

Wissenschaftliche Fakten und Hintergrundinformationen
zum Animationsfilm

MIGRÄNE? HAB ICH IM GRIFF!



Boris Zernikow & Julia Wager

Liebe Leserin, lieber Leser,

in diesem Begleitheft haben wir die wichtigsten wissenschaftlichen Erkenntnisse zusammengetragen, die dem Animationsfilm *'Migräne? Hab ich im Griff!'* zugrunde liegen. Der Film richtet sich an Kinder und Jugendliche mit Kopfschmerzen und speziell mit Migräne. Sie sollen ihre Erkrankung besser verstehen und Wege kennenlernen, wie sie am besten damit umgehen. Der Film liegt nicht nur in Deutsch, sondern auch in Englisch und Französisch vor und steht auf der Homepage¹ sowie auf dem YouTube Kanal des Deutschen Kinderschmerzzentrums² in den vorliegenden Sprachversionen zur Verfügung.

Der Film nutzt eine verständliche Sprache und eingängige Bilder, um zu erklären, welche Symptome eine Migräneattacke charakterisieren, welche physiologischen Prozesse zugrunde liegen und welche medikamentösen und nicht-medikamentösen Interventionen zur Therapie sinnvoll sind. Die Inhalte des Films basieren auf wissenschaftlichen Fakten, die in diesem Begleitheft zusammengetragen sind.

Das Begleitheft richtet sich an Ärzte, Psychologen und andere Versorger, die den Animationsfilm in ihrer täglichen Arbeit mit Kindern und Jugendlichen mit chronischen Kopfschmerzen nutzen möchten. Einige Kinder und Jugendliche möchten bestimmt mehr über die Hintergründe der Filminhalte erfahren, oder einzelne Aspekte mit Ihnen diskutieren. Um Sie auf eine solche Diskussion vorzubereiten, haben wir den wissenschaftlichen Hintergrund des Films aufbereitet. Das Begleitheft kann in chronologischer Reihenfolge gelesen, aber auch als Nachschlagewerk genutzt werden. Um die Anwendung des Dokumentes zu vereinfachen, finden Sie passend zu den einzelnen Originalaussagen des Films (rote Kästchen) weiterführende wissenschaftliche Erklärungen.

Wir wünschen Ihnen viel Freude mit dem Film und dem Begleitheft!

Bei Fragen nehmen Sie gerne Kontakt mit uns auf (info@deutsches-kinderschmerzzentrum.de).



Boris Zernikow & Julia Wager

¹ Homepage: <http://www.deutsches-kinderschmerzzentrum.de/ueber-uns/videos/migraene/>

² YouTube Kanal des DKSZ: <https://www.youtube.com/channel/UCnhSJzaka3B66uve3MmUpiQ>

1

Es gibt viele verschiedene Kopfschmerzarten! Zwei sind besonders häufig: Spannungskopfschmerzen und Migräne.

Primäre und sekundäre Kopfschmerzen

Kopfschmerzen gehören zu den häufigsten Gesundheitsproblemen von Kindern und Jugendlichen in den Industrienationen der westlichen Welt (Ludvigsson 1974, Abu-Arafeh u. Russel 1994). Primäre Kopfschmerzerkrankungen müssen von sekundären Kopfschmerzen unterschieden werden. **Sekundäre Kopfschmerzen** können eine tumoröse, entzündliche oder vaskuläre Ursache haben. Sie sind umso unwahrscheinlicher, je länger die Kopfschmerzanamnese zurückgeht.

Für die **Diagnostik** der Kopfschmerzart ist eine genaue Anamnese mit Berücksichtigung von Schmerzqualität, Begleitsymptomen, Auslösemechanismen, Vorerkrankungen sowie Sozial- und Familienanamnese am wichtigsten. Die bisherige Medikation muss zum Ausschluss eines Analgetika-induzierten Kopfschmerzes bekannt sein. Ein Schmerzfragebogen ist für die standardisierte Erfassung der Symptome geeignet (z. B. der Deutsche Schmerzfragebogen für Kinder und Jugendliche, DSF-KJ, einsehbar unter www.Deutsches-Kinderschmerzzentrum.de).

Bei **primären Kopfschmerzen** ist der klinische Befund im Intervall unauffällig. Bei länger andauernden Kopfschmerzen sollte eine **augenärztliche Untersuchung** zum Ausschluss einer Stauungspapille (Pseudotumor cerebri) sowie von Sehfehlern erfolgen. Eine Untersuchung beim **HNO-Arzt** und **Kieferorthopäden** ist nur bei gezielter Fragestellung sinnvoll. Eine mehrfache **Blutdruckkontrolle** hilft, eine arterielle Hypertonie auszuschließen. Im **EEG** finden sich oft unspezifische Veränderungen oder ein Verlangsamungsherd. Das EEG ist zur Abgrenzung von fokalen epileptischen Anfällen bei einer Aurasymptomatik wichtig, sonst bei der Primärdiagnostik von Kopfschmerzen entbehrlich.

Eine **kraniale Magnetresonanztomographie (MRT)** ist nach einer Leitlinie der American Academy of Neurology (Lewis et al. 2002) immer indiziert bei

- auffälliger neurologischer Untersuchung oder erstmalig auftretenden Symptomen einer Aura,
- gleichzeitigem Vorliegen von zerebralen Krampfanfällen,
- ausgeprägter Änderung der Kopfschmerzstärke, -frequenz oder -charakteristik,
- morgendlichen Kopfschmerzen,
- Übelkeit/Erbrechen beim Erwachen,
- Übelkeit zwischen den Migräneattacken,
- nächtlichen Kopfschmerzen,
- plötzlichem schweren, ersten Kopfschmerz,
- anderen zusätzlichen Krankheitszeichen (z.B. Wesensveränderungen), die auf eine andere neurologische Erkrankung hinweisen.

Die Indikation wird teilweise auch weiter gefasst (Gandhi et al. 2015).

Eine **Lumbalpunktion** ist zum Ausschluss einer Enzephalitis bei anhaltender konfusioneller Verlaufsform einer Migräne, bei Verdacht auf einen Pseudotumor cerebri (s. Tabelle 1) und bei Hinweisen auf eine chronische Meningitis bzw. Meningoenzephalitis (z. B. Borreliose) notwendig.

Akute generalisierte Kopfschmerzen werden oft im Rahmen systemischer oder lokalisierter Infektion wie Otitis media oder Zahnproblemen (Abszess, kranio-mandibulärer Dysfunktion durch

Okklusionsanomalien, Bruxismus) beschrieben. **Umschriebene akute Kopfschmerzen** bei Sinusitis nehmen beim Vornüberbeugen zu. Pathophysiologisch entstehen Kopfschmerzen sekundär durch Traktion, Entzündung und Dilatation von (vaskulärem) Gewebe und durch die Verlagerung intrakraniellen Gewebes (z. B. durch Tumore, Abszesse oder sonstige intrakranielle Drucksteigerungen) oder direkten Druck auf die Hirnnerven. Intrakranielle Entzündungen wie Meningitis und Enzephalitis sowie hypertone Blutdruckkrisen müssen ausgeschlossen werden.

Tabelle 1. Kriterien für einen Kopfschmerz bei intrakranialer Drucksteigerung
(International Headache Society 2013)

- A.** Jeder Kopfschmerz, der Kriterien B und C erfüllt.
- B.** Es besteht eine intrakranielle Drucksteigerung (>250 mm H₂O), die durch eine LP (in lateraler Dekubitusposition ohne Einsatz sedierender Medikamente), peridurales oder intraventrikuläres Monitoring gemessen wurde, bei normaler chemischer und zellulärer Zusammensetzung des Liquors.
- C.** Beleg für einen kausalen Zusammenhang zwischen Drucksteigerung und Kopfschmerz:
 1. Der Kopfschmerz entwickelte sich in engem zeitlichen Zusammenhang zum erhöhten intrakraniellen Druck.
 2. Der Kopfschmerz bessert sich nach einer Reduktion des Liquordrucks.
 3. (Bei der Diagnose idiopathische intrakranielle Drucksteigerung müssen zwei von drei Kriterien erfüllt sein. Als drittes mögliches Kriterium wird genannt: Kopfschmerz lässt sich durch zweifache intrakranielle Drucksteigerung verstärken.)

Chronische generalisierte progrediente Kopfschmerzen kommen bei intrakranieller Raumforderung, posttraumatischer Hirnblutung, chronischem Subduralhämatom, Hirnabszess, Sinusvenenthrombose, Hydrozephalus und Pseudotumor cerebri vor. Bei nächtlichen Kopfschmerzen und Nüchternbrechen als Hirndruckzeichen sowie neurologischen Symptomen und epileptischen Anfällen ist eine kraniale Bildgebung dringend erforderlich. Pulsierende Kopfschmerzen kommen bei arteriovenösen Malformationen und Riesenaneurysmata vor. Darüber hinaus können länger dauernde unphysiologische Kontraktionen der Kopf-/Nackmuskulatur sowie pathologische Prozesse extrakraniellen Ursprungs (wie z. B. Nasennebenhöhlenentzündungen, Refraktionsanomalien, Fehlokklusionen) zu Schmerzempfindungen führen, die als Kopfschmerzen interpretiert werden.

Sind die Befunde der oben genannten apparativen Verfahren unauffällig, handelt es sich meistens um **primäre Kopfschmerzen**. Gelegentlich finden sich auch bei Kindern mit typischen primären Kopfschmerzerkrankungen zufällig zusätzlich organpathologische oder auffällige Befunde, die keinen kausalen Zusammenhang mit den Kopfschmerzen haben (z. B. Arachnoidalzysten oder kleine Veränderungen der weißen Substanz im MRT) (Mar et al 2013).

Kopfschmerzen werden durch die International Headache Society (IHS) aktuell klassifiziert nach der Internationalen Kopfschmerz-Klassifikation. Kürzlich wurde die dritte Version (ICHD-III) als Beta-Version publiziert (<http://www.ihs-classification.org/downloads/mixed/International-Headache-Classification-III-ICHD-III-2013-Beta.pdf>).

Die **ICHD III Klassifikation** umfasst drei Teile:

- Teil 1.** Primäre Kopfschmerzerkrankungen
- Teil 2.** Sekundäre Kopfschmerzerkrankungen
- Teil 3.** Kraniale Neuralgien, zentraler und primärer Gesichtsschmerz und andere Kopfschmerzen.

Insgesamt sind über 200 Kopfschmerzarten beschrieben (International Headache Society 2013):

Im **1. Teil** werden die primären Kopfschmerzerkrankungen unterteilt in vier Gruppen: **Migräne**,

Kopfschmerz vom Spannungstyp, Clusterkopfschmerz und andere trigemino-autonome Kopfschmerzerkrankungen sowie andere primäre Kopfschmerzen, die sehr selten bei Kindern und Jugendlichen vorkommen.

Für die Klassifikation und Diagnostik von primären Kopfschmerzen können die Empfehlungen der IHS herangezogen werden (International Headache Society 2013). Hauptmerkmal dieser Leitlinien ist die strenge operationale Orientierung an der klinischen Phänomenologie der Kopfschmerzen, dem körperlichen Untersuchungsbefund und wenigen anamnestischen Verlaufsparemtern für die Diagnose. Wichtig ist, dass die IHS Kriterien für viele primäre Kopfschmerzerkrankungen auch das „wahrscheinliche“ Vorliegen definieren, wenn nicht alle Kriterien der jeweiligen Kopfschmerzart voll erfüllt sind. So gibt es eine wahrscheinliche Migräne ebenso wie einen wahrscheinlichen Kopfschmerz vom Spannungstyp. Zu beachten bei der Diagnosestellung ist jedoch, dass die IHS-Kriterien vornehmlich auf Studien im Erwachsenenalter beruhen. Die reine Beschreibung der Kopfschmerzqualität und die Schmerzstärke ist beispielsweise bei Jugendlichen, die in einem tertiären Zentrum behandelt werden, nicht geeignet, um zwischen Patienten mit Spannungskopfschmerzen und Migräne zu unterscheiden (Wager et al. 2013).

2

Spannungskopfschmerzen kennt fast jedes Kind. Du kannst sie jeden Tag oder nur ganz selten haben; das ist bei jedem anders. Oft sind es leichtere, drückende Kopfschmerzen, die besser werden, wenn Du körperlich aktiv bist.

Klassifikation des Spannungskopfschmerzes

Primäre Kopfschmerzen beginnen meist in der Kindheit oder Adoleszenz, mit steigender Prävalenz bei der Einschulung und in der Pubertät. Die Diagnose erfolgt anhand klinischer Kriterien nach der IHS-Klassifikation. Am häufigsten sind **sporadische Kopfschmerzen vom Spannungstyp** mit beschwerdefreiem Intervall. **Chronische Spannungskopfschmerzen (SK)** mit (fast) täglichen Symptomen treten viel seltener auf. Die Migräne unterscheidet sich vom SK durch ihr akutes Auftreten und die Intensität der Kopfschmerzattacken sowie durch vegetative und neurologische Funktionsstörungen. Manchmal ist eine sichere Zuordnung zwischen SK und Migräne nicht möglich, oder es finden sich beide Formen beim gleichen Kind. Letzteres ist bei schwer behandelbaren Kopfschmerzen häufig der Fall. In einer großen pädiatrischen Schmerzambulanz fanden sich beide Formen bei über 60% aller Patienten mit Kopfschmerzen (Zernikow et al. 2012). In der Gesamtbevölkerung leiden 1,0-2,5% der Jugendlichen an chronischen täglichen Kopfschmerzen (Mcgrath 2001).

Der Kopfschmerz vom Spannungstyp wird unterteilt in eine sporadische, eine häufige und eine chronische Form (s. Tabelle 2), sowie den wahrscheinlich vorliegenden SK. Während die Prävalenz bei der sporadischen Form in allen Altersgruppen gleich häufig zu sein scheint, nimmt die chronische Form mit dem Alter zu und zeigt ein 3-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Verwandten ersten Grades (Russell et al. 1999). Die Erstmanifestation ist in der 2. Lebensdekade am häufigsten bei einer Geschlechterverteilung von männlich:weiblich von 1,5:1.

Über die Pathogenese von SK ist wenig bekannt. Als disponierende Faktoren gelten Depression, Angststörung, emotionale Anspannung, psychosozialer Stress, muskuläre Überlastung und Schlafdefizit (Blaauw et al. 2015). Die Kopfschmerzen und eine erhöhte muskuläre Druckschmerzhaftigkeit sollen Folge einer Hemmung inhibitorischer Kerngebiete im supraspinalen schmerzmodulierenden System

(periaquäduktales Grau/Nucleus raphe magnus) bedingt durch äußere (z. B. körperlicher Stress) oder innere Faktoren (z. B. psychischer Stress) sein. Wie bei allen chronischen Schmerzerkrankungen hilft eine bio-psycho-soziale Sichtweise weiter. Wiederholte Schmerzepisoden und die anhaltende Einwirkung begünstigender Faktoren (z. B. dysfunktionale Verarbeitungsstrategien, verstärkte Zuwendung der Eltern) können über eine Daueraktivierung zentraler schmerzverarbeitender Neurone (zentrale Sensitivierung) zur Chronifizierung führen (Goadsby 1999, Russell et al. 1999, Anxionnat et al. 2003).

Tabelle 2. IHS-Kriterien für den episodischen und chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp

HÄUFIGKEIT	<p>Bisher wenigstens 10 Episoden</p> <p>Sporadisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ durchschnittlich <1 Tag / Monat (<12 Tage / Jahr) auftretend <p>Häufig:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ durchschnittlich an ≥ 1 Tag / Monat, aber <15 Tagen / Monat über mindestens 3 Monate auftretend (≥ 12 und <180 Tage / Jahr) <p>Chronisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ durchschnittlich ≥ 15 Tagen / Monat über mindestens 3 Monate (mindestens 180 Tage / Jahr) auftretend
DAUER	<p>Sporadisch oder häufig:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 30 min bis 7 Tage, unbehandelt <p>Chronisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Über Stunden, Tage oder kontinuierlich vorhanden
SCHMERZ-CHARAKTERISTIKA	<p>Mindestens 2 der folgenden Charakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ beidseitige Lokalisation ➤ Schmerzqualität drückend oder beengend, nicht pulsierend ➤ leichte bis mittlere Schmerzintensität ➤ keine Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten wie Gehen oder Treppensteigen
BEGLEITSYMPTOM	<p>Sporadisch oder häufig:</p> <p>Beide Punkte sind erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Keine Übelkeit oder Erbrechen (Appetitlosigkeit kann auftreten) ➤ Photophobie oder Phonophobie, nicht jedoch beides, kann vorhanden sein <p>Chronisch:</p> <p>Beide Punkte sind erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Höchstens eines ist vorhanden: milde Übelkeit oder Photophobie oder Phonophobie ➤ weder Erbrechen noch mittlere bis starke Übelkeit
BEGLEITBEFUND	<p>Bei allen drei Formen wird unterschieden in normale oder erhöhte Schmerzempfindlichkeit der perikranialen Muskulatur bei manueller Palpation</p>

Wenn ein Kriterium, welches für die Diagnose des Spannungskopfschmerzes gefordert wird, nicht vorliegt, kann die Diagnose eines „wahrscheinlichen Kopfschmerzes vom Spannungstyp“ gestellt werden.

Therapieoptionen bei Spannungskopfschmerzen

Psychologische Schmerztherapie ist beim SK wichtiger und evidenzbasierter als medikamentöse Behandlungen (Eccleston et al. 2014). Hierzu gehört auch das Führen eines Kopfschmerztagebuchs über 4-6 Wochen (Häufigkeit, Schwere und Dauer der Attacken, eingesetzte aktive Schmerzbewältigung). Basis der Therapie sind das Erkennen und Vermeiden von Stress sowie Entspannungsübungen. Bei Kopfschmerzen vom Mischtyp (SK und Migräne) müssen verhaltenstherapeutische Interventionen mit einer analgetischen Bedarfsmedikation bei Migräneattacken kombiniert werden.

Nach Meinung der Autoren dieser Monographie, ist der Einsatz einer **analgetischen Pharmakotherapie** mit Ibuprofen, Paracetamol oder Metamizol nur sehr selten gerechtfertigt, beispielsweise bei extrem starken SK in Situationen, in denen psychologische Strategien nicht gut eingesetzt werden können oder noch nicht ausreichend erlernt sind. Unsere Empfehlung widerspricht somit den aktuellen deutschen Leitlinien zur Therapie von Spannungskopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter (Evers et al. 2008), in denen Analgetika zur Therapie des SK empfohlen werden, obwohl die Wirksamkeit einer solchen „Rescue“ oder „Brückentherapie“ nicht gut untersucht ist (Bonfert et al. 2013). Anders als zur psychologischen Schmerztherapie bei SK existieren zu deren medikamentösen Therapie im Kindes- und Jugendalter so gut wie keine Studien. Pädiatrische Schmerzpatienten beschreiben, dass Analgetika bei SK sehr viel schlechter helfen als bei Migräne und nicht so gut wie psychologische Verfahren (Barth et al. 2016). Ihre Wirkung beruht am ehesten auf dem Placeboeffekt. Bei den Patienten mit Mischformen aus SK und Migräne ist eine Unterscheidung zwischen beiden Formen durch eine Schulung für die Therapie essenziell, um eine bedarfsgerechte Medikation zu gewährleisten und somit Analgetika-induzierte sekundäre Kopfschmerzen zu vermeiden.

Für die **Prophylaxe** der Kopfschmerzen vom Spannungstyp sollten überwiegend nichtmedikamentöse Verfahren Verwendung finden. Die Datenlage zum Einsatz von Amitriptylin (z.B. Saroten®) in niedriger Dosierung (International Headache Society) ist widersprüchlich (Pfefferbaum u. Hagberg 1993, Ambrosiani 2000, Hershey et al. 2000). Die Autoren dieses Booklets raten vom Amitriptylineinsatz bei SK ab.

