräneattacken, als Männer. Sehr oft treten Migräneattacken zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr auf. Epidemiologische Daten legen vor allem einen Zusammenhang zwischen fluktuierenden Östrogenspiegeln und der Migräne nahe. Veränderungen im Östrogenspiegel, insbesondere Östrogenentzug, können Migräneattacken auslösen. Nach der Menopause bessert sich die Migräne üblicherweise in rund 60 % der Fälle, rund 20 % bleiben unverändert.



Welche einzelnen Faktoren für die Entstehung der Migräne verantwortlich sind, diskutieren Fachleute bis heute. Sicher ist, dass Serotonin eine auslösende Funktion hat. Somit wirken alle Arzneisubtanzen oder Phytopharmaka, die die Serotoninausscheidung vermindern, als Mittel gegen Migräne.

Abb. 5: Migränehäufigkeit nach Geschlecht und Alter

4.1. Schulmedizinische Therapie

Meist ist eine prophylaktische Behandlung indiziert

Die Migräne ist eine Erkrankung, die derzeit durch medizinische Maßnahmen nicht heilbar ist. Das vordringlichste Ziel der Migräneprophylaxe ist, die Häufigkeit von Migräneattacken zu senken und in weiterer Folge die Schwere der Anfälle zu reduzieren. Dennoch sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden. Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis kann insbesondere dann vorliegen, wenn der Patient besonders häufig unter Migräne leidet (mehr als drei Attacken pro Monat), Migräneattacken regelmäßig länger andauern (drei Tage oder länger), oder die Betroffenen schlecht auf die Akutbehandlung ansprechen.

Zur Migräneprophylaxe stehen insbesondere Arzneistoffe zur Verfügung, die nicht gezielt als Migräneprophylaktika sondern für verschiedene andere Anwendungsgebiete, wie beispielsweise die Behandlung des Bluthochdrucks (β-Blocker; Metoprolol, Propranolol) oder der Epilepsie (Valproinsäure, Topiramat) entwickelt wurden. Außerdem gilt eine migräneprophylaktische Wirkung des nicht selektiven Calciumantagonisten Flunarizin und des Antidepressivums Amitriptylin als gut belegt.

Keine sicheren Alternativen

Jedoch sind alle angeführten Arzneistoffe aufgrund ihrer Indikation zum Teil mit schweren Nebenwirkungen verbunden und nicht für die Behandlung chronischer Schmerzerkrankungen geeignet.

Das Neuropeptid CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) ist an der Entstehung von Migräneattacken beteiligt. Eine aktuelle Phase-2-Studie weist darauf hin, dass ein monoklonaler Antikörper (ALD403), und zwar der humanisierte Anti-CGRP-Antikörper, die Migränetherapie revolutionieren könnte. Er könnte eine Rolle in der Prophylaxe, aber auch in der Akuttherapie der Migräne spielen. Trotzdem ist Vorsicht geboten. Da CGRP in allen Organen, auch im Gehirn, vorkommt, können langfristige Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden [24].

5. Klinischer Wirksamkeitsnachweis: Mutterkraut bei häufigen Migräneattacken

Durch die Indikationsangabe in den ESCOP- und den HMPC-Monographien werden im Folgenden nur klinische Studien zur Prophylaxe von Migräne im Detail vorgestellt [12].

Drei Positivstudien mit getrocknetem Blattmaterial

Drei der klinischen Studien zur Prophylaxe von Migräne wurden mit getrocknetem Blattmaterial durchgeführt. Alle drei zeigen ein positives Studienergebnis [21, 34, 35].

Bereits 1985 veröffentlichte Johnson die erste randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. Sie lief über 6 Monate mit 17 Migränepatienten, die sich zuvor selbst erfolgreich über 3-4 Jahre mit Mutterkraut behandelt hatten. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer klassischen Migräne und maximal 8 Attacken pro Monat. Acht Patienten nahmen weiterhin Mutterkrautblätter in Form getrockneter Tanacetumblätter (oral 2 x 25 mg Pulver pro Tag) und neun Patienten erhielten ein Placebo.

In der Verumgruppe lag die Migränefrequenz bei 1,69 Attacken/Monat über 6 Monate und 1,5 in den letzten 3 Monaten. Das sind nur mehr 20 % im Vergleich zur Migränefrequenz zu Beginn der Studie. Unter Placebo hatten die Patienten jedoch 3,43 Migräneanfälle/Monat (= 87 % im Vergleich zum Anfangswert).

