

**Diplomarbeit**

**Migräne im Kindes- und Jugendalter**

eingereicht von

**Viktor Gfrerer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,**

**Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl**

Graz, 26.02.2025

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.*

*Graz, am 26.02.2025*

*Viktor Gfrerer eh.*

## **Danksagungen**

Als Erstes möchte ich mich bei meinem Betreuer Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl für die kompetente und unkomplizierte Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken.

Zusätzlich möchte ich mich auch noch bei meiner Familie bedanken – ich bin unendlich dankbar, dass ich immer auf euch zählen konnte. Besonders hervorheben möchte ich meine Mutter, die wirklich immer alles getan hat, um mich bestmöglich zu unterstützen und in jeder Situation ein offenes Ohr für mich hatte.

Ein weiterer wichtiger Mensch, dem ich noch meinen Dank aussprechen möchte, ist mein lieber Opa, der immer einen guten Ratschlag parat hatte, wenn ich mal nicht weiter wusste.

Abschließend möchte ich noch bei meinen Geschwistern und Freunden bedanken, die mich bis zum Schluss motiviert haben, mein Studium abzuschließen.

## Zusammenfassung

Migräne ist eine weitverbreitete neurologische Erkrankung, die jedoch oftmals stark unterschätzt wird, besonders wenn sie schon im Kindes- und Jugendalter auftritt, da sie die Lebensqualität und die Entwicklung der pädiatrischen Patient\*innen stark negativ beeinflussen und bis ins Erwachsenenalter fortbestehen kann.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine narrative Literaturrecherche durchgeführt, hierfür verwendet wurden vor allem die medizinische Onlinedatenbank PubMed, verschiedene Leitlinien und die Plattform UpToDate, um einen ausführlichen Überblick über den aktuellen Wissensstand dieser Erkrankung zu geben. Ein besonderer Fokus wurde in der Recherche auf die Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen, die Diagnostik und die verfügbaren und zukünftigen therapeutischen Optionen gelegt.

Im Vergleich zu Erwachsenen kann sich das klinische Erscheinungsbild bei pädiatrischer Migräne stark unterscheiden. Die pädiatrischen Patient\*innen leiden häufig an beidseitigen Kopfschmerzen und die Anfallsdauer ist typischerweise reduziert (2 Stunden statt 4 Stunden). Da bis heute keine spezifischen Tests oder Biomarker zur Diagnose von Migräne vorhanden sind, ist die Durchführung einer ausführlichen und vor allem spezifischen Kopfschmerzanamnese essenziell, um die Migräne von anderen primären und sekundären Kopfschmerzarten abgrenzen zu können.

Ein weiterer wichtiger Punkt, der in dieser Arbeit herausgearbeitet werden konnte, ist, dass neben der richtigen und frühzeitigen Akuttherapie mit Analgetika oder Triptanen der Fokus auf der Migräneprevention liegen sollte, da die meisten, bis dato verwendeten Medikamente zur Migräneprophylaxe, keine bessere Wirkung als ein Placebo zeigten. Vielversprechende Ergebnisse bei Erwachsenen zeigen eine neue Art von Substanzen, die sogenannten CGRP-Antagonisten wie monoklonale Anti-CGRP-Antikörper und Gepants. In Ausnahmefällen sind sie bereits bei Kindern und Jugendlichen in Verwendung, allerdings fehlen noch Langzeitdaten bezüglich der Wirkung und Sicherheit.

Der Umgang mit pädiatrischer Migräne ist leider noch immer eine große Herausforderung, aber durch das immer besser werdende Verständnis der Pathogenese und die dadurch mögliche Einführung von gezielten Migränemedikamenten wie den CGRP-Antagonisten könnte das zukünftige Leben der Betroffenen mit Migräne stark verbessert werden.

## **Abstract**

Migraine is a widespread neurological disorder, but it is often severely underestimated, especially when it occurs in childhood and adolescence, as it has a strong negative impact on the quality of life and development of pediatric patients and can persist into adulthood. As part of this thesis, a narrative literature search was carried out using the online medical database PubMed, various guidelines and the UpToDate platform to provide a detailed overview of the current state of knowledge on this disease. A particular focus of the research was placed on the differences between children and adults, the diagnosis and the available and future therapeutic options.

Compared to adults, the clinical presentation of pediatric migraine can be very different. Pediatric patients often suffer from bilateral headaches and the duration of attacks is typically reduced (2 hours instead of 4 hours). As there are currently no specific tests or biomarkers for the diagnosis of migraine, it is essential to take a detailed and, above all, specific headache history in order to differentiate migraine from other primary and secondary types of headache.

Another important point that could be worked out in this work is that, in addition to the correct and early acute therapy with analgesics or triptans, the focus should be on migraine prevention, as most of the drugs used to date for migraine prophylaxis have shown no better effect than a placebo. A new type of substance, the so-called CGRP antagonists such as monoclonal anti-CGRP antibodies and Gepants, have shown promising results in adults. In exceptional cases, they are already being used in children and adolescents, but long-term data on their effect and safety are still lacking.

Unfortunately, the management of pediatric migraine is still a major challenge, but the ever-improving understanding of the pathogenesis and the resulting possible introduction of targeted migraine medications such as CGRP antagonists could greatly improve the future lives of migraine sufferers.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen</b> .....	<b>iii</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>v</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungen und deren Erklärung</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>2</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>3</b>
4.1 <i>Definition</i> .....	3
4.1.1 Migräne ohne Aura .....	3
4.1.2 Migräne mit Aura.....	3
4.2 <i>Epidemiologie</i> .....	3
4.3 <i>Pathophysiologie</i> .....	4
4.3.1 Historischer Überblick.....	4
4.3.2 Prodromalphase.....	5
4.3.3 Aura-Phase .....	6
4.3.4 Kopfschmerzphase.....	7
4.3.5 Calcitonin Gene-Related Peptide.....	9
4.4 <i>Klinischen Merkmale der pädiatrischen Migräne</i> .....	10
4.4.1 Prodromal-Phase .....	10
4.4.2 Aura-Phase .....	11
4.4.3 Kopfschmerz-Phase .....	13
4.4.4 Postdromal-Phase.....	14
4.4.5 Komplikationen der Migräne.....	15
4.5 <i>Ätiologie</i> .....	16
4.5.1 Genetik .....	16
4.5.2 Risiko und Triggerfaktoren.....	17
4.6 <i>Klassifikation von Migräne</i> .....	20
4.6.1 Migräne mit Aura.....	21
4.6.2 Migräne ohne Aura .....	26
4.6.3 Chronische Migräne.....	27
4.7 <i>Episodische Syndrome, die mit Migräne assoziiert sind</i> .....	28
4.7.1 Cyclic Vomiting Syndrom .....	29
4.7.2 Abdominelle Migräne .....	29
4.7.3 Benigner paroxysmaler Schwindel .....	30
4.7.4 Benigner paroxysmaler Schiefhals .....	30
4.7.5 Säuglingskolik.....	31
4.8 <i>Unterschiede zwischen Migräne bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen</i> .....	31

4.9	<i>Auswirkungen auf die Lebensqualität</i> .....	32
4.10	<i>Diagnostik</i> .....	32
4.10.1	Anamnese.....	33
4.10.2	Klinische Untersuchung.....	35
4.10.3	Weitere diagnostische Verfahren.....	35
4.10.4	Diagnostische Kriterien.....	37
4.10.5	Differentialdiagnosen.....	37
4.11	<i>Therapie</i> .....	40
4.11.1	Akuttherapie.....	41
4.11.2	Prophylaktische Maßnahmen und Therapie.....	43
4.11.3	Neue pharmakologische Therapieoptionen.....	53
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>56</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>58</b>

## **Abkürzungen und deren Erklärung**

<b>AA</b>	American Academy of Neurology
<b>BPV</b>	Benigner paroxysmaler Vertigo
<b>CALCA</b>	Calcitonin Gen
<b>CAM</b>	Komplementäre und alternative Medizin
<b>CBT</b>	Cognitive Behavioral Therapy
<b>CGRP</b>	Calcitonin Gene Related Peptide
<b>CHAMP</b>	Childhood and Adolescent Migraine Prevention
<b>CSD</b>	Cortical Spreading Depression
<b>CVS</b>	Cyclic Vomiting Syndrom
<b>DGN</b>	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
<b>DHE</b>	Dihydroergotamin
<b>DMKG</b>	Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FHM</b>	Familiäre Hemiplegische Migräne
<b>ICHD</b>	Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>MAO</b>	Monoaminoxidase
<b>NDPH</b>	New Daily Persistent Headache
<b>nVNS</b>	Nicht invasive Vagusnervstimulation
<b>OBTA</b>	OnabotulinumtoxinA
<b>PedMIDAS</b>	Pediatric Migraine Disability Assessment Score
<b>PPV</b>	Positiver prädiktiver Wert
<b>REN</b>	Remote Electrical Neuromodulation
<b>SHM</b>	Sporadische Hemiplegische Migräne
<b>TCC</b>	Trigeminocervikaler Komplex
<b>TNC</b>	Trigeminusnervenkern

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Triggerfaktoren von pädiatrischer Migräne (90).....	17
Abbildung 2: Anamnestiche Fragen zur Migränediagnostik nach Rothner (188) .....	33
Abbildung 3: Klinischer Behandlungspfad bei akuten Kopfschmerzen (199).....	36

## 2 Einleitung

Migräne zählt zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter, mit einer Prävalenz von circa 10 %. Aufgrund der komplexen Pathophysiologie kann diese Erkrankung zu erheblichen Beeinträchtigungen im Alltag der betroffenen Patient\*innen sowie deren Familien führen. Trotz dieser Problematik bleibt Migräne in vielen Fällen unerkannt oder wird nicht richtig diagnostiziert, da die Betroffenen oft an unspezifische Symptome leiden und sich die klinischen Merkmale im Vergleich zu Erwachsenen stark unterscheiden können. Beispielsweise treten die für Erwachsene typischen einseitigen Kopfschmerzen bei Kindern häufig beidseitig auf, und die Dauer der Migräneanfälle ist in der pädiatrischen Population in der Regel verkürzt. Bis heute ist der genaue Mechanismus zur Entstehung von Migräne noch nicht genau entschlüsselt, aber wissenschaftliche Erkenntnisse deuten darauf hin, dass es sowohl genetische als auch externe Faktoren eine große Rolle spielen können. Zu den häufigsten Faktoren, die als Auslöser einer Migräneattacke in Verdacht stehen, gehören Stress, Schlafmangel und gewisse Nahrungsmittel. Darüber hinaus deuten neueste Erkenntnisse der Forschung darauf hin, dass vor allem eine erhöhte Aktivierung des trigeminovaskulären Systems und anderer, im Körper ablaufender neurochemischer Prozesse, einen wichtigen Teil zur Entstehung dieser Krankheit beitragen könnten. Angesichts der potenziell schwerwiegenden Konsequenzen für die betroffenen Patient\*innen ist es von großer Bedeutung, die Krankheit so früh wie möglich zu diagnostizieren, um passende Behandlungskonzepte entwickeln zu können. Neben den akuten und prophylaktischen medikamentösen therapeutischen Optionen spielen besonders präventive Faktoren und die Optimierung des Lebensstils der Betroffenen eine essenzielle Rolle.

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Epidemiologie, Pathogenese, diagnostischen Methoden und den therapeutischen Optionen zusammenzufassen, um einen Überblick über das aktuelle und zukünftige Leben mit dieser Erkrankung geben zu können.

### **3 Material und Methoden**

Für die Erstellung dieser Diplomarbeit mit dem Titel „**Migräne im Kindes- und Jugendalter**“ wurde eine narrative Literaturrecherche durchgeführt. Zur Literaturrecherche verwendet wurden vor allem die medizinische Onlinedatenbank PubMed, verschiedene Leitlinien und die Plattform UpToDate. Die recherchierten Studien und Publikationen wurden ausführlich analysiert und die gewonnenen Erkenntnisse zusammengefasst, um anschließend einen Überblick über die aktuelle Forschungslage geben zu können.

Als Literaturverwaltungsprogramm wurde Zotero verwendet, und die Zitation erfolgte im Vancouver-Stil.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Definition**

Migräne ist eine sehr häufig auftretende primäre Kopfschmerzerkrankung, die gekennzeichnet ist durch wiederkehrende Episoden von pulsierenden Kopfschmerzen. Typischerweise werden die Kopfschmerzen von Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen begleitet und die betroffenen Patient\*innen weisen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Reizen aus deren Umwelt wie Licht und Lärm auf (1). Migräne kann in zwei verschiedene Hauptformen eingeteilt werden: Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura (2). Die genaue Beschreibung der verschiedenen Hauptformen und dazugehöriger weiterer Unterteilungen erfolgt in Kapitel 4.6 Klassifikation der Migräne.

#### **4.1.1 Migräne ohne Aura**

Bei Migräne ohne Aura kommt es neben dem Auftreten der charakteristischen Kopfschmerzen zum Vorhandensein von weiteren Begleitsymptomen, die zusätzlich vorhanden sein können (2).

#### **4.1.2 Migräne mit Aura**

Migräne mit Aura ist gekennzeichnet durch reversible, fokal-neurologische Symptome, die typischerweise vor dem Kopfschmerz auftreten oder gleichzeitig mit ihm auftreten (2).

### **4.2 Epidemiologie**

Migräne und andere primäre Kopfschmerzen zählen zu den am häufigsten vorkommenden neurologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Trotz ihrer weiten Verbreitung und erheblichen Belastung für die Patient\*innen werden sie jedoch oft nicht ausreichend erkannt und behandelt. Epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz primärer Kopfschmerzen im Entwicklungsalter sind häufig lückenhaft und von hoher Vielfalt geprägt. Diese Unterschiede ergeben sich aus der Heterogenität der untersuchten Bevölkerungsgruppen bezüglich Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Hintergrund, den eingesetzten Erhebungsmethoden (wie schulbasierten Fragebögen, medizinische Interviews, Telefonbefragungen) sowie diagnostischen Kriterien, die häufig nicht spezifisch auf das Kindes- und Jugendalter ausgerichtet sind (3). Migräne kann in jedem Lebensalter auftreten und beginnt manchmal sogar schon im Säuglingsalter (4,5). Frauen sind überproportional häufig von Migräne betroffen, und die Prävalenz der Erkrankung nimmt

im Laufe der Entwicklung zu. Migräne ist in der pädiatrischen Bevölkerung weit verbreitet, mit einer geschätzten Gesamtprävalenz von 7,7 % (6). Die Prävalenz von Migräne steigt im Laufe der Kindheit und Jugend an, von 5 % bei Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren auf etwa 15 % bei Jugendlichen (7). In einer 2023 durchgeführten Meta-Analyse, in der 48 Studien eingeschlossen wurden, konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von primärer Kopfschmerzen bei Kindern und Jugendlichen bei 62 % lag, mit einer Prävalenz bei Mädchen von 38 % und bei Jungen von 27 %. Die Prävalenz für Migräne insgesamt lag bei 11 %, für Migräne ohne Aura bei 8 % und für Migräne mit Aura bei 3 % (8).

### **4.3 Pathophysiologie**

Aktuelle Erkenntnisse deuten darauf hin, dass eine primäre neuronale Dysfunktion eine Kaskade pathophysiologischer intrakranieller und extrakranieller Prozesse auslöst, die in weiterer Folge maßgeblich an der Pathogenese der Migräne beteiligt sind (9,10). Bisher gibt es keine alleinstehende Theorie oder Hypothese, die in der Lage ist, sämtliche mit Migräne verbundenen Erscheinungen umfassend zu erklären (10). Es wurden vier mögliche Phasen der Migräne erkannt: die Vorwarnphase bzw. Prodromalphase, die Aura, der Kopfschmerz und die Postdrom-Phase. Diese Phasen treten jedoch nicht zwangsläufig in einer festen Reihenfolge auf (11).

#### **4.3.1 Historischer Überblick**

Im 17. Jahrhundert wurde durch den englischen Arzt Thomas Willis das erste Mal neben einer vertieften Neuroanatomie auch der Willis'sche Kreis beschrieben. Diese bedeutsamen Entdeckungen lieferten den Grundstein für unser heutiges Verständnis neurologischer Phänomene. Besonders in Bezug auf Kopfschmerzen postulierte Willis, dass diese ihren Ursprung in den Hirnhäuten haben (12). Im Jahr 1872 beschrieb Sir Samuel Wilks den sogenannten „kranken Kopfschmerz“, ein historisches Synonym für Migräne, als einen Zustand, in dem Betroffene „am Morgen erwachen und sich eher tot als lebendig fühlen“. Er nahm an, dass diese Kopfschmerzerkrankung eine genetische Prädisposition aufweist und durch eine Vielzahl von Faktoren ausgelöst wird, die auf ein vulnerables Nervensystem einwirken (13). In den 1930er-Jahren formulierten Harold G. Wolff und seine Kollegen, basierend auf den Arbeiten von Willis, die weithin bekannte vaskuläre Theorie der Migräne, welche die arterielle Dilatation als primären pathogenetischen Mechanismus ansieht. Diese Hypothese fand über ein halbes Jahrhundert hinweg in der wissenschaftlichen Gemeinschaft weitreichende Anerkennung (14).

Heutzutage gilt die vaskuläre Theorie der Migräne, die besagte, dass Migränekopfschmerzen durch die Erweiterung von Blutgefäßen und die Migräneaura durch deren Verengung entstehen, als nicht mehr tragfähig (15–17).

### **4.3.2 Prodromalphase**

Bei Kindern und Jugendlichen ist der genaue Pathomechanismus, der für das Auftreten von prodromalen Symptomen zuständig ist, bis dato noch unbekannt. Bei Erwachsenen konnte in Studien, die mithilfe bildgebender Verfahren durchgeführt wurden, festgestellt werden, dass die prodromalen Symptome in dieser Phase mit dem limbischen System, dem Hypothalamus oder dem Hirnstamm in Verbindung stehen könnten (18–21). Hinweise deuten darauf hin, dass auch hypothalamische Neurotransmitter wie Cholecystokinin, Dopamin, Somatostatin, antidiuretisches Hormon und Melatonin eine Rolle spielen könnten (22). Es scheint, dass Dopamin besonders in der Prodromalphase der Migräne eine wichtige Bedeutung zugesprochen werden könnte. Eine Studie, bei welcher in dieser Phase der Dopaminrezeptor-Antagonist Domperidon verabreicht wurde, konnte zeigen, dass Migräneanfälle dadurch verhindert wurden (23). Zusätzlich konnte in der Prodromalphase eine erhöhte Aktivität in der Substantia Nigra, die dopaminproduzierende Nervenzellen enthält, nachgewiesen werden (19). Migräne wird oft auch durch Veränderungen der Homöostase des Körpers ausgelöst und tritt bei vielen Menschen immer wieder zu ähnlichen Tageszeiten auf (24). Dadurch wurde vermutet, dass vor allem chronobiologische Prozesse eine Rolle bei der Entstehung von Migräne spielen, weshalb der Hypothalamus als möglicher Auslöser näher untersucht wurde (24,25). Während der Vorbotenphase der Migräne, konnte in funktionellen Neuroimaging-Studien eine erhöhte Aktivität des Hypothalamus aufgezeigt werden. In einer Studie, die mit Hilfe von Positronen-Emissions-Tomographie durchgeführt wurde und bei der der Blutfluss im Gehirn als Marker für neuronale Aktivität herangezogen wurde, konnte eine erhöhte Aktivität im posterolateralen Hypothalamus, im Mittelhirn, in der periaquäduktalen Grausubstanz, in der dorsalen Brücke und in mehreren kortikalen Regionen nachgewiesen werden (19).

In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass bei Migränepatient\*innen eine erhöhte Konnektivität des Hypothalamus mit mehreren Hirnregionen vorhanden ist, die mit der Schmerzübertragung und der Steuerung von autonomen Funktionen in Verbindung stehen, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Durch diese Verbindung können einige der hypothalamusvermittelten autonomen Symptome erklärt werden, die vor allem in der Prodromalphase und während einer Migräneattacke auftreten können (26).

### 4.3.3 Aura-Phase

Die Auraphase bei Migräne entsteht vermutlich aufgrund der Cortikalen Spreading Depression (CSD). Dabei handelt es sich um eine wellenförmige Depolarisation, die sich selbstständig über den Kortex des Gehirns ausbreitet, ein Ungleichgewicht der Ionen verursacht und anschließend eine verminderte Durchblutung des Gehirns zur Folge hat (27). 1944 wurde die Cortical Spreading Depression das erste Mal von Leão beschrieben und sie wird als neurophysiologisches Korrelat der Migräne-Aura beschrieben (28,29). Gekennzeichnet ist die CSD durch eine langsam (2 bis 6 mm/min) fortschreitende Welle der membranösen Depolarisation von neuronaler und glialer Zellen. Anschließend führt dieser Vorgang zur Hemmung der kortikalen Aktivität über einen Zeitraum von bis zu 30 Minuten, welche in der Regel mit dem Beginn und Fortschreiten der Aurasymptome zusammen fällt (29–32).

In weiterer Folge kommt es im Zuge dieser Depolarisationswelle auch zu einer Hyperämie, gefolgt von einer prolongierten Phase kortikaler Oligämie (33,34). Auslöser der CSD ist eine lokale Erhöhung des extrazellulären Kaliums ( $K^+$ ), die zur chronischen Depolarisation der Neuronen für 30 bis 50 Sekunden führt (32). Vermutlich steigt die Konzentration von  $K^+$  im Extrazellulärraum anfänglich an, weil hypererregbare Neuronen in der Großhirnrinde stimuliert werden. Diese Stimulation wird durch die wiederholte Depolarisation und Repolarisation der Neuronen ausgelöst. In der Folge bewirkt das freigesetzte  $K^+$ , eine Depolarisation der Zellen, aus denen das  $K^+$  freigesetzt wurde (29,32,35). Der starke  $K^+$ -Ausstrom führt dazu, dass der ionische Gradient der Zellmembran gestört wird. Dies bewirkt einen Einstrom von Natrium ( $Na^+$ ) und Kalzium ( $Ca^{2+}$ ) sowie eine zusätzliche Freisetzung von Glutamat (36).