Ein aktueller Cochrane Review beschäftigt sich mit der Wirksamkeit **psychologischer Interventionen** bei Schmerzen im Kindesalter generell und bei Kopfschmerzen im Besonderen (Eccleston et al. 2014). Insgesamt wurden 22 Studien berücksichtigt, in die Kinder mit Migräne und SK eingeschlossen wurden. Zum Einsatz kommen verhaltenstherapeutische Behandlungsstrategien inklusive Entspannungsverfahren und Biofeedback. Außerdem sind kognitiv-verhaltenstherapeutische Trainingsprogramme, die sich sowohl an die Patienten als auch an deren Eltern richten, wissenschaftlich untersucht. Weitere wissenschaftlich evidente Methoden sind vor allem kognitiver Natur wie Hypnose, Stress-Management, Traumreisen und die kognitive Umstrukturierung zur Veränderung der Bewältigungsfähigkeiten. Durch eine erfolgreich durchgeführte psychologische Schmerztherapie können bei einem gemischten Sample aus Kindern mit sowohl SK als auch Migräne insbesondere die Schmerzstärke, aber auch die schmerzbedingte Beeinträchtigung verringert werden. 56% der Kinder mit Kopfschmerzen gaben nach der psychologischen Schmerztherapie eine um 50% reduzierte Schmerzstärke an im Gegensatz zu nur 22% in den Kontrollgruppen, die beispielsweise eine medikamentöse Standardtherapie erhielt. Ähnlich sind die Ergebnisse wenn die schmerzbedingte Beeinträchtigung betrachtet wird. Die „number needed to treat“³, um eine Schmerzreduktion von 50% durch psychologische Schmerztherapien zu erreichen beträgt 2,94, wenn die Kinder unmittelbar nach der Intervention befragt und 3,67, wenn die Daten der Nachverfolgung (typischerweise einige Monate nach Therapie) betrachtet werden (Eccleston et al. 2014).

³ Migränestudie – Analgetikum gegen Placebo: In Gruppe A (Analgetikum) haben 80% der Patienten eine Schmerzreduktion um 50%. In Gruppe B (Placebo) haben 60% eine Schmerzreduktion um 50%. Die Absolute Risikoreduktion (ARR) beträgt 80%-60% = 20% (=0,2). Das heißt, die NNT beträgt 1/0,2 = 5. Je geringer die NNT, desto wirksamer aus Patientensicht ist die Therapie. Aber, die NNT ist auch vom Placeboeffekt abhängig. Selbst eine sehr gut wirksame, nebenwirkungsarme Behandlung kann eine eher hohe (d.h. schlechte) NNT haben, wenn der Placeboeffekt hoch ist.

Wenn Du hingegen Migräne hast, bekommst Du ab und zu einen sehr starken Kopfschmerz. Migräne hat ungefähr jedes 10. Kind. Der Migränekopfschmerz kommt bei manchen Kindern einmal in der Woche und bei anderen einmal pro Monat oder seltener.

Prävalenz primärer Kopfschmerzen

Die Prävalenzdaten von **Migräne** und **Spannungskopfschmerzen** im Kindes- und Jugendalter sind stark von der eingesetzten Untersuchungsmethodik abhängig; oft ist der Kopfschmerztyp nicht klassifizierbar (King et al. 2011). Laut Studien aus den 1980 und -90er Jahren ist die Migräneprävalenz vor der Pubertät bei Jungen größer als bei Mädchen und beträgt zu diesem Zeitpunkt ca. 2%. Im Alter von 11–18 Jahren sind mehr Mädchen (Prävalenz 7–8%) als Jungen (5%) betroffen (Mortimer et al. 1992, Stang 1992, Bigal et al. 2006). In den Industriestaaten scheint die Prävalenz in den letzten 15 Jahren anzusteigen (Loder 2002, Albers et al. 2015) und beträgt momentan ca. 10% für das gesamte Kindes- und Jugendalter (Özge et al. 2013, Wöber-Bingöl 2013, Larsson u. Fichtel 2014). Ergebnisse longitudinaler Studien aus den skandinavischen Ländern zeigen eine langsam steigende generelle Zunahme der Prävalenz kindlicher Kopfschmerzen – möglicherweise auf dem Boden gesellschaftsspezifischer Entwicklungen (Sillanpaa u. Anttila 1996, Bandell-Hoekstra et al. 2001, Laurell et al. 2004, Anttila et al. 2006, Luntamo et al. 2012).

Einzelne Studien berichten von Migräne-Prävalenzen >20%, was den Autoren dieser Monographie unglaublich erscheint (Milde-Busch et al. 2011, Krogh et al. 2015). Andere primäre Kopfschmerzarten wie Clusterkopfschmerz, paroxysmale Hemikranie und Trigeminusneuralgie sind im Kindesalter sehr selten (Blankenburg et al. 2009, Zernikow et al. 2012).

Klassifikation der Migräne

Die Migräne wird in **sechs Subtypen** unterteilt (International Headache Society 2013): Migräne ohne und mit Aura, chronische Migräne, Migränekomplikationen (Status migränosus; persistierende Aura ohne Hirninfarkt; migränöser Infarkt; zerebrale Krampfanfälle, durch Migräne getriggert), eine wahrscheinliche Migräne sowie episodische Syndrome, die mit einer Migräne assoziiert scheinen (zyklisches Erbrechen, abdominale Migräne, paroxysmaler Schwindel oder Torticollis). Für das Kindes- und Jugendalter wichtig sind aber insbesondere die Krankheitsbilder einer einfachen Migräne und einer Migräne mit Aura. Dass es eine chronische Migräne im Kindes- und Jugendalter gibt, wird von den Autoren bezweifelt, da diese Diagnose wichtige psychologische Aspekte der Entstehung, Aufrechterhaltung und Behandlung chronischer Kopfschmerzen außer Acht lässt. Ein Status Migränosus ist bei Jugendlichen extrem selten. Als wahrscheinlich wird die Migräne diagnostiziert, wenn nur drei der vier Kriterien für eine Migräne erfüllt sind, z.B. weil noch keine fünf Attacken aufgetreten sind.

Das **vielfältige Erscheinungsbild der Migräne** wird entsprechend den diagnostischen Kriterien der IHS (Olesen u. Steiner 2004, International Headache Society 2013) nach der Dauer (unbehandelt), der Lokalisation, den Schmerzcharakteristika und Begleitphänomenen diagnostiziert und in verschiedene Migränetypen differenziert (s. Tabellen 3 und 4). Kinder haben im Gegensatz zu Erwachsenen häufiger bifrontale oder bitemporale Kopfschmerzen (70–85%). Sie sind nur selten pulsierend und deutlich kürzer – oft auch unter 2 Stunden (Abu-Arafeh u. Callaghan 2004, Francis 2013, Raieli et al. 2015). Wenn Patienten im Verlauf einer Migräneattacke einschlafen, umfasst die Attackendauer den Zeitraum von Attackenbeginn bis zum Erwachen.

Die **Frequenz von Migräneattacken** ist bei Kindern und Jugendlichen extrem variabel. In einer großen

Studie hatten die Jugendlichen im Durchschnitt 4 Attacken pro Monat (Derosier et al. 2012), in anderen Studien 13 im Jahr vor Therapiebeginn und 5 im Jahr unter adäquater Behandlung (Charles et al. 2009). Die Attackendauer ist unbehandelt bei den meisten Kindern unter 24 h, einige Patienten berichten aber über Kopfschmerzen und andere Symptome einer Migräneattacke über 72 Stunden.

Tabelle 3. Diagnosekriterien der Migräne ohne Aura nach IHS (International Headache Society 2013)

- A** Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
- B** Kopfschmerzattacken, die bei Kindern und Jugendlichen (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 2-72 Stunden anhalten
- C** Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf:
 1. einseitige Lokalisation
 2. pulsierender Charakter
 3. mittlere oder starke Schmerzintensität
 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder der Kopfschmerz führt zu deren Vermeidung
- D** Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:
 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 2. Photophobie und Phonophobie
- E** Durch keine andere ICHD-3 Diagnose besser klassifizierbar

Tabelle 4. Diagnosekriterien der Migräne mit Aura nach IHS (International Headache Society 2013)

- A.** Mindestens zwei Attacken, welche die Kriterien B und C erfüllen
- B.** Mindestens ein vollständig reversibles Auraphänomen aus folgenden Bereichen:
 1. visuell
 2. sensorisch
 3. die Sprache oder das Sprechen betreffend
 4. motorisch
 5. dem Hirnstamm zuzuordnen
 6. retinal
- C.** Wenigsten zwei der folgenden vier Charakteristika treten auf:
 1. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg und/oder zwei oder mehr verschiedene Aurasymptome treten nacheinander auf
 2. jedes Symptom hält 5-60 Minuten an
 3. wenigstens ein Aurasymptom ist unilateral
 4. die Aura ist begleitet oder ihr folgt innerhalb von 60 Minuten der Kopfschmerz
- D.** Durch keine andere ICHD-3 Diagnose besser klassifizierbar und transiente ischämische Attacken sind ausgeschlossen worden.

Bei einer Migräne mit Aura werden häufig zusätzlich zur Aura, die gefolgt ist von typischen Migränekopfschmerzen, Kopfschmerzattacken mit weniger typischen Migränecharakteristika beschrieben, bzw. teilweise Aura ohne Kopfschmerzen. Aurasymptome ohne migränetypische Kopfschmerzen verlangen eine weiterführende Diagnostik (z.B. MRT), um schwerwiegende Erkrankungen auszuschließen (z.B. transiente ischämische Attacken). Warnsymptome sind ausschließlich negative Aurasymptome sowie prolongierte oder sehr kurze Auraphasen.

Periodische Symptome, die mit einer Migräne assoziiert scheinen

Unter periodischen Syndromen, die im allgemeinen Vorläufer einer Migräne sind, werden zusammengefasst: das zyklische Erbrechen, die abdominelle Migräne, der paroxysmaler Schwindel oder Torticollis in der Kindheit.

Zyklisches Erbrechen ist eine seltene Erkrankung, die im Schnitt erst nach sechs Vorstellungen wegen Übelkeit und Erbrechen beim Arzt und gut sechs Jahre nach Erkrankungsbeginn diagnostiziert wird (Lee et al. 2012). Der 1-5-tägigen Phase starken Erbrechens, die ca. alle 3 Wochen auftritt, geht oft eine Lethargie oder Anorexie voraus. Die Frequenz des Erbrechens kann sehr hoch sein, bis zu 8-mal pro Stunde. Die Erkrankung beginnt oft schon im 5. Lebensjahr (mittleres Erkrankungsalter 8 Jahre) und mehr als 60% der Patienten zeigen ein Sistieren der Symptome in der Adoleszenz.

Die **abdominelle Migräne (AM)** wird je nach Fachrichtung etwas different von den Kinderneurologen als Migränevorläufer und von den pädiatrischen Gastroenterologen als Ursache chronisch rekurrierender Bauchschmerzen in der ROME III Klassifikation definiert (Berger u. Rohr 2015). Die AM weist typische Charakteristika einer Migräneerkrankung mit Hauptschmerzort Bauch auf. Mittleres Erkrankungsalter ist 7 Jahre (Spanne 3-10 Jahre), die mittlere Attackenfrequenz bei 14 pro Jahr und die mittlere Attackendauer 17 Stunden. Die 1-Jahresprävalenz liegt zwischen 1 und 4% (Carson et al. 2011, Evans u. Whyte 2013). Die AM persistiert selten bis ins Erwachsenenalter.

Über 50% der Kinder, die sich mit **paroxysmalem Schwindel (PS)** in einer Kinderneurologie vorstellen, haben eine Familienanamnese für Migräne und viele werden im Erwachsenenalter eine typische Migräne entwickeln (Ralli et al. 2009, Reale et al. 2011). Die maßgebliche Pathophysiologie soll den unteren Hirnstamm betreffen (Lin et al. 2010). Betroffen sind Kinder im Alter von 2-12 Jahren mit einem Peak im sechsten Lebensjahr. Typischerweise beginnt der Schwindel plötzlich und dauert einige Minuten. PS ist durch Positionsänderungen des Kopfes *nicht* provozierbar. Die Erkrankung sistiert meist vor der Pubertät.

4

Der Kopfschmerz bei Migräne wird stärker, wenn Du Dich körperlich anstrengst, beispielsweise beim Treppen steigen. Wenn Du Migränekopfschmerz hast, ist Dir vielleicht auch übel oder Du musst Dich übergeben, Dich stört helles Licht, genauso wie Geräusche - auch solche, die Du sonst gut findest wie Musik Deiner Lieblingsband. Daher möchten viele Kinder und Jugendliche während einer Migräneattacke am liebsten ihre Ruhe haben und legen sich ins Bett, verdunkeln den Raum und versuchen zu schlafen bis der Schmerz aufhört. Das kann einige Stunden aber auch bis zu Tagen dauern. Wenn die Migräneattacke vorbei ist, fühlst Du Dich vielleicht noch ein paar Stunden oder einen Tag lang komisch und schlapp – auch das gehört zur Migräne. Danach ist dann alles wieder ganz normal.

Begleiterscheinungen der Migräneattacke

Der Migränekopfschmerz hält wenige Minuten (bei kleinen Kindern) bis zu einigen Tagen an. Er nimmt unter körperlicher Anstrengung zu. Charakteristischerweise unterbrechen die meisten Kinder Spiele, Fernsehen und andere angenehme Tätigkeiten unaufgefordert. 40% suchen das Bett auf und versuchen zu schlafen (Lee u. Olness 1997). Häufig wird Migränekopfschmerz begleitet von vegetativ autonomen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Blässe, Schwindel, Apathie, behinderter Nasenatmung, Rhinorrhoe

(laufende Nase), Tränenfluss, Ptosis, Gähnen, Pollakisurie (häufiges Wasserlassen) oder einer Diarrhoe. Aber auch affektive Symptome wie Depressivität und Irritabilität, kognitive Einschränkungen (Aufmerksamkeitsschwäche, Aphasie, transiente Amnesie oder eine leichte Desorientiertheit) und sensorische Phänomene (Photophobie, Phonophobie, Osmophobie, Muskelverspannung, Ganzkörperallodynie) können die Migräneattacke begleiten (Burstein et al. 2015).

Bei erwachsenen Patienten mit Migräne ist die **postdromale Phase** (Kopfschmerzen sind abgeklungen) gut untersucht. Sie leiden im Mittel für 24h an Schwäche und Konzentrationsstörungen (Blau 1991), sowie einer Vielzahl weiterer Symptome, die so auch während des Prodromalstadiums von Menschen mit Migräne beschrieben werden (s.u. „Prodromalstadium und Aura“). Die postdromale Phase kann bis zu drei Tage anhalten. Für Kindern und Jugendliche gibt es keine Untersuchungen zur postdromalen Phase der Migräneattacke – weder zu ihrer Länge noch zu den häufigsten Symptomen. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass diese Phase in der Regel sehr kurz ist.

5

Doch was ist eigentlich Migräne?

Kinder mit Migräne haben ein besonderes Gehirn! Dein Gehirn besteht aus vielen Millionen Nervenzellen. Menschen mit Migräne haben einige besondere Nervenzellen, die Migräne-Nervenzellen. Diese Nervenzellen bilden einen Migränegenerator, der sich aufladen kann wie ein Akku. Wenn dieser Akku voll ist, entleert er sich schlagartig und sendet elektrische Signale an alle möglichen Teile deines Gehirns. Dort werden dann Nervenzellen empfindlicher und verursachen so die Symptome einer Migräneattacke.

Genetische Veränderungen bei Migräne

Die Fähigkeit des Gehirns spontan oder auf bestimmte Reize hin, eine Migräneattacke zu entwickeln, ist genetisch determiniert, auch wenn die genetische Prädisposition nicht ausreicht, um eine Migräneerkrankung bzw. die erste Migräneattacke vorherzusagen (Ferrari et al. 2015). Mutationen sind bei der **familiär-hemiplegischen Migräne** (FHM) auf Chromosom 19 (CACNA1A-Gen; kodiert für Untereinheit neuronaler P/Q-Kalziumkanäle), Chromosom 1 (ATP1A2-Gen; kodiert für α_2 -Untereinheit von neuronalen Natrium-Kalium-Pumpen) und Chromosom 2 (SCN1A, kodiert für Untereinheiten eines Natriumkanals) beschrieben. Diese Mutationen werden auch als FHM1 bis FHM3 bezeichnet (Russell u. Ducros 2011). Sie bedingen, dass im synaptischen Spalt mehr Glutamat und Kalium zur Verfügung steht und das Gleichgewicht zwischen Neuroexcitation und -inhibition in Richtung Exzitation verschoben wird (Russell u. Ducros 2011). Die FHM kann also als monogenetische Erkrankung bezeichnet werden. Anders sieht es für andere Migräneformen aus, bei denen Gene eine entscheidende Rolle für die Empfindlichkeit eines Menschen darstellen, jedoch andere Faktoren hinzukommen müssen (Umwelt, Verhalten, etc.) damit es zu einer Migräne kommt. Für die **einfache Migräne** und die **Migräne mit Aura** wurden mit der Methode „genome-wide association study“ (GWAS) Gene identifiziert, die für die Pathophysiologie mit verantwortlich sein könnten (Ferrari et al. 2015). Hinweise für Suszeptibilitäts-Loci finden sich auf den Chromosomen 4, 6, 11 und 14. Die Gene sind an der Steuerung unterschiedlichster Prozesse beteiligt wie beispielsweise der glutamatabhängigen Neurotransmission oder der Entwicklung und Plastizität von Synapsen (Ferrari et al. 2015). Zwillingsstudien zeigen eine Konkordanz für monozygote Zwillinge von 45% und für dizygote von 20–30%.

Migränepatienten zeigen bereits in Kindheit oder Adoleszenz Auffälligkeiten schmerzmodulierender Systeme und der kortikalen Reizverarbeitung. Pathophysiologisch findet sich eine Dysfunktion von Großhirn- und Hirnstammstrukturen (periaquäduktales Grau, Nucleus dorsalis raphe, Locus coeruleus (May u. Pageler 2003, Sanchezdelrio u. Reuter 2004)). Kinder mit Migräne leiden schon im ersten Lebensjahr häufiger an „Dreimonatskoliken“ als Kinder ohne Migräne oder solche mit SK (Romanello et al. 2013).

Pathophysiologie der Migräne – Teil 1

Die Phänomenologie der Migräneattacke ist sehr vielfältig. Eine Attacke kann ohne Vorboten und Warnzeichen spontan beginnen. Bei den meisten Menschen mit Migräne geht der Migräneattacke aber ein **Prodromalstadium** voraus, welches gekennzeichnet sein kann durch eine Vielzahl von Symptomen wie Fatigue, euphorische oder depressive Stimmung, allgemeine Irritabilität, Heißhunger oder Hunger auf bestimmte Lebensmittel, Nackensteifigkeit, verringerte Peristaltik und Obstipation, Gähnattacken sowie eine erhöhte Empfindlichkeit für Licht, Lärm und Gerüche (Burstein et al. 2015).

Bei einigen Kindern entwickelt sich vor oder während der Kopfschmerzphase einer Migräne eine **Aura**. Diese ist definiert durch neurologische Symptome vor oder während der Migränekopfschmerzen und entsteht vermutlich durch eine Welle neuronaler Entladung (»cortical spreading depression« CSD), die sich mit einer Geschwindigkeit von 2-6 Millimeter pro Minute über den Kortex bewegt (Ursache positiver Aurasymptome wie Lichtblitzen, Kribbelparästhesien) und gefolgt ist von einer 15-30-minütigen Hemmung der kortikalen neuronalen Aktivität (Ursache negativer Aurasymptome – Gesichtsfeldausfälle, Lähmungen). Die Symptomatologie der Aura gibt Hinweise auf die involvierte Hirnregion: Skotom oder szintillierendes Licht (visueller Kortex); Paresen, Taubheit von Gesicht und/oder Händen (somatosensorischer Kortex); Tremor, einseitige Muskelschwäche (motorischer Kortex oder Basalganglien); Aphasie (Schwierigkeiten Worte zu finden, auszusprechen oder zu verstehen, links frontaler Kortex) (Burstein et al. 2015).