Daraus ergibt sich eine Abnahme der Anfallshäufigkeit von **67 % pro Monat gegenüber Placebo** (Abb. 6).

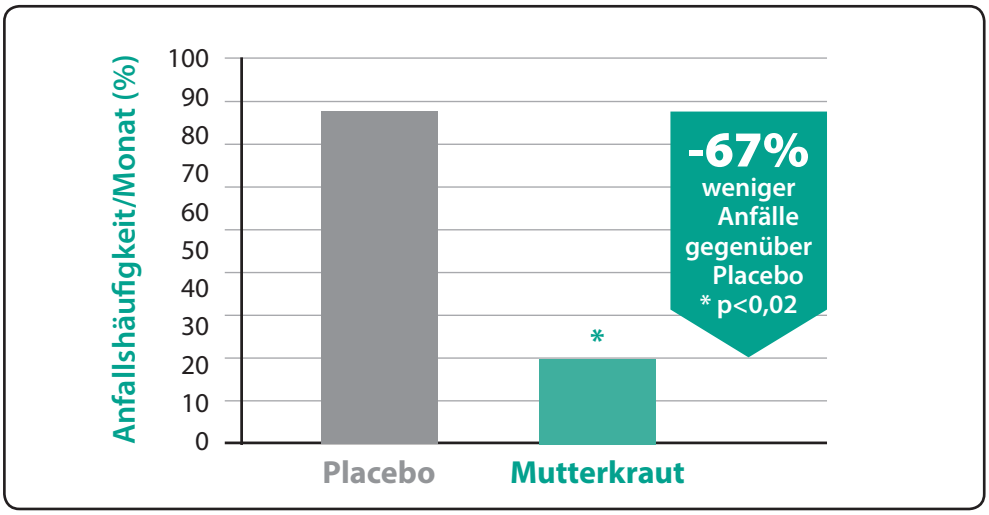


Abb. 6: Nach Applikation von getrockneten Mutterkrautblättern (oral 2 x 25 mg Pulver/Tag) und einer Behandlungsdauer von 6 Monaten wurde die Anfälligkeit um 67 % pro Monat gegenüber Placebo verringert (* p<0,02). [21]

Reduktion von Übelkeit und Erbrechen

Interessanterweise berichteten alle Patienten in der Placebogruppe von mindestens einem unerwünschten Ereignis. Unter Verum beobachteten hingegen 4 Patienten keine unerwünschten Ereignisse, 2 hatten schon zuvor unter Gelenkssteifigkeit gelitten, und in einem Fall traten Menstruationsstörungen auf. Ein Patient berichtete über kolikartige abdominale Beschwerden. Bei den Laborwerten (pH, Bilirubin, Blut, Glukose und Sediment im Urin) waren keine Gruppenunterschiede zu beobachten.

Da alle Patienten schon vor der Studie Mutterkraut genommen hatten, betrachteten die Autoren die beobachteten unerwünschten Ereignisse in der Placebogruppe als Absetzphänomen [21].

Signifikante Änderung der Schmerzintensität

Eine weitere randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie im Cross-over-Design mit 60 Migränepatienten erschien im Jahr 1988. Die Gabe von 70-114 mg getrockneter Blätter in 1 Gelatinekapsel pro Tag über 4 Monate Behandlungsdauer pro Phase, hatte signifikant die Attackenhäufigkeit (Abnahme um 32 %, p<0,05) und deren Schwere reduziert, nicht jedoch die Dauer der Attacken. Außerdem wurde eine signifikante Reduktion von Übelkeit und Erbrechen (p<0,002) berichtet [34]. Mundulcerationen wurden unter Placebo häufiger als unter der Medikation beobachtet.

In einer weiteren klinischen Cross-over-Studie wurden 57 Migränepatienten in 3 Phasen behandelt. In der ersten Phase erhielten alle Patienten 100 mg gepulverte Mutterkrautblätter täglich für 2 Monate. In der zweiten und dritten Phase erhielten die Patienten nacheinander dieselbe Dosis an Mutterkraut oder Placebo. Im Vergleich zu Placebo kam es in der Behandlungsgruppe zu einer signifikanten Verringerung der Schmerzintensität (p<0.01) und in der

Schwere der typischen Begleiterscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Geräuschempfindlichkeit ($p<0.001$). Es gibt jedoch keine Angaben zur Anfallshäufigkeit [35].