Zusätzlich zur vermuteten Auslösung der Migräne-Aura, führt die CSD zur Aktivierung von trigeminalen Afferenzen und zur Veränderung der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke, die durch eine Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen im Gehirn verursacht wird (37).

#### 4.3.4 Kopfschmerzphase

Es wird allgemein angenommen, dass die typischen Kopfschmerzen bei Migräne durch die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems entstehen, da sich die typische Schmerzverteilung mit Hilfe der anatomischen und physiologischen Beobachtungen bei Migräne erklären lässt (25). Durch die Aktivierung des trigeminovaskulären Weges werden Informationen von den nozizeptiven Fasern der Hirnhäute über zentrale Bereiche des Gehirns bis zum Kortex weitergeleitet. Die aus dem Trigeminalganglion entspringenden nozizeptiven Fasern sind verantwortlich für die Innervation von den Meningen und den großen zerebralen Arterien (25,38). Die nozizeptiven Informationen, die hauptsächlich aus dem Versorgungsgebiet des ophthalmischen Zweigs des Nervus Trigeminus stammen (38), ziehen anschließend zum Trigeminalganglion, wo sie in weiter Folge mit aus der benachbarten Haut, perikranieller und paraspinaler Muskulatur sowie anderen von C1 bis C2 innervierten Geweben stammenden Informationen zusammenlaufen und an Neuronen der zweiten Ordnung im trigeminocervikalen Komplex (TCC) synaptisch verknüpft werden. Der TCC besteht aus dem Trigeminiuskern (TNC) und dem dorsalen Horn des oberen zervikalen Rückenmarks aus den Segmenten C1 bis C2 (38–42). Durch die Verschaltung von afferenten Projektionen mit Neuronen aus extrakraniellen Strukturen, lassen sich die bei Migräne auftretenden Kopfschmerzen, die sich typischerweise in der periorbitalen Region, im Okzipitalbereich oder im Nacken auftreten, erklären (41). Anschließend werden die Signale über die aufsteigenden Bahnen des TTC an die Hirnnervenkerne, die sich im Hirnstamm, Thalamus, Hypothalamus und in den Basalganglien befinden, weitergeleitet (43). Die Hirnnervenkerne projizieren die eintreffenden Reize an die verschiedenen Bereiche des Kortex weiter, die für die Körperwahrnehmung, Emotionen, Bewegung und die Wahrnehmung von Sinneseindrücken zuständig sind und verarbeiten diese. Einige der charakteristischen Begleitsymptome einer Migräneattacke wie Phonophobie, Photophobie, kognitive Dysfunktion, Osmophobie und Allodynie können auf diesen Mechanismus zurückgeführt werden (25,44).

Die Aktivierung des trigeminovaskulären Weges beginnt in der Peripherie, wenn nozizeptive Neuronen, die für die Innervation der Dura Mater zuständig sind, stimuliert werden. Das führt zur Freisetzung von vasoaktiven Neuropeptiden wie Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und pituitäres adenylatzyklase-aktivierendes Polypeptid-38, was eine Kettenreaktion entlang des trigeminovaskulären Weges auslöst (45–47).

Es wird vermutet, dass die anfängliche Aktivierung der meningealen Nozizeptoren durch die Cortikale Spreading Depression initiiert wird (29). Es scheint, dass aufgrund der lokalen Freisetzung von Molekülen wie Adenosintriphosphat, Glutamat,  $K^+$ , Wasserstoffionen, Calcitonin Gene-Related Peptide und Stickstoffmonoxid im Zuge der CSD, die meningealen Nozizeptoren aktiviert werden können (39). In einer an Ratten durchgeführten Studie, bei der der visuelle Kortex fokal stimuliert wurde, konnte gezeigt werden, dass dies zur Auslösung einer CSD führte sowie zu einer langanhaltenden Aktivierung von meningealen Nozizeptoren. Die Aktivierung der Nozizeptoren erfolgte etwa 14 Minuten nach der ausgelösten CSD, wodurch sich auch die vorhandene Latenzzeit zwischen Beginn der Aura bei Migräne und dem Einsetzen des Migränekopfschmerzes erklären lässt (48). Es konnte außerdem nachgewiesen werden, dass die CSD auch eine erhöhte Aktivität zentraler trigeminovaskulärer Neuronen im spinalen Trigeminuskern hervorruft. Diese Erkenntnis unterstützt die Annahme, dass die CSD zunächst eine periphere Aktivierung trigeminovaskulärer Neuronen auslöst, gefolgt von einer zentralen Aktivierung (49).

Zusätzlich wurde herausgefunden, dass eine sensorische Blockade des Trigeminusganglions nicht dazu führt, dass die durch die CSD induzierte Aktivierung trigeminovaskulärer Neuronen der zweiten Ordnung im trigeminocervikalen Komplex (TCC) unterbrochen wurde. Diese Erkenntnis deutet darauf hin, dass die Schmerzen der Migräne nicht nur durch einen peripheren, sondern auch durch einen zentralen Mechanismus ausgelöst werden (50). Die gesteigerte Sensibilität gegenüber sensorischer Stimulation lässt sich durch eine überschießende Reaktion der trigeminovaskulären Neuronen innerhalb der primären afferenten Fasern und/oder den zentralen Neuronen erklären (29). Wenn periphere trigeminovaskuläre Neuronen durch die Freisetzung endogener Botenstoffe aktiviert werden, kann dies zu einer Sensibilisierung gegenüber duralen Reizen führen. In der Folge kommt es zu einer Senkung der Reizschwelle und einer verstärkten neuronalen Reaktion.

Es wird angenommen, dass der charakteristische pochende Kopfschmerz sowie die Schmerzintensivierung beim Vorbeugen des Körpers oder Husten auf diese periphere Sensibilisierung zurückzuführen sind (25). Die genauen entzündlichen Mediatoren, die bei diesem Prozess eine Rolle spielen, sind bis dato noch nicht vollständig verstanden (29).

In Studien wurde gezeigt, dass eine Mastzelldegranulation zur Aktivierung und Sensibilisierung von duraler Nozizeptoren führt (51) und die Freisetzung von CGRP eine wichtige Rolle bei der Auslösung und Aufrechterhaltung der peripheren Sensibilisierung spielen könnte (52,53).

### 4.3.5 Calcitonin Gene-Related Peptide

Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) ist ein Neuropeptid, das aus 37 verschiedenen Aminosäuren gebildet wird, welche im Calcitonin-Gen (CALCA) kodiert werden. CGRP und seine Rezeptoren sind im gesamten Körper vorhanden und spielen eine wichtige Rolle im zentralen und peripheren Nervensystem, im Herz-Kreislauf-System sowie im Verdauungstrakt (52,54). Besonders im Falle der Migräne scheint die somatosensorische Funktion von CGRP für die Entwicklung neuronaler Sensibilisierung und Schmerzbildung von wichtiger Bedeutung (52). Es gibt zahlreiche Hinweise, dass CGRP eine Schlüsselrolle in der Entstehung von Migräne spielt: CGRP ist der potenteste Vasodilatator und kommt vor allem in den afferenten Nervenfasern vor, die für die Innervation der meningealen Blutgefäße verantwortlich sind (54,55). Zusätzlich ist CGRP ein Neurotransmitter, der die synaptische Übertragung durch glutamaterge Signalübertragung erhöhen kann (54).

Es konnte nachgewiesen werden, dass es während Migräneanfällen bei Kindern und Erwachsenen zu einem Anstieg der CGRP-Konzentration kommt (56,57). Zudem zeigt sich, dass bei Migräne-Patient\*innen ein Migräneanfall durch die intravenöse Verabreichung von CGRP ausgelöst werden kann (58,59). Es wird angenommen, dass CGRP den trigeminovaskulären Weg an mehreren Stellen beeinflussen kann. Die periphere Freisetzung von CGRP in den Hirnhäuten führt nicht nur zu einer arteriellen Vasodilatation, sondern kann auch eine sterile Entzündung auslösen und die meningealen Nozizeptoren aktivieren (47,54). Außerdem kommt es zu einer indirekten Wirkung des CGRP, indem es eine Plasmaextravasation verursacht und die Freisetzung von Neuropeptiden wie Substanz P erhöht. Zentral zeigt CGRP seine Wirkung im Trigeminalganglion, wo es vermutlich an der Signalübergabe zwischen den unterschiedlichen Neuronen des Trigeminalganglions beteiligt ist (47,60). Darüber hinaus scheint CGRP die Kommunikation zwischen neuronalen und glialen Zellen zu beeinflussen, was möglicherweise die periphere Sensibilisierung fördern könnte (61).

## **4.4 Klinischen Merkmale der pädiatrischen Migräne**

Das folgende Kapitel dient dazu, einen Überblick über die verschiedenen Migränephasen zu geben, da sich die klinischen Merkmale je nach der jeweiligen Migränephase stark unterscheiden können.

### **4.4.1 Prodromal-Phase**

Die Prodromal-Phase der Migräne umfasst eine große Anzahl an Symptomen, die bereits Stunden oder sogar bis zu einem Tag vor dem Beginn der Kopfschmerzphase auftreten können. Zu den häufig genannten Symptomen der Prodromal-Phase zählen:

- Euphorie
- vermehrte Erschöpfung
- erhöhte Reizbarkeit
- sozialer Rückzug
- Heißhunger
- Veränderungen der Harn- und Darmgewohnheiten
- Nackensteifigkeit
- vermehrtes Gähnen (62,63)

Die genaue Häufigkeit dieser Symptome bei Kindern mit Migräne ist noch nicht ausreichend erforscht. Eine Studie fand jedoch heraus, dass 67 % der betroffenen Kinder mindestens ein prämonitorisches Symptom zeigten. Am häufigsten traten dabei Müdigkeit, Reizbarkeit und Gesichtsveränderungen wie Blässe oder Augenringe auf. Die Anzahl der Symptome, die in dieser Bevölkerungsgruppe auftreten, hängt weder vom Alter der Patient\*innen noch von der Präsenz einer Aura oder der Häufigkeit der Migräne ab (64).

In einer Studie von Giffin et al. (65), die mit Hilfe von elektronischen Tagebüchern durchgeführt wurde, konnte nachgewiesen werden, dass sich die Symptome der Prodromalphase als zuverlässige Indikatoren zeigten, um das Auftreten einer Kopfschmerzphase vorherzusagen. In 19 % der Fälle konnte eine Kopfschmerzphase innerhalb der nächsten 24 Stunden prognostiziert werden. Sechs Stunden vor Beginn der Schmerzattacke wiesen sogar 68 % der Teilnehmer\*innen prodromale Symptome auf. Die häufigsten Symptome umfassten Müdigkeit, Nackensteifheit und Konzentrationsprobleme. Besonders aussagekräftig für das bevorstehende Auftreten eines Migränekopfschmerzes

waren jedoch Gähnen, emotionale Veränderungen und Schwierigkeiten beim Lesen und Schreiben (65).

Manche Symptome kommen und gehen, bevor der Kopfschmerz beginnt. Andere werden immer stärker, bleiben während des Kopfschmerzes und lassen oft erst nach, wenn der Schmerz vorbei ist (66). Es wird vermutet, dass der Hypothalamus eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Migräne spielt, da er stark mit Verhaltensänderungen in Stimmung, Appetit und dem Energielevel in Verbindung gebracht wird. Diese These wird durch Studien unterstützt, die mithilfe von neurobildgebenden Verfahren in den verschiedenen Phasen einer Migräne durchgeführt wurden. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Hypothalamus in der Prodromalphase besonders aktiv ist. (18,19).

#### **4.4.2 Aura-Phase**

Etwa ein Drittel der Migräne-Patient\*innen erlebt eine Aura als ein vorübergehendes, aber störendes neurologisches Phänomen (67). Im Durchschnitt dauert die Aura 5 bis 60 Minuten, wobei neuere Studien gezeigt haben, dass die Symptome auch länger andauern können. In prospektiven Studien, die mit Hilfe von Kopfschmerztagebüchern durchgeführt wurden, zeigte sich, dass über 20 % der Patient\*innen eine Aura erleben, die länger als eine Stunde, manchmal sogar bis zu vier Stunden anhalten kann, ohne, dass dabei begleitende Nebenwirkungen oder zusätzliche Erkrankungen auftreten (68,69). Eine Migräne kann sowohl mit als auch ohne Aura auftreten, und ebenso kann eine Aura vorkommen, ohne dass Migränekopfschmerzen folgen. Dies zeigt, dass eine Aura nicht zwingend zu einer Migräne gehören muss und auch keine Garantie dafür ist (68). Die Auraphase bei Migräne entsteht vermutlich auf Grund der Cortikalen Spreading Depression. Dabei handelt es sich um eine wellenförmige Depolarisation, die sich selbstständig über den Kortex des Gehirns ausbreitet, ein Ungleichgewicht der Ionen verursacht und anschließend eine verminderte Durchblutung des Gehirns zur Folge hat (27). Bei Migränepatient\*innen mit Aura zeigten Neurobildgebungen hämodynamische Veränderungen, die mit der kortikalen Spreading-Depression einhergehen. Solche Veränderungen traten bei Patient\*innen ohne Aura hingegen nicht auf (70). Es gibt verschiedene Arten von Auren, wobei die visuelle Aura am häufigsten auftritt. Daneben können jedoch auch sensorische, motorische und sprachliche Beeinträchtigungen vorkommen (71).

Visuelle und sensorische Auren breiten sich typischerweise langsam über das Gesichtsfeld oder die betroffenen Körperbereiche aus. Die Symptome wandern langsam und es dauert etwa 20 bis 60 Minuten, bis die normale Funktion im zuerst betroffenen Bereich wieder

vollständig hergestellt ist. Diese allmähliche Ausbreitung steht im klaren Gegensatz zu ischämischen Ereignissen, die in der Regel abrupt beginnen und bei denen die neurologischen Ausfälle gleichmäßig in einem bestimmten Gefäßbereich auftreten. Bei einer Migräneaura kommt es zu einer biphasischen Progression der Symptome. Betroffene bemerken zuerst positive Effekte wie flimmernde Lichter, Zick-Zack-Linien oder ein Kribbeln. Nach kurzer Zeit wechseln diese dann zu negativen Symptomen, wie einem eingeschränkten Sichtfeld, Taubheitsgefühlen oder einem Verlust der Empfindlichkeit im betroffenen Bereich (72). In der Regel geht die Aura-Phase innerhalb von 60 Minuten in die Kopfschmerzphase über, sie kann aber auch gleichzeitig mit dem Kopfschmerz oder ganz ohne Kopfschmerz auftreten (2). Die Diagnosekriterien für die verschiedenen Formen der Aura sind in der Internationalen Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3) genau festgelegt (2).

#### **4.4.2.1 Visuelle Aura**

Mit 94 % bis 98 % ist die visuelle Aura die am häufigsten auftretende Form einer Aura (71,73). Die visuelle Aura beginnt meistens damit, dass es zu einem Sehverlust in einem kleinen Gebiet des Gesichtsfeldes kommt, das sich seitlich vom Fixationspunkt des Blickes befindet. Als Erstes kommt es zu einem hellen Punkt, der im Sichtfeld auftritt oder einem Sehverlust. Im Regelfall breiten sich dann die Sehstörungen in den nächsten fünf Minuten bis zu einer Stunde auf ein Viertel oder bis auf die Hälfte des Sichtfeldes aus. Zusätzlich kommt es meistens zum Auftreten von zusätzlichen geometrischen Formen oder Zickzack-Linien. Diese positiven Phänomene breiten sich oft in sichel- oder C-förmiger Konfiguration in das periphere Sichtfeld aus, wobei sie in weiterer Folge einen Sehverlust in einem Skotom oder in einem kompletten Gebiet verursachen können. Wenn die Aura langsam beginnt abzuklingen, dann kommt das Sehvermögen meistens zuerst dort zurück, wo die anfängliche Beeinträchtigung begonnen hat (72–74).

#### **4.4.2.2 Sensorische Aura**

Bei mehr als einem Drittel der Patient\*innen, die an Migräne mit Aura leiden, kommt es zum Auftreten einer sensorischen Aura (71). In den meisten Fällen beginnt die sensible Aura mit einem einseitigen Kribbeln oder Parästhesien im distalen Bereich einer der Extremitäten, welche sich dann in weiterer Folge langsam die Hand oder den Unterarm hinaufbewegt, um dann vom betroffenen Arm auf die Gesichtshälfte derselben Körperseite zu springen, bevor es die Schulter erreicht. Im Gesicht angekommen zieht das kribbelnde Gefühl dann in die periorale Region. Auch die Mundschleimhaut oder die Zunge kann betroffen sein. Anschließend kommt es an der anfänglich betroffenen Körperstelle zum Auftreten eines Taubheitsgefühl, welches typischerweise bis zu einer Stunde anhalten kann (72).

#### **4.4.2.3 Sprachliche Aura**

Die sprachliche Aura ist charakterisiert durch vorübergehenden Sprach- und Wortfindungsstörungen. Sie tritt sehr selten auf und der Schweregrad kann von einfachen Wortfindungsstörungen bis hin zum vollständigen Sprachverlust in einzelnen Fällen variieren (74).

#### **4.4.2.4 Motorische Aura**

Die motorische Aura ist die seltenste Aura und charakteristisch für eine Sonderform der Migräne mit Aura, die hemiplegische Migräne. Sie ist gekennzeichnet durch eine vorübergehende motorische Schwäche oder Hemiparese. Typischerweise tritt diese Schwäche in Kombination mit anderen Aura-Formen sowie den bekannten Begleitsymptomen wie Photophobie, Phonophobie, Übelkeit und Erbrechen auf (2).

#### **4.4.3 Kopfschmerz-Phase**

Die Migräne-Kopfschmerzen präsentieren sich im Kindes- und Jugendalter häufig in pulsierender und pochender Qualität und können sich bei zunehmender Intensität weiter verschlimmern und je nach Altersgruppe der Patient\*innen variieren (75,76). Im Gegensatz zu Erwachsenen, bei denen die Kopfschmerzen meistens einseitig auftreten, sind sie bei pädiatrischen Patient\*innen typischerweise bifrontal, bitemporal oder generalisiert lokalisiert (77). Die jüngeren Patient\*innen sind häufiger von bifrontalen Kopfschmerzen betroffen, währenddessen sich im früheren Teenageralter eher ein bitemporaler Kopfschmerz zeigt (78). Zusätzlich zu den Kopfschmerzen kommt es bei bis zu 70 % der

Betroffenen zum Auftreten von kranialen autonomen Symptomen, die einzeln oder auch in Kombination, auftreten können (79), dazu zählen:

- Ein Gefühl von Völlegefühl in den Ohren
- Schwitzen und/oder Rötung der Stirn und des Gesichts
- Tränenfluss
- Konjunktivale Injektion
- Ptosis und/oder Miosis
- Nasale Verstopfung und/oder Rhinorrhoe
- Periorbitales Ödem

Ein weiteres autonomes Symptom, das ebenfalls beschrieben wurde, ist das Gefühl von Sandkörnern in den Augen (79). Vergleichend zu den älteren Patient\*innen oder Erwachsenen, ist die Dauer des Migränekopfschmerzes bei den jüngeren Kindern reduziert (80). Um die Kriterien zur Diagnosestellung einer Migräne zu erfüllen, muss aber trotzdem die Dauer von mindestens 2 Stunden, unbehandelt oder erfolglos behandelt, erfüllt sein (2).

#### **4.4.4 Postdromal-Phase**

Postdromale Symptome, also jene Beschwerden, die nach dem eigentlichen Migräneanfall auftreten, sind bei pädiatrischen Migränepatient\*innen bisher nur eingeschränkt erforscht. Bis jetzt wurde nur eine Studie durchgeführt, in der gezeigt werden konnte, dass 91 % der pädiatrischen Migränepatient\*innen über Symptome berichtet haben, die nach dem Ende der Kopfschmerzen weiter fortbestanden sind. Zudem zeigten sich bei 82 % der Proband\*innen postdromale Symptome, die erst nach dem Ende der Kopfschmerzen, neu aufgetreten sind. Die häufigsten Symptome, die schon während der Kopfschmerz-Phase begonnen haben, waren Müdigkeit, kognitive Schwierigkeiten, Blässe, Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit und Übelkeit. Die postdromalen Symptome die am häufigsten aufgetreten sind, waren Durst, Sehstörungen, Schläfrigkeit, Gefühlsstörungen, Augenschmerzen und Stimmungsschwankungen (81). Bei Erwachsenen kommt es in der Postdromal-Phase häufig zum Auftreten von Symptomen wie Phonophobie, Photophobie und Gähnen (65,82–86), interessanterweise konnte das in dieser Studie bei den pädiatrischen Patient\*innen nicht festgestellt werden (81).

## **4.4.5 Komplikationen der Migräne**

Im folgenden Kapitel werden mögliche Komplikationen der Migräne, die anhand der ICHD-3-Klassifikationen (2) in vier verschiedene Kategorien eingeteilt werden, beschrieben.

### **4.4.5.1 Status Migrainosus**

Ein Status Migrainosus liegt dann vor, wenn die Migränekopfschmerzen und die damit verbundenen Symptome länger als 72 Stunden kontinuierlich vorhanden sind und zu einer starken Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes der Patient\*innen führen (2).