Prodromalstadium

Die Art der Prodromi weist darauf hin, dass ihre Entstehungsorte in folgenden Hirnstrukturen liegen könnten

- a. Hypothalamus (Fatigue, euphorische oder depressive Stimmung, allgemeines Irritabilität, Heißhunger oder Hunger auf bestimmte Lebensmittel, Gähnattacken)
- b. Hirnstamm (Nackensteifigkeit, erhöhter Muskeltonus)
- c. Kortex/Thalamus (erhöhte Empfindlichkeit für Licht, Lärm und Gerüche)
- d. Limbisches System (depressive Stimmung, Anhedonie)

Die meisten Daten sprechen für einen Entstehungsort im Hypothalamus, der für die Körperhomöostase und zirkadiane Rhythmen verantwortlich ist. Wie aber aus dem Prodromalstadium die schmerzhafteste Migräneattacke entsteht, ist noch nicht gänzlich geklärt. Zwei Hypothesen werden diskutiert.

Hypothese 1: Hypothalamische Neurone reagieren auf eine Störung der Homöostase aufgrund physiologisch oder emotional überschwelliger Reize, indem sie das Gleichgewicht zwischen sympathischer und parasympathischer Innervation der Meningen in Richtung Parasympathikus verschieben. Der Parasympathikus setzt Acetylcholin, VIP (vasoaktives intestinales Peptid) und Stickstoffmonoxid (NO) frei, welches zur Gefäßerweiterung, Austritt von Plasmaprotein ins Gewebe und Freisetzung von anderen Entzündungsmediatoren führt. Diese wiederum aktiviert Nozizeptoren von Pia und Dura Mater, was die Grundvoraussetzung des Kopfschmerzes ist und später weitere Symptome der Migräneattacke bedingt (Burstein et al. 2015).

Hypothese 2: Neurone des Hirnstamms und des Hypothalamus, die für die Homöostase des Körpers verantwortlich sind, reagieren auf physiologisch oder emotional überschwellige Reize, indem sie eine Schwelle herabsetzen, ab der nozizeptive Reize des Trigeminus über den Thalamus an den Kortex weiter geleitet werden (Nosedá et al. 2014). Die Absenkung der Weiterleitungsschwelle bzw. der Shift des Thalamus Richtung Exzitation ist dann der Beginn der Schmerzen.

Die Neurone des Hirnstamms und des Hypothalamus haben keine statische Aktivität. Sie oszillieren und ermöglichen so eine rasche Reaktion auf Herausforderungen der Homöostase. Hypothese 2 würde auch erklären, warum manche Prodromalstadien gefolgt sind von Schmerzen und andere nicht und warum an manchen Tagen bestimmte „Trigger“ (s. Punkt 6) eine Migräneattacke auslösen können und an anderen nicht. Eine Herausforderung der Homöostase (Schlafdefizit, Stress, Auslassen einer Mahlzeit) führt nur dann zu einer Migräneattacke, wenn die zyklisch gesteuerte Homöostase ohnehin an einem Punkt ist, wo ein zusätzlicher Reiz zu einer Reaktion führt (niedriger Tonus, d.h. die Weiterleitung von nozizeptiven Signalen wird nicht unterbunden). Das ist vergleichbar mit einer Kugel, die stark pendelt. Kommt es an der höchsten Stelle ihrer Pendelbewegung knapp vor dem Umschlagpunkt zu einem zusätzlichen gleichgerichteten Impuls, schlägt die Kugel um, wohingegen ein so kleiner Impuls nichts ausrichtet, wenn die Kugel sich an einem anderen Punkt ihrer Pendelbewegung befindet (vergleichbar mit einer Schiffsschaukel, bei der es unglaublich viel Energie braucht, um sie in eine extreme Pendelbewegung zu bringen, dann aber nur den Hauch einer Bewegung, damit sie sich um die eigene Achse dreht und eine volle 360° Drehung ausführt – was auf der Kirmes zum Schreien der Mitfahrer, bei Menschen mit Migräne zur Migräneattacke führt).

Aura und „cortical spreading depression“ (CSD)

Warum es zu einer CSD kommt ist unklar. Möglich ist eine genetische Instabilität der Meningen oder des Kortex, der zu einer spontanen und provozierbaren CSD führt. Ist die CSD ausgelöst, sind die Mechanismen gut beschrieben, welche eine CSD mit einer sterilen neurogenen Entzündung des Trigeminus und letztlich zu den Symptomen einer Migräneattacke verlinken (Öffnung des Megachannel Panx1; Aktivierung von Caspase-1; Einbruch der Blut-Hirn-Schranke; dann in Folge Freisetzung von IL1 β ; NO; CGRP).

„Migränegenerator“

Wo genau der Ursprung, die Quelle, einer Migräneattacke auszumachen ist, wird heftig diskutiert. Dabei geht es vor allem darum, was der primäre Ausgangsort der Migräneattacke und was sekundäre Phänomene sind. Unstrittig ist, dass Neurotransmitter und Entzündungsmediatoren, die aus Nervenendigungen (Trigeminus), Glia- und Mastzellen freigesetzt werden, die freien Nervenendigungen in Meningen und Gefäßen sensibilisieren, die Gefäße weitstellen, eine lokale Entzündungsreaktion auslösen und so zum Schmerz beitragen, der dann über den Trigeminusnerv in das ZNS geleitet wird (Nosedá u. Burstein 2013, Yan u. Dussor 2014).

Der Begriff **„Migränegenerator“** kann also mehrere Phänomene beschreiben:

- ein Areal im Hirnstamm („rostral pons“), welches in der Migräneattacke aktiv ist und der Generator der Attacke sein könnte (Weiller et al. 1995, Stankewitz et al. 2011); dies wird aber auch angezweifelt (Borsook u. Burstein 2012). Wahrscheinlicher ist, dass Neurone aus Hirnstamm und Hypothalamus, die für die Homöostase des Körpers eine zentrale Rolle spielen, als Ausgangsort der Migräneattacke in Frage kommen (Einzelheiten s. Punkt 7)
- ein Kortex, welcher auf physiologische Reize „überempfindlich“ reagiert (cortical dysexcitability) (Nosedá u. Burstein 2013, Yan u. Dussor 2014) und eventuell durch eine „cortical spreading

depression“ (klinisch messbar oder subklinisch) zur Aktivierung des Trigeminus (neurogene Entzündung) beiträgt (Cui et al. 2014, Ferrari et al. 2015) und so eine Migräneattacke auslöst.

6

Und wie verläuft eine Migräneattacke?

Zu Beginn der Migräneattacke fühlst Du Dich ein bisschen komisch. Vielleicht bist Du müde, gähnst viel, hast plötzlich Hunger auf Schokolade oder irgendetwas anderes oder aber Du willst gar nichts essen. Du ahnst vielleicht schon, „*Mist, jetzt kommt gleich eine Migräneattacke*“ – aber eigentlich ist sie schon voll im Gang. Der Migränegenerator hat sich schon entladen und einige Bereiche im Gehirn sind schon empfindlicher als sonst. Bei manchen Kindern ist es das Hunger-Zentrum, bei anderen ist es das Gähn-Zentrum.

Phänomenologie des Prodromalstadiums

Prodromi mit Veränderungen des Denkens und Handelns (z.B. sich müde fühlen, Konzentrationsstörungen, Hypo-/Hyperaktivität), der sensorischen Wahrnehmung und physiologischer Funktionen (Empfindlichkeit gegenüber hellem Licht, Nackensteifigkeit, Heißhunger, Gähnen) sowie der Stimmung (Stimmungsänderung) können Stunden bis Tage vor der Migräneattacke auftreten (Giffin et al. 2003, Dahlem et al. 2014, Pavlovic et al. 2014). 30 bis 80% aller erwachsenen Migränepatienten berichten von Vorläufern der Migräneattacke; die häufigsten Prodromi bei Erwachsenen sind (Kelman 2004):

- 25% Fatigue**
- 23% Stimmungsschwankungen**
- 22% Gastrointestinale Symptome**

Andere Studien mit Erwachsenen berichten insbesondere über Phonophobie und exzessives Gähnen (Pavlovic et al. 2014). Prospektive Studien mit Hilfe von elektronischen Tagebüchern identifizieren vor allem Müdigkeit (73%), Schwierigkeiten sich zu konzentrieren (51%), einen steifen Nacken (50%), Lichtempfindlichkeit (49%), aber auch seltene Symptome wie häufiges Wasserlassen, eine überempfindliche Haut, Durst, Heißhunger, Schwierigkeiten mit dem Lesen oder Schreiben oder dem Sprechen als Vorläufer einer Migräneattacke (Giffin et al. 2003). Treten diese Prodromi auf, können die Patienten sehr genau vorhersagen, ob es zum Vollbild einer Migräneattacke kommt.

Von den Kindern und Jugendlichen mit Migräne berichten 67% über Prodromi (Cuvellier et al. 2009), wobei 55% von ihnen mehr als ein Symptom nennen. Im Median erinnern die betroffenen Kinder und Jugendlichen 2,2 und maximal 7 verschiedene Prodromi in folgender Reihenfolge der Häufigkeit:

- 44% Veränderungen des Gesichtes wie Blässe oder Ringe unter den Augen**
- 42% Fatigue**
- 24% Irritabilität**
- 13% Angst- oder Stressgefühl**
- 11% Phonophobie**
- 11% Gähnen**
- 8% Photophobie**
- 6% Übelkeit**

Weniger als 5% der Kinder nannten zudem: negative Geruchssensationen, Schlafprobleme, Hyperaktivität,

Heißhunger, Traurigkeit, Konzentrationsstörung, steifer Nacken (Cuvellier et al. 2009). Kinder, die jünger als 6 Jahre sind, können Prodromi seltener benennen als ältere Kinder.

Migränetrigger

Die Abgrenzung von Migräneauslösern und dem Prodromalstadium ist für die Betroffenen und Behandler oft schwierig. Auch wissenschaftlich ist die am Beginn der Migräneattacke stehende neuronale Störung noch nicht vollständig erklärbar. Diese neuronale Störung scheint spontan aufzutreten und zyklisch zu verlaufen. In einem bestimmten Stadium der Erregung des ZNS scheinen Triggerfaktoren (einzeln oder in Kombination) eine Migräneattacke auslösen zu können.

Die bei Migräne beobachtbare „neuronale Empfindlichkeit“ ist somit dafür verantwortlich, dass externe und interne Faktoren, eine Migräneattacke triggern oder zu einem Anstieg der Migränezfrequenz führen können, aber nicht müssen (Yan u. Dussor 2014). Als Triggerfaktoren werden von Patienten Hormone (Regelblutung, Ovulation, Kontrazeptiva), Umweltfaktoren (Lärm, Kälte, Flackerlicht, Höhe), Nahrung (Schokolade, Käse, Südfrüchte), Medikamente (Nitroglyzerin), psychische Faktoren (Hunger, Stress, bzw. Entlastung nach Stress, Erwartungsangst) und innere Zyklen (Zeitverschiebung, Schlafentzug, Jahreszeiten (Frühjahr, Herbst)) genannt (Lipton et al. 2014).

Kinder und Jugendliche berichten über folgende „**Trigger**“ oder **Prodromalsymptome** (Neut et al. 2012) (in absteigender Häufigkeit):

- Stress
- Schlafentzug oder zu langes Schlafen
- Heißes Wetter
- Videospiele
- Licht, Lärm, Gerüche
- Veränderungen des Tagesrhythmus
- Infektionen
- Kopftraumata
- Sport
- Fasten
- Schokolade
- Cola, Softdrinks oder Zitrusfrüchte
- Käse

Ob „Trigger“ eine Migräne auslösen oder nicht, hängt stark von der augenblicklichen **Bereitschaft des zentralen Nervensystems** ab, auf diese Faktoren mit einer Migräneattacke zu reagieren – Lärm mag zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Migräneattacke bei einem Kind mit Migräne auslösen, zu einem anderen Zeitpunkt nicht (Dahlem et al. 2014). Dies zeigt sich auch in placebo-kontrollierten Studien. Beispielsweise war der Genuss von Schokolade, in experimentellen Studien mit Placebokontrolle, bei Migränepatienten, die vorher angegeben hatten, dass Schokolade eine Migräneattacke auslöst, nicht häufiger als die Placebogabe von einer Migräneattacke gefolgt (Lippi et al. 2014, Pavlovic et al. 2014). Ähnliche Studien existieren für Aspartam- oder Lichtprovokation, wobei bei den Studien zur Lichtprovokation kein Placebo eingesetzt werden konnte (Hoffmann u. Recober 2013, Hougaard et al. 2013, Pavlovic et al. 2014). Der Widerspruch zwischen experimentellen, (placebo-)kontrollierten Studien und der Wahrnehmung der Patienten kann mehrere Gründe haben:

- 1) Das Verlangen nach Schokolade, das Wahrnehmen eines Wetterumschwunges oder besonders hellen Lichtes kann der **Anfang einer Migräneattacke** sein (Prodromalstadium). Der vermeintliche Trigger ist also nicht Ursache sondern Folge oder Ausdruck der Migräneattacke.
- 2) Externe und interne Reize triggern eine Migräneattacke, wenn das **Gehirn empfänglich** dafür ist. Vergleichbar damit, dass auch Menschen ohne Migräne mit Stressfaktoren wie Lärm besser umgehen können, wenn sie ausgeruht sind, als wenn sie körperlich oder seelisch erschöpft sind (Dahlem et al. 2014). Bei Menschen mit Migräne scheinen diese Phasen der erhöhten Empfindlichkeit für innere und äußere Reize zyklisch aufzutreten (Goadsby u. Silberstein 2013).
- 3) Bestimmte Reize triggern eine Migräneattacke nur, **wenn andere Trigger hinzukommen**. Beispielsweise ist vorstellbar, dass Rotwein eine Migräneattacke triggert, wenn er während der Menstruationsphase getrunken wird, sonst aber nicht. Dann müssten experimentelle Studien die Zyklusphase mit berücksichtigen, um diesen Effekt zu untersuchen.

Im Alltag kann es sinnvoll sein, ganz klare, leicht vermeidbare „Trigger“, die immer nach kurzer Zeit von einer Migräneattacke gefolgt werden (beispielsweise das Auslassen einer Mahlzeit), zu **eliminieren** und sich an die nicht vermeidbaren „Trigger“ zu **habituieren**. Bei erwachsenen Migränepatienten scheint die stufenweise Exposition gegenüber möglichen Triggern zu einer verbesserten Migränetherapie beizutragen (Martin et al. 2014). Ein generelles Vermeiden von Herausforderungen des Alltags, einer abwechslungsreichen, ausgewogenen Ernährung und einer altersangemessenen Lebensweise kann nicht Ziel einer vernünftigen Beratung bei Kindern mit Migräne sein, auch nicht, das detektivische Suchen nach möglichen Migräneauslösern oder eine „Migränediät“, für die es keine wissenschaftliche Evidenz gibt (Hoffmann u. Recober 2013). Das strikte Vermeiden möglicher, angeschuldigter Trigger kann zusätzlich zu Stress und einer verminderten Lebensqualität mit der Folge häufigerer Kopfschmerzen führen.

Eine „neuronale Überempfindlichkeit“ lässt sich bei Menschen mit Migräne auch zwischen den Migräneattacken nachweisen (Nosedo u. Burstein 2013). Neuere Studien sprechen nicht von einer generellen Überempfindlichkeit sondern von einer gestörten Modulation, das heißt dem Wechsel zwischen Phasen von Über- und Untererregbarkeit des Gehirns (Silberstein 2014). Diese Phänomene können auch bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne nachgewiesen werden (Xiang et al. 2013).

7

In der Migräneattacke breiten sich die elektrischen Signale aus dem Migränegenerator immer weiter über das Gehirn aus. Nach einer Weile werden dann auch die Hülle um das Gehirn, die so genannten Gehirnhäute, oder die Blutgefäße im Kopf empfindlicher und schmerzhaft. Wenn Du Dich bewegst - zum Beispiel Treppen steigst - zieht Dein Gehirn an den Gehirnhäuten und es fließt mehr Blut durch die Blutgefäße. Normalerweise tut das nicht weh, aber wenn die Gehirnhäute und die Blutgefäße während einer Migräneattacke empfindlicher sind, macht Dir das Schmerzen.

Pathophysiologie der Migräne – Teil 2

Schmerzempfindung

Alle mechanischen, chemischen oder temperaturabhängigen Reize aus den extra- und intrakraniellen

Gefäßen sowie den Meningen werden über den Trigeminusnerv an das ZNS weiter geleitet. Überschwellende Reize der Gefäße und Meningen führen ausschließlich zu einer Schmerzempfindung – andere Wahrnehmungen (Temperatur oder sensible Sensationen wie Kribbeln) werden nicht kodiert, weil sowohl Gefäße als auch Meningen nur Schmerz- und keine anderen sensiblen Rezeptoren besitzen (Yan u. Dussor 2014). Der Migränekopfschmerz wird also durch eine **Reizung des Trigeminus** verursacht (Ferrari 2013).

Die peripheren trigeminalen Neurone sind im Ganglion Gasseri lokalisiert. Die peripheren Axone versorgen Pia und Dura mater sowie große Gefäße; die zentralen Axone reichen zu den im Hirnstamm liegenden Trigeminuskerngebieten. Von den Trigeminuskerngebieten existieren multiple Verschaltungen zu Hirnstammkernen, hypothalamischen Kerngebieten, Basalganglien und dem ventral posteromedialen Thalamus. Von hier führen Projektionen zu vielen verschiedenen Kortexarealen. Diese komplexe neuronale Verschaltung ist die anatomische Basis der vielfältigen Symptome, die durch eine Reizung des Trigeminus vor, während und nach einer Migräne verursacht werden (Noseda u. Burstein 2013). Neueste Studien mit Kindern und Jugendlichen zeigen, dass ein Fünftel von ihnen während der Migräneattacke Zeichen der Aktivierung des autonomen Nervensystems aufweisen wie gerötete Augen, Rötung des Gesichtes, konjunktivale Injektionen, Lakrimation, nasale Obstruktionen, Gesichtsschwitzen, Ptosis, Rhinorrhoe, Ödeme der Augenlider sowie eine Miosis (Raieli et al. 2014). Diese Symptome treten bei 65% der betroffenen Kinder in Kombination auf; bei 70% sind die Symptome bilateral.

Der Migräneschmerz im trigeminovaskulären System entsteht infolge einer neurogenen Entzündung vermittelt durch Neuropeptide (z. B. Serotonin, Substanz P, »calcitonin-gene-related peptide«, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38 (PACAP38)), die v.a. über eine Aktivierung der efferenten trigeminalen Innervation duraler Gefäße freigesetzt werden (Amin et al. 2014). Geringe und vorübergehende Veränderungen der Gefäßweite intra- und extrakranialer Gefäße können, müssen aber nicht vor oder während einer Migräneattacke auftreten. In neuesten Studien blieb die Gefäßweite nach erfolgreicher Triptantherapie unverändert (Amin et al. 2013).