Keinen Effekt zeigte ein ethanolisch-wässriger Extrakt

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie, ebenfalls im Cross-over-Design wurde ein ethanolisch-wässriger Extrakt eingesetzt. Für 4 Monate erhielten die 50 Migränepatienten entweder täglich 1 Kapsel mit einem 90 %igen ethanolischen Extrakt aus Mutterkraut oder Placebo. Es konnte keine signifikante prophylaktische Wirkung festgestellt werden, jedoch war eine Tendenz zu einer geringeren Einnahme von Medikamenten zur symptomatischen Behandlung von Migräneattacken vorhanden. Das Negativergebnis ist vermutlich auf die Zubereitungsform zurückzuführen. Es ist bekannt, dass die Sesquiterpenlaktone in einem ethanolischen Extrakt instabil sind. Außerdem wurde die Studie mit Patienten durchgeführt, die nicht auf klassische Migränetherapeutika ansprechen (non-Responder) [9].

Ein CO_2-Extrakt mit guter Wirksamkeit

In den neueren Arbeiten wurde ein CO_2-Extrakt (MIG-99; 6,25 mg 3 x täglich) eingesetzt [10, 37].

Die Behandlung von 147 Patienten über 3 Monate ergab ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis, allerdings nur bei Patienten mit häufigen Migräneattacken (mindestens 4 pro Monat) [37]. Dieser Befund bestätigte sich in einer zweiten, größer angelegten Studie mit 170 Patienten über 4 Monate mit 3 x 6,25 mg MIG-99/Tag [10]. Es wurde ein signifikanter Unterschied beim Rückgang der Anfallsfrequenz, von -1,9 Anfällen im Vergleich zu -1,3 Anfällen in der Placebogruppe, dokumentiert.

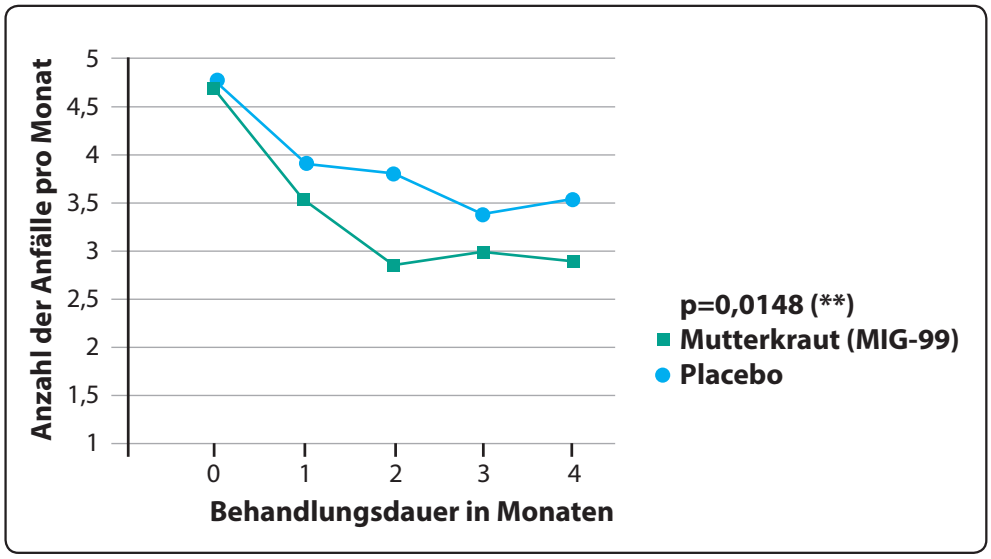


Abb. 7: Anfallshäufigkeit nach Einnahme eines CO_2-Extraktes aus Mutterkraut über einen Zeitraum von 4 Monaten (Diener et al. 2005).

Zu Beginn hatten alle Patienten im Durchschnitt 4,76 Anfälle. Die Anfallshäufigkeit in der Verumgruppe reduzierte sich innerhalb von 4 Monaten auf 2,9 und in der Placebogruppe auf 3,5 Attacken/Monat (p=0,0148) (Abb.7).