### **4.4.5.2 Persistierende Aura ohne Hirninfarkt**

Kommt es zum Auftreten von typischen Aurasymptomen, die eine Woche oder länger anhalten, ohne dass in der Neurobildgebung Anzeichen für einen Infarkt erkennbar sind, dann spricht man von einer persistierenden Aura ohne Infarkt. Hierbei ist eine ausführliche diagnostische Abklärung sehr wichtig, um andere mögliche Differentialdiagnosen wie einen migränösen Infarkt ausschließen zu können (2).

### **4.4.5.3 Migränöser Infarkt**

Man spricht von einem migränösen Infarkt, wenn neben dem Auftreten von einem oder mehreren Aurasymptomen, in der diagnostischen Bildgebung ischämische Läsionen in den zugehörigen Hirnarealen gefunden werden können. Zusätzlich kann es zum Auftreten von anderen klinischen Merkmalen kommen, die durch den Hirninfarkt verursacht werden können. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass bei Patient\*innen, die an Migräne mit Aura leiden, ein zweifach erhöhtes Risiko bestehe, dass es zum Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls kommt, obwohl der genaue Pathomechanismus noch nicht genau erforscht werden konnte (2).

### **4.4.5.4 Epileptischer Anfall, getriggert durch die Migräne-Aura**

Die diagnostischen Kriterien für einen epileptischen Anfall, der durch eine Migräne-Aura ausgelöst wird, sind erfüllt, wenn während eines Migräneanfalls mit Aura oder innerhalb einer Stunde danach ein epileptischer Anfall auftritt. Die Migräleptie ist selten, und bisher gibt es keine Hinweise darauf, dass sie auch bei Migräne ohne Aura vorkommen kann. Im Gegensatz dazu treten Kopfschmerzen häufig in der postiktalen Phase nach einem epileptischen Anfall auf (2).

## **4.5 Ätiologie**

Die Ursachen, die zur Entstehung einer Migräne im Kindes- und Jugendalter führen können, sind vielfältig und es besteht eine komplexe Wechselwirkung zwischen diesen verschiedenen Faktoren. Neben einer genetischen Komponente spielen unterschiedliche exogene und endogene Faktoren, die das Auftreten einer Migräne provozieren können, sogenannte „Triggerfaktoren“ eine große Rolle. Im folgenden Kapitel wird zunächst der erbliche Hintergrund beleuchtet und anschließend werden die wichtigsten Risikofaktoren und Triggerfaktoren beschrieben.

### **4.5.1 Genetik**

Bei Migräne handelt es sich um eine komplexe Erkrankung des Gehirns mit einer stark ausgeprägten familiären Häufung, die im schlimmsten Fall das Leben der Betroffenen stark beeinträchtigen kann. In den letzten Jahrzehnten wurde intensiv an der genetischen Beteiligung zur Entstehung von Migräne geforscht. Ziel der Forschung ist, den ursächlichen genetischen Code dieser Krankheit zu entschlüsseln, um in weiterer Folge gezielte Migränetherapeutika zu entwickeln und Biomarker zu identifizieren, um betroffene Patient\*innen in Zukunft besser behandeln zu können. Migräne ist eine polygenetische Erkrankung, d. h., sie wird nicht nur durch ein, sondern durch das Zusammenspiel mehrerer verschiedener Gene und Umweltfaktoren verursacht. Deshalb sind weitere Forschungen nötig, um die genauen genetischen Mechanismen zu verstehen (87,88). Es gibt aber auch Formen der Migräne, die durch Mutationen in nur einem Gen ausgelöst werden können, wie die selten vorkommende familiäre hemiplegische Migräne, die autosomal-dominant vererbt wird (89).

Aufgrund der hohen genetischen Komplexität dieser Erkrankung gibt es eine große Anzahl verschiedener Faktoren, die als potenzieller Auslöser eines Migräneanfalls herangezogen werden können. Häufig lassen sich gewisse exogene oder endogene Triggerfaktoren bestimmen, allerdings ist nicht immer der Fall, dass eine Ursache nachgewiesen werden kann (90). In den 90er-Jahren wurden Familien- und Zwillingsstudien durchgeführt, bei denen das Vorhandensein erblicher Faktoren belegt werden konnte. Die geschätzte Erblichkeit betrug in diesen Studien 35 % bis 60 % (87,91). Außerdem wurde gezeigt, dass Migräne bei eineiigen Zwillingen häufiger gemeinsam auftritt als bei zweieiigen Zwillingen und dass das Risiko, an Migräne zu erkranken, bei erstgradigen Verwandten 1,9- bis 3,8-fach erhöht ist (87,88,92,93). Die Vererblichkeit bei Migräne mit typischer Aura ist höher

als bei Migräne ohne Aura, und es gibt Hinweise, dass sie unterschiedliche Ursachen haben, obwohl sich manche Ursachen überschneiden können (94,95).

#### 4.5.2 Risiko und Triggerfaktoren

Es gibt eine große Anzahl an verschiedenen Gründen, die als potenzielle Triggerfaktoren für die Entstehung von Migräne in Erwägung gezogen werden müssen. In einer retrospektiven Studie, die mit 102 Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurde Stress (bei 75 % der Proband\*innen) als häufigster Auslöser angegeben. Weitere häufige Ursachen waren Schlafmangel (69,6 %), warmes Klima (68,6 %) und das Spielen von Videospiele (64,7 %). Siehe Abbildung 1 für die weiteren Auslöser, die in dieser Studie identifiziert werden konnten. Bei jedem der Teilnehmer\*innen konnte mindestens ein Triggerfaktor identifiziert werden, im Durchschnitt waren allerdings sieben verschiedene Triggerfaktoren gleichzeitig pro Teilnehmer\*in vorhanden (90).

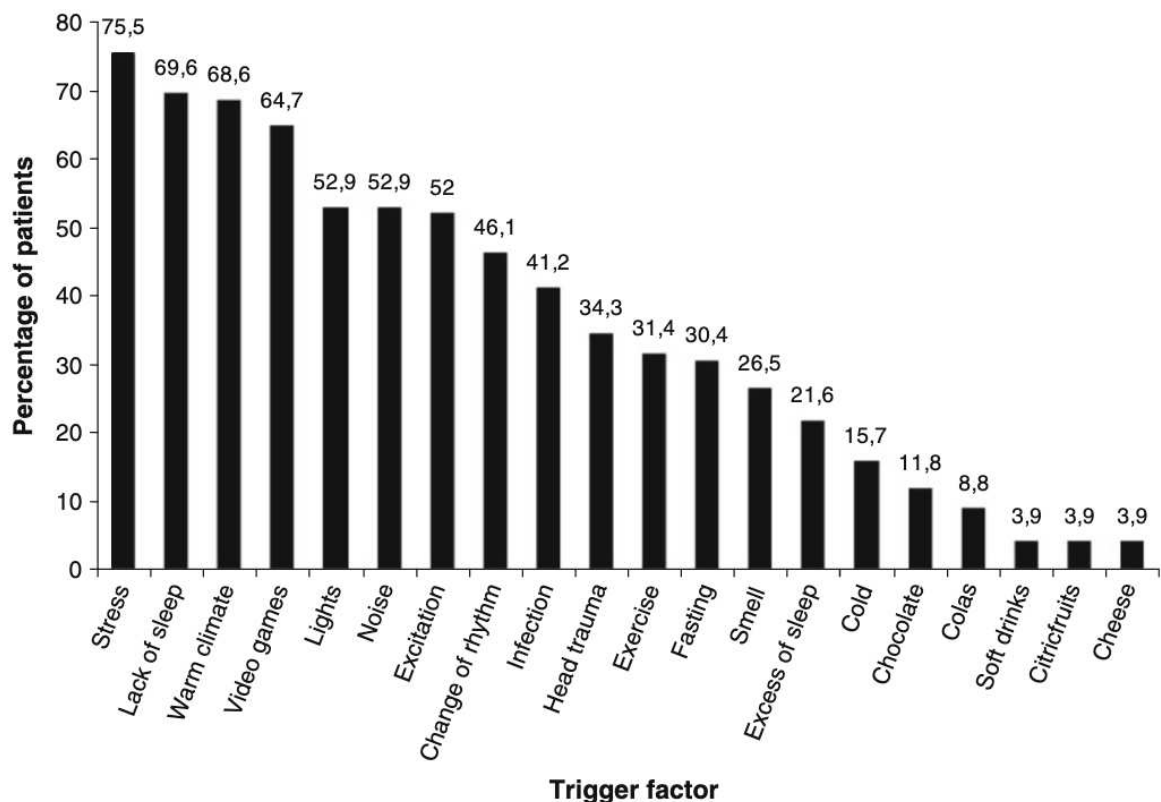


Abbildung 1: Triggerfaktoren von pädiatrischer Migräne (90)

Im Jahr 2017 haben Solotareff et al. (96) noch eine prospektive Studie durchgeführt, um die Ergebnisse der davor durchgeführten retrospektiven Studie zu bestätigen. Die häufigsten Triggerfaktoren, die beobachtet werden konnten, waren Schlafmangel (51,4 %), Stress (44,6 %), warmes Klima (41,9 %), Lärm (32,4 %) und Aufregung (29,7 %). In einer weiteren

Studie, die von Bruni et al. (97) veröffentlicht wurde, waren die häufigsten Migräneauslöser schlechter Schlaf (32,9 %), emotionale Belastung (25,7 %), intensiver Lärm oder Licht (7,1 %) und Wetterbedingungen (12,9 %).

#### **4.5.2.1 Stress**

Stress konnte als häufigster Triggerfaktor der pädiatrischen Migräne nachgewiesen werden (90,96). In zahlreichen Studien wurden Hinweise gefunden, dass das Auftreten von Migräneattacken besonders durch familiären Stress (98,99) und schulische Probleme begünstigt wird (100–102). Chronischer Stress kann durch verschiedene Prozesse zu einer Veränderung der Genexpression führen, was in weiterer Folge in einer Störung des strukturellen Aufbaus des Gehirns resultieren könnte (103,104). Besonders problematisch ist es, wenn Kinder schon sehr früh in ihrem Leben mit chronischem Stress konfrontiert werden, weil durch die körperlichen Veränderungen auch ein erhöhtes Risiko besteht, an anderen stressbedingten Verhaltensstörungen wie Depressionen und Angstzuständen zu erkranken (104,105).

#### **4.5.2.2 Schlaf**

Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter sind sehr häufig und können das Leben der betroffenen Patient\*innen massiv beeinträchtigen. In manchen Regionen der Welt sind bis zu 80 % der Kinder und Jugendlichen davon betroffen (106). Schon in der Kindheit kann beobachtet werden, dass Schlafstörungen eng mit dem Auftreten von kindlicher Migräne verbunden sind. Es besteht ein bidirektionaler Zusammenhang, d. h., Schlafstörungen können durch Migräne verursacht werden und umgekehrt (107–109).

In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass durch eine verbesserte Schlafqualität die Migränehäufigkeit verringert werden kann, indem betroffenen Kinder über gesunde Schlafgewohnheiten aufgeklärt wurden. Nach drei und jeweils nach sechs Monaten wurde eine signifikante Reduktion der Migräneanfälle im Vergleich zur Gruppe mit schlechten Schlafgewohnheiten festgestellt (110).

### **4.5.2.3 Traumatische Erfahrungen im Kindes- und Jugendalter**

Traumatische Erlebnisse in der Kindheit oder in der Jugend, wie Missbrauch oder Gewalt, sind eng mit wiederkehrender Migräne im späteren Leben der Betroffenen verknüpft (111–113).

Brennenstuhl et al. (111) haben eine Studie mit 10.358 Männern und 12.638 Frauen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen traumatischen Kindheitserfahrungen (körperlicher Missbrauch, sexueller Missbrauch und häuslicher Gewalt) und Migräne zu untersuchen. Insgesamt 6,5 % der Männer und 14,2 % der Frauen berichteten, dass sie unter Migräne leiden. Jede der drei verschiedenen untersuchten traumatischen Kindheitserfahrungen war mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für Migräne assoziiert. In zwei geschlechtsspezifischen logistischen Regressionsanalysen zeigte sich bei Männern (Frauen) ein um das 1,51- (1,64-)fache erhöhtes Risiko für Migräne im Zusammenhang mit familiärer häuslicher Gewalt, ein um das 1,50- (1,61-)fache erhöhte Risiko bei körperlichem Missbrauch und ein um das 1,7- (1,32-)fache erhöhte Risiko bei erzwungenem sexuellen Missbrauch.

Im Jahr 2016 wurde eine systematische Übersichtsarbeit veröffentlicht, in der festgestellt wurde, dass ein gutes familiäres Umfeld als wichtiger Schutzfaktor betrachtet werden kann und mit einer verbesserten Bewältigungsfähigkeit chronischer Migränekopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter in Verbindung gebracht wird (114).

### **4.5.2.4 Psychische Erkrankungen**

Migräne und psychische Erkrankungen wie Angststörungen oder Depressionen treten häufig gemeinsam auf (115–118). Im Jahr 2016 wurde eine Querschnittsstudie mit 61.375 Teilnehmer\*innen im Alter von 12 bis 19 Jahren veröffentlicht, die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Migräne und Stimmungs-/Angststörungen zeigte.

### **4.5.2.5 Ernährung**

Migräneanfälle können durch bestimmte Lebensmittel wie Schokolade, Kaffee, Alkohol, Milch und Käse ausgelöst werden (119,120). In einer im Jahre 2017 durchgeführten prospektiven Untersuchung von Peris et al. (121), in der potenzielle Triggerfaktoren bei kindlicher Migräne analysiert wurden, konnte gezeigt werden, dass 38,1 % der angegebenen Gründe der Proband\*innen auf die Ernährung zurückgeführt werden konnten. Die häufigsten ernährungsbedingten Auslöser waren: Koffein: 7,7 %, Nüsse: 7,4 %, Zitrusfrüchte: 6,1 %,

Mononatriumglutamat: 6,1 %, künstliche Süßstoffe: 4,0 %, Nitrite: 3,4 %, Schokolade 2,5 % und Käse: 0,9 % (121).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass bei Proband\*innen, die Lebensmittel als potenzielle Triggerfaktoren für das Entstehen einer Migräne angaben, der Wert je nach Studie zwischen 12 % und 60 % variieren kann. Häufig berichteten Betroffene, dass es aber mehr als nur einen potenziellen Grund gab, der den folgenden Migräneanfall ausgelöst haben könnte (119,122–125).

#### **4.5.2.6 Adipositas**

Es besteht eine nachweisliche Verbindung zwischen Adipositas und der Entstehung von Migräne (126). Es wird angenommen, dass Adipositas und Migräne durch die vom Fettgewebe freigesetzten inflammatorischen Botenstoffe verbunden sein könnten (126–128). In einer von Kinik et al. (129) durchgeführten Studie mit 124 pädiatrischen Migränepatient\*innen wurde gezeigt, dass bei fettleibigen Proband\*innen Migräneanfälle mit höherer Frequenz auftraten als bei übergewichtigen oder normalgewichtigen Teilnehmer\*innen. Zudem konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen der Anzahl der Anfälle und dem relativen Body-Mass-Index nachgewiesen werden.

Bei adipösen Kindern und Jugendlichen, die ebenfalls an Migräne leiden, könnte eine Reduzierung des Körpergewichts positiv dazu beitragen, die Häufigkeit, Intensität und Beeinträchtigungen durch Migräne zu senken (130,131).

### **4.6 Klassifikation von Migräne**

Migräne wird anhand der 2018 veröffentlichten „Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition.“ (2) in die drei Hauptkategorien Migräne mit Aura, Migräne ohne Aura und chronische Migräne, die aber auch in verschiedenen Unterkategorien genauer unterschieden werden können, eingeteilt.

## **4.6.1 Migräne mit Aura**

### **4.6.1.1 Typische Aura mit Kopfschmerzen**

Typische Aura mit Kopfschmerzen ist definiert durch wiederkehrende Episoden, die einige Minuten andauern und bei denen einseitige, vollständig reversible Symptome auftreten, wie zum Beispiel visuelle, sensorische oder andere Anzeichen des zentralen Nervensystems. Diese Symptome entwickeln sich meist langsam und werden oft von Kopfschmerzen und anderen Symptomen begleitet (2).

Die diagnostischen Kriterien (2) laut ICHD-3 sind:

- A.** Vorhandensein von mindestens zwei Migräneattacken, die den Anforderungen von Punkt B und C gerecht werden
- B.** Wenn von folgenden vollständig umkehrbaren Aurasymptomen eines oder mehrere vorhanden sind:
  - 1. Visuell
  - 2. Sensorisch
  - 3. Sprache
  - 4. Motorisch
  - 5. Hirnstamm
  - 6. Retinal
- C.** Von den nachfolgenden Merkmalen sind mindestens drei vorhanden:
  - 1. Von den oben genannten Aurasymptomen breitet sich mindestens eines langsam über einen Zeitraum von fünf Minuten hinweg aus
  - 2. Von den oben genannten Aurasymptomen treten mindestens zwei oder mehr hintereinander auf
  - 3. Die Dauer jedes einzelnen Aurasymptoms beträgt 5 bis 60 Minuten
  - 4. Vorhandensein von mindestens einem Aurasymptom, welches sich einseitig manifestiert
  - 5. Vorhandensein von mindestens einem positiven Aurasymptom
  - 6. Vorhandensein von zusätzlich zur Aura bestehenden Kopfschmerzen oder wenn diese innerhalb eines Zeitraums von 60 Minuten auftreten

- D.** Wenn die vorhandene klinische Symptomatik nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose beschrieben werden kann.

#### **4.6.1.2 Typische Aura ohne Kopfschmerz**

Es handelt sich um Migräne mit typischer Aura. Die Aura wird aber wie nicht typischerweise von einem Kopfschmerz begleitet, beziehungsweise es folgt kein Kopfschmerz auf die vorhergegangene Aura.

Die diagnostischen Kriterien (2) laut ICHD-3 sind:

- A.** Wenn die Migräneattacken, die Kriterien für Migräne mit typischer Aura und für das Kriterium B, welches unterhalb angeführt ist, erfüllen
- B.** Die Aura wird von keinem Kopfschmerz begleitet und es kommt auch zu keinem weiteren Auftreten von Kopfschmerzen innerhalb der nächsten 60 Minuten

#### **4.6.1.3 Migräne mit Hirnstamm-Aura**

Laut der ICHD-3-Klassifikation (2) handelt es sich in diesem Fall um Migräne mit Aurasymptomen, die eindeutig vom Hirnstamm ausgehen, aber ohne das Vorhandensein einer zusätzlichen motorischen Schwäche. Ursprünglich wurde sie als Basilarisarterien-Migräne oder basilarische Migräne bezeichnet, weil angenommen wurde, dass sie durch einen Spasmus der Basilararterien verursacht wird. Allerdings gibt es dafür keine Belege, und heute wird angenommen, dass sie durch eine Reizung von Nerven im Hirnstamm entsteht. Bei einer Hirnstammaura kann es zum Auftreten von verschiedenen Symptomen wie Schwindel, Sprachstörungen, Doppelsehen, Tinnitus, eingeschränktem Hören, Koordinationsproblemen, Verwirrtheit und in seltenen Fällen sogar zu Bewusstlosigkeit kommen. Am häufigsten berichteten die betroffenen Patient\*innen über Schwindel. Typische Aurasymptome wie Photopsien, Sehverlust, Gefühlsstörungen oder Sprachstörungen können ebenfalls auftreten. Die Symptome der Hirnstammaura sind in der Regel vollständig reversibel und dauern meist zwischen wenigen Minuten und einer Stunde. Zusätzlich kann ein okzipitaler Kopfschmerz auftreten, der oft mehrere Tage anhält (132).

Die diagnostischen Kriterien (2) laut ICHD-3 sind:

- A.** Wenn die Migräneattacken, die Kriterien für Migräne mit Aura und für das Kriterium B, welches unterhalb angeführt ist, erfüllen
- B.** Bei Vorhandensein einer Aura, die beide der folgenden Merkmale erfüllt:
  - 1. Wenn von den unten angeführten vollständig umkehrbaren Hirnstammsymptomen mindestens zwei vorhanden sind
    - a. Dysarthrie
    - b. Vertigo
    - c. Tinnitus
    - d. Hypakusis
    - e. Diplopie
    - f. Ataxie, die nicht auf einen sensorischen Defekt zurückzuführen ist
    - g. Bewusstseinsminderung ( $GCS \leq 13$ )
  - 2. Es sind keine retinalen oder motorischen Symptome vorhanden

#### **4.6.1.4 Hemiplegische Migräne**

Die hemiplegische Migräne ist ein seltener Subtyp der Migräne mit Aura, der charakterisiert ist durch das Vorhandensein einer einseitigen motorischen Schwäche, die sich im Rahmen einer Aura manifestiert. Die motorische Schwäche betrifft meist nur eine Körperseite, kann jedoch auch während oder zwischen den Attacken die Seite wechseln.

In seltenen Fällen kann die Schwäche auch beide Körperseiten betreffen - entweder gleichzeitig oder abwechselnd. Zusätzlich zu der motorischen Schwäche treten häufig auch andere Symptome wie Gesichtsfeldausfälle, Skotome, Hemianopsie, Kribbeln, Taubheitsgefühle, Ataxie, Fieber oder Lethargie auf. Obwohl sich die Symptome normalerweise langsam über einen Zeitraum von 20 bis 30 Minuten entwickeln, können sie in seltenen Fällen auch plötzlich beginnen und sich klinisch wie ein Schlaganfall präsentieren. Die klinischen Symptome können einige Stunden bis Tage anhalten und in seltenen Fällen sogar bis zu vier Wochen, allerdings klingen sie im Regelfall danach wieder vollständig ab. Die meisten Menschen, die von hemiplegischer Migräne betroffen sind, leiden ebenfalls unter Kopfschmerzen. Diese treten in der Regel während der Aura auf, können jedoch auch erst nach dem Abklingen der Aurasymptome beginnen (133).