Schmerzsensibilisierung

Im Laufe der Migräneattacke werden die trigeminalen Neurone immer mehr sensibilisiert, d.h. dass ihre **Erregungsschwelle absinkt** und die Höhe der **Reizantwort zunimmt** (Burstein et al. 2015). Reize, die im Normalzustand gar nicht wahrgenommen und an das ZNS weitergeleitet werden, führen jetzt zu einem Schmerz. Zudem steigt die **spontane Entladungsfrequenz** der trigeminalen Neurone. Ein weiterer Effekt ist, dass ihre **rezeptiven Felder** zunehmen. Zudem reagieren sie auf sonst unterschwellige thermische oder sensorische Reize der Haut innerhalb (Pia und Dura mater) aber auch außerhalb der Haut, indem sie diese als schmerzhaft weiterleiten (Burstein et al. 2010). Diese Sensibilisierungsmechanismen treten kurz nach Beginn der Migräneattacke auf und äußern sich für das betroffene Kind dadurch, dass Husten, körperliche Bewegung oder das Abwärtshalten des Kopfes (alles Aktivitäten, die mit einer kurzfristigen leichten Steigerung des Hirndrucks verbunden sind) zu einer Schmerzzunahme führen.

Ein Fortschreiten dieser Sensibilisierungsprozesse zentraler trigeminaler Neurone führt dann nach etwa 30-120 Minuten dazu, dass die **Kopfhaut sensibel** und schmerzempfindlich wird und eine vermehrte Muskelanspannung auftritt (Burstein et al. 2015). In dieser Phase der Migräne vermeiden die Kinder Druck auf den Kopf durch Kopfhörer, Brillen, Mützen oder ähnliches.

Die letzte Phase der Sensibilisierung während einer Migräneattacke betrifft Neurone im Thalamus. Sie tritt 2-4 Stunden nach Beginn der Attacke auf. Klinisch kann eine **Ganzkörperallodynie** beobachtet werden, die mit Schmerzen auf sonst nicht-schmerzhaften Reizen einhergeht (enge Kleidung, Muskelanspannung, eine Umarmung, Streicheleinheiten der Eltern).

Die Migräneattacke geht mit einer Vielzahl weiterer Symptome einher. Hierzu zählen die für die Migräne klassischen Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Photophobie und Phonophobie, aber auch Symptome, die von den Kindern und Jugendlichen während der Prodromalphase (s.o.) oder als Aura (s.u.) berichtet werden. Erwachsene Patienten, die an einer Migräne *ohne* Aura leiden, berichten dennoch häufiger als Menschen ohne Migräne von neuropsychologischen Symptomen wie autokinetische Effekte, kinoartige Wahrnehmung der Umwelt, Metamorphopsien, Dyschromatopsien (Farbblindheit), veränderte Wahrnehmung von Körpergröße und Körpergewicht sowie Synästhesie (Jürgens et al. 2014).

8

Bei jedem sechsten Kind mit Migräne ist das Gehirn besonders stark aufgewühlt. Diese Kinder können vor oder während dem Migränekopfschmerz für einige Minuten nicht mehr richtig sehen, zum Beispiel weil sie nur helle Blitze wahrnehmen. Die sind eigentlich gar nicht da, werden aber vom Gehirn produziert, weil der Migränegenerator das Seh-Zentrum des Gehirns aktiviert hat. Das nennt man Aura oder besser Migräne-Aura. Die Migräne-Aura kann sich aber auch ganz anders bemerkbar machen. Einige Kinder können bestimmte Körperteile für eine Zeit lang schlechter bewegen. Andere wiederum riechen, sehen oder fühlen für ein paar Minuten komische Sachen, bis die Aura wieder vorbei ist.

Phänomenologie der Migräneaura

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen der häufigen Migräne ohne Aura (85–90%) und der selteneren Migräne mit Aura (10–15%). Die Aura besteht aus einem **breiten Spektrum vorübergehender neurologischer Symptome** infolge einer Funktionsstörung des Kortex oder Hirnstammes (s.o.). Häufige Aurasymptome sind Flimmerskotome, Gesichtsfeldausfälle, Schleier- oder Verzerrtsehen; weniger häufig sind periorale oder halbseitige Parästhesien oder Taubheitsgefühle sowie selten motorische Paresen und Sprachstörungen (Petrusic et al. 2014). Visuelle und somatosensorische Symptome sind sehr häufig, andere kortikale Dysfunktionen seltener (<30% der Auren). Letztere zeigen sich in folgenden Symptomen (in absteigender Häufigkeit): verlangsamte Sprache, Dyslexie, Déjà-vu-Phänomene, manuelle Dyspraxie, Dysgnosie für Farben, expressive Dysphasie, Rechts-Links-Konfusion, retrograde Amnesie, Wortfindungsstörungen, anterograde Amnesie, Dyskalkulie, taktile Agnosie und Neglectsymptome (v.a. für eine Hand) (Petrusic et al. 2014). Auch zentrale Symptome wie Fieber können auftreten (Lendvai et al. 1999). Bei Kindern finden sich häufig untypische und kurze Aurasymptome.

Auren bei Kindern entwickeln sich vor oder während der Kopfschmerzen über mehrere Minuten und halten in der Regel weniger als eine Stunde an. Gelegentlich kann eine Aura auch ohne Kopfschmerzen auftreten, was die Diagnose deutlich erschwert.

Nach Lewis Carolls „**Alice im Wunderland**“ wird eine Aura benannt, bei der die Kinder Dinge um sie herum größer (Makropsie), kleiner (Mikropsie) oder sonst wie verändert wahrnehmen (Dinge bewegen sich schnell im Raum, etc.) (Ilik u. Ilik 2014, Smith et al. 2014, Weissenstein et al. 2014). Bei einem Viertel der Patienten mit „Alice im Wunderland“ Auren treten diese auch nach 30 Jahren noch auf (Dooley et al. 2014).

Neben den typischen Aurasymptomen definieren spezifischere Auren noch für weitere Unterformen der Migräne mit Aura: die sporadische oder familiäre hemiplegische Migräne (FHM), die retinale Migräne (monokulare Symptome wie einseitige Blindheit in der Aura) sowie die Migräne mit Hirnstamm-Aura. Bei

letzterer bestehen die Aurasymptome aus Dysarthrie, Schwindel, Tinnitus, Hörminderung, Doppelsehen, Sehstörungen, die gleichzeitig sowohl im temporalen als auch im nasalen Gesichtsfeld beider Augen auftreten, Ataxie, Bewusstseinsstörung oder/und simultanen bilateralen Parästhesien; es kommt aber *nicht* zur muskulären Schwäche!

Bei der **hemiplegischen Migräne** (HM) kommt es definitionsgemäß neben anderen Aurasymptomen wie sensorischen Phänomenen zu einer meist über 24 Stunden vollständig reversiblen muskulären (ein- oder beidseitigen) Schwäche der Extremitäten, wobei in extremen Fällen eine Ataxie und muskuläre Schwäche über die Aura hinaus bestehen bleiben kann. Der Beginn der HM-Attacken liegt meist in der Kindheit, die Attackenfrequenz ist extrem variabel. Triggerfaktoren sind neben emotionalem Stress oft kleinere Schädel-Hirn-Traumata. Schwere Formen, die einhergehen mit Bewusstseinsverlust, Koma, Enzephalopathie und zerebralen Krampfanfällen, bei denen sich die Symptome nur langsam und manchmal inkomplett über Wochen bis Monaten zurückbilden, sind berichtet (Russell u. Ducros 2011).

Die **ophthalmoplegische Migräne**, bei der es zu einer Augenmuskellähmung kommt, ist nicht als Migräne mit Aura sondern als Neuralgie klassifiziert, obwohl dies stark kritisiert wird (Ambrosetto et al. 2014).

9

Aber für Kinder mit Migräne gibt es auch gute Nachrichten.

1. Durch die Migräne oder die Migräne-Aura geht im Gehirn nichts kaputt!
2. Das Gehirn von Kindern mit Migräne arbeitet ausdauernder, wenn es darum geht, Probleme zu lösen, als das Gehirn von Kindern ohne Migräne – cool oder?
3. Migräneattacken kann man prima behandeln. Wie das geht, erklär' ich Dir jetzt.

Besonderheiten bei Migränepatienten

Obwohl der Schmerz während einer Migräneattacke sehr stark ist, sind Hirnschädigungen beispielsweise ein Hirninfarkt bei Kindern mit Migräne eine extreme Rarität und kommen nicht häufiger vor als bei Kindern ohne Migräne (Gelfand 2015). Auch Läsionen der weißen Substanz werden bei Kindern mit Migräne nicht häufiger beobachtet als bei sonst gesunden Kontrollen (Mar et al. 2013). Trotz häufiger Migräneattacken sind und bleiben Kinder mit Migräne so schlau wie ihre Altersgenossen ohne Migräne (Esposito et al. 2012), d.h. ihr Gesamt-IQ ist gleich hoch.

Eine Vielzahl von Studien haben die Besonderheiten, die Patienten mit Migräne aufweisen, untersucht und fokussieren dabei insbesondere auf die Defizite. Folgende Befunde werden berichtet:

- In Studien u.a. mit funktioneller Kernspintomographie (fMRT) zeigen Migränepatienten eine **fehlende Habituation** an sensible, schmerzhaft oder visuelle Reize und deren kognitive Verarbeitung (Mickleborough et al. 2014, Schwedt et al. 2015) auch zwischen den Attacken (interiktal); dies betrifft im Besonderen negative oder nicht-gemochte visuelle Reize (Mickleborough et al. 2014);
- Interiktal besteht bei vielen Migränepatienten eine **gesteigerte Sensibilität** gegenüber sensorischen, thermalen und schmerzhaften Reizen. Letztere spiegelt sich in einer gesteigerten Aktivität schmerzverarbeitender, aber auch schmerzmodulierender (verringender) Hirnregionen wider. Dies ist ein Zeichen einer **verringerten Schmerzhemmung** unabhängig von einer Migräneattacke, die mit Anzahl und Stärke der Migräneattacken noch zuzunehmen scheint

(Schwedt et al. 2015). 45% der Menschen mit Migräne reagieren interiktal empfindlicher auf Licht. Das photoresponsive Areal scheint bei ihnen größer zu sein (Martín et al. 2011). Die visuelle Hyperexzitabilität betrifft insbesondere Patienten, die an einer Migräne *mit* Aura leiden (Schwedt et al. 2015).

- Patienten mit Migräne zeigen funktionell **andere Vernetzungen im zentralen Nervensystem** als Menschen ohne Migräne, wie beispielsweise eine stärkere Vernetzung des Hypothalamus mit anderen Hirnarealen (Moulton et al.). Schmerzverstärkende Vernetzungen sind betont, schmerzhemmende Bahnen unterentwickelt (Schwedt et al. 2015). Diese atypischen Vernetzungen innerhalb des ZNS sind umso ausgeprägter je länger die Migräne besteht und je ausgeprägter sie ist. Jüngste Arbeiten stellen diese Befunden jedoch teilweise in Frage (Hougaard et al. 2015).

Wenige Studien fokussieren auf die **Vorteile**, die eine Migräneerkrankung möglicherweise mit sich bringen könnte. So zeigen Kropp et al. (2012), dass Patienten mit Migräne eine schnellere Reaktionszeit haben, die hoch bleibt, auch wenn die Reaktion an sich keine positive Belohnung nach sich zieht; in einer Situation, in der die Reaktion der Probanden mit Migräne abgekoppelt war von einem sinnvollen Ergebnis, versuchten sie dennoch die Konfliktsituation durch beständige Versuche aufzulösen. Sie habituierten also nicht an den Misserfolg ihrer Handlung, sondern waren beständiger als Kontrollpersonen ohne Migräne motiviert, das Problem zu lösen.

Bei der extremen schmerzbedingten Beeinträchtigung, die mit einer Migräne verbunden ist, sollten eigentlich negative Selektionsmechanismen dazu beitragen, dass sich Menschen mit Migräne weniger oft fortpflanzen und die Migräne ausstirbt. Doch das ist in den letzten tausenden Jahren nicht passiert, weil Menschen mit Migräne scheinbar auch Selektionsvorteile aufweisen (Loder 2002). Sie haben ein extrem aufmerksames Gehirn, welches sehr sensibel ist für Signale der Umgebung. Aufgrund einer herabgesetzten Toleranzschwelle für Licht und Lärm reagieren Menschen mit Migräne auf bestimmte visuelle Reize schneller (Wray et al. 1995) und nehmen Gerüche früher wahr, aber auch früher als unangenehm (Snyder u. Drummond 1997). Das mag dazu führen, dass Menschen mit Migräne eine gesteigerte Aufmerksamkeit zeigen, um Licht, Lärm und unangenehme Gerüche zu detektieren und ein Verhalten entwickeln, neue und damit in der freien Natur potentiell gefährliche Umgebungen zu vermeiden. Dies wiederum kann einen positiven Selektionsbias bedeuten. Das Gehirn eines Menschen mit Migräne ist vergleichbar mit einem Feuermelder: dieser detektiert Rauch und warnt damit frühzeitig vor Feuer, aber jeder, der Rauchmelder im Gebrauch hat, weiß, dass häufig auch Fehlalarme ausgelöst werden.

Viele berühmte Menschen sollen an Migräne gelitten haben, so:

- Hildegard von Bingen
- Richard Wagner
- Salvador Dalí
- Vincent van Gogh
- Claude Monet
- Lewis Carroll
- Wilhelm Busch
- Marie Curie (erhielt als bisher einziger Mensch in zwei verschiedenen Wissenschaftsdisziplinen den Nobelpreis)
- Charles Darwin
- Königin Elisabeth II

- Sigmund Freud
- Alfred Nobel
- und Frédéric Chopin.

In den Büchern von Lewis Carroll finden sich Beschreibungen, die stark an eine Aura erinnern. Zu Ehren Carrolls ist eine Aura nach seiner Protagonistin benannt: die „Alice im Wunderland“ Aura (s. „Phänomenologie der Migräneaura“).

Nach wie vor sind wissenschaftliche Studien aber eher darauf angelegt, Defizite von Menschen mit Migräne zu detektieren, anstatt die potentiellen Vorteile zu untersuchen.

10

Eine Behandlung, die die Migräne heilt, gibt es leider nicht, auch wenn einige Wunderheiler das versprechen. Lass Dich nicht veräppeln. Dein Gehirn hat den Migränegenerator und den kann keiner ausschalten.

Sponatanremission / Heilung der Migräne

Von der IHS werden für die Diagnose einer Migräne eine Mindestanzahl von fünf sicheren Migräneattacken und der Ausschluss von klar definierten Ursachen der Kopfschmerzen gefordert. Der Charakter der Migräne kann sich im Verlauf ändern. Viele Kinder und Jugendliche entwickeln **zusätzlich Kopfschmerzen vom Spannungstyp** (Blankenburg et al. 2009). Nach einer häufig vorübergehenden Besserung (30–60%) in der Pubertät kommt es bei **40%** der Kinder mit Migräne zu einer **vollständigen Remission** (d.h. einem Sistieren von Migräneattacken). Die Prognose ist bei frühem Beginn, häufigen und schweren Attacken sowie psychiatrischen Komorbiditäten ungünstig. Risikofaktoren für eine Chronifizierung sind ebenfalls erlerntes Fehlverhalten und Medikamentenfehlgebrauch. Unbehandelt persistieren Migräneattacken von Kindern in etwa 50% der Fälle bis ins Erwachsenenalter.

Das Gehirn eines Menschen mit Migräne bleibt unverändert, auch wenn Migräneattacken im Laufe des Lebens seltener oder gar nicht mehr auftreten. Das ZNS von Kindern mit Migräne ist gekennzeichnet durch eine generelle Hyperexzitabilität, die genetisch bedingt sein dürfte. Bis dato wurden mehr als 10 Kandidatengene identifiziert, die vor allem im Stoffwechsel des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat und in der Entwicklung von Synapsen eine Rolle spielen (Burstein et al. 2015). Die gesteigerte Aktivität des Glutamatsystems könnte dazu führen, dass NMDA Rezeptoren vermehrt besetzt werden, was zu einer Schmerzverstärkung, besseren Schmerzleitung und einer Allodynie beiträgt. Die neuronale Entwicklung und Synapsenbildung in neuronalen Netzwerken bei Menschen mit Migräne scheint in Richtung Hyperexzitabilität, thalamocorticaler Dysrhythmie und insuffizienter Anpassung des Cortisolspiegels an Stressoren verschoben (Burstein et al. 2015). All diese pathophysiologischen Veränderungen können nicht einfach durch mechanistisch gedachte Therapien, anhaltend positiv beeinflusst werden.

11

Aber ... Du kannst *selber* etwas dafür tun, damit die Migräneattacken seltener auftreten. Stress, wenig Bewegung und ein unregelmäßiger Tagesablauf sorgen dafür, dass sich der Migränegenerator schneller auflädt. Versuche herauszufinden, was dir in deinem Leben Stress macht und versuche den Stress zu verringern. Das geht nicht immer, aber manchmal kann man durch Kleinigkeiten eine ganze Menge verändern. Zudem ist es gut, Du treibst Sport, schläfst ausreichend lange und isst regelmäßig. Eine bestimmte Diät brauchst Du nicht einzuhalten! Wenn Du diese Tipps befolgst, wirst Du weniger Migräneattacken bekommen. Manchmal hat man auf dieses gesunde, vernünftige Leben keine Lust ... auch ok! Aber gut zu wissen, dass Du die Häufigkeit der Migräneattacken ein ganzes Stück selber im Griff hast.

Migräne-modulierende Faktoren

Generell scheinen Kinder mit Migräne nicht mehr psychologische und psychosoziale Probleme oder psychiatrische Co-Morbiditäten aufzuweisen als Kinder und Jugendliche ohne Migräne (Bruijn et al. 2010, Gelfand 2015). Trotzdem sollte bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen und Migräne potentiellen **Stressfaktoren** nachgegangen werden, die möglicherweise zur Entstehung der chronischen (Spannungs-) Kopfschmerzen beigetragen haben oder die Häufigkeit der Migräneattacken negativ beeinflussen.

Hohe Anforderungen in der Schule, Mobbing, familiäre Konflikte oder andere kritische Lebensereignisse führen zu häufigeren Kopfschmerzen und einige dieser Stressfaktoren werden von betroffenen Kindern als Auslöser einer Migräneattacke genannt (Hedborg et al. 2011, Santos et al. 2014, Albers et al. 2015). Auch ein unregelmäßiger Tagesablauf, Stress oder das Auslassen von Mahlzeiten v.a. am Abend ist bei Erwachsenen mit Migräne mit einem Anstieg der Attackenfrequenz korreliert (Turner et al. 2014).

Eine hohe emotionale Beeinträchtigung wie **Depressivität oder Ängstlichkeit** begünstigt die Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen (Miro et al. 2007). Dass Kinder und Jugendliche mit Migräne, die nicht in einer tertiären Einrichtung zur Therapie vorstellig werden, häufiger an klinisch relevanten depressiven oder ängstlichen Symptomen leiden als altersgleiche sonst gesunde Kontrollen ist jedoch unwahrscheinlich (Amouroux u. Rousseau-Salvador 2008, Gelfand 2015). Allerdings kann sich bei Kindern mit einer Kombination aus Migräne und Spannungskopfschmerzen über die Zeit eine schwerwiegende Schmerzstörung entwickeln, die mit einer hohen psychischen Beeinträchtigung einhergeht (Dobe et al. 2011). Für diese Gruppe können der Film „Den Schmerz verstehen und was zu tun ist – in 10 Minuten“ und eine spezialisierte Schmerztherapie weiterhelfen (www.deutsches-kinderschmerzzentrum.de). Für diesen Film liegt ebenfalls ein wissenschaftliches Begleitheft vor (www.deutsches-kinderschmerzzentrum.de/schmerzfilm/begleitheft.pdf).

Bei Kindern mit Migräne kann die **Vermeidung von potentiellen Triggerfaktoren** wie Sport, Lärm in der Gruppe oder normalem Alltagsstress zu Passivität, einer verminderten Stresstoleranz sowie einer starken Beeinträchtigung im Alltag führen. Aus der Migränetherapie bei Erwachsenen sind neue Ansätze extrem spannend, bei der mögliche Trigger nicht vermieden werden, sondern die Patienten sich diesen Faktoren aussetzen, um sich an diese zu habituieren (Einzelheiten siehe oben unter Punkt 6) (Martin et al. 2014).