Cochrane Arbeitsgruppe formulierte positiv

Ernst, Pittler und Vogler publizierten regelmäßig Übersichtsarbeiten und Metaanalysen der klinischen Daten zur Migräneprophylaxe durch Tanacetum [11, 38, 39, 45]. Wie meistens von der Cochrane-Arbeitsgruppe vorsichtig und zurückhaltend formuliert, beschrieben sie die Ergebnisse als bislang inkonsistent und ohne eindeutige Wirksamkeit zur Prävention von Migräne. Die Bewertungen berücksichtigten jedoch noch nicht die Daten aus den aktuellsten Studien, wobei insbesondere die Studie von Diener et al. die eindeutige Wirksamkeit in einer gut geplanten Studie belegt [10].

Ganz aktuell wurde von denselben Autoren ein Update der bislang publizierten Cochrane Reviews [38, 39] veröffentlicht. Hier wurden durch den Einschluss der erwähnten Diener et al. Studie einige positive Hinweise zur Abnahme der Anfallshäufigkeit zusammengefasst. Außerdem wurde explizit auf die Anwendungssicherheit hingewiesen [46].

FAZIT zum Einsatz von Mutterkraut bei Migräne

Mutterkraut wird zur Migräneprophylaxe angewendet. Einerseits wird die Frequenz der Attacken reduziert und andererseits die Schmerzintensität gesenkt. Die Sesquiterpenlaktone als wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe greifen in verschiedene Vorgänge des Entzündungsgeschehens ein, wodurch sich die Wirkung bei Migräne erklären lässt. Außerdem kommt es zu einer verminderten Freisetzung von Serotonin in die Blutbahn, was auch einen nachweisbaren Einfluss bei Migräne mit sich bringt.

Klinische Studien ergaben ein **positives Nutzen-Risiko-Verhältnis** für den Einsatz des Mutterkrautes bei Migränepatienten. Die Anzahl und Schwere der Migräneanfälle wurden signifikant reduziert und außerdem kam es zu einer Verbesserung der Begleiterscheinungen wie Übelkeit, Schwindel und Erbrechen. Allerdings profitierten von der Einnahme nur Patienten mit mehr als vier Migräneattacken pro Monat, bei einer Anwendung von mehr als 3 Monaten. Mutterkraut ist somit nicht zur Akutbehandlung sondern zur langzeitlichen Vorbeugung von Migräneanfällen geeignet. Die Compliance der Patienten ist hier sehr gefordert, doch aufgrund der geringen Nebenwirkungen absolut lohnend.