Die diagnostischen Kriterien (2) laut ICHD-3 sind:

- A.** Wenn die Migräneattacken, die Kriterien für Migräne mit Aura und für das Kriterium B, welches unterhalb angeführt ist, erfüllen.
- B.** Vorhandensein einer Aura, die beide der unten angeführten Merkmale aufweist:
  - 1. Vorhandensein einer vollständig umkehrbaren motorischen Schwäche
  - 2. Vorhandensein von vollständig umkehrbaren visuellen, sensorischen und/oder sprachlichen Symptomen

Die Hemiplegische Migräne lässt sich in zwei Gruppen unterteilen:

### **Familiäre Hemiplegische Migräne (FHM)**

Bei der FHM handelt es sich um einen Subtyp der hemiplegischen Migräne, der in der Familie auftritt. Um laut ICHD-3 Kriterien (2) die Diagnose einer FHM stellen zu können, muss mindestens ein Verwandter ersten oder zweiten Grades vorhanden sein, der in Vergangenheit an hemiplegische Migräneattacken gelitten hat.

Man unterscheidet in vier Typen, die alle verschiedene genetische Mutationen aufweisen:

**FHM1:** Mutationen im **CACNA1A-Gen** auf Chromosom 19p13. Es ist der häufigste Typ und macht etwa **50 %** der FHM-Fälle aus.

**FHM2:** Mutationen im **ATP1A2-Gen** verursacht und macht weniger als **25 %** der FHM-Fälle aus.

**FHM3:** Mutationen im **SCN1A-Gen**

**FHM4:** Wird diagnostiziert, wenn keine bekannte genetische Mutation im Zusammenhang mit FHM festgestellt wurde.

### **Sporadische Hemiplegische Migräne (SHM)**

SHM tritt nur bei Einzelpersonen auf und es gibt keinen Verwandten ersten oder zweiten Grades, der in der Vergangenheit an hemiplegischer Migräne gelitten hat (133)

#### 4.6.1.5 Retinale Migräne

Bei der retinalen Migräne kommt es zu wiederholten Anfällen von monokulären visuellen Phänomenen wie Flimmern, Skotome oder Erblindung in Verbindung mit Kopfschmerzen, die die Kriterien einer Migräne erfüllen. Wie in der ICHD-3-Klassifikation erwähnt, ist die retinale Migräne nur selten die Ursache für vorübergehende monokulare Sehstörungen (2). In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass diese Symptome häufiger durch andere Erkrankungen wie einen Verschluss der retinalen Arterien, eine ischämische Optikusneuropathie oder eine Optikusatrophie verursacht werden (134,135). Deshalb ist es wichtig, bei plötzlichem Sehverlust stets eine gründliche Untersuchung durchzuführen, um andere potenziell gefährliche Ursachen auszuschließen und die richtige Behandlung einzuleiten.

Die diagnostischen Kriterien (2) laut ICDH-3 sind:

- A.** Wenn die Migräneattacken, die Kriterien für Migräne mit Aura und für das Kriterium B, welches unterhalb angeführt ist, erfüllen
- B.** Vorhandensein einer Aura, die beide der unten angeführten Merkmale aufweist:
  - 1. Vorhandensein von vollständig umkehrbaren, monokularen, positiven und/oder negativen visuellen Phänomenen (z. B. Flimmern, Skotome oder Erblindung), die durch eines oder beide der unten angeführten Kriterien bestätigt werden kann
    - a. Durch eine klinische Gesichtsfelduntersuchung
    - b. Zeichnung eines monokularen Gesichtsfeldausfalls durch die Patient\*innen (nach klarer Anweisung angefertigt)
  - 2. Bei Vorhandensein von mindestens zwei der unten angeführten klinischen Merkmalen:
    - a. Langsame Ausbreitung der Symptome über einen Zeitraum von  $\geq 5$  Minuten
    - b. Die Symptome treten für 5 bis 60 Minuten auf
    - c. Die Aura wird entweder von Kopfschmerzen begleitet oder Kopfschmerzen treten innerhalb der nächsten 60 Minuten auf

- C. Wenn die vorhandene klinische Symptomatik nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose beschrieben werden kann. Zusätzlicher Ausschluss von anderen Ursachen, die eine Amaurosis fugax verursachen könnten.

#### **4.6.2 Migräne ohne Aura**

Bei Migräne ohne Aura handelt es sich um eine wiederkehrende Kopfschmerzkrankung, die im Regelfall 2 bis 72 Stunden andauert. Im Kindes- und Jugendalter sind die Kopfschmerzen häufiger beidseitig lokalisiert als bei Erwachsenen. Je älter die Patient\*innen werden, desto eher kommt es zur Manifestation eines unilateralen Kopfschmerzes. Die Schmerzen haben einen pulsierenden Charakter und sie verschlechtern sich typischerweise bei körperlicher Bewegung. Begleitend treten häufig Übelkeit sowie Licht- und Lärmempfindlichkeit auf (2).

Die diagnostischen Kriterien (2) laut ICDH-3 sind:

- A. Vorhandensein von mindestens fünf Migräneattacken, die die unten angeführten Kriterien B bis D erfüllen
- B. Kopfschmerzattacken, die ohne Behandlung oder mit erfolgloser Behandlung 4 bis 72 Stunden andauern
- C. Bei Vorhandensein von Kopfschmerzen, die mindestens zwei der unten angeführten klinischen Merkmale aufweisen:
1. Einseitige Lokalisation
  2. Pulsierender Charakter
  3. Mittlere oder starke Schmerzintensität
  4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z. B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
- D. Die Kopfschmerzen werden mindestens von einem der unten genannten Symptome begleitet:
1. Übelkeit und/oder Erbrechen
  2. Photophobie und Phonophobie

E. Wenn die vorhandene klinische Symptomatik nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose beschrieben werden kann.

### **4.6.3 Chronische Migräne**

Chronische Migräne betrifft circa 1 % bis 2 % der Jugendlichen (136) und ist typischerweise durch eine schrittweise Verschlimmerung episodischer Symptome über einen Zeitraum von Wochen bis Monaten charakterisiert (137). Häufig sind Kinder und Jugendliche, die an chronischer Migräne leiden, auch noch von anderen Erkrankungen betroffen wie Bauch- und Muskuloskelettschmerzen, psychiatrischen Erkrankungen wie Angststörungen und Depressionen, Schlafstörungen und neurologischen Erkrankungen wie Epilepsie, deswegen ist häufig ein spezialisierter bzw. personalisierter Therapieansatz erforderlich (138). Bei chronischer Migräne leiden die Betroffenen an Kopfschmerzen, die an 15 oder mehr Tagen pro Monat über einen Zeitraum von drei Monaten auftreten und zusätzlich an mindestens acht Tagen pro Monat Merkmale einer Migräne aufweisen. Zur genauen Charakterisierung der wiederkehrenden Kopfschmerzen wird die Dokumentation der Symptome in einem Kopfschmerz- bzw. Migränetagebuch über einen Zeitraum von mindestens einem Monat empfohlen (2), da es mehrere Differentialdiagnosen gibt, die bei chronischer Migräne von Bedeutung sein könnten. Differentialdiagnosen der chronischen Migräne sind der chronische Spannungskopfschmerz, täglich persistierender Kopfschmerz und die idiopathische intrakranielle Hypertension. Typischerweise fehlen bei chronischen Spannungskopfschmerzen migränetypische Merkmale wie Photophobie, Phonophobie, Übelkeit und Erbrechen. Kommt es zum plötzlichen Auftreten von Kopfschmerzen, bei einer Person ohne signifikante Vorgeschichte von Kopfschmerzen, muss an den täglich persistierenden Kopfschmerz gedacht werden. Eine weitere wichtige Differentialdiagnose ist die idiopathische intrakranielle Hypertension, bei der die meisten Patient\*innen klinische Symptome wie ein Papillenödem und einen Liquoreröffungsdruck von über 28 cm Wasser aufweisen. Andere Symptome, die neben Kopfschmerzen häufig auftreten können, sind Augenschmerzen, Sehstörungen und pulssynchroner Tinnitus (137).

Die diagnostischen Kriterien (2) laut ICDH-3 sind:

**A.** Kopfschmerzen (migräneartig oder spannungskopfschmerzähnlich) an  $\geq 15$  Tagen/Monat über  $> 3$  Monate, die die Kriterien B und C erfüllen

**B.** Auftreten bei einem Patienten, der mindestens fünf Attacken hatte, die die Kriterien B–D für **1.1 Migräne ohne Aura** und/oder die Kriterien B und C für **1.2 Migräne mit Aura** erfüllen

**C.** An  $\geq 8$  Tagen/Monat über  $> 3$  Monate und Erfüllung eines der unten angeführten Kriterien:

1. Kriterien C und D für **1.1 Migräne ohne Aura**
2. Kriterien B und C für **1.2 Migräne mit Aura**
3. Vom Patienten als Migräne beim Beginn wahrgenommen und durch ein Triptan oder Ergot-Derivat gelindert

**D.** Wenn die vorhandene klinische Symptomatik nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose beschrieben werden kann.

#### **4.7 Episodische Syndrome, die mit Migräne assoziiert sind**

Bei episodischen Syndromen, die mit Migräne assoziiert werden, handelt es sich um klinische Zustände, die meist ohne das Auftreten von Kopfschmerzen verlaufen. Sie treten in Form von Episoden mit einem stets gleichbleibenden Muster auf, wobei die Symptome in den krankheitsfreien Intervallen vollständig verschwinden (2,139–142). Verschiedene Faktoren stützen die Annahme, dass die Verbindung zwischen Migräne und Migräneäquivalenten nicht zufällig ist: Typischerweise treten beide in einem episodischen und anfallsartigen klinischen Muster auf (139,143). Faktoren, die die Beschwerden auslösen oder lindern, wie körperlicher Stress oder psychische Belastungen, sind bei beiden Störungen häufig gleich (141,144–147) und es kommt häufig bei Migräne und bei ihren Äquivalenten zum Auftreten von gastrointestinalen, neurologischen oder vasomotorischen Begleitsymptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Phonophobie, Photophobie und Blässe der Haut (2,139,141,142,148).

Zusätzlich weisen beide einen starken genetischen Einfluss auf (141,144–146,149,150). Interessanterweise kann auch eine prophylaktische Behandlung der Migräne bei ihren Äquivalenten wirksam sein (141,145,148,151).

#### **4.7.1 Cyclic Vomiting Syndrom**

Das zyklische Erbrechungs-Syndrom (Cyclic Vomiting Syndrome) ist eine chronische und funktionell-gastrointestinale Störung, die typischerweise im Kindesalter auftritt. Sie kann aber auch Jugendliche betreffen und bis ins Erwachsenenalter andauern. Es kommt hierbei zum Auftreten von wiederholten und stereotypischen Episoden von Übelkeit und Erbrechen, die über einen Zeitraum von Stunden bis zu Tagen andauern können und von symptomfreien Phasen variabler Länge unterbrochen werden (152). Charakteristisch für das CVS ist, dass die Episoden immer gleich ablaufen. Die Patient\*innen präsentieren sich im Regelfall mit klinischen Symptomen wie mehrfachem Erbrechen pro Stunde, intensiver Übelkeit, Appetitlosigkeit, Blässe und Lethargie. Zusätzlich können Bauch- und Kopfschmerzen vorhanden sein, müssen aber nicht.

Im Regelfall dauert eine Episode zwei bis vier Stunden an und tritt typischerweise alle 6 bis 8 Wochen auf (153). Bei Schulkindern im Alter von 1 bis 13 Jahren beträgt die geschätzte Prävalenz etwa 2 %, und das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 5,3 Jahren (154,155).

#### **4.7.2 Abdominelle Migräne**

Bei der Abdominellen Migräne spricht man von wiederkehrenden Episoden von Bauchschmerzen, die bei pädiatrischen Patient\*innen auftreten, die ansonsten völlig gesund sind. Typischerweise treten die Schmerzen in der Mitte des Bauches auf oder sind schwer genau zu lokalisieren und die Intensität kann variieren. Zusätzlich sind mindestens zwei der folgenden Merkmale vorhanden: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Blässe (141). Abdominelle Migräne kommt häufig vor und betrifft bis zu 4 % der Kinder und Jugendlichen (141,156), und bis zu 15 % der Kinder, die an chronischen periodischen Bauchschmerzen leiden (157). Abdominelle Migräne tritt vermehrt im Kindesalter auf, mit einem durchschnittlichen Beginn im Alter von 7 Jahren (144) und die höchste Prävalenz wird im Alter von 10 Jahren erreicht (158).

Interessanterweise kommt es bei den meisten Patient\*innen, die im Kindes- und Jugendalter von abdomineller Migräne betroffen waren, zum Auftreten von Migränekopfschmerzen im späteren Leben. In einer Studie, bei der über einen Zeitraum von 7 bis 10 Jahren

Patient\*innen mit abdomineller Migräne begleitet wurden, konnten bei über 70 % der Proband\*innen aktuelle oder frühere Migränekopfschmerzen festgestellt werden (159). Da es für die Diagnosestellung der abdominellen Migräne bis dato keine bestätigenden Tests gibt, müssen die vielen verschiedenen Differentialdiagnosen für akute Bauchschmerzen ausgeschlossen werden, weil in der Anamnese und in der körperlichen Untersuchung im Regelfall keine Hinweise auf eine Magen-Darm- oder Nierenerkrankung gefunden werden können (160).

#### **4.7.3 Benigner paroxysmaler Schwindel**

Der Benigne paroxysmale Vertigo (BPV) tritt typischerweise im Alter von zwei bis fünf Jahren auf und die Patient\*innen erleiden plötzliche und unprovokierte Schwindelattacken, die im Regelfall mehrere Minuten bis zu mehreren Stunden anhalten können (161). Zusätzlich können die Patient\*innen Symptome wie Angst, Blässe oder einen Nystagmus aufweisen, jedoch im Normalfall ohne Anzeichen eines Bewusstseinsverlusts (162). BPV tritt vor allem im frühen Kindesalter bis zu einem Alter von fünf Jahren auf, wobei er in Einzelfällen auch bis in das späte Jugendalter anhalten kann. Im Alter von 5 bis 15 Jahren beträgt die Prävalenz 2,6 % (163).

#### **4.7.4 Benigner paroxysmaler Schiefhals**

Typischerweise treten bei den betroffenen Patient\*innen, innerhalb des ersten Lebensjahres die ersten Episoden des gutartigen paroxysmalen Schiefhalses auf, und das bis zu einem Alter von 3 bis 4 Jahren. Die betroffenen Patient\*innen präsentieren sich mit einem zur Seite geneigten Kopf, dieser Zustand kann Stunden bis hin zu mehreren Tagen anhalten. Zusätzlich klagen die Kinder über Symptome wie unspezifische Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Blässe. Es ist für sie nicht möglich, die pathologische Position des Kopfes zu korrigieren. Während dieser Episoden zeigen die Betroffenen zusätzlich ein vermeidendes Verhalten gegenüber Bewegung und bevorzugen eine sitzende oder liegende Körperposition und körperliche Ruhe (164). Typisch ist auch das komplette Abklingen der Symptome nach einer Episode und, dass die Kinder wieder in ihren vorherigen Normalzustand zurückkehren. Die Kinder sind im Normalfall gesund, zeigen ein normales Wachstum und haben keine Auffälligkeiten hinsichtlich ihrer Entwicklung (165).

#### **4.7.5 Säuglingskolik**

Bei der Säuglingskolik handelt es sich um eine Krankheit, die bei Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten auftritt. Die Betroffenen präsentieren sich mit klinischen Merkmalen wie Unruhe und übermäßigen Schreien für insgesamt 3 Stunden pro Tag an  $\geq 3$  Tagen pro Woche für  $\geq 3$  aufeinanderfolgende Wochen (166). Obwohl die Möglichkeit der genauen Bestimmung der Ursache des Unwohlseins des betroffenen Säuglings nicht möglich ist, geht man davon aus, dass Schmerzen, Hyperreaktivität oder Erschöpfung dafür verantwortlich sind. Während dieser Episoden haben typischerweise die Betroffenen ein gerötetes oder blasses Gesicht und sie schreien ununterbrochen (167,168). Der Ablauf der Säuglingskoliken folgt demselben Muster wie bei den anderen episodischen Syndromen. Es kommt zum Auftreten von anfallsartigen Episoden, gefolgt von anfallsfreien Intervallen mit dem kompletten Rückgang der Symptome zum Normalzustand (167). Säuglingskoliken treten häufig auf, in einer 2017 veröffentlichten Metaanalyse konnte eine Prävalenz von 17 % festgestellt werden (168).

Interessanterweise konnten in verschiedenen Studien der Zusammenhang zwischen Koliken im Säuglingsalter und dem Auftreten von Migräne im weiteren Leben festgestellt werden. Säuglinge, die an Koliken gelitten haben, leiden bis zum 18. Lebensjahr doppelt so häufig an Migräne wie die Kinder, die im Säuglingsalter keine Koliken gehabt haben (169). Des Weiteren hat sich gezeigt, dass ein erhöhtes Risiko bei Müttern mit Migräne vorhanden ist, ein Kind mit Säuglingskoliken zu gebären (170,171).

#### **4.8 Unterschiede zwischen Migräne bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen**

Obwohl die Annahme gilt, dass die Pathophysiologie der Migräne bei Kindern- und Erwachsenen sehr ähnlich ist, kann sich das klinische Erscheinungsbild zwischen den beiden Altersgruppen stark unterscheiden. Bei Kindern und Jugendlichen sind die Kopfschmerzen eher beidseitig lokalisiert und die Anfallsdauer kann kürzer sein (2 Stunden statt 4 Stunden), und die Migräneanfälle treten vor der Pubertät bei Frauen und Männern in gleicher Häufigkeit auf. Im Gegensatz zu den erwachsenen Patient\*innen, bei denen der Kopfschmerz meistens einseitig lokalisiert ist, und wo die Prävalenz beim weiblichen Geschlecht im Vergleich zu den Männern erhöht ist (172). Ein weiterer interessanter Punkt ist, dass man bei Untersuchungen bezüglich der Akutbehandlung von Patient\*innen feststellen konnte, dass es bei Kindern zu hohen Erfolgsraten, bei der Behandlung mit einem

Placebo gekommen ist. Das führt dazu, dass die Interpretation einer potenziellen Wirksamkeit von verschiedenen Therapeutika bei kindlicher Migräne erheblich erschwert wird (4,5).

Studien, die mit Erwachsenen durchgeführt wurden, zeigen eine Ansprechrate von Placebo im Bereich von 30 % und im Gegensatz dazu in pädiatrischen Studien bis zu 69 % (173,174). Nicht nur bei Kindern, sondern auch bei Erwachsenen zeigt der Effekt des Placebos eine beeindruckende Wirkung. Gezielte Studien wären sinnvoll, um ihn potenziell besser nutzbar zu machen. Unser Verständnis darüber, wie Migränebehandlungen in den verschiedenen Altersgruppen wirken, ist noch begrenzt. Genau hier könnten gute Forschungsprojekte viel bewirken, um die Behandlung der betroffenen Patient\*innen individueller und bedarfsgerechter zu gestalten (175–179). Es scheint so, dass psychologische Interventionen bei Kindern wirksamer sind als bei Erwachsenen. Im Gegensatz zu präventiven Medikamenten, die bei Erwachsenen bessere Wirkungen zeigen und bei Kindern mehr Risiko als einen potenziellen Nutzen mit sich bringen könnten (180,181).

#### **4.9 Auswirkungen auf die Lebensqualität**

Im Kindes- und Jugendalter sind Kopfschmerzen, die am häufigsten vorkommende Form von chronischen Schmerzen. Migräne tritt sehr häufig auf, circa 8 % der Jugendlichen sind weltweit davon betroffen (6). Das Leben der betroffenen Patient\*innen kann durch die starken Schmerzen und die damit verbundenen potenziellen Begleitsymptome massiv beeinträchtigt werden. Im schlimmsten Fall können die Betroffenen so stark beeinträchtigt sein, dass eine regelmäßige Teilnahme am Schulunterricht oder an anderen sozialen Aktivitäten nicht mehr möglich ist (182–185). In einer Studie von Powers et al. (186) konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität bei Migränepatient\*innen in einem ähnlichen Ausmaß eingeschränkt sein kann wie beim Vorhandensein von anderen chronischen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder Krebs.

#### **4.10 Diagnostik**

Im nachfolgenden Kapitel wird ein Überblick über das empfohlene diagnostische Vorgehen, die diagnostischen Kriterien und mögliche Differentialdiagnosen der Migräne im Kindes- und Jugendalter, welche sich in primäre und sekundäre Kopfschmerzen einteilen lassen, gegeben.

### 4.10.1 Anamnese

Die Anamnese ist mit Abstand der wichtigste Teil der Diagnostik, um das Vorhandensein von Migräne diagnostizieren zu können. Das konnte in einer prospektiven Studie mit 500 pädiatrischen Proband\*innen mit neurologischen Erkrankungen bewiesen werden. 150 der Teilnehmer\*innen litten an Kopfschmerzen, und durch die Erhebung der Anamnese konnte in 100 % der Fälle die korrekte Diagnose gestellt werden (187).

Das vorrangige Ziel der Kopfschmerzanamnese ist, herauszufinden, ob es sich um primäre oder sekundäre Kopfschmerzen handelt. Kinder leiden oft gleichzeitig unter mehreren verschiedenen Kopfschmerztypen, daher ist die genaue Anamnese jedes einzelnen Typs von Kopfschmerzen unausweichlich (1). Wenn sekundäre Ursachen ausgeschlossen werden konnten, dann können die primären Kopfschmerzen mit Hilfe der ICHD-3-Kriterien (2) kategorisiert werden. Rothner (188) hat im Jahre 1995 eine Reihe von Fragen vorgestellt, die bis heute als Hilfe für eine ausführliche Kopfschmerzanamnese herangezogen werden können (siehe Abbildung 2).