Viele Kinder mit Migräne und anderen chronischen Schmerzen gehen unregelmäßig zur **Schule** (Huguet u. Miro 2008, Logan et al. 2008, Logan et al. 2012, Zernikow et al. 2012). Dies hat unterschiedliche negative Konsequenzen für das Kind (Logan u. Simons 2010), beispielsweise eine Verschlechterung der Zensuren,

einen allgemeinen Leistungsabfall, das Wiederholen einer Klasse und weniger Kontakt mit Klassenkameraden (Sato et al. 2007, Logan et al. 2008, Forgeron et al. 2010, Hechler et al. 2014). Da diese Kinder schlechter in der Lage sind, den Anforderungen in der Klasse gerecht zu werden, nehmen sie ihre eigenen schulischen Fähigkeiten und Leistungen als gering wahr (Sato et al. 2007, Logan et al. 2008). Die Stressbelastung steigt weiter.

Sozial sind Kinder mit Kopfschmerzen in der Schule jedoch gut integriert. In der weiterführenden Schule sind Jugendliche mit Migräne sozial stärker anerkannt (Vannatta et al. 2008) sowie wegen ihrer Führungsstärke geschätzt.

Psychosoziale therapeutische Ansätze

Die therapeutischen Interventionen bei Migräne müssen an die jeweilige Situation des Patienten angepasst werden. Basis der Therapie ist neben der medikamentösen Therapie (s. Punkt 12) das Führen eines Kopfschmerzkalenders über etwa 4 Wochen (Häufigkeit, Schwere und Dauer der Attacken, eindeutige Triggerfaktoren sowie Medikation), um die Mitarbeit und Eigenverantwortung des Patienten zu stimulieren, zum Erkennen und Vermeiden von stressauslösenden Faktoren sowie zur Therapieplanung. Die Identifikation familiärer Stressfaktoren sowie deren Verminderung können nur gemeinsam mit den Eltern gelingen. Auch wissenschaftlich ist der positive Effekt des Einbezugs von Eltern sowohl auf die Symptome des Kindes als auch auf das Elternverhalten und ihr psychisches Wohlergehen belegt (Eccleston et al. 2012).

Viele Kinder mit einer Kombination aus Migräne und Spannungskopfschmerzen haben eine beachtliche Anzahl an Schulfehltagen und zeigen sozialen Rückzug. Sie begegnen ihrem Schmerzproblem mit **passiven Bewältigungsstrategien**, ruhen sich aus und vermeiden körperliche Aktivität (Walker et al. 1997, Walker et al. 2008). Bei diesen Patienten ist die Schwierigkeit, dass passive Bewältigung bei einer Migräneattacke funktional ist (Medikament nehmen, ausruhen), diese Verhalten jedoch bei anderen Kopfschmerzen, z.B. Spannungskopfschmerzen, nicht sinnvoll ist. Häufig wird jedoch nicht zwischen diesen unterschiedlichen Schmerzarten differenziert, so dass sich der passive Umgang bei jeglicher Art von Kopfschmerz zeigt. Auch Versorger verstärken manchmal unwissentlich oder unbeabsichtigt dieses Verhaltensmuster. Generell geht dieser passive Umgang mit Schmerzen jedoch mit erhöhter schmerzbedingter Beeinträchtigung, weiteren somatischen Symptomen und Depressivität einher (Walker et al. 1997, Kaminsky et al. 2006, Simons et al. 2008, Walker et al. 2008). Daher ist es in der Therapie ein Ziel, einen regelmäßigen Schulbesuch und normale Alltagsaktivität wieder zu ermöglichen. Dazu muss das Kind lernen und verstehen, dass **Schonung nur in der akuten Migräneattacke eine geeignete Bewältigungsstrategie** ist, bis die Medikation eine ausreichende Wirkung zeigt. Bei der Behandlung chronischer Schmerzen bedeutet eine angemessene Aktivität keine Gefahr für den Körper; vielmehr führt Inaktivität zu einer Abnahme der Fitness und einer Zunahme der Migräneattackenfrequenz (s.o.) (Casucci et al. 2015).

In schweren Fällen ist eine spezialisierte multimodale Schmerztherapie sinnvoll (Eccleston et al. 2014, Hechler et al. 2014). Weiterhin ist kognitive Verhaltenstherapie für Kinder mit chronischen Kopfschmerzen auch im **Gruppensetting** (z.B. STOPP den Kopfschmerz (Kröner-Herwig u. Denecke 2002)) oder mit **internet-basierten Therapiekonzepten** möglich (Palermo et al. 2009, Trautmann u. Kröner-Herwig 2010, Rapoff et al. 2014). In einer Studie von Palermo und Kollegen (2009) erwies sich eine Internettherapie mit kognitiv-behavioralen Elementen als signifikant wirksamer für die Schmerzreduktion und die Reduktion der Beeinträchtigung im Vergleich zu einer medizinischen Standardversorgung.

Regelmäßiger **Sport** (hier Laufen) reduziert bei Erwachsenen sowohl die Anzahl der Migräneattacken als auch deren Schwere (Swain u. Rosencrance 1998). Mehrere Studien bei erwachsenen Patienten mit Migräne haben gezeigt, dass ein regelmäßiges aerobes Training eine gute Migräneprophylaxe ist und

zudem die Lebensqualität steigert (Daenen et al. 2015). Das Training sollte im Erwachsenenalter mindestens 40 Minuten dreimal in der Woche durchgeführt werden. Zu Beginn kann dies sogar zu einem Anstieg der Migränefrequenz führen, diese reduziert sich aber, wenn der Körper sich an die Anstrengung gewöhnt hat. Auch bei Kindern mit Migräne scheint regelmäßige sportliche Betätigung mit einer reduzierten Beeinträchtigung durch die Migräne assoziiert zu sein (Bektas et al. 2014). Dass das regelmäßige Trinken von Wasser die Kopfschmerz- und Migräneattackenfrequenz bei Kindern und Erwachsenen verringert, wird stark bezweifelt (Price u. Burls 2015). Selbiges gilt für bestimmte Diäten (s.o. unter Punkt 6).

Migränebildung

Psychoedukation ist ein **typisches Element der kognitiven Verhaltenstherapie** (Sieberg et al. 2012). In der Therapie der Migräne ist die Edukation ein grundlegender Bestandteil für die Arbeit **jeder** einzelnen **Berufsgruppe**. Für Erwachsene ist die Wirksamkeit der Edukation bei Migräne gut belegt (Kindelan-Calvo et al. 2014), sie führt nachweislich zu einer Abnahme der Migränehäufigkeit und der schmerzbedingten Beeinträchtigung, wohingegen die Lebensqualität zunimmt. Der **Animationsfilm 'Migräne ...'** kann als ein Modul für die **Edukation von Kopfschmerzpatienten** eingesetzt werden. Er vermittelt grundlegendes Wissen über Kopfschmerzen und Migräne sowie den Umgang mit Schmerzen. In einem anschließenden persönlichen Gespräch sollten die Fragen des Kindes oder der Eltern besprochen werden.

Kernelemente einer Edukation bei Migräne sind die Aufklärung über begünstigende Faktoren sowie deren Identifikation und Reduktion, die Differenzierung zwischen Migräne und Spannungskopfschmerzen und frühzeitige Identifizierung einer Migräneattacke, sowie die korrekte medikamentöse Behandlung.

12

Aber auch wenn Du alle diese Tipps umsetzt, wirst Du ab und zu eine Migräneattacke bekommen. Und was kannst Du dann machen?

Am besten nimmst Du sofort zu Beginn der Migräneattacke das richtige Schmerzmittel ein. Das beste Schmerzmittel für Migräneattacken ist Ibuprofen. Du musst aber die vom Arzt empfohlene Dosis nehmen und nicht versuchen, mit weniger auszukommen, sonst kann Ibuprofen nicht richtig helfen. Dass ein Schmerzmittel gut hilft, merkst Du daran, dass es Dir nach kurzer Zeit, oft schon nach einer halben Stunde, deutlich besser geht. Oft ist es dann gar nicht nötig, dass Du Dich längere Zeit ins Bett legst oder von der Schule nach Hause gehst. Am besten, Du machst nur eine kurze Pause, bis das Schmerzmittel wirkt und dann einfach normal weiter. Nach ein paar Stunden ist meist wieder alles beim Alten. Wenn Ibuprofen nicht hilft oder bei sehr schweren Attacken, kann auch ein spezielles Migränemittel zum Einsatz kommen: ein Triptan. Triptane gibt es auch als Nasenspray.

Wenn Du eine Migräneerkrankung hast, solltest Du immer Dein Schmerzmittel bei Dir haben – zuhause in der Schublade hilft es nicht, wenn Du mal in der Schule oder bei Freunden eine Migräneattacke bekommst.

Medikamentöse Migränetherapie

Da Migräne eine genetisch determinierte Erkrankung ist, kann sie niemals ganz verschwinden (siehe "Spontanremission / Heilung der Migräne"). Allerdings kann es lange Phasen geben, in denen keine Migräneattacke entsteht. Die Zeitintervalle zwischen den Attacken und die Schwere der Attacken können durch einige medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen verändert werden.

Fünfundzwanzig Prozent der Kinder mit Migräne haben 1-2 Attacken im Monat und 50% mehr als 2 (Cuvellier et al. 2009). Als therapeutische Hauptdirektive muss gelten, dass ohne gesicherte Diagnose keine spezifische Therapie eingeleitet werden darf. Dies setzt die Kenntnis der aktuellen IHS-Klassifikationsleitlinien voraus und verdeutlicht, dass die Pharmakotherapie der kindlichen Migräne einem differenziellen Behandlungsplan folgt. Sie ist jedoch im Vergleich zu Erwachsenen weniger gut evaluiert (Winner 1999, Evers et al. 2002, Winner u. Lewis 2005, Winner et al. 2007, Bonfert et al. 2013, Evers 2013).

Medikamentöse Akutbehandlung

Jeder Therapieplan sollte in Form eines **situationsadaptierten Stufenplans** erstellt werden, welcher neben medikamentösen auch nichtmedikamentöse Komponenten umfasst. Die medikamentöse Therapie einer Migräneattacke ist in Tabelle 5 beispielhaft dargestellt (Larsson 1999). Dabei gilt, dass jeder Patient ein therapeutisches Basisprogramm zur nicht-medikamentösen Vorbeugung (s. „Psychosoziale therapeutische Ansätze“) absolvieren sollte. Das gilt besonders bei Patienten, die im Verlauf der Migräne zusätzlich Kopfschmerzen vom Spannungstyp entwickeln. Die pharmakologische Behandlung gemischter Kopfschmerzen birgt ein deutlich erhöhtes **Risiko für die Entwicklung Analgetika-induzierter sekundärer Kopfschmerzen** (siehe unten). Klar sollten die vorliegenden Kopfschmerzentitäten definiert und dem Patienten vermittelt werden, bevor die Formulierung eines medikamentösen Behandlungsplanes in Kombination mit geeigneten nichtmedikamentösen Verfahren ansteht (Evers et al. 2002).

Grundsätzlich empfiehlt sich der **möglichst frühzeitige Einsatz analgetisch wirksamer Monosubstanzen** in ausreichend hoher Dosierung (keine schrittweise Dosis titration!). Für die Akutbehandlung leichter Migräneattacken stehen mit Paracetamol und Ibuprofen gut wirksame und bei sachgerechter Anwendung nebenwirkungsarme Analgetika zur Verfügung, wobei unter Abwägung möglicher Vor- und Nachteile Ibuprofen als Mittel der 1. Wahl gelten kann (Hämäläinen et al. 1997, Wöber-Bingöl 2013).

Bei assoziierter Übelkeit/Erbrechen kann die analgetische Behandlung mit einem **Antiemetikum** (wegen des geringeren Risikos von Dyskinesien (z.B. extrapyramidaler Bewegungsstörungen) vorzugsweise mit Domperidon (Ueberall u. Wenzel 1999)) kombiniert werden, wobei einschränkend betont werden muss, dass für eine suffiziente Behandlung gastrointestinaler Symptome im Rahmen einer Migräneattacke in erster Linie eine gute analgetische und antiphlogistische Behandlung entscheidend ist und Antiemetika daher nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Darauf aufbauend wird ein hierarchisch strukturierter medikamentöser Behandlungsplan erarbeitet, der für die individuell sehr unterschiedlichen Kopfschmerzformen/-intensitäten verschiedene Behandlungsoptionen vorsieht (Ueberall u. Wenzel 1999). Diese sollen vom Patienten nur unter bestimmten Bedingungen »Schritt für Schritt« (»stepwise approach«) durchlaufen werden, sollten je nach Attackeneigenschaften aber auch gezielt zur Anwendung kommen (»stratified care«). Bei starken oder schwierig zu therapeutierenden Attacken oder in kritischen Situationen einsetzende Migräneattacken kann der Einsatz spezieller Migränetherapeutika [sog. **Triptane** = Serotonin- (5-Hydroxytryptamin HT-)1B/1D-Rezeptoragonisten; (Zernikow et al. 2015) für die Akutbehandlung notwendig werden.

Tabelle 5. Medikamentöse Standardempfehlung des Deutschen Kinderschmerzentrums für die Ersttherapie einer Migräneattacke bei Kindern und Jugendlichen

Medikation – 1. Stufe

Nach Prüfen der Kontraindikationen als Standard empfohlen:

Ibuprofen

- ED 10–15 mg/kg KG oral, rektal
 - Maximale ED 600 mg (in Ausnahmefällen 800 mg)
 - Wiederholung frühestens nach ca. 4 h
- Tagesmaximum 40 mg/kg KG/Tag bzw. 2-mal 800 mg/Tag

Aussage über Wirksamkeit dokumentieren, ggf. Dosisanpassung vornehmen

Falls Patienten bereits mit Paracetamol oder Metamizol eingestellt sind:

Paracetamol

- Sättigungsdosis: 30 mg/kg KG oral, 45 mg/kg KG rektal
- maximale ED 1000 mg
- Folgedosis 15 mg/kg KG, frühestens nach 5 h!
- Tagesmaximum (Alter >2 Jahre) 90 mg/kg KG/Tag bzw. 4000 mg/Tag

Beachte: Analgetische Potenz geringer als Ibuprofen, nicht antiphlogistisch, Dosisunsicherheit, geringe therapeutische Breite

Metamizol

- ED 10–15 mg/kg KG oral, rektal
- Maximale ED 1000 mg
- Wiederholung frühestens nach ca. 4 h
- Tagesmaximum 75 mg/kg KG/Tag bzw. 5000 mg/Tag

Beachte: Wenig antiphlogistisch, Wirkmaximum ca. 1,5 h nach Gabe

Medikation – 2. Stufe in derselben Attacke oder Stufe 1 bei besonders schweren Attacken

Bei ungenügender Wirksamkeit und nach Prüfen der Kontraindikationen und nach Schulung der Patienten, Aufklärung der Patienten und ihrer Eltern über mögliche Nebenwirkungen und Zulassungsstatus:

Sumatriptan

- ED bei Körpergewicht von < 30 kg KG intranasal 10 mg. Maximaldosis 20 mg/24h
- Für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassen
- ED bei Körpergewicht von ≥ 30 kg KG Intranasal 20 mg. Maximaldosis 40 mg/24h (20 mg NS für Kinder und Jugendliche *nicht* zugelassen!)
- *Beachte:* Anwendung nach Abklingen der Aura; Anwendung den Kindern vor Erstanwendung demonstrieren (wirkstofffreie Applikatoren, Bild der nasalen Verteilung)

Wiederholung:

- Bei initialer Anwendung vom 10 mg und ungenügender Wirksamkeit: rasche (z. B. nach 30 min) 2. Dosis von 10 mg nasal
- Bei initialer Anwendung vom 20 mg und fehlender Wirksamkeit: keine 2. Dosis, da diese wahrscheinlich auch nicht wirksam ist

Bei initialer Anwendung vom 20 mg und initialer Besserung, die aber nicht lange genug anhält (»Wiederkehrkopfschmerz«): 2. Dosis frühestens nach 2 h

Medikation – 3. Stufe in derselben Attacke

Bei ungenügender Wirksamkeit sowie nach Prüfen der Kontraindikationen und wenn Metamizol nicht schon als Stufe 1 gegeben wurde

Metamizol

- ED 15 (–20) mg/kg KG i.v.
- Maximale ED 1000 mg
- Tagesmaximum 75 mg/kg KG bzw. 5000 mg
- *Beachte:* Langsame Kurzinfusion über ca. 30 min wegen Gefahr der arteriellen Hypotension (Überwachung!), wenig antiphlogistisch

Fortsetzung Tabelle 5

Medikation – 4. Stufe in derselben Attacke

Bei ungenügender Wirksamkeit:	Information des schmerztherapeutischen Hintergrundes!
Nach Prüfen der Kontraindikationen:	Solu-Decortin H® ED Kinder: 2 mg/kg KG i.v.

Medikation – weitere, mögliche Stufe

Bei ungenügender Wirksamkeit nach Prüfen der Kontraindikationen (Cave: Dehydratation, Vormedikation mit NSAID, fehlende Zulassung etc.):	Ab dem 12. Lebensjahr: Aspisol i.v.® ED 10 mg/kg KG i.v.
--	--

ED = Einzeldosis.

Wichtig bei jeder Form der Akutbehandlung einer Migräneattacke ist es, die leitliniengerechte, evidenzbasierte Therapie mit großer Zuversicht dem Patienten zu erklären, um den zusätzlichen **Placeboeffekt** maximal auszunutzen (Kam-Hansen et al. 2014).

Triptane

Der Wirkmechanismus der Triptane basiert auf einer Stimulation spezifischer 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren (5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Subtypen) (Goadsby u. Hargreaves 2000, Tepper et al. 2002). 5-HT_{1B}-Rezeptoren sind auf Zellen der glatten Muskulatur in der Gefäßwand lokalisiert. Ihre Stimulation führt zu einer Vasokonstriktion. 5-HT_{1D}-Rezeptoren sind im Trigeminus (peripher und zentral) und dem Hirnstamm lokalisiert. Damit greifen Triptane gezielt an 3 Stellen in der neurovaskulären Reizverarbeitungsstörung ein:

1. Am **Hirnstamm** verringern Triptane dosisabhängig die postsynaptische Signaltransduktion der nozizeptiven Impulse, d.h. sie verhindern zum Teil die Kommunikation zwischen peripheren und zentralen Trigeminusneuronen und damit die Sensibilisierung der trigeminalen Neurone (Levy et al. 2004)
2. Zusätzlich blockieren sie präsynaptisch die Stimulation an den **Trigeminuskernen** und zugleich vermutlich die serotonergen Bahnen im Bereich der **Nuclei raphe** und des **Locus coeruleus**. Damit verhindern sie die zentrale Schmerzweiterleitung an ihrer Schlüsselstelle und an den Verbindungen zur Chemorezeptortriggerzone (verantwortlich für Übelkeit und Erbrechen). Über diese Erregung präsynaptischer 5-HT_{1D}-Rezeptoren wird auch die Freisetzung der Neuropeptide aus terminalen Axonen des N. trigeminus blockiert. Die Sensibilisierung der meningealen Nozizeptoren durch eine neurogene Entzündung wird vermindert.
3. Über die (peripheren) 5-HT_{1D}- und 5-HT_{1B}-Rezeptoren an den **meningealen Gefäßen** führen sie zu einer Vasokonstriktion und blockieren auch hier präsynaptisch die weitere Freisetzung der Neuropeptide wie des C-GRP.

Damit besitzen die Triptane bei der Migräne nicht nur analgetische Wirkung, sondern lindern auch die typischen Begleitsymptome wie Übelkeit und Erbrechen. Bei Erwachsenen wirken Triptane besonders gut, wenn sie früh in der Migräneattacke gegeben werden, noch bevor es zu einer Sensibilisierung im Trigeminus gekommen ist (Burstein u. Jakubowski 2004).