Literaturverzeichnis

1. **Awang DVC (1998)** Feverfew effective in migraine prevention. HerbalGram (42):18
2. **Barsby RW, Knight DW, McFadzean I (1993)** A chloroform extract of the herb feverfew blocks voltage-dependent potassium currents recorded from single smooth muscle cells. J. Pharm. Pharmacol. 45(7):641–645
3. **Barsby RW, Salan U, Knight DW, Hoult JR (1993)** Feverfew and vascular smooth muscle: extracts from fresh and dried plants show opposing pharmacological profiles, dependent upon sesquiterpene lactone content. Planta Med. 59(1):20–25. doi:10.1055/s-2006-959596
4. **Brickell C, Barthlott W, Biedinger N, Seine R (1999)** DuMont's grosse Pflanzen-Enzyklopädie A-Z, 2. Aufl. DuMont, Köln
5. **Brown AM, Edwards CM, Davey MR, Power JB, Lowe KC (1997)** Pharmacological activity of feverfew (Tanacetum parthenium (L.) Schultz-Bip.): assessment by inhibition of human polymorphonuclear leukocyte chemiluminescence in-vitro. J. Pharm. Pharmacol. 49(5):558–561
6. **Brun J, Claustrat B, Saddier P, Chazot G (1995)** Nocturnal melatonin excretion is decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses. Cephalalgia 15(2):136-9; discussion 79
7. **Cutlan AR, Bonilla LE, Simon JE, Erwin JE (2000)** Intra-specific variability of feverfew: correlations between parthenolide, morphological traits and seed origin. Planta Med 66(7):612–617. doi:10.1055/s-2000-8637
8. **D'Andrea G, Cevoli S, Cologno D (2014)** Herbal therapy in migraine. Neurol. Sci. 35 Suppl 1:135–140. doi:10.1007/s10072-014-1757-x
9. **De Weerdt, C J, Bootsma HP, Hendriks H (1996)** Herbal medicines in migraine prevention Randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of a feverfew preparation. Phytomedicine 3(3):225–230. doi:10.1016/S0944-7113(96)80057-2
10. **Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin H (2005)** 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(11):1031–1041. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.00950.x
11. **Ernst E, Pittler MH (2000)** The efficacy and safety of feverfew (Tanacetum parthenium L.): an update of a systematic review. Public Health Nutr 3(4A):509–514
12. **ESCOP Monographs (2003)** The Scientific Foundation for Herbal Medcinal Products. Tanaceti parthenii herba - feverfew
13. **Europäisches Arzneibuch - Pharmacopoeia Europaea 5.0. (2005)** Mutterkraut - Tanaceti herba.
14. **Fiebich BL, Lieb K, Engels S, Heinrich M (2002)** Inhibition of LPS-induced p42/44 MAP kinase activation and iNOS/NO synthesis by parthenolide in rat primary microglial cells. J. Neuroimmunol. 132(1-2):18–24
15. **Gottschlich G, Sebald O (1996)** Die Farn- und Blütenpflanzen Baden-Württembergs. [im Rahmen des Artenschutzprogrammes Baden-Württemberg]. Ulmer, Stuttgart
16. **Groenewegen WA, Heptinstall S (1990)** A comparison of the effects of an extract of feverfew and parthenolide, a component of feverfew, on human platelet activity in-vitro. J. Pharm. Pharmacol. 42(8):553–557
17. **Groenewegen, W. A., Knight, D.W., Heptinstall, S. (Hrsg) (1992)** Progress in the Medicinal Chemistry. Progress in the medicinal chemistry of the herb feverfew. Elsevier, Amsterdam
18. **Hänsel R, Sticher O, Steinegger E (2010)** Pharmakognosie, Phytopharmazie, 9. Aufl. Springer-Lehrbuch. Springer Medizin, Heidelberg
19. **Hay AJ, Hamburger M, Hostettmann K, Hoult JR (1994)** Toxic inhibition of smooth muscle contractility by plant-derived sesquiterpenes caused by their chemically reactive alpha-methylenebutyrolactone functions. Br. J. Pharmacol. 112(1):9–12
20. **Hayes NA, Foreman JC (1987)** The activity of compounds extracted from feverfew on histamine release from rat mast cells. J. Pharm. Pharmacol. 39(6):466–470
21. **Johnson ES, Kadam NP, Hylands DM, Hylands PJ (1985)** Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. Br Med J (Clin Res Ed) 291(6495):569–573
22. **Johnson S (Hrsg) (1984)** Feverfew. A traditional herbal remedy for migraine and arthritis., London
23. **Johnson ES (1984)** Feverfew, a Traditional Herbal Remedy for Migraine and Arthritis. London: Sheldon Press
24. **Karsan N, Goadsby PJ (2015)** Calcitonin gene-related peptide and migraine. Curr. Opin. Neurol. 28(3):250–254. doi:10.1097/WCO.0000000000000191
25. **Knight DW (1995)** Feverfew: chemistry and biological activity. Nat Prod Rep 12(3):271–276
26. **Kwok BH, Koh B, Ndubuisi MI, Elofsson M, Crews CM (2001)** The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb Feverfew directly binds to and inhibits IkappaB kinase. Chem. Biol. 8(8):759–766
27. **Li-Weber M, Giaisi M, Treiber MK, Krammer PH (2002)** The anti-inflammatory sesquiterpene lactone parthenolide suppresses IL-4 gene expression in peripheral blood T. Eur. J. Immunol. 32(12):3587–3597. doi:10.1002/1521-4141(200212)32:12<3587::AID-IMMU3587>3.0.CO;2-E