1. Do you have one type or two types of headache?
2. How did the headache begin?
3. How long has the headache been present?
4. Are the headaches static, intermittent, or progressive?
5. How often does the headache occur?
6. How long does the headache last?
7. Do the headaches occur at any special time or under special circumstances?
8. Are the headaches related to specific foods, medications, or activities?
9. Are there warning symptoms?
10. Where is the pain located?
11. What is the quality of the pain?
12. Are there associated symptoms during the headache?
13. What do you do during the headache?
14. What makes the headache better?
15. What makes the headache worse?
16. Do symptoms continue in between the headaches?
17. Are you being treated for any other medical problem?
18. Do you take any medication for any reason regularly or intermittently?
19. Does anyone else in your family have headaches?
20. What do you think is causing your headache, and why do you have them?

Abbildung 2: Anamnestische Fragen zur Migränediagnostik nach Rothner (188)

Die Wahrnehmung von Schmerzen ist ein subjektiver Prozess, und deswegen ist es von großer Wichtigkeit, dass die Anamnese primär mit den betroffenen Kindern und Jugendlichen durchgeführt wird. Anschließend sollten natürlich noch die Familienangehörigen befragt werden, besonders da es für Kinder und Jugendliche oft schwierig ist, ihre Symptome genau zu beschreiben. Kopfschmerzzeichnungen können in solchen Fällen als Ergänzung herangezogen werden (1).

In einer von Stafstrom et al. (189) durchgeführten Studie wurden insgesamt 226 Kinder mit Kopfschmerzen gebeten, vor der Anamnese ein Bild zu zeichnen, das beschreibt, wie sich ihre Kopfschmerzen anfühlen. Diese Bilder wurden anschließend von pädiatrischen Neurolog\*innen, die keine Informationen über die klinische Anamnese der Proband\*innen hatten, als Migräne oder Nicht-Migräne kategorisiert. Zusätzlich wurden die Proband\*innen von anderen pädiatrischen Neurolog\*innen klinisch untersucht und diese haben eine Diagnose gestellt. Die Ergebnisse der Kopfschmerzzeichnungen wurden mit der Goldstandard-Klinikdiagnose verglichen. Die Zeichnungen wiesen eine Sensitivität von 93,1 %, eine Spezifität von 82,7 % und einen positiven prädiktiven Wert (PPV) von 87,1 % für Migräne auf.

Neben der gezielten Kopfschmerzanamnese ist es wichtig, dass ebenfalls eine allgemeine Patient\*innen-Vorgeschichte erhoben wird. Besonders Faktoren, die das Kopfschmerzrisiko erhöhen können, wie vorhergegangene Schädel-Hirn-Traumen, Operationen, Neoplasien oder andere schwere Krankheiten, sollten ausführlich abgefragt werden. Ebenfalls sollten sich die Ärzt\*innen einen Überblick über den Lebensstil der betroffenen Patient\*innen machen, um prädisponierende Faktoren wie Schlafprobleme, Ernährungsgewohnheiten, Bewegungsmangel oder eine erhöhte Nutzung von technologischen Gadgets zu erkennen. Zudem muss ein möglicher Substanzmissbrauch ausgeschlossen werden. Um die Anamnese schlussendlich abschließen zu können, sollte noch eine Familienanamnese und Sozialanamnese erhoben werden, um potentielle Triggerfaktoren wie Probleme in der Familie oder Schule zu identifizieren (1). Zur Bewertung der funktionellen Einschränkung der Patient\*innen, die durch die Migräne verursacht werden könnten, können validierte Fragebögen wie der PedMIDAS herangezogen (190).

#### **4.10.2 Klinische Untersuchung**

Die klinische Untersuchung ist wichtig, um Symptome zu identifizieren, die auf einen sekundären Kopfschmerz hinweisen könnten. Der Fokus der Untersuchung sollte, an die aus der vorherigen ausführlichen Anamnese gewonnenen Informationen angepasst werden.

Im ersten Teil der Untersuchung sollten die Vitalparameter, einschließlich des Kopfumfangs, erhoben werden, um potenzielle sekundäre Ursachen wie Fieber, Hypertonie oder Makrozephalie ausschließen zu können. Als Nächstes sollte eine gewissenhafte Untersuchung des Halses und Kopfes, einschließlich der Halswirbelsäule, durchgeführt werden. Hierbei ist besondere Vorsicht geboten, weil klinische Symptome wie Meningismus, Traumata, Druckschmerz oder Strömungsgeräusche über den Gefäßen des Schädels ausgeschlossen werden müssen. Des Weiteren kann mit Hilfe eines Müller-Manövers eine Sinusitis ausgeschlossen werden. Außerdem kann ergänzend eine zahnärztliche und dermatologische Untersuchung durchgeführt werden, um eine Erkrankung der Zähne oder eine neurokutane Beteiligung auszuschließen. Grundsätzlich ist der neurologische Status ein unverzichtbarer Bestandteil jeder klinischen Untersuchung bei Migränepatient\*innen. Er sollte die Beurteilung des Bewusstseinszustands, der Sprache und des Sehvermögens sowie die Untersuchung der Hirnnerven, der Motorik, der Muskelkraft, der Reflexe, der Sensibilität, der Koordination und des Gangbildes umfassen. Außerdem sollte eine Funduskopie erfolgen, um das Vorhandensein eines Papillenödems ausschließen zu können (1).

#### **4.10.3 Weitere diagnostische Verfahren**

Die American Academy of Neurology und der Child Neurology Society haben eine Leitlinie (191) veröffentlicht, in der Empfehlungen für den weiteren diagnostischen Pfad bei wiederkehrenden Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter vorgestellt wurden. Es wird empfohlen, dass, wenn keine Auffälligkeiten in der Anamnese oder in der klinischen Untersuchung festgestellt werden können, die Durchführung eines Routinelabors, einer Lumbalpunktion, eines Elektroenzephalogramms oder einer diagnostischen Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie oder Computertomografie unterlassen werden sollte.

Weitere diagnostische Testungen bzw. Verfahren sind bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierenden Kopfschmerzen nur in seltenen Fällen notwendig.

Kommt es aber zum Auftreten von sogenannten „Red Flags“, die mit dem Vorhandensein einer lebensbedrohlichen Erkrankung assoziiert sind, wie ein akut aufgetretenes

neurologisches Defizit (z.B. Hirnnervenausfälle), Einschränkungen bzw. motorische Schwäche oder asymmetrische Reflexe, Papillenödeme oder andere Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks oder zum plötzlichen Beginn von extrem schlimmen Vernichtungskopfschmerz (192–196), dann sollte der Einsatz einer Notfallbildgebung in Erwägung gezogen werden.

Bei Patient\*innen, die an nichttraumatischen Kopfschmerzen leiden und sich in einem stabilen Allgemeinzustand befinden, wird eine Bildgebung des Schädels mittels einer Magnetresonanztomographie gegenüber einer computertomografischen Untersuchung bevorzugt, um die Strahlenbelastung zu verhindern. Befindet sich die Patient\*in allerdings in einem instabilen Zustand oder es besteht keine Möglichkeit für eine Bildgebung des Schädels mittels einer Magnetresonanztomographie, dann ist eine computertomografische Untersuchung des Schädels indiziert (197,198). In Abbildung 3 ist ein Überblick über das diagnostische Vorgehen für Kinder dargestellt, die mit akuten Kopfschmerzen in der Notaufnahme behandelt werden müssen.

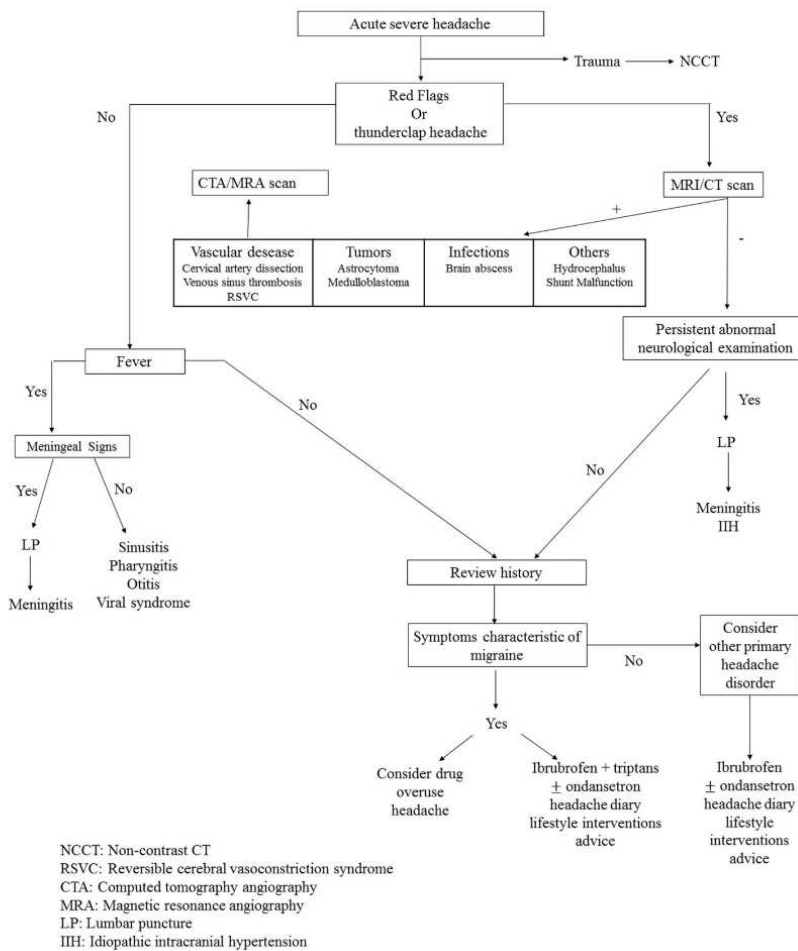


Abbildung 3: Klinischer Behandlungspfad bei akuten Kopfschmerzen (199)

#### **4.10.4 Diagnostische Kriterien**

Die Klassifikation der verschiedenen Typen von Migräne wird anhand der 2018 veröffentlichten „Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition.“, durchgeführt (2). Die diagnostischen Kriterien, der für Kinder und Jugendlichen relevanten Arten von Migräne, wurden bereits im Kapitel „4.6 Klassifikation der Migräne“ aufgeführt und besprochen.

#### **4.10.5 Differentialdiagnosen**

Bei Kindern und Jugendlichen zählen Kopfschmerzen zu den häufigsten neurologischen Beschwerden, die zu Besuchen in der Notaufnahme führen. Es lässt sich beobachten, dass die Häufigkeit von Kopfschmerzen als auch die Anzahl der Besuche in der Notaufnahme und die Hospitalisierung aufgrund von Kopfschmerzen zunehmen (6,197,200,201). Die verschiedenen Differentialdiagnosen von Migräne werden in Kopfschmerzen mit primärer und sekundärer Ätiologie eingeteilt.

##### **4.10.5.1 Primäre Kopfschmerzen**

Mehr als 90 % der Kopfschmerzen bei Kindern und Jugendlichen sind auf primäre Kopfschmerzformen zurückzuführen (192). Die Einteilung erfolgt nach der „The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition“ und man unterscheidet zwischen Migräne, Spannungskopfschmerzen, trigemino-autonome Kopfschmerzen und anderen weiteren Formen (2).

##### **Spannungskopfschmerzen (Tension-Type Headache, TTH)**

Spannungskopfschmerzen zählen zu den am weitesten verbreiteten neurologischen Erkrankungen der Welt (202–204). Sie sind charakterisiert durch wiederkehrende Kopfschmerzen mit leichter bis mittlerer Intensität. Die Schmerzen treten typischerweise beidseitig auf, und werden manchmal auch als „Stirnband“-ähnliches Muster beschrieben. Zusätzlich können die Schmerzen an der Stirn, im hinteren Kopfbereich oder im Nacken auftreten. Typisch ist auch, dass es normalerweise nicht zum Auftreten von Begleitsymptomen wie Phonophobie, Photophobie, Übelkeit und Erbrechen kommt, im Gegensatz zu den anderen primären Kopfschmerzarten (2). Die Prävalenz von Spannungskopfschmerzen bei Kindern beträgt circa 30 % (172) und das durchschnittliche

Alter für das Auftreten von episodischen Spannungskopfschmerzen liegt bei etwa sieben Jahren (3,205). In verschiedenen Studien konnte aufgezeigt werden, dass Spannungskopfschmerzen zwei- bis dreimal häufiger auftreten als Migräne (172,206,207). Es gibt drei Subtypen von Spannungskopfschmerzen, die basierend auf der Häufigkeit der Kopfschmerzen und den klinischen Kriterien der dritten Ausgabe der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3) (2) eingeteilt werden:

- **Selten auftretende episodische Spannungskopfschmerzen** (Kopfschmerzen an <1 Tag/Monat im Durchschnitt oder <12 Tage/Jahr)
- **häufig auftretende Spannungskopfschmerzen** (Kopfschmerzen an 1–14 Tagen/Monat oder  $\geq 12$  und <180 Tage/Jahr)
- **chronische Spannungskopfschmerzen** (Kopfschmerzen an  $\geq 15$  Tagen/Monat oder  $\geq 180$  Tage/Jahr)

### **Trigemino-autonome Kopfschmerzen**

Zu den trigemino-autonomen Kopfschmerzerkrankungen (TACs) zählen eine Gruppe von fünf verschiedenen Erkrankungen: Clusterkopfschmerz, paroxysmale Hemikranie, kurz andauernde einseitige neuralgiforme Kopfschmerzattacken mit konjunktivaler Injektion und Tränenfluss (SUNCT), kurz andauernde einseitige neuralgiforme Kopfschmerzattacken mit kranialen autonomen Symptomen (SUNA) und Hemicrania continua. Obwohl die klinischen Symptome wie die typische unilaterale Lokalisation der Schmerzen und den zusätzlichen ipsilateralen autonomen Gesichtssymptomen wie nasale Injektion, Ptosis und nasale Kongestion bei allen TAC's gleich sind, unterscheiden sie sich hinsichtlich der Dauer der Symptome und der Häufigkeit des Auftretens der Erkrankung (2).

Bei Cluster-Kopfschmerzen treten charakteristische einseitige Schmerzen auf, die in der orbitalen, supraorbitalen oder temporalen Region lokalisiert sind oder gleichzeitig mehrere dieser Bereiche betreffen. Im Regelfall dauern die Schmerzepisoden zwischen 15 und 180 Minuten an, und die Häufigkeit der Anfälle kann von einmal alle zwei Tage bis hin zu acht mal täglich variieren. Typischerweise kommt es neben den Kopfschmerzen zum Auftreten von zusätzlichen kranialen parasympathischen autonomen Symptomen wie: Konjunktivale Injektion, Tränenfluss, nasale Kongestion, Rhinorrhö, Schwitzen auf Stirn und Gesicht, Miosis, Ptosis, Lidödemen und Unruhe oder Agitation (2).

Cluster-Kopfschmerzen bei Kindern und Jugendlichen (Alter 3 bis 18 Jahren) sind selten, die geschätzte Prävalenz beträgt 0,03 % bis 0,1 % mit einer männlichen Dominanz (2,5:1).

Normalerweise ist ein Beginn im Kindesalter sehr selten und nur etwa 5 % bis 10 % der Fälle beginnen in der Adoleszenz mit einem durchschnittlichen Alter von 11 bis 14 Jahren. Bei circa 10 % der betroffenen Kindern- und Jugendlichen kann nachgewiesen werden, dass eine positive Familienanamnese für Cluster-Kopfschmerzen vorhanden ist, im Vergleich zu 25 % bei Migräne (208,209). Die Häufigkeit der Attacken ist bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu den erwachsenen Patient\*innen reduziert (3,210). Zusätzlich lässt sich beobachten, dass kraniale autonome Symptome und Unruhe weniger ausgeprägt auftreten bzw. vorhanden sind. Im Gegensatz zu Begleitsymptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Phonophobie und Photophobie, die bei Kindern- und Jugendlichen häufiger auftreten (211), was möglicherweise zur Fehldiagnose einer Migräne führen kann (210,211).

#### **4.10.5.2 Sekundäre Kopfschmerzen**

Bei sekundären Kopfschmerzen handelt es sich um einen Kopfschmerz, der im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen auftritt, die als potenzielle Auslöser erkannt werden können. Im Kindes- und Jugendalter ist meistens eine nicht lebensbedrohliche Erkrankung wie eine Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis oder eine systemische Infektion als Auslöser der Kopfschmerzen als zugrundeliegende Ursachen zu identifizieren. In den wenigsten Fällen können lebensbedrohliche intrakranielle Pathologien wie Hirntumore, idiopathische intrakranielle Hypertension, Hydrocephalus, Hirnabszesse, Meningitis, Aneurysmen, Gefäßfehlbildungen, Vergiftungen oder Fehlfunktionen eines ventrikulo-peritonealen Shunts, als Auslöser für die Kopfschmerzen erkannt werden (199). In einer von 2011 bis 2015 durchgeführten retrospektiven Studie, bei der 1833 Patient\*innen analysiert wurden, welche die lokale pädiatrische Notaufnahme besucht haben, wurde gezeigt, dass bei 30,1 % der Patient\*innen die Ursache der Kopfschmerzen auf eine sekundäre Ursache zurückgeführt werden konnte. Infektionen, insbesondere die der oberen Atemwege, waren mit Abstand die häufigste Ursache. Diese konnten bei 88,5 % der Patient\*innen festgestellt werden (212). Obwohl die Ursache für pädiatrische Kopfschmerzen meistens auf eine gutartige sekundäre Ursache wie virale Infektionen oder Migränekopfschmerzen zurückzuführen ist (212–215), ist es wichtig, potenzielle Red-Flags, die mit einer lebensbedrohlichen Ursache assoziiert sein können, auszuschließen bzw. zu identifizieren, um gegebenenfalls weitere diagnostische Schritte und die passende Therapie einzuleiten.

## 4.11 Therapie

Im letzten Jahrzehnt wurden bedeutende Fortschritte in der akuten und präventiven Therapie von Migräne erzielt. Neben der Zulassung von vier Triptanen durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen konnten neue, gezielte Therapieansätze zur Migräneprävention etabliert werden (216). Die Ergebnisse der Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP)-Studie, einer umfassenden, doppelblinden, multizentrischen, kontrollierten Untersuchung, die Topiramat, Amitriptylin und Placebo verglich, haben dazu geführt, dass sich der therapeutische Ansatz zur Erstlinientherapie und zur Migräneprävention verändert hat und der Fokus auf Bewältigungsstrategien gelegt werden sollte, die mit einem niedrigen Nebenwirkungsprofil einhergehen (217,218). Kinder- und Jugendliche, die an Migräne leiden, können in ihrem Sozialleben und ihrer Entwicklung erheblich beeinträchtigt werden. Ziel der akuten Migränebehandlung ist daher, eine zuverlässige und effektive Linderung der Symptome zu erreichen mit minimalen Nebenwirkungen, um die Teilnahme am schulischen Leben und sozialen Aktivitäten trotz der Erkrankung zu ermöglichen (219). Je nach Schweregrad der Erkrankung und individuellem Verlauf muss der Behandlungsplan an die spezifischen Bedürfnisse der Patient\*innen angepasst werden. Das multimodale Therapiekonzept der Migräne umfasst dabei allgemeine Maßnahmen, die akute Therapie und präventive medikamentöse und nicht medikamentöse Methoden. Um pädiatrischen Patient\*innen mit Migräne die bestmögliche Behandlung zu ermöglichen, ist eine genaue Diagnose der Erkrankung unerlässlich. Hierfür ist es notwendig, eine gründliche Anamnese sowie eine ausführliche körperliche Untersuchung durchzuführen, um Anzeichen und Symptome von sekundären Kopfschmerzen, wie Papillenödeme, fokale Defizite und Krampfanfälle, zu erkennen und gegebenenfalls weitere diagnostische Maßnahmen einleiten zu können (220). Neben einem ausführlichen Aufklärungsgespräch mit den Patient\*innen und deren Angehörigen ist es wichtig, die Bedeutung der frühzeitigen Einnahme der Akutmedikamente zu vermitteln. Zudem ist es wichtig betroffene Familien darin zu schulen, potenzielle Triggerfaktoren künftig zu vermeiden und Lebensstilfaktoren zu optimieren, um weitere Migräneanfälle zu verhindern. Bei häufigem Gebrauch von Analgetika und Triptanen besteht die Gefahr Kopfschmerzen zu entwickeln, die durch die vermehrte Einnahme der Medikamente verursacht werden können. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Akutmedikamente nicht mehr als drei aufeinanderfolgenden Tagen und weniger als zehn Tage pro Monat verwendet werden dürfen (221).

## **4.11.1 Akuttherapie**

### **4.11.1.1 Allgemeine Maßnahmen**

Bei kurzen (< 3 Stunden) Migräneattacken im Kindes- und Jugendalter, reicht häufig lokales Kühlen, die Abschirmung von Reizen wie Licht und Wärme sowie Schlaf aus, um eine Remission der Symptome zu erzielen. Sollten diese Maßnahmen nicht ausreichen, ist die Einleitung einer medikamentösen Therapie indiziert (221).