Bis heute stehen sieben verschiedene Triptane zur Behandlung akuter Migräneattacken zur Verfügung: Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Eletriptan und Frovatriptan.

In Bezug auf die Wahl des einzelnen Triptans gibt es sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen keine

etablierten Richtlinien. Spezifische Beschwerden und vorherige Behandlungserfahrungen der Patienten sowie pharmakokinetische Eigenschaften der Wirkstoffe können für die Entscheidung gewisse Anhaltspunkte liefern. **Sumatriptan Nasenspray** ist die derzeit am besten untersuchte Substanz bei Kindern und gilt damit als **Triptan der 1. Wahl**.

Auch bei der Therapie der hemiplegischen Migräne richten sich die Empfehlungen nach der Therapie der Migräne ohne Aura und Triptane werden oft eingesetzt.

Bioverfügbarkeit, Metabolismus, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Triptane können oral als Film- oder als Schmelztablette, rektal, subkutan sowie nasal verabreicht werden. Die pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden sich zum Teil erheblich (s. Tabelle 6, in Anlehnung an: (Fowler et al. 1991, Diener et al. 1999, Spencer et al. 1999, Buchan et al. 2002, Bigal et al. 2003, Mcewen et al. 2004) und können eine Entscheidungshilfe in der Wahl des Triptans liefern, wenn Sumatriptan als Erstlinientherapie keine ausreichende Wirksamkeit zeigt (z. B. Naratriptan für Attacken mit Wiederkehrkopfschmerz, Almotriptan für Patienten mit dem Wunsch nach sehr guter Verträglichkeit usw.). Generell sollte jedoch nur ein Kinder- und Jugendarzt mit viel Erfahrung in der Behandlung von pädiatrischen Migränepatienten solche Therapieentscheidungen mit dem Patienten und den Eltern zusammen treffen, da sich kindliche und erwachsene Migränepatienten wie auch die in Studien dokumentierte Wirksamkeit der Triptane bei Kindern und Erwachsenen unterscheiden. Interaktionen von Triptanen bestehen mit MAO-Hemmern (betrifft Sumatriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan und minimal auch Almotriptan), mit Cimetidin (Zolmitriptan und Frovatriptan), mit Propranolol (Rizatriptan) und mit Erythromycin (Eletriptan). Bei Patienten, die selektive Serotonin oder Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahme Hemmer nehmen, sollten Triptane nur mit Vorsicht eingesetzt werden (mögliche Gefahr eines zentralen Serotoninsyndroms) (Pringsheim u. Becker 2014).

Nebenwirkungen

Bei der Anwendung der Triptane werden die sog. »sensations« als hauptsächliche Nebenwirkungen beschrieben. Diese können ein Enge-, Druck- oder Wärmegefühl in Hals oder Brust sein, ein Frösteln, ein Schwäche- oder Schweregefühl in den Extremitäten oder auch ein erhöhter Muskeltonus oder (Kribbel-) Parästhesien oder Hypästhesien. **Zentrale Symptome** wie Schläfrigkeit, Benommenheit, Schlaflosigkeit sind häufiger als andere **psychiatrische Symptome** wie Agitiertheit, Verwirrung oder Euphorie. **Kardiologische Nebenwirkungen** umfassen Palpitationen, Tachykardie, Nervosität, Schwitzen. Beschrieben ist auch das Auftreten eines (ungerichteten) Schwindels; etwas häufiger Übelkeit oder Erbrechen, oft in Verbindung mit anderen **gastrointestinalen Symptomen** wie Bauchschmerzen oder Mundtrockenheit. Insgesamt treten diese Nebenwirkungen selten auf und zwingen Arzt und Patient nur in einer geringen Anzahl der Fälle zum Wechsel auf ein anderes Triptan. Häufig wird jedoch von einer Geschmacksirritation nach der nasalen Anwendung berichtet – insbesondere bei Sumatriptan ist dies in bis zu 1/4 der Fälle beschrieben, bei Zolmitriptan etwa bei 6–7%.

In diesem Zusammenhang muss auch das Risiko eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes bei zu häufigem Gebrauch (Einnahme >10 Tage im Monat) der Triptane erwähnt werden.

Kontraindikationen

Die Affinität der Triptane zu 5-HT₂-Rezeptoren, die eine Vasokonstriktion, z. B. in den Koronararterien, vermitteln, ist gering (»Selektivität«), bedingt aber die Anwendungsbeschränkungen beim Einsatz bei unbehandeltem Hypertonus, koronarer, zerebraler oder peripherer Gefäßerkrankung wie ischämischer Herzkrankheit, Angina pectoris, Zustand nach Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transientser ischämischer Attacke, bei M. Raynaud oder bei einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Auch eine (schwere) Leber- und Nierenerkrankung gelten als Kontraindikation für den Einsatz von Triptanen.

Tabelle 6. Pharmakokinetische Parameter für Triptane

	Bioverfügbarkeit [%]	Lipophilität	Eliminationsrouten	Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$
Sumatriptan				
Nasenspray	17	Niedrig	Hepatisch (MAO-A), renal	2
Suppositorien	2			
s.c. Injektion	97			
Tablette	14			
Zolmitriptan				
Nasenspray	42	Mittel	Hepatisch (MAO und CYP 1A2)	2,8
Tablette	40–48			2,5–3
Naratriptan				
Tablette	m:63; w:74	Hoch	Zu 70% renal, hepatisch (CYP)	5–6,3
Rizatriptan				
Tablette	45	Mittel	Hepatisch (MAO-A), zu 30% renal	2–3
Almotriptan				
Tablette	80	Unklar	Hepatisch (MAO und CYP 3A4, 2D6), zu 35% renal	3,2–3,7
Eletriptan				
Tablette	50	Hoch	Hepatisch (CYP 3A4)	3,6–5,5
Frovatriptan				
Tablette	24–30	Niedrig	Hepatisch (CYP 1A2), zu 35% renal	25

Wirksamkeitsnachweis

Von diesen spezifischen Migränetherapeutika war Sumatriptan (Imigran®) als Nasenspray lange Zeit das einzige Triptan, für das in (placebo-kontrollierten doppelblind randomisierten und prospektiv durchgeführten) klinischen Studien eine gut belegte Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern (4–11 Jahre) und Jugendlichen (12–17 Jahre) statistisch belegt werden konnte (Evers 2013). Mittlerweile konnte die signifikant bessere Wirksamkeit gegenüber Placebo bei gleichzeitig guter Verträglichkeit in der Akutbehandlung von Migräneattacken bei Kindern und Jugendlichen (6–17 Jahre) auch für Zolmitriptan (2,5–5 mg Tabletten, 5 mg Nasenspray), Rizatriptan (5–10 mg Tabletten) und Almotriptan (12,5–25 mg Tabletten) gezeigt werden (Evers 2013). Zugelassen für Jugendliche in Europa sind Sumatriptan (10 und 20 mg) und Zolmitriptan (2,5 und 5 mg) Nasenspray sowie in den USA Almotriptan (12,5 mg Filmtablette) und Rizatriptan (5 und 10 mg Film- und Schmelztablette) (Dosierungsempfehlungen s. Tabelle 7).

Ist die im häuslichen Bereich durchgeführte medikamentöse Behandlung nicht oder nur unzureichend wirksam, stehen als Alternativen für die pharmakologische Akutbehandlung in der ärztlichen Praxis oder Klinik parenteral applizierbare Präparate zu Verfügung. Bei erwachsenen Migränepatienten hat sich für diese Form der Rescuetherapie in klinischen Studien neben der i.v.-Gabe von Lysinazetylsalizylat und Metamizol auch die s.c.-Gabe von Sumatriptan bewährt.

Die Kombination aus Sumatriptan plus Naproxen scheint bei Jugendlichen besser zu wirken als Naproxen oder Placebo jeweils alleine gegeben (Derosier et al. 2012, Cady et al. 2014). Ergebnisse verwundern

nicht. Abzuwarten bleibt, ob diese Kombinationsbehandlung der Monotherapie mit einem Triptan überlegen ist und wie sich die Langzeitverträglichkeit darstellt. Abzuwarten bleibt auch, welche Rolle in Zukunft die neueren selektiven COX-II-Inhibitoren bei der Akutbehandlung der kindlichen Migräne spielen werden.

Die Auswahl der Triptane richtet sich nach der individuellen Wirksamkeit, Verträglichkeit und Präferenz: schnell wirksam scheinen Eletriptan und Rizatriptan oral sowie die intranasalen und subkutanen Zubereitungen zu sein. Nach Göbel nimmt bei Erwachsenen die **Effektivität zu**, die **Verträglichkeit ab** in folgender **Reihenfolge**: Frovatriptan 2,5 mg po; Naratriptan 2,5 mg po; Almotriptan 12,5 mg po; Zolmitriptan 2,5 mg po; Sumatriptan 100 mg po; Rizatriptan 10 mg po; Eletriptan 80 mg po; Sumatriptan 6 mg sc. (Göbel 2012). Naratriptan scheint besonders lange zu wirken (Göbel 2012). In der klinischen Praxis ist das individuelle Ansprechen der Patienten auf einzelne Triptane wichtiger als die theoretischen Unterschiede zwischen den Triptanen (Pringsheim u. Becker 2014).

Eine Sonderstellung nimmt die Behandlung der gerade für das Kindesalter typischen migräneähnlichen Syndrome (s. Punkt 3) ein. Beim zyklischen Erbrechen wird ohne echte wissenschaftliche Evidenz in verschiedenen Kasuistiken und kleineren Fallserien über eine Akutwirksamkeit von Domperidon (z. B. Motilium®) berichtet, sodass mit diesem ggf. ein Behandlungsversuch durchgeführt werden kann. Erwachsene sprechen gut auf Sumatriptan an (Lee et al. 2012, Evans u. Whyte 2013). Fallberichte legen eine Wirksamkeit von intranasalem Sumatriptan bei der abdominellen Migräne im Kindesalter nahe (Evans u. Whyte 2013).

Medikamentöse Prophylaxe

Im Kindesalter ist eine medikamentöse Migräneprophylaxe mit dem Ziel, die Attackenfrequenz zu reduzieren, **extrem selten notwendig**. Wenn eine medikamentöse Prophylaxe versucht wird, z.B. bei schweren Aurasymptomen, ist es wichtig, dass auch wirklich eine Migräne besteht und eine gute Differenzierbarkeit gegenüber anderen Kopfschmerzformen gegeben ist. Die Indikation soll sich aus der Häufigkeit der Migräneattacken und dem Grad der Beeinträchtigung ergeben. In Anlehnung an die Daten aus dem Erwachsenenbereich wird im angloamerikanischen Sprachraum eine medikamentöse Prophylaxe diskutiert, wenn mehr als 3–4 Attacken pro Monat in den letzten 3 Monaten auftraten, die mit deutlichen Beeinträchtigungen im sozialen/schulischen Umfeld einhergingen. Schürmann definiert folgende Kriterien (Schürmann et al. 2005):

- das Versagen nichtmedikamentöser Prophylaxemaßnahmen,
- Häufigkeit der Attacken (>8 Attacken pro Monat oder >4 Attacken mit unzureichendem Ansprechen oder nichttolerablen Nebenwirkungen der Attackentherapie bzw. schweren Aurasymptomen),
- hoher Leidensdruck mit häufigem Aufsuchen von Ärzten/Kliniken,
- hohe schmerzbedingte Fehlzeiten/Leistungsrückgang,
- sozialer Rückzug durch häufige Migräneattacken

Die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) nennt in ihrer Leitlinie Magnesium, die β -Blocker Propranolol und Metoprolol sowie den Kalziumantagonist Flunarizin als Mittel der ersten Wahl, außerdem Topiramat als Mittel der zweiten Wahl (Evers et al. 2008), s. Tabelle 7). Ein aktueller internationaler Review kommt zu dem Schluss, dass von den durch die DMKG empfohlenen Medikamenten nur für Topiramat eine gewisse - wenn auch geringe - Evidenz gegeben ist (El-Chammas et al. 2013). Diätetische Maßnahmen sind nur bei nachgewiesener Nahrungsmittelunverträglichkeit sinnvoll.

Tabelle 7. Wirkstoffe und Dosierungen zur Durchführung einer medikamentösen Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

Substanzgruppe	Wirkstoff	Dosierung	Auswahl möglicher Nebenwirkungen
β-Blocker^a	Propranolol	1– 2 mg/kg KG/Tag in 1 (–2) ED abends	Müdigkeit, Asthmaexacerbation, Herzrhythmusstörung, Verringerung der sexuellen „Neugier“ (Libidoverringerung), Depression, Raynaud-Phänomen, anaphylaktische Reaktionen
	Metoprolol	1,5 mg/kg KG/Tag in 1 (–2) ED abends	
Kalziumantagonist	Flunarizin	5 mg/Tag in 1 ED abends zum Essen	Müdigkeit, Parkinson Syndrom, Gewichtszunahme, Galaktorrhoe
Antiepileptikum^b	Topiramat	2–3 mg/kg KG/Tag (50–100 mg/Tag)	Müdigkeit, gestörte Merkfähigkeit, Ataxie, Reizbarkeit oder Depression, Gewichtsabnahme, schwere metabolische Azidose, Wachstumshemmung, psychiatrische NW bis zur Erhöhung des Suizidrisikos, etc.

^a Cave: Reboundkopfschmerz bei zu raschem Absetzen!

^b In der BRD nicht zur medikamentösen Migräneprophylaxe bei Jugendlichen zugelassen!
ED: Einzeldosis

Für das zyklische Erbrechen gibt es Beobachtungsstudien zur prophylaktischen Wirksamkeit von Amitriptylin, Propranolol und der Kombination aus Coenzym Q10 und Carnithin (Boles 2011, Lee et al. 2012).

Bei der hemiplegischen Migräne wird je nach Attackenschwere eine prophylaktische Therapie empfohlen, bei Erwachsenen u.a. mit Lamotrigin.

Wenn man sich zur medikamentösen Migräneprophylaxe entscheidet, müssen die Medikamente langsam über 6–8 Wochen ein- und ausdosiert sowie über einen ausreichend langen Zeitraum (3–6 Monate) gegeben werden. Die Therapie sollte nur bei Wirksamkeit (Kopfschmerzkalender!) weitergeführt werden, Kriterien sind eine Reduktion der Attackenhäufigkeit, -dauer und -intensität um mindestens 50% sowie eine Zunahme der Funktionalität (Schulbesuch, etc.). Wichtig ist auch bei guter Wirksamkeit ein langsam ausschleichender Auslassversuch nach ca. 6–9 Monaten, um den Spontanverlauf beurteilen zu können.

13

Wenn Du merkst, dass Du sehr häufig ein Schmerzmittel einnimmst – also einmal in der Woche oder noch häufiger - dann solltest Du das unbedingt mit Deinem Arzt besprechen, damit ihr gemeinsam überlegen könnt, woran das liegt und was dann zu tun ist. Bei leichteren Kopfschmerzen, zum Beispiel Spannungskopfschmerzen, solltest Du Dich aktiv ablenken, Sport machen und kein Schmerzmittel einnehmen.

Chronische, tägliche Kopfschmerzen

Kinder und Jugendliche mit chronisch täglichen oder beinahe täglichen Kopfschmerzen lassen sich in unterschiedlichen Diagnosesystemen klassifizieren: einerseits bietet das System der IHS unter anderen die Diagnosen „chronische Migräne“ (CM), „chronischer Spannungskopfschmerz“, „medikamenteninduzierter Kopfschmerz“ (medication overuse headache, MOH), „chronischer posttraumatischer Kopfschmerz bei

leichter Kopfverletzung“ (Kirk 2008) oder „neu aufgetretener täglicher Kopfschmerz“ an, andererseits besteht die Möglichkeit, bei diesen Patienten orientiert an der **ICD-10** eine „somatoforme Schmerzstörung“ (F45.4) bzw. eine chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren“ (F45.41) zu diagnostizieren (s. Tabelle 8).

Tabelle 8. Chronische Kopfschmerzen mit hoher Frequenz	
IHS-Diagnose	IHS Kriterien
Chronische Migräne	<p>A. Kopfschmerz (wie bei Migräne oder wie bei Spannungskopfschmerzen) an ≥ 15 Tage/Monat über ≥ 3 Monate auftreten, die die Kriterien B und C erfüllen</p> <p>B. Auftreten bei einem Patienten, der die Kriterien für eine Migräne mit/ohne Aura erfüllt und wenigsten 5 Attacken hatte</p> <p>C. An > 8 Tagen pro Monat für mindestens 3 Monate werden folgende Kriterien erfüllt</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. C und D der Migräne ohne Aura 2. B und C der Migräne mit Aura 3. Der Patient glaubt, zu Beginn der Kopfschmerzen eine Migräne gehabt zu haben und berichtet über die initiale Wirksamkeit von Triptanen oder Ergotaminpräparaten <p>D. Durch keine andere ICHD-3 Diagnose besser klassifizierbar</p>
Chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp	Siehe Tabelle 2
Kopfschmerz bei Medikamenten-übergebrauch	<p>A. Kopfschmerz an 15 Tagen im Monat bei vorbestehender Kopfschmerzerkrankung</p> <p>B. Regelmäßiger Übergebrauch für eine Zeitdauer von über drei Monaten von einem oder mehrere Medikament/en, das/die zur akuten oder symptomatischen Kopfschmerzbehandlung eingesetzt wird/werden</p> <p>C. Durch keine andere ICHD-3 Diagnose besser klassifizierbar</p>
Kopfschmerz bei Triptan/NSAR-übergebrauch	<p>A. Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch liegt vor</p> <p>B. Triptan/oder NSAR- Einnahme (jede Darreichungsform) an ≥ 10 (NSAR ≥ 15) Tagen/Monat regelmäßig über ≥ 3 Monate</p>
Neu aufgetretener täglicher Kopfschmerz	<p>Beschreibung: Ein täglicher Kopfschmerz, der sehr schnell nach Auftreten nicht mehr remittiert (innerhalb spätestens von 3 Tagen).</p> <p>Diagnostische Kriterien:</p> <p>A. Persistierender Kopfschmerz, der die Kriterien B und C erfüllt</p> <p>B. Deutlich und klare Erinnerung an den Kopfschmerzbeginn, wobei der KS innerhalb von 24 Stunden kontinuierlich da war ohne Remission</p> <p>C. Kopfschmerz für >3 Monaten</p> <p>D. Durch keine andere ICHD-3 Diagnose besser klassifizierbar</p>
Chronischer posttraumatischer Kopfschmerzen bei leichter Kopfverletzung	<p>A. Jeder Kopfschmerz, der die Kriterien B bis D erfüllt</p> <p>B. Anamnese einer traumatischen Kopfverletzung</p> <p>C. Der Kopfschmerz entwickelte sich innerhalb von 7 Tagen nachdem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. der Kopf verletzt wurde, oder 2. das Bewusstsein nach der Kopfverletzung wieder erlangt wurde, oder 3. eine Medikation beendet wurde, die die Fähigkeit, Kopfschmerzen zu empfinden oder zu berichten, einschränkt <p>D. der Kopfschmerz dauert mehr als >3 Monate nach der Kopfverletzung an</p> <p>Beide folgenden Kriterien sind erfüllt</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es lag nicht vor:

	<ul style="list-style-type: none"> a. Bewusstseinsverlust für > 30 Minuten, oder b. Glasgow Coma Scale (GCS) Wert <13, oder c. post-traumatische Amnesie für >24 h, oder d. Aufmerksamkeitsveränderungen für >24 h, oder e. Bildgebung mit Nachweis von Traumafolgeverletzungen wie intrakranielle Hirnblutung oder Hirnkontusion <p>2. Es sind keine der folgenden Symptome aufgetreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. transiente Verwirrtheit, Desorientiertheit oder Bewusstseins Einschränkungen b. Verlust der Erinnerung an die Zeit vor oder kurz nach dem Ereignis <p>Zwei oder mehr der folgenden Symptome belegen ein mildes Schädelhirntraumas: Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen, Schwindel</p>
ICD-10 Diagnose	ICD-10 Kriterien
Anhaltende somatoforme Schmerzstörung F 45.4	Die vorherrschende Beschwerde ist ein andauernder, schwerer und quälender Schmerz, der durch einen physiologischen Prozess oder eine körperliche Störung nicht hinreichend erklärt werden kann. Er tritt in Verbindung mit emotionalen Konflikten oder psychosozialen Belastungen auf, denen die Hauptrolle für Beginn, Schweregrad, Exazerbation oder Aufrechterhaltung der Schmerzen zukommt. Die Folge ist meist eine beträchtlich gesteigerte persönliche oder medizinische Hilfe und Unterstützung.
Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychologischen Faktoren (Rief et al. 2008) F 45.41	Im Vordergrund des klinischen Bildes stehen seit mindestens 6 Monaten bestehende Schmerzen in einer oder mehreren anatomischen Regionen, die ihren Ausgangspunkt in einem physiologischen Prozess oder einer körperlichen Störung haben. Psychischen Faktoren wird eine wichtige Rolle für Schweregrad, Exazerbation oder Aufrechterhaltung der Schmerzen beigemessen, jedoch nicht die ursächliche Rolle für deren Beginn. Der Schmerz verursacht in klinisch bedeutsamer Weise Leiden und Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen. Der Schmerz wird nicht absichtlich erzeugt oder vorgetäuscht (wie bei der vorgetäuschten Störung oder Simulation). Schmerzstörungen insbesondere im Zusammenhang mit einer affektiven, Angst-, Somatisierungs- oder psychotischen Störung sollen hier nicht berücksichtigt werden.