28. **Lösche W, Michel E, Heptinstall S, Krause S, Groenewegen WA, Pescarmona GP, Thielmann K (1988)** Inhibition of the behaviour of human polynuclear leukocytes by an extract of Chrysanthemum parthenium. Planta Med. 54(5):381–384. doi:10.1055/s-2006-962476
29. **Makheja AN, Bailey JM (1981)** The active principle in feverfew. Lancet 2(8254):1054
30. **Makheja AN, Bailey JM (1982)** A platelet phospholipase inhibitor from the medicinal herb feverfew (Tanacetum parthenium). Prostaglandins Leukot Med 8(6):653–660
31. **Materazzi S, Benemei S, Fusi C, Gualdani R, Siena G de, Vastani N, Andersson DA, Trevisan G, Moncelli MR, Wei X, Dussor G, Pollastro F, Patacchini R, Appendino G, Geppetti P, Nassini R (2013)** Parthenolide inhibits nociception and neurogenic vasodilatation in the trigeminovascular system by targeting the TRPA1 channel. Pain 154(12):2750–2758. doi:10.1016/j.pain.2013.08.002
32. **Mittra S, Datta A, Singh SK, Singh A (2000)** 5-Hydroxytryptamine-inhibiting property of Feverfew: role of parthenolide content. Acta Pharmacol. Sin. 21(12):1106–1114
33. **Murch SJ, Simmons CB, Saxena PK (1997)** Melatonin in feverfew and other medicinal plants. Lancet 350(9091):1598–1599. doi:10.1016/S0140-6736(05)64014-7
34. **Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JR (1988)** Randomised double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. Lancet 2(8604):189–192
35. **Palevitch D, Earon G, Carasso R (1997)** Feverfew (Tanacetum parthenium) as a Prophylactic Treatment for Migraine: A Double-blind Placebo-controlled Study. Phytotherapy Research 11:508–511
36. **Pareek A, Suthar M, Rathore GS, Bansal V (2011)** Feverfew (Tanacetum parthenium L.): A systematic review. Pharmacogn Rev 5(9):103–110. doi:10.4103/0973-7847.79105
37. **Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, Friede M, Henneicke-von Zepelin, H H (2002)** The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis--a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. Cephalalgia 22(7):523–532
38. **Pittler MH, Ernst E (2004)** Feverfew for preventing migraine. Cochrane Database Syst Rev (1):CD002286. doi:10.1002/14651858.CD002286.pub2
39. **Pittler MH, Vogler BK, Ernst E (2000)** Feverfew for preventing migraine. Cochrane Database Syst Rev (3):CD002286. doi:10.1002/14651858.CD002286
40. **Pugh WJ, Sambo K (1988)** Prostaglandin synthetase inhibitors in feverfew. J. Pharm. Pharmacol. 40(10):743–745
41. **Reuter U, Chiarugi A, Bolay H, Moskowitz MA (2002)** Nuclear factor-kappaB as a molecular target for migraine therapy. Ann. Neurol. 51(4):507–516
42. **Rios J, Passe MM (2004)** Evidenced-based use of botanicals, minerals, and vitamins in the prophylactic treatment of migraines. J Am Acad Nurse Pract 16(6):251–256
43. **Sumner H, Salan U, Knight DW, Hoult JR (1992)** Inhibition of 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase in leukocytes by feverfew. Involvement of sesquiterpene lactones and other components. Biochem. Pharmacol. 43(11):2313–2320
44. **Tassorelli C, Greco R, Morazzoni P, Riva A, Sandrini G, Nappi G (2005)** Parthenolide is the component of tanacetum parthenium that inhibits nitroglycerin-induced Fos activation: studies in an animal model of migraine. Cephalalgia 25(8):612–621. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.00915.x
45. **Vogler BK, Pittler MH, Ernst E (1998)** Feverfew as a preventive treatment for migraine: a systematic review. Cephalalgia 18(10):704–708
46. **Wider B, Pittler MH, Ernst E (2015)** Feverfew for preventing migraine. Cochrane Database Syst Rev 4:CD002286. doi:10.1002/14651858.CD002286.pub3
47. **Williams CA, Harborne JB, Geiger H, Hoult JR (1999)** The flavonoids of Tanacetum parthenium and T. vulgare and their anti-inflammatory properties. Phytochemistry 51(3):417–423
48. **Williams CA, Hoult JR, Harborne JB, Greenham J, Eagles J (1995)** A biologically active lipophilic flavonol from Tanacetum parthenium. Phytochemistry 38(1):267–270

Bildquellen

Abb. 1: Köhler's Atlas der Medizinalpflanzen (1887)
Abb. 2 - 6: APOMEDICA
Abb. 7: Nach Diener 2005

Medieninhaber:
APOMEDICA Pharmazeutische Produkte GmbH
Roseggerkai 3, 8010 Graz, Austria
Tel.: +43 316 823533
Fax: +43 316 823533-52
office@apomedica.com
www.apomedica.com

Alle Rechte, insbesondere jene der Vervielfältigung und Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieses Kataloges darf ohne schriftliche Genehmigung der APOMEDICA Pharmazeutische Produkte GmbH in irgendeiner Form kopiert, reproduziert oder in andere Sprachen übertragen oder übersetzt werden.
1. Auflage: März 2016

320,13/1