### **4.11.1.2 Pharmakologische Behandlung**

2016 wurde eine Cochrane-Übersichtsarbeit veröffentlicht, in der die Wirksamkeit der verschiedenen medikamentösen Migränetherapien bei Kindern ( $\leq 12$  Jahren) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) untersucht wurde (222). In die Analyse wurden 27 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 9158 teilnehmenden Kindern und Jugendlichen eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Teilnehmer\*innen betrug 12,9 Jahre. Untersucht wurde die Wirkung folgender Substanzen: Sumatriptan + Naproxennatrium und Zolmitriptan), Paracetamol (Acetaminophen), Ibuprofen und Dihydroergotamin (DHE). Zwei in dieser Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien haben gezeigt, dass Ibuprofen wirksamer als ein Placebo war, um innerhalb von zwei Stunden Schmerzfreiheit zu erreichen. Für Paracetamol konnte hingegen nicht nachgewiesen werden, dass seine Gabe eine bessere Wirksamkeit als ein Placebo erzielte. Die Wirksamkeit von Triptanen wurde in 3 Studien mit Kindern und in 21 Studien mit Jugendlichen untersucht. Auch hier zeigte sich eine Überlegenheit gegenüber der Placebo-Gabe in Bezug auf die Erreichung von Schmerzfreiheit. Zusätzlich wurde die Gabe von Sumatriptan in Kombination mit Naproxen-Natrium analysiert, wobei ebenfalls eine Überlegenheit gegenüber dem Placebo festgestellt wurde.

### **Analgetika**

In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“, die in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) veröffentlicht wurde, wird folgendes Vorgehen empfohlen (221): Zur akuten Behandlung von Migräneattacken bei Kindern und Jugendlichen sollte als erste Wahl Ibuprofen in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (KG) angewendet werden. Ab einem Alter von 12 Jahren kann auch Acetylsalicylsäure (500 mg) eingesetzt werden. Als zweite Wahl kann Paracetamol in einer

Dosierung von 15 mg/kg KG verwendet werden, wobei die kritische kumulative Dosis von 1 g bei einem Körpergewicht von 17 bis 32 kg und 2 g bei einem Körpergewicht von 33 bis 43 kg nicht überschritten werden darf (221). Unter einem Alter von 12 Jahren sollte Acetylsalicylsäure nicht verabreicht werden, da ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Reye-Syndroms besteht (221,223,224).

## **Triptane**

Bei unzureichendem Ansprechen der Analgetika in der akuten Therapie der Migräne, ist nach umfassender Aufklärung der Einsatz von Triptanen indiziert (221). Triptane sind Serotoninagonisten mit hoher Affinität zu 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren (225). Sie bewirken eine reduzierte Ausschüttung von vasoaktiver Peptide, fördern die Vasokonstriktion und blockieren die Schmerzweiterleitung im Hirnstamm (226). Von der FDA sind derzeit folgende Triptane zur Behandlung von Migräne bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren zugelassen: Almotriptan (für Patient\*innen ab 12 Jahren), Rizatriptan (für Patient\*innen im Alter von 6 bis 17 Jahren), Sumatriptan/Naproxen (ab 12 Jahren) und Zolmitriptan Nasenspray (ab 12 Jahren) (227). In Österreich ist Zolmitriptan-Nasenspray das einzige Triptan, das für die Behandlung von Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen ist. Wenn die orale Gabe von Triptanen aufgrund von Übelkeit oder Problemen beim Schlucken von Tabletten nicht möglich ist, dann stehen für Kinder alternative Applikationsmethoden wie Nasensprays, Schmelztabletten oder subkutane Injektionen zur Verfügung (216). Triptane wirken zu jedem Zeitpunkt während einer Migräneattacke, unabhängig davon, wann sie eingenommen werden. Ihre optimale Wirksamkeit wird jedoch erzielt, wenn sie so früh wie möglich nach Beginn der Kopfschmerzen eingenommen werden (228–233).

Die frühzeitige Einnahme von Triptanen wird nur empfohlen, wenn Migräneanfälle selten auftreten (weniger als 5 Kopfschmerztage pro Monat) und die Kopfschmerzen eindeutig als Migräne erkannt werden können. Dadurch soll das Risiko eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes verringert werden (221). Triptane zeigen keine Wirkung, wenn sie vorbeugend während der Auraphase eingenommen werden, bevor die Kopfschmerzen einsetzen (234,235).

Häufige Nebenwirkungen, die insbesondere bei der oralen Einnahme von Triptanen auftreten können, sind Müdigkeit, Schwindel, Asthenie, trockener Mund sowie Übelkeit oder Erbrechen. Bei intranasaler Anwendung können zudem Geschmacksstörungen und nasale Beschwerden auftreten (222). Obwohl Kontraindikationen in der pädiatrischen

Population seltener auftreten als bei erwachsenen Patient\*innen, müssen sie vor einer potentiellen Anwendung sorgfältig ausgeschlossen werden. Kontraindikationen für eine Therapie mit Triptanen sind unkontrollierter Bluthochdruck, Gefäßerkrankungen, zerebrovaskuläre Anomalien und Schwangerschaft (216). Ebenfalls kontraindiziert sind Triptane bei basilarer und hemiplegischer Migräne aufgrund des potenziell erhöhten Risikos für ischämische Ereignisse, obwohl in Studien keine nachteiligen Auswirkungen in dieser Population festgestellt werden konnte (236).

## **Antiemetika**

Erbrechen und Übelkeit sind Beschwerden, mit denen man im medizinischen Alltag oft konfrontiert wird. Die Ursachen dafür können vielfältig sein. Häufig entstehen diese Symptome durch eine Kombination aus Faktoren wie Bewegung, Änderung der Körperhaltung, Nebenwirkungen von Medikamenten oder Anästhesie sowie durch psychische Belastungen wie Angst oder Stress. Übelkeit und Erbrechen treten oft als Begleitsymptome im Rahmen einer Migräneattacke auf (237). Bei anhaltender Übelkeit und Erbrechen kann die gezielte Behandlung mit Antiemetika in Erwägung gezogen werden. Die Gabe von Domperidon ist ab dem 12. Lebensjahr zugelassen, während Metoclopramid bei Patient\*innen unter 18 Jahren kontraindiziert ist. Grundsätzlich sollten prokinetische und antiemetische Medikamente nicht mit Analgetika oder Triptanen kombiniert werden. Die Einnahme von Domperidon sollte gegenüber Metoclopramid präferiert werden, weil das Risiko geringer ist, dass extrapyramidale Bewegungsstörungen auftreten (221).

## **4.11.2 Prophylaktische Maßnahmen und Therapie**

### **4.11.2.1 Lifestyle Modifikationen**

In der 2017 veröffentlichten „Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP)“ Studie wurde festgestellt, dass kein Unterschied zwischen der Gabe von Amitriptylin, Topiramaten und Placebo zur Migräneprophylaxe bei Patient\*innen im Alter von 8 bis 17 Jahren vorhanden ist (181). Die hohe Wirksamkeit der Gabe eines Placebo von bis zu 50 % bis 60 % konnte auch in früher durchgeführten Studien aufgezeigt werden (55,238–241).

Da die Häufigkeit der Kopfschmerzen mit Hilfe eines pharmakologischen Ansatzes nicht reduziert werden kann, sollte die Optimierung der Lebensstil- und der Verhaltensweisen eine primäre Rolle in der präventiven Migränebehandlung spielen. Ursachen wie das Fehlen einer regelmäßigen Mahlzeitenfrequenz, unzureichender Hydratation, fehlende Bewegung und

schlechter Schlaf sind Faktoren, die mit einem erhöhtem Risiko assoziiert sind, dass es zum Auftreten von Migränekopfschmerzen kommen kann (242,243). Daher ist es von entscheidender Bedeutung, eine regelmäßige Mahlzeitenfrequenz, kontinuierliche aerobe Aktivität, eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sowie eine geregelte Schlafroutine zu etablieren, um die Intensität und Häufigkeit von Migräneanfällen zu reduzieren (244–246). In den von Robble et al. (247) veröffentlichten Guidelines zur Migräneprevention werden folgende Punkte zur Optimierung der Lebensstilfaktoren adressiert (247):

Es wird empfohlen, dass die ideale Schlafdauer abhängig je nach Entwicklungsstand gewählt werden soll (9 bis 12 Stunden für Schulkinder, 8 bis 10 Stunden für Teenager (248)) und, dass die Integration einer guten Schlafhygiene (gleichbleibender Schlaf-Wach-Rhythmus und keine Nutzung von elektronischen Geräten 30 bis 60 min vor dem Schlafengehen) von großer Bedeutung ist. Ebenfalls wird eine gesunde und nährstoffreiche Ernährung mit Aufnahme von genügenden Proteinen, Gemüse und Obst, die in einer regelmäßigen Mahlzeitenfrequenz aufgenommen werden, empfohlen. Zusätzlich sollte darauf geachtet werden, regelmäßige aerobe Bewegung im Alltag zu integrieren und auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

#### **4.11.2.2 Medikamentöse Präventivmaßnahmen**

Eine vorbeugende pharmakologische Migränetherapie ist dann indiziert, wenn die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigt wird, die Schmerzattacken sehr häufig auftreten und in weiterer Folge dadurch die regelmäßige Teilnahme an der schulischen Ausbildung und am sozialen Leben nicht mehr möglich ist. Bei Vorhandensein von schwerwiegenden Begleit- und Aura Symptomen, sowie bei Versagen der konservativen Akut-Therapie ist eine prophylaktische medikamentöse Migräneprophylaxe ebenfalls indiziert. Die zur Migräneprophylaxe verwendeten Medikamente sind ursprünglich für die Behandlung von Erkrankungen wie Hypertonie, Angstzustände, Depressionen, Epilepsie und anderen Schmerzerkrankungen entwickelt worden, und daher sind potenzielle Nebenwirkungen sehr gut erforscht. Die Evidenz zur Wirksamkeit einer vorbeugenden medikamentösen Migränetherapie bei Kindern und Jugendlichen ist begrenzt (249–253).

Zu den verschiedenen Medikamentenklassen, die angewendet werden können, zählen Antidepressiva, Antiepileptika, Antihistaminika und Antihypertensiva (254). Ebenso weit verbreitet ist die Gabe von Nutraceuticals, obwohl die Wirksamkeit aufgrund von niedriger Evidenz unklar ist (255,256).

In einer erst kürzlich veröffentlichten Netzwerk-Metaanalyse, die die präventive medikamentöse Migränetherapie bei 3771 Kindern untersuchte, wurde gezeigt, dass mehrere Medikamente zu einer Reduktion der Häufigkeit von Migränekopfschmerzen führen können. Zu diesen Substanzen gehören Pregabalin, Topiramat, Flunarizin, Levetiracetam, Riboflavin, Cinnarizin und Amitriptylin (257). 2020 wurde eine weitere Metaanalyse veröffentlicht, in der ebenfalls die Wirksamkeit verschiedener Medikamentenklassen zur Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurde. Insgesamt wurden 23 Studien mit 2217 Patient\*innen eingeschlossen. Bei keiner der untersuchten Substanzen (Topiramat, Valproat, Amitriptylin, Flunarizin, Propranolol, Nimodipin, Coenzym Q10, Riboflavin, L-Hydroxytryptophan) konnte ein signifikanter Langzeiteffekt in der Migräneprophylaxe (mehr als 6 Monate) im Vergleich zu Placebo-Gabe festgestellt werden. Propranolol und Topiramat erwiesen sich innerhalb eines Zeitraums von weniger als 5 Monaten als signifikant wirksamer als die Verabreichung eines Placebos, die Qualität der Studien war allerdings begrenzt (258).

Ziel der prophylaktischen Migränebehandlung ist es, die Häufigkeit der Attacken um mindestens die Hälfte innerhalb der nächsten drei Monate zu reduzieren, sowie eine Verringerung der Intensität und Dauer der Kopfschmerzen (259,260). Obwohl sehr viele Kinder und Jugendliche unter erheblichen Behinderungen leiden, erhalten sie leider oft keine angemessene Therapie. Etwa ein Drittel der Patient\*innen würde die Kriterien erfüllen, aber nur 10 % bis 19 % erhalten eine präventive Medikation (261). Wichtig zu beachten ist, die langsame Titration über einen Zeitraum von 4 bis 12 Wochen, und, dass der Behandlungszeitraum mindestens 6 bis 8 Wochen betragen sollte, um potenzielle Nebenwirkungen so gut wie möglich zu reduzieren. Zusätzlich ist es wichtig, dass auch die Eltern und Familienmitglieder über die Erkrankung, die Therapie, die Durchführung und die potenziellen Nebenwirkungen aufgeklärt werden, um den bestmöglichen Therapieerfolg erzielen zu können (262). Es ist wichtig, dass der/die Kliniker\*in die Begleiterkrankungen der Patient\*innen und das Nebenwirkungsprofil der zur Auswahl stehenden Therapieoptionen, in die Entscheidungsfindung des geeigneten prophylaktischen Medikaments miteinbezieht (249). Kommt es durch die Therapie zu einer anhaltenden Verbesserung der Symptome über einen Zeitraum von vier bis sechs Monaten, dann kann die Dosis der prophylaktischen Medikation langsam und schrittweise wieder reduziert werden.

## **Trizyklische Antidepressiva**

### **Amitriptylin**

Amitriptylin gehört zur Gruppe der trizyklischen Antidepressiva. Neben dem häufigen Einsatz zur präventiven Behandlung von Migräne bei Kindern und Jugendlichen wird es auch bei Spannungskopfschmerzen empfohlen, insbesondere wenn diese in Kombination mit Depressionen, Schlaflosigkeit und Angstzuständen auftreten (253).

Im Gegensatz zur Anwendung von Amitriptylin zur Behandlung von Depressionen (25 bis 75 mg/Tag), wird für die Migräneprophylaxe eine deutlich geringere Dosis (10 bis 20 mg/Tag) benötigt, um eine positive Wirkung zu erzielen (263). Kontraindikationen für die Therapie mit Amitriptylin sind Erkrankungen des Herzens, der Leber, der Nieren, der Prostata und der Schilddrüse. Ebenfalls kontraindiziert ist die Gabe bei Glaukomen, Hypotonie, Epilepsie und der gleichzeitigen Anwendung von MAO-Hemmern (264).

Häufige Nebenwirkungen, die durch die Gabe von Amitriptylin auftreten können, sind Mundtrockenheit, Obstipation, Sedierung, Appetitzunahme, Gewichtszunahme, orthostatische Hypotonie und Kardiotoxizität (253).

2016 wurde die bereits erwähnte CHAMP-Studie veröffentlicht, da bis zu diesem Zeitpunkt nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit über die prophylaktische medikamentöse Migränebehandlung bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung standen. Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der 361 Proband\*innen im Alter 8 bis 17 Jahren eingeschlossen wurden, welche über einen Zeitraum von 24 Wochen mit Amitriptylin (1 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag), Topiramate (2 mg pro Kilogramm pro Tag) oder einem Placebo behandelt wurden.

Nach 24 Wochen wurde die Studie beendet, da bereits bei der Zwischenanalyse keine signifikanten Unterschiede in der Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit oder der durch Kopfschmerzen bedingten Beeinträchtigung bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne, festgestellt werden konnte. Außerdem hatten die Patient\*innen, die Amitriptylin oder Topiramate einnahmen, häufiger mit Nebenwirkungen zu kämpfen (181).

In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass besonders wenn Amitriptylin in Kombination mit einer kognitiven Verhaltenstherapie angewendet wird, eine gute Wirksamkeit erzielt werden kann (265–268).

## **Antiepileptika**

### **Topiramate**

Das Antiepileptikum Topiramate ist das einzige Arzneimittel, das von der FDA für die präventive Behandlung von Migräne bei Kindern im Alter von 12 bis 17 Jahren zugelassen ist, obwohl in der bereits mehrfach erwähnten CHAMP-Studie (181) nachgewiesen wurde, dass Topiramate in der Migräneprophylaxe nicht wirksamer war als die Gabe eines Placebos. In den 2019 veröffentlichten Guidelines der American Academy of Neurology und der American Headache Society (251) wurden die Ergebnisse aus vier verschiedenen Studien zur Migräneprevention untersucht. Man kam zu dem Entschluss, dass durch die Gabe von Topiramate wahrscheinlich die Häufigkeit von Migräneattacken wirksamer reduziert werden kann als durch ein Placebo. Die empfohlene Dosis für die präventive Behandlung beträgt zwischen 1 bis 2 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Die Therapie sollte mit einer Anfangsdosis von 25 mg bei Kindern ab einem Alter von 12 Jahren eingeleitet werden und kann dann bei Bedarf in Schritten von 25 mg pro Tag wöchentlich bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 100 mg pro Tag erhöht werden (269). Mögliche Nebenwirkungen, die durch die Gabe von Topiramate auftreten können, sind Parästhesien, Engwinkelglaukom, kognitive Verlangsamung, Gewichtsverlust, verminderte Schweißbildung und Nierensteine. Bei weiblichen Patient\*innen, die sich bereits im gebärfähigen Alter befinden, wird von der Therapie mit Topiramate abgeraten, da teratogene Risiken für einen potenziellen Fötus bestehen. Wenn trotz der Risiken eine Gabe von Topiramate in Erwägung gezogen wird, muss eine sorgfältige Aufklärung erfolgen und das Schwangerschaftsrisiko maximal reduziert werden (250).

### **Valproat**

Die Daten über die Wirksamkeit zur präventiven Migränebehandlung bei Kindern sind begrenzt. In einer Studie mit 300 Proband\*innen im Alter von 12 bis 17 Jahren, bei der einmal täglich Divalproex-Natrium in einer Dosierung von 250 mg, 500 mg oder 1000 mg verabreicht wurde, konnte nach 12 Wochen keine signifikante Reduktion der Migränerate im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden (270). Die Therapie mit Valproat wird mit einer Dosierung von 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht pro Tag gestartet, die in zwei Dosen aufgeteilt verabreicht wird. Bei Bedarf kann die Tagesdosis schrittweise auf maximal 30 mg/kg Körpergewicht erhöht werden (269).

Nebenwirkungen, die in einer Studie bei der Gabe von Valproat häufig aufgetreten sind, waren Infektionen der oberen Atemwege, Übelkeit, Gewichtszunahme und gastrointestinale

Beschwerden (270). Valproat hat ebenfalls eine teratogene Wirkung und wird deswegen bei Mädchen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen.

## **Kalziumkanalblocker**

### **Flunarizin**

Der Kalziumkanalblocker Flunarizin beeinflusst das zerebrovaskuläre System. Der genaue pharmakologische Mechanismus, durch den Flunarizin in der Vorbeugung von Migräne wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt. Es scheint, dass das Medikament sowohl vaskuläre als auch neuronale Effekte hat (271).

Im Jahr 2012 wurde eine randomisierte Studie veröffentlicht, in der die Proband\*innen (mittleres Alter: 13 Jahre) Flunarizin in einer Dosierung von 2,5 bis 10 mg erhielten.

Die Ergebnisse zeigten eine gute Wirksamkeit: Bei 57 % der Patient\*innen (41 von 72) konnte eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Häufigkeit der Anfälle nachgewiesen werden. Besonders hoch war die Ansprechrage bei Proband\*innen mit hemiplegischer Migräne, die bei 85 % lag. Zudem wurde gezeigt, dass Flunarizin gut verträglich ist und ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist. Bei 21 % der Studienteilnehmer\*innen traten Nebenwirkungen wie Depressionen, Gewichtszunahme und Sedierung auf (272). In einer weiteren Studie, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Flunarizin (5 mg/Tag) mit der von Topiramamat verglichen wurde, konnte gezeigt werden, dass die Responderrate, welche durch eine 50-prozentige Reduktion der Kopfschmerztag/Monat definiert war, bei 80% (89/111 Patient\*innen) für Flunarizin (5 oder 10 mg/Tag) und bei 81 % (122/150 Patient\*innen) für Topiramamat (25 bis 100 mg/Tag) lag (273).

2017 wurde von Toldo et al. (274) eine retrospektive multizentrische Studie durchgeführt, in der 706 Patient\*innen mit primären Kopfschmerzen eingeschlossen wurden. Bei 19 % der Migränepatient\*innen wurden präventive Medikamente eingesetzt. Das am häufigsten verwendete präventive Migränetherapeutikum war Flunarizin (18 %), gefolgt von Antiepileptika (7 %) und Pizotifen (6 %). Die beste Wirkung konnte durch die vorbeugende Behandlung mit Flunarizin (72 %) und Pizotifen (82 %) erzielt werden.

Die empfohlene Dosis für eine präventive Wirkung von Migräne mit Flunarizin beträgt 5 mg pro Tag oder jeden 2. Tag (275).

## **Betablocker**

### **Propranolol**

Propranolol ist ein nicht-selektiver Beta-Adrenozeptor-Antagonist, der gezielt die b1- und b2-Rezeptoren blockiert. Bereits seit mehr als 50 Jahren wird Propranolol erfolgreich zur prophylaktischen Behandlung von Migräne eingesetzt (276). Obwohl mehrere Studien die gute Wirksamkeit und das günstige Nebenwirkungsprofil von Propranolol bei Erwachsenen belegen (2), gibt es nur wenige Untersuchungen, die die Wirksamkeit dieses Medikaments bei Kindern und Jugendlichen bestätigen (277–279). In der bereits erwähnten Guideline (251), die 2019 veröffentlicht wurde, kam man zu dem Ergebnis, dass die Therapie mit Propranolol möglicherweise wirksamer ist, um eine Reduktion der Häufigkeit der Kopfschmerzen um mindestens 50 Prozent zu erreichen, als es durch die Gabe eines Placebos möglich wäre. Die prophylaktische Behandlung mit Propranolol wird mit einer Dosis von 1 mg/kg pro Tag eingeleitet, die in drei Einzeldosen eingeteilt, eingenommen werden sollte. Bei Bedarf kann die Dosis auf die maximale Tagesdosis von 3 mg/kg erhöht werden. Wichtig ist, dass nach einer Dosiserhöhung der orthostatische Blutdruck und die Herzfrequenz überwacht wird. Bei Kindern, die an Asthma leiden, sollten Betablocker mit großer Vorsicht angewendet werden, da sie zu gesteigerte Obstruktion der Bronchien führen, eine Hyperreaktivität des Bronchialsystems verursachen und die Wirkung von Beta-Rezeptor-Agonisten reduzieren können. Ebenso sollten sie vorsichtig angewandt werden, wenn eine Vorerkrankung mit Depressionen oder Diabetes bekannt ist. Bekannte Nebenwirkungen, die durch den Einsatz von Betablockern entstehen können, sind Hypotonie, Bradykardie, emotionale Störungen und Alpträume (269).