Für die IHS spielen psychosoziale Faktoren bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der chronischen Kopfschmerzen eine untergeordnete Rolle. Dies widerspricht den Erfahrungen der Autoren. Im ICD-10 werden diese psychischen Faktoren jedoch bei chronischen Schmerzen mit beachtet.

Im Deutschen Kinderschmerzszentrum stellen sich häufig Kinder und Jugendliche mit chronischen Kopfschmerzen vor, die nahezu täglich Analgetika einnehmen. Häufig besteht eine Koexistenz von Spannungskopfschmerzen und Migräne, wobei der Patient nicht klar zwischen beiden Kopfschmerzformen unterscheiden kann und die wohlüberlegte medikamentöse Migräneattackentherapie auch bei Spannungskopfschmerzattacken angewendet wird. Der klinische Eindruck ist, dass in diesen Situationen nicht selten ein täglicher Kopfschmerz entsteht. Welche Rolle die regelmäßige Einnahme der Analgetika bzw. Triptane spielt, ist im Einzelfall sehr unterschiedlich. Auch, ob der Kopfschmerz wieder abnimmt, wenn die regelmäßige Einnahme von Analgetika beendet wird. Bei einer Vielzahl der Patienten ist ein leichtes Schädel-Hirn-Trauma in der Anamnese eruiert: ein Event, das im Kindes- und Jugendalter eher die Regel als die Ausnahme darstellt. Oft scheinen psychosoziale Faktoren für den Chronifizierungsprozess entscheidender zu sein als biologische (Jonsson et al. 2013).

Medication overuse headache (MOH)

Die Medikamenteneinnahme ist ein wichtiger Therapiebestandteil bei Kindern mit Migräne. Gleichzeitig birgt eine medikamentöse Behandlung das potentielle Risiko für einen Fehlgebrauch. Daher ist es unbedingt notwendig, die Kinder und Eltern umfangreich über die Medikamenteneinnahme zu informieren. Sonst kann die Anwendung nur eingeschränkt wirksam sein und ggf. die Medikamenteneinnahme eskalieren.

In der Gesamtbevölkerung der Kinder und Jugendlichen wird die Inzidenz des MOH auf 0,3-9,5% geschätzt (Chiappedi u. Balottin 2014), in spezialisierten Einrichtungen beträgt sie 4-10% (Piazza et al. 2012, Soee et al. 2013). Eine große US-Amerikanische Studie findet bei 12-17-jährigen für chronische tägliche Kopfschmerzen eine Inzidenz von 3,5%, eine MOH-Inzidenz von 0,9 % und eine CM-Inzidenz von 0,8% (Lipton et al. 2011). Weitere Studien aus Taiwan und Norwegen kommen zu ähnlichen Ergebnissen (Evers u. Marziniak 2010). Jugendliche mit Migräne (v.a. in den USA) sind ferner einem erhöhten Risiko ausgesetzt für schwere Kopfschmerzattacken Opiode verschrieben zu bekommen, obwohl diese nachweislich keine adäquate Therapie für Migräne sind (Devries et al. 2014). Psychologische, soziale und biologische pathophysiologische Faktoren des MOH werden diskutiert, u.a. eine genetische Komponente (Evers u. Marziniak 2010). Eine reine Aufklärung über die Möglichkeit des MOH ist eine sinnvolle Prophylaxe, die vom Kinder- und Jugend- oder Hausarzt durchgeführt werden kann (Kristoffersen u. Lundqvist 2014). Ist es erst einmal zu einem MOH gekommen, bedürfen die Patienten in der Regel einer multimodalen Therapie inklusive Analgetikaentzug, weil ein reiner Verzicht auf die Analgetika nicht immer zu einer anhaltenden Symptomreduktion führt und das Risiko eines Rückfalls nicht gering ist (Kristoffersen u. Lundqvist 2014).

14

Fassen wir noch einmal zusammen: Migräne wird durch den Migränegenerator ausgelöst. Viel Stress führt zu vielen Migräneattacken, weniger Stress zu weniger Migräneattacken. Während der Migräneattacke cool bleiben, Dein Schmerzmittel einnehmen und nach einer kurzen Pause einfach weiter machen. Bei Spannungskopfschmerzen ablenken und entspannen. So gehst Du super durchs Leben, auch mit Migräne.

Aktuelle Situation für Migränepatienten

Nach Schätzungen des statistischen Bundesamtes werden pro Jahr über 1.000.000 **Schultage** in Deutschland migränebedingt **versäumt**. Untersuchungen bestätigen, dass diese Kinder erhebliche psychosoziale und schulische Einschränkungen erleiden können (Powers et al. 2003, Brna et al. 2008, Arruda u. Bigal 2012). Kopfschmerzen sind der dritthäufigste Grund, wenn krankheitsbedingt die Schule versäumt wird (Rocha-Filho u. Santos 2014).

Langfristige Konsequenzen chronischer Kopfschmerzen für das weitere Leben der betroffenen Kinder und Jugendlichen können nur vermutet werden. Nicht selten befinden sich die betroffenen pädiatrischen Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung in den für ihr späteres Leben sowie für ihre berufliche und private Entwicklung kritischen Lebensabschnitten (Metsahonkala 1998). Je stärker und häufiger die (unbehandelten) Kopfschmerzen sind, desto schlechter sind die Schulnoten (Rocha-Filho u. Santos 2014).

Kopfschmerzen stellen ein **häufiges Gesundheitsproblem** von Kindern und Jugendlichen dar. Die Diagnose primärer Kopfschmerzkrankungen erfolgt anhand klinischer Kriterien. Typisch verlaufende

rekurrierende Kopfschmerzen werden durch Anamnese und gründliche körperliche Untersuchung diagnostiziert. Bei Auffälligkeiten ergibt sich die Indikation zu weitergehender Diagnostik.

Pathophysiologisch spielen immer biologische, psychologische und soziale Faktoren zusammen (biopsychosoziales Modell). Dies ist für die Therapie entscheidend, weil nichtmedikamentöse Maßnahmen in der Behandlung chronischer Kopfschmerzen unabdingbar sind. Bei der Migräne muss die medikamentöse Behandlung frühzeitig und ausreichend hoch dosiert erfolgen. Bei der Intervalltherapie stehen nichtmedikamentöse Maßnahmen im Vordergrund. Die Rahmenbedingungen für multimodale Behandlungskonzepte stehen für stark beeinträchtigte Kinder und Jugendliche noch weniger zur Verfügung als für erwachsene Kopfschmerzpatienten. Ihre Verfügbarkeit muss in Zukunft im Sinne einer bestmöglichen Hilfe für die Betroffenen verbessert werden.

Langzeitverlauf und Prognose

Chronische Kopfschmerzen persistieren häufig bis ins Erwachsenenalter mit entsprechenden Einschränkungen für den Patienten und Folgen für das Gesundheitssystem (Brna et al. 2005, Kröner-Herwig et al. 2007, Antonaci et al. 2014). Obwohl Migräne eine genetisch determinierte Erkrankung des Gehirns ist, kann es im Laufe des Lebens zu einer Remission der Migräneattacken kommen; diese tritt bei Jungen häufiger ein als bei Mädchen (Antonaci et al. 2014). Auch attackenfreie Intervalle von bis zu 30 Jahren werden berichtet (Antonaci et al. 2014). In verschiedenen Studien wurde der Verlauf der Migräne bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Die Remissionsraten betragen 18-54%, bei einer Nachbeobachtungszeit von 6,6 bis 20 Jahren (Galinski et al. 2015). Häufig traten im Verlauf zusätzlich oder anstatt der Migräneattacken Spannungskopfschmerzen auf (Galinski et al. 2015). Es wird vermutet, dass ein günstiger Verlauf häufiger eintritt, wenn Migräneattacken im Kindesalter konsequent behandelt werden und kognitiv-behaviorale Elemente Teil der Therapie sind.

Bei stark beeinträchtigten Patienten mit chronischen Kopfschmerzen, ist eine interdisziplinäre Behandlung sinnvoll. Daher können sich solche Patienten an das Deutsche Kinderschmerzszentrum wenden: www.deutsches-kinderschmerzszentrum.de

Danksagung

Wir danken **PD Dr. Kevin Rostásy** (Zentrum für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, Vestische Kinder- und Jugendklinik, Datteln), **PD Dr. Markus Blankenburg** (Olgaspiatal Stuttgart, Baden-Württembergisches Kinderschmerzszentrum), **Prof. Dr. Tobias Schmidt-Wilcke** (Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Abteilung für Neurologie) und **Dr. Markus Dahlem** (Humboldt-Universität zu Berlin, Cardiovascular Physics & Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital Neurovascular Research Lab) für ihre kritischen und hilfreichen Kommentare zu einzelnen Abschnitten des Manuskriptes.

Referenzen

- Abu-Arafeh I, Callaghan M (2004), Short migraine attacks of less than 2 h duration in children and adolescents. *Cephalalgia* 24(5):333-338
- Abu-Arafeh I, Russel G (1994), Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *Br. Med. J.* 309:765-769
- Albers L, von Kries R, Heinen F, Straube A (2015), Headache in school children: Is the prevalence increasing? *Curr Pain Headache Rep* 19(4):1-9
- Ambrosetto P, Nicolini F, Zoli M, Cirillo L, Feraco P, Bacci A (2014), Ophthalmoplegic migraine: From questions to answers. *Cephalalgia*:914-919
- Ambrosiani PJ (2000), A review of pharmacotherapy of major depression in children and adolescents. *Psychiatr Serv* 51:627-633
- Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, Hansen AE, Larsen VA, de Koning PJH et al. (2013), Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: A cross-sectional study. *Lancet Neurol* 12(5):454-461
- Amin FM, Hougaard A, Schytz HW, Asghar MS, Lundholm E, Parvaiz AI et al. (2014), Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38. *Brain* 137(3):779-794
- Amouroux R, Rousseau-Salvador C (2008), [Anxiety and depression in children and adolescents with migraine: a review of the literature]. *L'Encephale* 34(5):504-510
- Antonaci F, Voiticovschi-Iosob C, Di Stefano AL, Galli F, Ozge A, Balottin U (2014), The evolution of headache from childhood to adulthood: a review of the literature. *J Headache Pain* 15(15)
- Anttila P, Metsähonkala L, M. S (2006), Long-term trends in the incidence of headache in Finnish schoolchildren. *Pediatrics* 117(6):e1197-e1201
- Anxionnat R, de Melo Neto JF, Bracard S, Lacour JC, Pinelli C, Civit T et al. (2003), Treatment of Hemorrhagic Intracranial Dissections. *Neurosurgery* 53(2):289
- Arruda MA, Bigal ME (2012), Migraine and migraine subtypes in preadolescent children Association with school performance. *Neurology* 79(18):1881-1888
- Bandell-Hoekstra ENG, Abu-Saad HH, Passchier J, Frederiks CM, Feron FJ, Knipschild P (2001), Prevalence and characteristics of headache in Dutch schoolchildren. *Eur J Pain* 5(2):145-153
- Barth F, Wager J, Hübner-Möhler B, Zernikow B (2016), Therapeutische Empfehlungen in einer pädiatrischen Schmerzambulanz - Adhärenz und Wirksamkeit ihrer Umsetzung. *Schmerz*: epub ahead of print
- Bektas O, Ugur C, Genctürk ZB, Aysev A, Sireli O, Deda G (2014), Relationship of childhood headaches with preferences in leisure time activities, depression, anxiety and eating habits: A population-based, cross-sectional study. *Cephalalgia*:527-537
- Berger T, Rohr U (2015), Chronische Bauchschmerzen. *Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen und jungen Erwachsenen*. B Zernikow. Heidelberg, Berlin, Springer. 5:321-340
- Bigal ME, Bordini CA, Antoniazzi AL, Speciali JG (2003), The triptan formulations: a critical evaluation. *Arq. Neuropsiquiatr.* 61(2A):313-320
- Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB (2006), Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology* 67(2):246
- Blaauw BA, Dyb G, Hagen K, Holmen TL, Linde M, Wentzel-Larsen T et al. (2015), The relationship of anxiety, depression and behavioral problems with recurrent headache in late adolescence-a Young-HUNT follow-up study. *J Headache Pain* 16(1):10

- Blankenburg M, Dubbel G, Hechler T, Wamsler C, Zernikow B (2009), Paroxysmal hemicrania in children-symptoms, diagnostic criteria, therapy and outcome. *Cephalalgia* 29(8):873-882
- Blau JN (1991), Migraine postdromes: symptoms after attacks. *Cephalalgia* 11(5):228-231
- Boles RG (2011), High degree of efficacy in the treatment of cyclic vomiting syndrome with combined co-enzyme Q10, L-carnitine and amitriptyline, a case series. *BMC Neurol* 11(102)
- Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, Reilich P, Ebinger F, Heinen F (2013), Primary Headache in Children and Adolescents: Update on Pharmacotherapy of Migraine and Tension-Type Headache. *Neuropediatrics* 44(2):3-19
- Borsook D, Burstein R (2012), The enigma of the dorsolateral pons as a migraine generator. *Cephalalgia* 32(11):803-812
- Brna P, Dooley J, Gordon K, Dewan T (2005), The prognosis of childhood headache: A 20-year follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159(12):1157-1160
- Brna P, Gordon K, Dooley J (2008), Canadian adolescents with migraine: impaired health-related quality of life. *J Child Neurol* 23(1):39-43
- Bruijn J, Locher H, Passchier J, Dijkstra N, Arts WF (2010), Psychopathology in children and adolescents with migraine in clinical studies: a systematic review. *Pediatrics* 126(2):323-332
- Buchan P, Keywood C, Wade A, Ward C (2002), Clinical pharmacokinetics of frovatriptan. *Headache* 42(s2):54-62
- Burstein R, Jakubowski M (2004), Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization. *Ann Neurol* 55(1):27-36
- Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R et al. (2010), Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol* 68(1):81-91
- Burstein R, Nosedá R, Borsook D (2015), Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci* 35(17):6619-6629
- Cady R, O'Carroll P, Dexter K, Freitag F, Shade CL (2014), SumaRT/Nap vs Naproxen Sodium in Treatment and Disease Modification of Migraine: A Pilot Study. *Headache* 54(1):67-79
- Carson L, Lewis D, Tsou M, McGuire E, Surran B, Miller C et al. (2011), Abdominal Migraine: An Under-Diagnosed Cause of Recurrent Abdominal Pain in Children. *Headache* 51(5):707-712
- Casucci G, Villani V, d'Onofrio F, Russo A (2015), Migraine and lifestyle in childhood. *Neurol. Sci.* 36(1):97-100
- Charles JA, Peterlin BL, Rapoport AM, Linder SL, Kabbouche MA, Sheftell FD (2009), Favorable outcome of early treatment of new onset child and adolescent migraine-implications for disease modification. *J Headache Pain* 10(4):227-2233
- Chiappedi M, Balottin U (2014), Medication Overuse Headache in Children and Adolescents. *Curr Pain Headache Rep* 18(4):1-6
- Cui Y, Kataoka Y, Watanabe Y (2014), Role of cortical spreading depression in the pathophysiology of migraine. *Neurosci Bull* 30(5):812-822
- Cuvellier JC, Mars A, Vallé L (2009), The prevalence of premonitory symptoms in paediatric migraine: a questionnaire study in 103 children and adolescents. *Cephalalgia* 29(11):1197-1201
- Daenen L, Varkey E, Kellmann M, Nijs J (2015), Exercise, Not to Exercise, or How to Exercise in Patients With Chronic Pain? Applying Science to Practice. *Clin J Pain* 31(2):108-114
- Dahlem MA, Kurths J, Ferrari MD, Aihara K, Scheffer M, May A (2014), Understanding migraine using dynamic network biomarkers. *Cephalalgia*: 35(7):627-30
- Derosier FJ, Lewis D, Hershey AD, Winner PK, Pearlman E, Rothner AD et al. (2012), Randomized Trial of Sumatriptan and Naproxen Sodium Combination in Adolescent Migraine. *Pediatrics* 129(6):e1411-e1420
- DeVries A, Koch T, Wall E, Getchius T, Chi W, Rosenberg A (2014), Opioid use among adolescent patients treated for headache. *J Adolesc Health* 55(1):128-133
- Diener HC, Kaube H, Limmroth V (1999), Antimigraine drugs. *J Neurol* 246(7):515-519