## **Serotonin-Antagonisten**

### **Cyproheptadin**

Bei Cyproheptadin handelt es sich um ein Antihistaminikum und Serotonin-Antagonist, mit zusätzlichen anticholinergen und kalziumkanalblockierenden Eigenschaften (250,261,280). In einer Untersuchung, bei der 126 Kinder und Jugendliche mit verschiedenen prophylaktischen Medikamenten gegen Migräne behandelt wurden, zeigte sich bei 25 von 30 (83 %) der Kinder, die Cyproheptadin erhielten, eine positive Reaktion. Definiert wurde eine positive Reaktion durch die allgemeine Verringerung der Kopfschmerzhäufigkeit und -intensität sowie die Akzeptanz des Wirkstoffs. Cyproheptadin wurde in einer Dosierung von 2 bis 8 mg täglich verabreicht, wodurch die Häufigkeit der Kopfschmerzattacken von 8,4

auf 3,7 Episoden pro Monat gesenkt werden konnte. Häufige Nebenwirkungen waren Sedation und Gewichtszunahme (261).

### **Pizotifen**

In einer placebokontrollierten Studie mit 37 Proband\*innen im Alter von 6 bis 15 Jahren, bei der Pizotifen in einer Dosis von 1,5 mg/Tag verabreicht wurde, konnte eine signifikante Reduktion der Häufigkeit der Migräneanfälle festgestellt werden (281).

In einer weiteren doppelblinden, placebokontrollierten Studie, die über einen Zeitraum von sechs Monaten mit 47 Proband\*innen im Alter von 7 bis 14 Jahren durchgeführt wurde, erhielten die Teilnehmer\*innen eine Pizotifen-Dosis von 1,5 mg. Dabei konnte keine Überlegenheit gegenüber dem Placebo festgestellt werden. Nebenwirkungen, die aufgetreten sind, waren Sedierung, gesteigerter Appetit und eine Gewichtszunahme (282).

In Italien ist Pizotifen das einzige Medikament, das zur vorbeugenden Migränebehandlung bei Kindern zugelassen ist, obwohl endgültige Daten über die Wirksamkeit fehlen (263,283). 2017 wurde in einer Studie gezeigt, dass Pizotifen (1 mg/kg/Tag) zu den wirksamsten und am besten verträglichen Mitteln zur Migräneprävention bei Kindern zählt (274).

### **4.11.2.3 Andere therapeutische Interventionen**

#### **Nahrungsergänzungsmittel und Nutraceuticals**

Bei Kindern und Jugendlichen, die an chronischen Schmerzen wie Migränekopfschmerzen leiden, ist die Anwendung von Nutraceuticals und Nahrungsergänzungsmitteln weit verbreitet (284). Bei Nutraceuticals handelt es sich um eine Form der komplementären und alternativen Medizin (CAM), die Lebensmittel oder Bestandteile von Lebensmitteln enthalten, die zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten beitragen könnten (285).

Im Jahr 2018 veröffentlichte Orr (255) eine Übersichtsarbeit zur Rolle von Nutraceuticals bei der Behandlung von pädiatrischer Migränekopfschmerzen. Dabei wurde die Wirkung von Vitamin D, Riboflavin, Coenzym Q10, Magnesium, Pestwurz und mehrfach ungesättigte Fettsäuren untersucht. Die Ergebnisse zeigten jedoch, dass bislang nur begrenzte Belege vorhanden sind, um die Wirksamkeit von Nutraceuticals bei der akuten oder vorbeugenden Behandlung von Migräne nachzuweisen. Deswegen ist es für die behandelnden Ärzt\*innen sehr wichtig, die Familien und die Patient\*innen darüber aufzuklären, dass die Behandlung mit Nutraceuticals nicht wirksamer ist als die Behandlung mit einem Placebo.

## **Onabotulinumtoxin A (OBTA)**

Botulinumtoxin wurde im Jahre 2010 für die vorbeugende Behandlung von chronischer Migräne für Erwachsene zugelassen, aber die Daten zur Wirksamkeit von Botulinumtoxin bei der Behandlung von Jugendlichen mit chronischer Migräne sind limitiert.

OBTA wurde für Jugendliche nicht von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, weil eine bessere Wirkung als das Placebo nicht nachgewiesen werden konnte (286). In einer späteren Crossover-Studie mit Jugendlichen, die an chronischer Migräne litten, erhielten die Teilnehmenden alle drei Monate OBTA-Injektionen, begleitet von Kontrollterminen zur Nachsorge alle sechs Wochen. Im Vergleich zur Placebogruppe zeigte die Behandlungsgruppe eine statistisch signifikante Reduktion der Häufigkeit und Intensität der Migräneattacken, während die Dauer der Anfälle unverändert blieb (287).

Es scheint, dass es durch das Botulinumtoxin zu einer Hemmung der Freisetzung von Neurotransmittern und entzündlichen Neuropeptiden wie Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP) und Glutamat, sowie zu einer Blockierung der Zelloberflächenexpression von peripheren Rezeptoren und Ionenkanälen kommt. Dieser Prozess führt schlussendlich dazu, dass die Schmerzübertragung bei Migränekopfschmerzen verringert wird (288).

Obwohl die aktuellen Leitlinien der American Academy of Neurology (251) aufgrund fehlender Evidenz OBTA nicht für die präventive Behandlung chronischer Migräne im Kindes- und Jugendalter empfiehlt, kann in der Praxis der Einsatz in Erwägung gezogen werden, wenn die Patient\*innen nicht auf mehrere präventive Therapien angesprochen haben.

## **Neurostimulation bzw. Neuromodulation**

Bei der Neuromodulation bzw. Neurostimulation wird mit Hilfe von elektrischen Impulsen, die an Nerven gesendet werden, die an der sensorischen Verarbeitung und Schmerzwahrnehmung beteiligt sind, versucht die Schmerzweiterleitung zu hemmen. Man unterscheidet zwischen invasiven und nicht-invasiven Techniken, die als alternative Methode zur Migränebehandlung bei erwachsenen Patient\*innen, die nicht auf die verfügbaren Therapien angesprochen haben, populär geworden ist (289). Verglichen mit den herkömmlichen und traditionellen pharmakologischen Behandlungsmethoden, hat die Neurostimulation bzw. Neuromodulation ein viel günstigeres Nebenwirkungsprofil (290).

Für die Behandlung von Migräne bei Kindern und Jugendlichen sind aktuell folgende Geräte von der FDA zugelassen:

## **Nicht-invasive Vagusnervstimulation (nVNS)**

Das nicht-invasive Gerät zur Vagusnervstimulation (nVNS) ist von der FDA zugelassen und darf bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren sowohl zur Vorbeugung als auch zur akuten Behandlung von Migräne und anderen Kopfschmerzerkrankungen eingesetzt werden. Zur Anwendung muss das Gerät für zwei Zyklen jeweils 1 bis 2 Minuten an den Hals gehalten werden. Wenn benötigt, dann kann dieser Prozess nach 20 Minuten und bei Bedarf nach zwei Stunden wiederholt werden (289).

## **Remote Electrical Neuromodulation (REN)**

In der 2020 von Hershley et al. (291) veröffentlichten Studie wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und die Wirksamkeit des Remote Electrical Neuromodulation (REN)-Geräts zur Behandlung von akuten Migräneattacken bei Jugendlichen überprüft. Das Gerät wurde von den teilnehmenden Proband\*innen seitlich am Oberarm getragen, und es wurden über einen Zeitraum von 8 Wochen, elektrische Impulse während vier Migräneattacken abgegeben. Es wurde gezeigt, dass es bei 71 % der Teilnehmer\*innen innerhalb von 2 Stunden nach Symptombeginn zu einer Schmerzlinderung kam und, dass 35 % eine Schmerzfreiheit erreichen konnten. Zudem konnte bei 90 % der Teilnehmer\*innen eine anhaltende Schmerzlinderung nach 24 Stunden beobachtet werden. Signifikante Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

## **Verhaltenstherapie**

### **Kognitive Verhaltenstherapie**

Bei der kognitiven Verhaltenstherapie (CBT, Cognitive Behavioral Therapy) liegt der Fokus auf Aspekten wie Psychoedukation, Entspannungsübungen, der Förderung von Bewältigungsstrategien, Stressmanagement und der Stärkung des Selbstbewusstseins. Ziel der kognitiven Verhaltenstherapie ist, dass die betroffene Person erkennt, dass sie selbstschädigende und verzerrte Gedanken über sich selbst entwickelt hat und wie sie diese Glaubenssätze wieder ins Positive verändern kann (269). In den aktuellen Leitlinien der American Academy of Neurology (AAN) und der American Headache Society wird der kombinierte Einsatz von einem verhaltenstherapeutischen Ansatz und einer pharmakologischen Therapie mit Amitriptylin empfohlen (251).

Die Empfehlung stützt sich auf eine im Jahr 2013 veröffentlichte Studie (266), in der 135 Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit chronischer Migräne

(Kopfschmerzen an  $\geq 15$  Tagen/Monat) randomisiert entweder einer Behandlung mit kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) oder einer Kopfschmerzaufklärung zugewiesen wurden. Beide Gruppen erhielten zudem Amitriptylin in einer Dosierung von 1 mg/kg pro Tag. Zu Beginn litten die Teilnehmer\*innen im Schnitt an 21 von 28 Tagen an Kopfschmerzen. Nach 20 Wochen konnte die Gruppe, die mit der kombinierten Therapie aus CBT und Amitriptylin behandelt wurde, ihre Kopfschmerztage um 66 % (11,5 Tage) reduzieren, während in der Gruppe, wo Amitriptylin nur mit der Krankheitsaufklärung kombiniert wurde, die Krankheitstage um 36 % (6,8 Tage) reduziert wurden. Auch der PedMIDAS-Score (Pediatric Migraine Disability Assessment Score), der zeigt, wie sehr die Migräne den Alltag und die Lebensqualität beeinträchtigt, verbesserte sich in der Gruppe, wo der kombinierte Ansatz aus CBT und Amitriptylin angewendet wurde, deutlich stärker. Zusätzlich konnte auch nach 12 Monaten aufgezeigt werden, dass bei 86 % der CBT-Gruppe eine 50%-Reduktion der Kopfschmerztage aufgetreten ist, verglichen mit 69 % in der Vergleichsgruppe.

Die Kombination aus CBT und Amitriptylin reduziert bei Jugendlichen mit chronischer Migräne sowohl Kopfschmerztage als auch Beeinträchtigungen der Lebensqualität deutlich effektiver als eine reine Kopfschmerzaufklärung.

### **4.11.3 Neue pharmakologische Therapieoptionen**

#### **4.11.3.1 Monoklonale Anti-CGRP-Antikörper**

In verschiedenen Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Plasma-CGRP-Spiegel während Migräneanfällen erhöht sein können. Dies konnte nicht nur bei erwachsenen Patient\*innen (292), sondern auch bei Kindern nachgewiesen werden (57,293). Außerdem korrelieren erhöhte Plasma-CGRP-Spiegel mit der Kopfschmerzintensität (57,294).

In einer von Fan et al. (295) im Jahr 2019 durchgeführten Studie wurde gezeigt, dass sich die Plasma-CGRP-Spiegel zwischen Migränepatient\*innen und Patient\*innen mit nicht migränebedingten Kopfschmerzen unterscheiden. Des Weiteren wurde auf die Funktion des Plasma-CGRP-Spiegels als potenzieller Biomarker zur Steuerung der Therapie hingewiesen. Besonders bei sehr jungen Patient\*innen könnte durch die Etablierung der Kontrolle des Plasma-CGRP-Spiegels ein großer Fortschritt in der pädiatrischen Migräne-Diagnostik erzielt werden. Profitieren würden vor allem jene Patient\*innen, die ihre Kopfschmerzsymptomatik noch nicht genau beschreiben können oder Schwierigkeiten haben, ihre Beschwerden zu äußern. Langfristige Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten dieser

Medikamente bei Kindern und Jugendlichen fehlen derzeit noch, deswegen sollten monoklonale Antikörper gegen das Calcitonin-Gen-Related-Peptide (Anti-CGRP-Antikörper) nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden.

Die Behandlung wird vorrangig für postpubertäre Jugendliche empfohlen, die folgende Kriterien erfüllen:

- Vorhandensein von mindestens acht Kopfschmerztagen pro Monat
- Nachweis einer moderaten bis schweren Beeinträchtigung gemäß dem PedMIDAS

Bei jüngeren Patient\*innen, die an schwerer chronischer Migräne leiden, kann eine Therapie mit Anti-CGRP-Antikörper ebenfalls in Erwägung gezogen werden. Allerdings muss dafür nachgewiesen werden, dass bereits ausreichende Therapieversuche mit anderen etablierten prophylaktischen Migränetherapeutika durchgeführt wurden und keine Kontraindikationen für die Gabe von Anti-CGRP-Antikörper vorliegen (296).

In der 2017 veröffentlichten CHAMP-Studie (181) wurde gezeigt, dass keine signifikanten Unterschiede bei der Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit oder der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne unter der Gabe von Amitriptylin, Topiramat oder Placebo bestehen. Diese Erkenntnis unterstreicht die Bedeutung, vor der Gabe von Anti-CGRP-Antikörpern neben verschreibungspflichtigen Medikamenten zur Prophylaxe auch andere alternative Behandlungsmethoden anzuwenden, wie die Durchführung einer kognitiven Verhaltenstherapie (266,297,298) und andere Behandlungsansätze mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil, wie Neuromodulationsgeräte (299) oder die Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln (255). Studien, die an Erwachsenen mit Migräne durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass die Wirksamkeit der Therapie mit Anti-CGRP-Antikörpern innerhalb der ersten beiden Behandlungsmonate eintritt und die Therapieerfolge anschließend über einen Zeitraum von sechs Monaten stabil bleiben (300,301).

Im Jahr 2018 veröffentlichten Szperka et al. (296) eine Übersichtsarbeit, in der der aktuelle Wissenstand bezüglich der Anwendung von Anti-CGRP-Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen zusammengefasst und Empfehlungen für den klinischen Einsatz formuliert wurden. Es wird empfohlen, mit einer zweimonatigen Therapie mit Anti-CGRP-Antikörpern zu beginnen, wobei hier mit der niedrigsten verfügbaren Dosis gestartet werden soll. Kommt es zu keiner Linderung der Beschwerden, dann kann eine Dosiserhöhung durchgeführt und für weitere zwei Monate fortgesetzt werden. Sollte trotz erhöhter Dosis keine Wirkung eintreten oder es zum Auftreten von starken Nebenwirkungen kommen, dann sollte die Therapie mit Anti-CGRP-Antikörpern sofort beendet werden. Bei Besserung der Symptome

soll die Therapie fortgeführt werden, bis das Behandlungsziel von weniger als einem Kopfschmerztag pro Woche erreicht ist (296). Nach Erreichen des Behandlungsziels sollten die Anti-CGRP-Antikörper für ein paar weitere Monate verabreicht werden, bevor eine langsame Dosisreduktion bis zum kompletten Ausschleichen des Medikaments gestartet werden sollte (302).

Im Jahr 2021 wurde von Greene et al. (303) eine multizentrische retrospektive Studie mit 112 Patient\*innen veröffentlicht, in der Kinder und Jugendliche mit chronischen Kopfschmerzen (chronischer Migräne, persistierendem posttraumatischem Kopfschmerz und New Daily Persistent Headache (NDPH)) mit monoklonalen Anti-CGRP-Antikörpern behandelt wurden. Es wurde gezeigt, dass sich die Intensität der Kopfschmerzen und der funktionelle Status bei mehr als der Hälfte der Proband\*innen verbesserte. Bei 32,1 % der Teilnehmer\*innen traten Nebenwirkungen auf. Die häufigsten waren Reaktionen an der Einstichstelle (17,0 %) und Verstopfung (8,0 %). Das war die erste Studie, in der Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Anti-CGRP-Antikörpern im Kindes- und Jugendalter gesammelt werden konnten.

#### **4.11.3.2 Gepants und Ditans**

Gepants (Rimegepant, Ubrogepant und Atogepant) sind relativ kleine Moleküle, die als Antagonisten die CGRP-Rezeptoren blockieren, wodurch eine CGRP-induzierte Vasodilatation, neurogene Entzündung und Sensibilisierung verhindert wird (304), während Ditans (Lasmiditan) ihre Wirkung als Agonisten der Serotonin-5HT-1F-Rezeptoren, die an der Regulation von Schmerzsignalen im Gehirn beteiligt sind, entfalten (305).

Derzeit sind Rimegepant, Ubrogepant und Lasmiditan von der FDA für die akute Migränebehandlung zugelassen, und Studien bezüglich ihres Einsatzes im Kindes- und Jugendalter werden gerade durchgeführt. Sollten andere Medikamente, die zur Migränebehandlung angewendet werden, keine Wirkung zeigen oder Kontraindikationen gegen die Gabe von Triptanen bestehen, dann können sie für den Off-Label-Einsatz herangezogen werden (289). Der große Vorteil von Gepants und Ditans ist, dass ihr Einsatz nicht zu einer Vasokonstriktion führt und sie deswegen im Gegensatz zu Triptanen auch bei Patient\*innen mit einer kardialen oder vaskulären Vorgeschichte eingesetzt werden dürfen (306).

## 5 Diskussion

Schon seit Jahrzehnten wird intensiv an Migräne im Kindes- und Jugendalter geforscht, aber trotzdem bleibt die Bewältigung der Krankheit eine diagnostische, aber vor allem auch therapeutische Herausforderung. Obwohl pädiatrische Migräne das Leben der betroffenen Patient\*innen massiv beeinträchtigen kann, wird sie häufig unterschätzt und fehldiagnostiziert, da sich die klinischen Symptome bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu den Erwachsenen stark unterscheiden können. Die kürzere Dauer der Migräneanfälle und die beidseitige Verteilung der Schmerzen führen dazu, dass die Abgrenzung zu anderen Arten von Kopfschmerzen erschwert wird.

Ebenfalls herausfordernd ist die therapeutische Behandlung der pädiatrischen Migräne. Neben der gut etablierten und wirksamen Akuttherapie mit Analgetika wie Ibuprofen, Paracetamol oder Triptanen, gibt es insbesondere in der prophylaktischen Migränetherapie noch großen Aufholbedarf. In der bereits mehrfach erwähnten CHAMP-Studie (181), in der die Wirksamkeit von verschiedenen prophylaktischen Migränemedikamenten wie Amitriptylin und Topiramat verglichen wurde, konnte keine Überlegenheit gegenüber der Gabe eines Placebos festgestellt werden. Es kam jedoch zum vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen. Dadurch konnte gezeigt werden, dass der Fokus in der vorbeugenden Migränebehandlung besonders auf der gezielten Optimierung des Lebensstils der betroffenen Kinder und Jugendlichen und deren Familien gelegt werden sollte, um potenzielle Triggerfaktoren wie Stress oder Schlafprobleme in Zukunft vermeiden zu können. Zusätzlich können bei Bedarf alternative, nicht medikamentöse Therapieoptionen wie kognitive Verhaltenstherapie, Biofeedback und Neuromodulation in Erwägung gezogen werden.

Obwohl die genaue Pathogenese der Migräne bis dato noch nicht genau entschlüsselt wurde, gibt es Hinweise, dass die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems und die Freisetzung des Neuropeptids CGRP eine große Rolle spielen. In den letzten Jahren wurde durch die Entwicklung von spezifisch gegen den CGRP-Rezeptor gerichteten Substanzen wie monoklonale Antikörper und Gepants ein großer Durchbruch in der präventiven Migränebehandlung bei Erwachsenen erzielt. In ersten an Kindern und Jugendlichen durchgeführten Studien konnte die Wirksamkeit von CGRP-Antagonisten ebenfalls bestätigt werden. Derzeit fehlen noch Langzeitdaten über die Sicherheit und deswegen dürfen sie bis jetzt nur in Ausnahmefällen und nach sorgfältiger Überlegung eingesetzt werden.

Zusammenfassend zeigt sich in dieser Arbeit, dass sich Migräne im Kindes- und Jugendalter nicht nur auf das tägliche Leben auswirkt, sondern auch langfristig die Entwicklung der Betroffenen negativ beeinflussen kann. Trotz der vielversprechenden neuen therapeutischen Optionen besteht weiterhin ein großer Bedarf an weiteren Untersuchungen, besonders in der präventiven Migränetherapie und der langfristigen Anwendung von CGRP-Antagonisten.