- Dobe M, Hechler T, Behlert J, Kosfelder J, Zernikow B (2011), Schmerztherapie bei chronisch schmerzkranken, schwer beeinträchtigten Kindern und Jugendlichen: Langzeiterfolge einer 3-wöchigen stationären Schmerztherapie (Originalien). *Schmerz* 25(4):411-422
- Dooley JM, Augustine HF, Gordon KE, Brna PM, Westby E (2014), Alice in Wonderland and Other Migraine Associated Phenomena-Evolution Over 30 Years After Headache Diagnosis. *Pediatr Neurol* 51(3):321-323
- Eccleston C, Palermo TM, De C Williams AC, Lewandowski A, Morley S, Fisher E et al. (2012), Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database of Syst Rev* 12:No.: CD003968
- Eccleston C, Palermo TM, Williams ACDC, Lewandowski Holley A, Morley S, Fisher E et al. (2014), Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 23;3:CD011118 (5)
- El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, Vijayakumar J, Becher D, Jackson JL (2013), Pharmacologic Treatment of Pediatric Headaches: A Meta-analysis. *JAMA pediatrics* 167(3):250-258
- Esposito M, Pascotto A, Gallai B, Parisi L, Roccella M, Marotta R et al. (2012), Can headache impair intellectual abilities in children? An observational study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 8:509-513
- Evans RW, Whyte C (2013), Cyclic Vomiting Syndrome and Abdominal Migraine in Adults and Children. *Headache* 53(6):984-993
- Evers S (2013), The Efficacy of Triptans in Childhood and Adolescence Migraine. *Curr Pain Headache Rep* 17(7):1-6
- Evers S, Kropp P, Pothmann R, Heinen F, Ebinger F (2008), Therapie idiopathischer Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter. Revidierte Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP). *Nervenheilkunde* 27(12):1127-1137
- Evers S, Marziniak M (2010), Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 9(4):391-401
- Evers S, Pothmann R, Überall MA, Naumann E, Gerber WD (2002), Therapie idiopathischer Kopfschmerzen im Kindesalter. Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG). *Schmerz* 16(11):48-56
- Ferrari MD (2013), Headache: the changing migraine brain. *Lancet Neurol* 12(1):6-8
- Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AMJM (2015), Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol* 14(1):65-80
- Forgeron PA, King S, Stinson JN, McGrath PJ, MacDonald AJ, Chambers CT (2010), Social functioning and peer relationships in children and adolescents with chronic pain: A systematic review. *Pain Res manag* 15(1):27-41
- Fowler PA, Lacey LF, Thomas M, Keene ON, Tanner RJN, Baber NS (1991), The clinical pharmacology, pharmacokinetics and metabolism of sumatriptan. *Eur Neurol* 31(5):291-294
- Francis MV (2013), Brief migraine episodes in children and adolescents-a modification to International Headache Society pediatric migraine (without aura) diagnostic criteria. *SpringerPlus* 2(1):1-4
- Galinski M, Sidhoum S, Cimerman P, Perrin O, Annequin D, Tourniaire B (2015), Early Diagnosis of Migraine Necessary in Children: 10-Year Follow-Up. *Pediatr Neurol* 53(4):319-23
- Gandhi R, Lewis EC, Evans JW, Sell E (2015), Investigating the necessity of computed tomographic scans in children with headaches: a retrospective review. *CJEM* 17(2):148-153
- Gelfand A (2015), Psychiatric comorbidity and paediatric migraine: examining the evidence. *Curr Opin Neurol* 28(3):261-264
- Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J et al. (2003), Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. *Neurology* 60(6):935-940
- Goadsby PJ (1999), Chronic tension-type headache: where are we? *Brain* 122(9):1611-1612
- Goadsby PJ, Hargreaves RJ (2000), Mechanisms of action of serotonin 5-HT_{1B/D} agonists: insights into migraine pathophysiology using rizatriptan. *Neurology* 55(9 Suppl 2):S8-14
- Goadsby PJ, Silberstein SD (2013), Migraine triggers Harnessing the messages of clinical practice. *Neurology* 80(5):424-425

- Göbel H (2012), Die Kopfschmerzen. Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis. Heidelberg, Springer
- Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P (1997), Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 48(1):103-107
- Hechler T, Ruhe A, Schmidt P, Hirsch J, Wager J, Dobe M et al. (2014), Inpatient-based intensive interdisciplinary pain treatment for highly impaired children with severe chronic pain: randomized controlled trial of efficacy and economic effects. *Pain* 155(1):118-128
- Hedborg K, Anderberg UM, Muhr C (2011), Stress in migraine: personality-dependent vulnerability, life events, and gender are of significance. *Ups J Med Sci* 116(3):187-199
- Hershey AD, Powers SW, Bentti AL, de Grauw TJ (2000), Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 40:539-549
- Hoffmann J, Recober A (2013), Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? *Curr Pain Headache Rep* 17(10):1-7
- Hougaard A, Amin F, Hauge AW, Ashina M, Olesen J (2013), Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. *Neurology* 80(5):428-431
- Hougaard A, Amin F, Magon S, Sprenger T, Rostrup E, Ashina M (2015), No abnormalities of intrinsic brain connectivity in the interictal phase of migraine with aura. *Eur J Neurol* 22(4):702-e746
- Huguet A, Miro J (2008), The severity of chronic paediatric pain: An epidemiological study. *J Pain* 9(3):226-236
- Ilik F, Ilik K (2014), Alice in Wonderland syndrome as aura of migraine. *Neurocase* 20(4):474-475
- International Headache Society IHS (2013), The International Classification of Headache Disorder, 3rd Edition (beta version). *Cephalalgia* 33(9):629-808
- Jonsson P, Jakobsson A, Hensing G, Linde M, Moore CD, Hedenrud T (2013), Holding on to the indispensable medication - a grounded theory on medication use from the perspective of persons with medication overuse headache. *J Headache Pain* 14(43):1-11
- Jürgens TP, Schulte LH, May A (2014), Migraine trait symptoms in migraine with and without aura. *Neurology* 82(16):1416-1424
- Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ et al. (2014), Labeling of Medication and Placebo Alters the Outcome of Episodic Migraine Attacks. *Sci Transl Med* 6(218):218ra215
- Kaminsky L, Robertson M, Dewey D (2006), Psychological correlates of depression in children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Psychol* 31(9):956-966
- Kelman L (2004), The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 44(9):865-872
- Kindelan-Calvo P, Gil-Martinez A, Paris-Aleman A, Pardo-Montero J, Munoz-Garcia D, Angulo-Diaz-Parreno S et al. (2014), Effectiveness of therapeutic patient education for adults with migraine. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med* 15(9):1619-1636
- King S, Chambers CT, Huguet A, MacNevin RC, McGrath PJ, Parker L et al. (2011), The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: A systematic review. *Pain* 152(12):2729-2738
- Kirk S (2008), Transitions in the lives of young people with complex healthcare needs. *Child Care Health Dev* 34(5):567-575
- Kristoffersen ES, Lundqvist C (2014), Medication-overuse headache: a review. *J Pain Res* 7:367
- Krogh AB, Larsson B, Linde M (2015), Prevalence and disability of headache among Norwegian adolescents: A cross-sectional school-based study. *Cephalalgia* 35(13):1181-1191
- Kröner-Herwig B, Denecke H (2002), Cognitive-behavioral therapy of pediatric headache: Are there differences in efficacy between a therapist-administered group training and a self-help format? *J Psychosom Res* 53(6):1107-1114
- Kröner-Herwig B, Heinrich M, Morris L (2007), Headache in German children and adolescents: a population-based epidemiological study. *Cephalalgia* 27(6):519-527

- Kropp P, Brecht I-B, Niederberger U, Kowalski J, Schröder D, Thome J et al. (2012), Time-dependent post-imperative negative variation indicates adaptation and problem solving in migraine patients. *J Neural Transm* 119(10):1213-1221
- Larsson B (1999), Recurrent headaches in children and adolescents. *Chronic and recurrent pain in children and adolescents (Bd.13)*. PJ McGrathundGA Finley. Seattle, IASP Press:115-139
- Larsson B, Fichtel Å (2014), Headache prevalence and characteristics among adolescents in the general population: a comparison between retrospect questionnaire and prospective paper diary data. *J Headache Pain* 15(1):1-10
- Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O (2004), Prevalence of headache in Swedish schoolchildren, with a focus on tension-type headache. *Cephalalgia* 24(5):380-388
- Lee LH, Olness KN (1997), Clinical and demographic characteristics of migraine in urban children. *Headache* 37(5):269-276
- Lee LYW, Abbott L, Mahlangu B, Moodie SJ, Anderson S (2012), The management of cyclic vomiting syndrome: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 24(9):1001-1006
- Lendvai D, Verdecchia P, Crenca R, Redondi A, Braccili T, Turri E et al. (1999), Fever: a novelty among the symptoms accompanying migraine attacks in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 3:229-232
- Levy D, Jakubowski M, Burstein R (2004), Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5HT1B/1D receptor agonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(12):4274-4279
- Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, Dorbad D, Hirtz D, Prensky A et al. (2002), Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 59(4):490-498
- Lin KY, Hsu YS, Young YH (2010), Brainstem lesion in benign paroxysmal vertigo children: evaluated by a combined ocular and cervical vestibular-evoked myogenic potential test. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 74(5):523-527
- Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G (2014), Chocolate and migraine: the history of an ambiguous association. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis* 85(3):216-221
- Lipton RB, Buse DC, Hall CB, Tennen H, DeFreitas TA, Borkowski TM et al. (2014), Reduction in perceived stress as a migraine trigger Testing the "let-down headache" hypothesis. *Neurology* 82(16):1395-1401
- Lipton RB, Manack A, Ricci JA, Chee E, Turkel CC, Winner P (2011), Prevalence and Burden of Chronic Migraine in Adolescents: Results of the Chronic Daily Headache in Adolescents Study (C-dAS). *Headache* 51(5):693-706
- Loder E (2002), What is the evolutionary advantage of migraine? *Cephalalgia* 22(8):624-632
- Logan DE, Simons LE (2010), Development of a group intervention to improve school functioning in adolescents with chronic pain and depressive symptoms: A study of feasibility and preliminary efficacy. *J Pediatr Psychol* 35(8):823-836
- Logan DE, Simons LE, Carpino EA (2012), Too sick for school? Parent influences on school functioning among children with chronic pain. *Pain* 153(2):437-443
- Logan DE, Simons LE, Stein MJ, Chastain L (2008), School impairment in adolescents with chronic pain. *J Pain* 9(5):407-416
- Ludvigsson J (1974), Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand* 50(1):109-115
- Luntamo T, Sourander A, Santalahti P, Aromaa M, Helenius H (2012), Prevalence changes of pain, sleep problems and fatigue among 8-year-old children: Years 1989, 1999, and 2005. *J Pediatr Psychol* 37(3):307-318
- Mar S, Kelly JE, Isbell S, Aung WY, Lenox J, Prensky A (2013), Prevalence of white matter lesions and stroke in children with migraine. *Neurology* 81(16):1387-1391
- Martín H, del Río MS, de Silanes CL, Álvarez-Linera J, Hernández JA, Pareja JA (2011), Photoreactivity of the occipital cortex measured by functional magnetic resonance imaging—blood oxygenation level dependent in migraine patients and healthy volunteers: pathophysiological implications. *Headache* 51(10):1520-1528
- Martin PR, Reece J, Callan M, MacLeod C, Kaur A, Gregg K et al. (2014), Behavioral management of the triggers of recurrent headache: a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 61:1-11

- May A, Pageler L (2003), Trigemin Autonome Kopfschmerz. Kopfschmerzen. Stuttgart, New York, Thieme-Verlag:74-81
- McEwen J, Salva M, Jansat JM, Cabarrocas X (2004), Pharmacokinetics and safety of oral almotriptan in healthy male volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 25(7):303-311
- McGrath PA (2001), Chronic daily headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep* 5(5):557-566
- Metsahonkala L (1998), Headache and school: review. *Headache Quarterly* 9(3):233-236
- Mickleborough MJS, Chapman CM, Toma AS, Handy TC (2014), Cognitive processing of visual images in migraine populations in between headache attacks. *Brain Res* 1582:167-175
- Milde-Busch A, Heinrich S, Thomas S, Kühnlein A, Radon K, Straube A et al. (2011), Quality of life in adolescents with headache: Results from a population-based survey. *Cephalalgia* 30(6):713-721
- Miro J, Huguet A, Nieto R (2007), Predictive factors of chronic pediatric pain and disability: A Delphi Poll. *J Pain* 8(10):774-792
- Mortimer MJ, Kay J, Jaron A (1992), Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 34(12):1095-1101
- Moulton EA, Becerra L, Johnson A, Burstein R, Borsook D (2014), Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. *PLoS One* 9(4):e95508
- Neut De, Fily A, Cuvelier JC, Vall,e L (2012), The prevalence of triggers in paediatric migraine: a questionnaire study in 102 children and adolescents. *J Headache Pain* 13(1):61-65
- Noseda R, Burstein R (2013), Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 154:S44-S53
- Noseda R, Kainz V, Borsook D, Burstein R (2014), Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminovascular neurons: potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety. *PLoS One* 9(8):e103929
- Olesen J, Steiner TJ (2004), The international classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(6):808-811
- Özge A, Şaşmaz T, Buğdaycı R, Cakmak S, Kurt A, Kaleağası S et al. (2013), The prevalence of chronic and episodic migraine in children and adolescents. *Eur J Neurol* 20(1):95-101
- Palermo TM, Wilson AC, Peters M, Lewandowski A, Somhegyi H (2009), Randomized controlled trial of an internet-delivered family cognitive-behavioral therapy intervention for children and adolescents with chronic pain. *Pain* 146(1-2):205-213
- Pavlovic JM, Buse DC, Sollars CM, Haut S, Lipton RB (2014), Trigger Factors and Premonitory Features of Migraine Attacks: Summary of Studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 54(10):1670-1679
- Petrusic I, Pavlovski V, Vucinic D, Jancic J (2014), Features of migraine aura in teenagers. *J Headache Pain* 15(1):87
- Pfefferbaum B, Hagberg CA (1993), Pharmacological management of pain in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32:235-242
- Piazza F, Chiappedi M, Maffioletti E, Galli F, Balottin U (2012), Medication Overuse Headache in School-Aged Children: More Common Than Expected? *Headache* 52(10):1506-1510
- Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD (2003), Quality of life in childhood migraine: Clinical impact and comparison to other chronic illnesses. *Pediatrics* 112(1 Pt 1):e1-e5
- Price A, Burls A (2015), Increased water intake to reduce headache: learning from a critical appraisal. *J Eval Clin Pract* 1(6):1212-1218
- Pringsheim T, Becker WJ (2014), Triptans for symptomatic treatment of migraine headache. *BMJ* 348:g2285
- Raieli V, Giordano G, Spitaleri C, Consolo F, Buffa D, Santangelo G et al. (2014), Migraine and cranial autonomic symptoms in children and adolescents: a clinical study. *J Child Neurology* 30(2):182-186
- Raieli V, Pitino R, Giordano G, Spitalieri C, Consolo F, Puma D et al. (2015), Migraine in a pediatric population: a clinical study in children younger than 7 years of age. *Dev Med Child Neurol* 57(6):585-588

- Ralli G, Atturo F, de Filippis C (2009), Idiopathic benign paroxysmal vertigo in children, a migraine precursor. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 73:S16-S18
- Rapoff MA, Connelly M, Bickel JL, Powers SW, Hershey AD, Allen JR et al. (2014), Headstrong intervention for pediatric migraine headache: a randomized clinical trial. *J Headache Pain* 15:12
- Reale L, Guarnera M, Grillo C, Maiolino L, Ruta L, Mazzone L (2011), Psychological assessment in children and adolescents with Benign Paroxysmal Vertigo. *Brain Dev* 33(2):125-130
- Rocha-Filho PA, Santos PV (2014), Headaches, quality of life, and academic performance in schoolchildren and adolescents. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 54(7):1194-1202
- Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E, Zanin A, Boizeau P, Riviere S et al. (2013), Association Between Childhood Migraine and History of Infantile Colic. *J Am Med Assoc* 309(15):1607-1612
- Russell MB, Ducros A (2011), Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 10(5):457-470
- Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen L, Olesen J (1999), Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 19(4):207-210
- Sanchezdelrio M, Reuter U (2004), Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr Opin Neurol* 17(3):289-293
- Santos IS, Brunoni AR, Goulart AC, Griep RH, Lotufo PA, Benseñor IM (2014), Negative life events and migraine: a cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) baseline data. *BMC Public Health* 14(1):678
- Sato AF, Hainsworth KR, Khan KA, Ladwig RJ, Weisman SJ, Davies WH (2007), School absenteeism in pediatric chronic pain: Identifying lessons learned from the general school absenteeism literature. *Child Health Care* 36(4):355-372
- Schürmann S, Damschen U, Dobe M, Berrang J, Wamsler C, Ströhlein A et al. (2005), Interdisziplinär und multiprofessionell im besten Sinn- Erste interdisziplinäre Kinderschmerzambulanz in Deutschland. *Klinikarzt* 34(03):73-78
- Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW (2015), Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol* 14(1):81-91
- Sieberg CB, Huguet A, von Baeyer CL, Seshia SS (2012), Psychological interventions for headache in children and adolescents. *Can J Neurol Sci* 39(1):26-34
- Silberstein SD (2014), Is the migraine brain super-active? *Pain* 155(6):1049-1050
- Sillanpaa M, Anttila P (1996), Increasing prevalence of headache in 7-year-old schoolchildren. *Headache* 36(8):466-470
- Simons LE, Claar RL, Logan DL (2008), Chronic pain in adolescence: Parental responses, adolescent coping, and their impact on adolescent's pain behaviors. *J Pediatr Psychol* 33(8):894-904
- Smith R, Wright B, Bennett S (2015), Hallucinations and illusions in migraine in children and the Alice in Wonderland Syndrome. *Arch Dis Child* 100(3):296-298
- Snyder R, Drummond P (1997), Olfaction in migraine. *Cephalalgia* 17(7):729-732
- Soe AB, Skov L, Skovgaard LT, Thomsen LL (2013), Headache in children: Effectiveness of multidisciplinary treatment in a tertiary paediatric headache clinic. *Cephalalgia* 33(15):1218-1228
- Spencer CM, Gunasekara NS, Hills C (1999), Zolmitriptan. *Drugs* 58(2):347-374
- Stang PE (1992), Incidence of migraine headache: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 42(9):1657-1662
- Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A (2011), Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J neurosci* 31(6):1937-1943
- Swain R, Rosencrance G (1998), Headache occurrence and classification among distance runners. *W V Med J* 95(2):76-79
- Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD (2002), Mechanisms of action of the 5-HT_{1B/1D} receptor agonists. *Arch. Neurol.* 59(7):1084-1088

- Trautmann E, Kröner-Herwig B (2010), A randomized controlled trial of Internet-based self-help training for recurrent headache in childhood and adolescence. *Behav Res Ther* 48(1):28-37
- Turner DP, Smitherman TA, Penzien DB, Porter JAH, Martin VT, Houle TT (2014), Nighttime snacking, stress, and migraine activity. *J Clin Neurosci* 21(4):638-643
- Ueberall MA, Wenzel D (1999), Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 52(7):1507-1507
- Vannatta K, Getzoff E, Gilman D, Noll R, Gerhardt C, Powers S et al. (2008), Friendships and social interactions of school-aged children with migraine. *Cephalalgia* 28(7):734-743
- Wager J, Hirschfeld G, Zernikow B (2013), Tension-Type Headache or Migraine? Adolescents' Pain Descriptions Are of Little Help. *Headache* 53(2):322-332
- Walker LS, Baber KF, Garber J, Smith CA (2008), A typology of pain coping strategies in pediatric patients with chronic abdominal pain. *Pain* 137(2):266-275
- Walker LS, Garber SJ, Van Slyke DA (1997), Development and validation of the Pain Response Inventory for children. *Psychol. Assess.* 9(4):392-405
- Weiller C, Mav A, Limmroth V, Jofner R M, Kaube H, Schayck R et al. (1995), Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Brain* 8(12):18
- Weissenstein A, Luchter E, Bittmann MS (2014), Alice in Wonderland syndrome: A rare neurological manifestation with microscopy in a 6-year-old child. *J Pediatr Neurosci* 9:303
- Winner P (1999), Pediatric headaches: What's new? *Curr Opin Neurol* 12:269-272
- Winner P, Lewis DW (2005), *Young adult and pediatric headache management*. BC Decker Inc, Hamilton
- Winner P, Powers SW, Kabbouche MA, Hershey AD (2007), Diagnosing and managing headache in children. *Curr Treat Options Neurol* 9:3-13
- Wöber-Bingöl C (2013), Pharmacological Treatment of Acute Migraine in Adolescents and Children. *Paediatr. Drugs* 15:235-246
- Wray SH, Mijovic-Prelec D, Kosslyn SM (1995), Visual processing in migraineurs. *Brain* 118(1):25-35
- Xiang J, Korostenskaja M, Korman AM, O'Brien HL, Kabbouche MA, Powers SW et al. (2013), Altered cortical activation in adolescents with acute migraine: a magnetoencephalography study. *J Pain* 14(12):1553-1563
- Yan J, Dussor G (2014), Ion channels and migraine. *Headache* 54(4):619-639
- Zernikow B, Wager J, Hechler T, Hasan C, Rohr U, Dobe M et al. (2012), Characteristics of highly impaired children with severe chronic pain: A 5-year retrospective study on 2249 pediatric pain patients. *BMC Pediatr.* 16(12):54-65
- Zernikow B, Hünseler C, Roth B, Michel E (2015) *Klinisch-pharmakologische Grundlagen der Schmerztherapie in Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen und jungen Erwachsenen (5. Aufl)*, B Zernikow (Hrg). Berlin, Heidelberg, Springer:105-158