## Literaturverzeichnis

1. R L, Mt D. Pediatric Headache: An Overview. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. März 2017 [zitiert 12. November 2024];47(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzj1900g50a0.han.medunigraz.at/28366491/>
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. Januar 2018;38(1):1–211.
3. Özge A, Faedda N, Abu-Arafeh I, Gelfand AA, Goadsby PJ, Cuvellier JC, u. a. Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-3rd edition beta in children and adolescents. *J Headache Pain*. 23. November 2017;18(1):109.
4. Mj M, J K, A J. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad Hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. Dezember 1992 [zitiert 2. September 2024];34(12). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzj1902u18b6.han.medunigraz.at/1451940/>
5. Migraine Headache in the Infant and Young Child - Elser - 1990 - Headache: The Journal of Head and Face Pain - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 2. September 2024]. Verfügbar unter: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1526-4610.1990.hed3006366.x>
6. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. Dezember 2010;52(12):1088–97.
7. Victor T, Hu X, Campbell J, Buse D, Lipton R. Migraine prevalence by age and sex in the United States: A life-span study. *Cephalalgia*. September 2010;30(9):1065–72.
8. Onofri A, Pensato U, Rosignoli C, Wells-Gatnik W, Stanyer E, Ornello R, u. a. Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 14. Februar 2023;24(1):8.
9. Cutrer F. Pathophysiology of Migraine. *Semin Neurol*. April 2006;26(2):171–80.
10. Ashina M. Migraine. Ropper AH, Herausgeber. *N Engl J Med*. 5. November 2020;383(19):1866–76.
11. Qubty W, Patniyot I. Migraine Pathophysiology. *Pediatr Neurol*. Juni 2020;107:1–6.
12. Willis T. Two Discourses Concerning the Soul of Brutes, Which is that of the Vital and Sensitive of Man: The First Is Physiological, Shewing the Nature, Parts, Powers, and Affections of the Same; and the Other Is Pathological, Which Unfolds the Diseases Which Affec. London, England: Thomas Dring, Ch Harper und John Leigh; 1638.
13. Wilks S. On Sick-Headache. *Br Med J*. 6. Januar 1872;1(575):8–9.
14. Graham JR. MECHANISM OF MIGRAINE HEADACHE AND ACTION OF ERGOTAMINE TARTRATE. *Arch Neurol Psychiatry*. 1. April 1938;39(4):737.

15. Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine. *Ann Neurol.* Mai 2009;65(5):491–8.
16. Charles A. Vasodilation out of the picture as a cause of migraine headache. *Lancet Neurol.* Mai 2013;12(5):419–20.
17. Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, Hansen AE, Larsen VA, De Koning PJ, u. a. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* Mai 2013;12(5):454–61.
18. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain.* Juli 2016;139(7):1987–93.
19. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain.* Januar 2014;137(1):232–41.
20. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache.* 2007;47(10):1418–26.
21. Weber F, Dan Y. Circuit-based interrogation of sleep control. *Nature.* 6. Oktober 2016;538(7623):51–9.
22. Karsan N, Bose P, Goadsby PJ. The Migraine Premonitory Phase. *Contin Minneap Minn.* August 2018;24(4, Headache):996–1008.
23. Waelkens J. Dopamine Blockade With Domperidone: Bridge Between Prophylactic and Abortive Treatment of Migraine? A Dose-Finding Study. *Cephalalgia.* 1. Juni 1984;4(2):85–90.
24. van Oosterhout W, van Someren E, Schoonman GG, Louter MA, Lammers GJ, Ferrari MD, u. a. Chronotypes and circadian timing in migraine. *Cephalalgia Int J Headache.* April 2018;38(4):617–25.
25. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 29. April 2015;35(17):6619–29.
26. Moulton EA, Becerra L, Johnson A, Burstein R, Borsook D. Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. *PloS One.* 2014;9(4):e95508.
27. T D, A N, Ma M. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. *Lancet Neurol [Internet].* März 2010 [zitiert 15. Oktober 2024];9(3). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20170844/>
28. SPREADING DEPRESSION OF ACTIVITY IN THE CEREBRAL CORTEX.
29. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:365–91.

30. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain J Neurol.* Februar 1994;117 ( Pt 1):199–210.
31. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev.* Juli 2001;81(3):1065–96.
32. Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CLH. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev Camb Philos Soc.* November 2006;81(4):457–81.
33. Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, u. a. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10. April 2001;98(8):4687–92.
34. Charles A, Hansen JM. Migraine aura: new ideas about cause, classification, and clinical significance. *Curr Opin Neurol.* Juni 2015;28(3):255–60.
35. Grafstein B. Mechanism of spreading cortical depression. *J Neurophysiol.* März 1956;19(2):154–71.
36. Charles A, Brennan K. Cortical spreading depression-new insights and persistent questions. *Cephalalgia Int J Headache.* Oktober 2009;29(10):1115–24.
37. Y GO, J Q, N M, H B, D B, H J, u. a. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest [Internet].* Mai 2004 [zitiert 27. Dezember 2024];113(10). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90w40c74.han.medunigraz.at/15146242/>
38. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.* April 2017;97(2):553–622.
39. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain.* Dezember 2013;154 Suppl 1:S44-53.
40. Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol.* Februar 1998;79(2):964–82.
41. Bartsch T, Goadsby PJ. Anatomy and Physiology of Pain Referral Patterns in Primary and Cervicogenic Headache Disorders. *Headache Curr.* März 2005;2(2):42–8.
42. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep.* Oktober 2003;7(5):371–6.
43. Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigeminohypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol.* Oktober 2000;84(4):2078–112.
44. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine

- headache and its associated symptoms. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 5. Oktober 2011;31(40):14204–17.
45. Messlinger K, Hanesch U, Baumgärtel M, Trost B, Schmidt RF. Innervation of the dura mater encephali of cat and rat: ultrastructure and calcitonin gene-related peptide-like and substance P-like immunoreactivity. *Anat Embryol (Berl)*. September 1993;188(3):219–37.
  46. Amin FM, Hougaard A, Schytz HW, Asghar MS, Lundholm E, Parvaiz AI, u. a. Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38. *Brain J Neurol*. März 2014;137(Pt 3):779–94.
  47. Messlinger K, Fischer MJM, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med*. 2011;60(3):82–9.
  48. Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 30. Juni 2010;30(26):8807–14.
  49. Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol*. Mai 2011;69(5):855–65.
  50. Lambert GA, Truong L, Zagami AS. Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system. *Cephalalgia Int J Headache*. Oktober 2011;31(14):1439–51.
  51. Levy D, Burstein R, Kainz V, Jakubowski M, Strassman AM. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache. *Pain*. Juli 2007;130(1–2):166–76.
  52. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. April 2017;158(4):543–59.
  53. Nakamura-Craig M, Gill BK. Effect of neurokinin A, substance P and calcitonin gene related peptide in peripheral hyperalgesia in the rat paw. *Neurosci Lett*. 11. März 1991;124(1):49–51.
  54. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:533–52.
  55. Faria V, Linnman C, Lebel A, Borsook D. Harnessing the Placebo effect in Pediatric Migraine Clinic. *J Pediatr*. Oktober 2014;165(4):659–65.
  56. Pj G, L E, R E. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol [Internet]*. August 1990 [zitiert 2. Januar 2025];28(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90w410f0.han.medunigraz.at/1699472/>

57. Pc F, Ph K, Sh C, Wt L, Rm W, Lc C. Plasma calcitonin gene-related peptide in diagnosing and predicting paediatric migraine. *Cephalalgia Int J Headache* [Internet]. August 2009 [zitiert 6. Januar 2025];29(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90w414ad.han.medunigraz.at/19236383/>
58. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia Int J Headache*. Februar 2002;22(1):54–61.
59. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia Int J Headache*. Oktober 2010;30(10):1179–86.
60. Zhang Z, Winborn CS, Marquez de Prado B, Russo AF. Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 7. März 2007;27(10):2693–703.
61. Thalakoti S, Patil VV, Damodaram S, Vause CV, Langford LE, Freeman SE, u. a. Neuron-glia signaling in trigeminal ganglion: implications for migraine pathology. *Headache*. 2007;47(7):1008–23; discussion 24-25.
62. Kelman L. The Premonitory Symptoms (Prodrome): A Tertiary Care Study of 893 Migraineurs. *Headache J Head Face Pain*. 2004;44(9):865–72.
63. Laurell K, Artto V, Bendtsen L, Hagen K, Häggström J, Linde M, u. a. Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia*. 1. September 2016;36(10):951–9.
64. Cuvellier JC, Mars A, Vallée L. The Prevalence of Premonitory Symptoms in Paediatric Migraine: A Questionnaire Study in 103 Children and Adolescents. *Cephalalgia*. 1. November 2009;29(11):1197–201.
65. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, u. a. Premonitory symptoms in migraine. *Neurology*. 25. März 2003;60(6):935–40.
66. Waelkens J. Warning symptoms in migraine: characteristics and therapeutic implications. *Cephalalgia*. 1985;5(4):223–8.
67. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia Int J Headache*. August 1992;12(4):221–8; discussion 186.
68. M V, M L, G S, N G, E G, M A, u. a. Migraine aura symptoms: Duration, succession and temporal relationship to headache. *Cephalalgia Int J Headache* [Internet]. April 2016 [zitiert 14. Oktober 2024];36(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g036a.han.medunigraz.at/26156076/>
69. M V, T S, M A, Pj G. The typical duration of migraine aura: a systematic review. *Cephalalgia Int J Headache* [Internet]. Mai 2013 [zitiert 14. Oktober 2024];33(7). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23475294/>

70. Sanchez del Rio M, Bakker D, Wu O, Agosti R, Mitsikostas DD, Ostergaard L, u. a. Perfusion weighted imaging during migraine: spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia Int J Headache*. Oktober 1999;19(8):701–7.
71. Av T, H A, Hm AK, K R, Rh C, Fm A, u. a. Clinical features of migraine with aura: a REFORM study. *J Headache Pain [Internet]*. 13. Februar 2024 [zitiert 14. Oktober 2024];25(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g0d13.han.medunigraz.at/38350851/>
72. Fm C, K H. Migraine aura. *The neurologist [Internet]*. Mai 2007 [zitiert 11. Oktober 2024];13(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g036a.han.medunigraz.at/17495755/>
73. Viana M, Sances G, Linde M, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, u. a. Clinical features of migraine aura: Results from a prospective diary-aided study. *Cephalalgia Int J Headache*. September 2017;37(10):979–89.
74. Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain J Neurol*. April 1996;119 ( Pt 2):355–61.
75. Jm E, Rc W. Migraine headache in the infant and young child. *Headache [Internet]*. Mai 1990 [zitiert 24. Oktober 2024];30(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g1f63.han.medunigraz.at/2370139/>
76. Cf B. Migraine in the infant and toddler. *J Child Neurol [Internet]*. Januar 1994 [zitiert 24. Oktober 2024];9(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g206b.han.medunigraz.at/8151093/>
77. Jm D, Em P. The clinical spectrum of migraine in children. *Pediatr Ann [Internet]*. Juli 2010 [zitiert 18. September 2024];39(7). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90bv0db4.han.medunigraz.at/20666346/>
78. R V, M A, P R, L M, P A, H H, u. a. Changing headache from preschool age to puberty. A controlled study. *Cephalalgia Int J Headache [Internet]*. April 2007 [zitiert 24. Oktober 2024];27(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g1f63.han.medunigraz.at/17376106/>
79. Aa G, Ac R, Pj G. Cranial autonomic symptoms in pediatric migraine are the rule, not the exception. *Neurology [Internet]*. 30. Juli 2013 [zitiert 24. Oktober 2024];81(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g1f63.han.medunigraz.at/23897870/>
80. V R, R P, G G, C S, F C, D P, u. a. Migraine in a pediatric population: a clinical study in children younger than 7 years of age. *Dev Med Child Neurol [Internet]*. Juni 2015 [zitiert 24. Oktober 2024];57(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g1f63.han.medunigraz.at/25586426/>
81. O M, Jc C, A D, L V, S NTT. Postdrome symptoms in pediatric migraine: A questionnaire retrospective study by phone in 100 patients. *Cephalalgia Int J Headache [Internet]*. April 2018 [zitiert 28. Oktober 2024];38(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g27cd.han.medunigraz.at/28728427/>

82. Quintela E, Castillo J, Muñoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia Int J Headache*. September 2006;26(9):1051–60.
83. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology*. 19. Juli 2016;87(3):309–13.
84. Ng-Mak DS, Fitzgerald KA, Norquist JM, Banderas BF, Nelsen LM, Evans CJ, u. a. Key concepts of migraine postdrome: a qualitative study to develop a post-migraine questionnaire. *Headache*. Januar 2011;51(1):105–17.
85. Blau JN. Migraine postdromes: symptoms after attacks. *Cephalalgia Int J Headache*. November 1991;11(5):229–31.
86. Charles A. The Evolution of a Migraine Attack – A Review of Recent Evidence. *Headache J Head Face Pain*. Februar 2013;53(2):413–9.
87. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*. 26. August 1995;311(7004):541–4.
88. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are inherited disorders. *Cephalalgia Int J Headache*. August 1996;16(5):305–9.
89. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. Mai 2011;10(5):457–70.
90. Neut D, Fily A, Cuvellier JC, Vallée L. The prevalence of triggers in paediatric migraine: a questionnaire study in 102 children and adolescents. *J Headache Pain*. Januar 2012;13(1):61–5.
91. Russell MB, Hilden J, Sørensen SA, Olesen J. Familial occurrence of migraine without aura and migraine with aura. *Neurology*. Juli 1993;43(7):1369–73.
92. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol*. Februar 1999;45(2):242–6.
93. Mulder EJ, Baal C van, Gaist D, Kallela M, Kaprio J, Svensson DA, u. a. Genetic and Environmental Influences on Migraine: A Twin Study Across Six Countries. *Twin Res Hum Genet*. Oktober 2003;6(5):422–31.
94. Russell MB, Ulrich V, Gervil M, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. *Headache*. Mai 2002;42(5):332–6.
95. Ulrich V, Gervil M, Fenger K, Olesen J, Russell MB. The prevalence and characteristics of migraine in twins from the general population. *Headache*. März 1999;39(3):173–80.

96. Solotareff L, Cuvellier JC, Duhamel A, Vallée L, Tich SNT. Trigger Factors in Childhood Migraine: A Prospective Clinic-Based Study From North of France. *J Child Neurol.* Juli 2017;32(8):754–8.
97. Bruni O, Russo PM, Ferri R, Novelli L, Galli F, Guidetti V. Relationships between headache and sleep in a non-clinical population of children and adolescents. *Sleep Med.* Juli 2008;9(5):542–8.
98. Hammond NG, Orr SL, Colman I. Early Life Stress in Adolescent Migraine and the Mediation Influence of Symptoms of Depression and Anxiety in a Canadian Cohort. *Headache.* November 2019;59(10):1687–99.
99. Maratos J, Wilkinson M. Migraine in children: a medical and psychiatric study. *Cephalalgia Int J Headache.* Dezember 1982;2(4):179–87.
100. Kröner-Herwig B, Gassmann J. Headache disorders in children and adolescents: their association with psychological, behavioral, and socio-environmental factors. *Headache.* Oktober 2012;52(9):1387–401.
101. Ferracini GN, Dach F, Speciali JG. Quality of life and health-related disability in children with migraine. *Headache.* Februar 2014;54(2):325–34.
102. Arruda MA, Arruda R, Guidetti V, Bigal ME. Psychosocial adjustment of children with migraine and tension-type headache - a nationwide study. *Headache.* Februar 2015;55 Suppl 1:39–50.
103. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, u. a. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci.* Oktober 2015;18(10):1353–63.
104. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* Juli 2007;87(3):873–904.
105. Shonkoff JP, Boyce WT, McEwen BS. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *JAMA.* 3. Juni 2009;301(21):2252–9.
106. Sadeh A, Mindell J, Rivera L. „My child has a sleep problem“: a cross-cultural comparison of parental definitions. *Sleep Med.* Mai 2011;12(5):478–82.
107. Miller VA, Palermo TM, Powers SW, Scher MS, Hershey AD. Migraine headaches and sleep disturbances in children. *Headache.* April 2003;43(4):362–8.
108. Heyer GL, Rose SC, Merison K, Perkins SQ, Lee JEM. Specific headache factors predict sleep disturbances among youth with migraine. *Pediatr Neurol.* Oktober 2014;51(4):489–93.
109. Pavkovic IM, Kothare SV. Migraine and Sleep in Children: A Bidirectional Relationship. *Pediatr Neurol.* August 2020;109:20–7.
110. Bruni O, Galli F, Guidetti V. Sleep hygiene and migraine in children and adolescents. *Cephalalgia Int J Headache.* Dezember 1999;19 Suppl 25:57–9.

111. Brennenstuhl S, Fuller-Thomson E. The Painful Legacy of Childhood Violence: Migraine Headaches Among Adult Survivors of Adverse Childhood Experiences. *Headache*. 2015;55(7):973–83.
112. Fuller-Thomson E, Baker TM, Brennenstuhl S. Investigating the association between childhood physical abuse and migraine. *Headache*. Mai 2010;50(5):749–60.
113. Goodwin RD, Hoven CW, Murison R, Hotopf M. Association between childhood physical abuse and gastrointestinal disorders and migraine in adulthood. *Am J Public Health*. Juli 2003;93(7):1065–7.
114. Sinclair CM, Meredith P, Strong J, Feeney R. Personal and Contextual Factors Affecting the Functional Ability of Children and Adolescents with Chronic Pain: A Systematic Review. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. Mai 2016;37(4):327–42.
115. Amouroux R, Rousseau-Salvador C. [Anxiety and depression in children and adolescents with migraine: a review of the literature]. *L'Encephale*. Oktober 2008;34(5):504–10.
116. Bruijn J, Locher H, Passchier J, Dijkstra N, Arts WF. Psychopathology in children and adolescents with migraine in clinical studies: a systematic review. *Pediatrics*. August 2010;126(2):323–32.
117. Antonaci F, Voiticovschi-Iosob C, Di Stefano AL, Galli F, Ozge A, Balottin U. The evolution of headache from childhood to adulthood: a review of the literature. *J Headache Pain*. 18. März 2014;15(1):15.
118. Pinquart M, Shen Y. Depressive symptoms in children and adolescents with chronic physical illness: an updated meta-analysis. *J Pediatr Psychol*. Mai 2011;36(4):375–84.
119. Fukui PT, Gonçalves TRT, Strabelli CG, Lucchino NMF, Matos FC, Santos JPM dos, u. a. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr*. September 2008;66(3A):494–9.
120. Rockett FC, de Oliveira VR, Castro K, Chaves MLF, Perla A da S, Perry IDS. Dietary aspects of migraine trigger factors. *Nutr Rev*. Juni 2012;70(6):337–56.
121. Peris F, Donoghue S, Torres F, Mian A, Wöber C. Towards improved migraine management: Determining potential trigger factors in individual patients. *Cephalalgia Int J Headache*. April 2017;37(5):452–63.
122. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia Int J Headache*. Mai 2007;27(5):394–402.
123. Carod-Artal FJ, Ezpeleta D, Martín-Barriga ML, Guerrero AL. Triggers, symptoms, and treatment in two populations of migraineurs in Brazil and Spain. A cross-cultural study. *J Neurol Sci*. 15. Mai 2011;304(1–2):25–8.
124. Hauge AW, Kirchmann M, Olesen J. Trigger factors in migraine with aura. *Cephalalgia Int J Headache*. März 2010;30(3):346–53.

125. Andress-Rothrock D, King W, Rothrock J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. *Headache*. September 2010;50(8):1366–70.
126. Chai NC, Bond DS, Moghekar A, Scher AI, Peterlin BL. Obesity and headache: Part II--potential mechanism and treatment considerations. *Headache*. März 2014;54(3):459–71.
127. Peterlin BL, Tietjen GE, Gower BA, Ward TN, Tepper SJ, White LW, u. a. Ictal adiponectin levels in episodic migraineurs: a randomized pilot trial. *Headache*. März 2013;53(3):474–90.
128. Chai NC, Gelaye B, Tietjen GE, Dash PD, Gower BA, White LW, u. a. Ictal adipokines are associated with pain severity and treatment response in episodic migraine. *Neurology*. 7. April 2015;84(14):1409–18.
129. Kinik ST, Alehan F, Erol I, Kanra AR. Obesity and paediatric migraine. *Cephalalgia Int J Headache*. Januar 2010;30(1):105–9.
130. Kabbouche MA, Powers SW, Vockell ALB, LeCates SL, Ellinor PL, Segers A, u. a. Outcome of a multidisciplinary approach to pediatric migraine at 1, 2, and 5 years. *Headache*. 2005;45(10):1298–303.
131. Verrotti A, Agostinelli S, D'Egidio C, Di Fonzo A, Carotenuto M, Parisi P, u. a. Impact of a weight loss program on migraine in obese adolescents. *Eur J Neurol*. Februar 2013;20(2):394–7.
132. Kadian R, Nidhi Shankar Kikkeri, Anil Kumar. StatPearls [Internet]. 2024 [zitiert 16. Dezember 2024]. Basilar Migraine. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507878/>
133. Kumar A, Debopam S, Prabhu D. E, Rohan A. StatPearls [Internet]. 2024 [zitiert 11. Dezember 2024]. Hemiplegic Migraine. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513302/>
134. Evans RW, Daroff RB. Expert opinion: monocular visual aura with headache: retinal migraine? *Headache*. 2000;40(7):603–4.
135. Hill DL, Daroff RB, Ducros A, Newman NJ, Biousse V. Most cases labeled as „retinal migraine“ are not migraine. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. März 2007;27(1):3–8.
136. Lipton RB, Manack A, Ricci JA, Chee E, Turkel CC, Winner P. Prevalence and Burden of Chronic Migraine in Adolescents: Results of the Chronic Daily Headache in Adolescents Study (C-dAS). *Headache J Head Face Pain*. Mai 2011;51(5):693–706.
137. Youssef PE, Mack KJ. Episodic and chronic migraine in children. *Dev Med Child Neurol*. Januar 2020;62(1):34–41.
138. Bellini B, Arruda M, Cescut A, Saulle C, Persico A, Carotenuto M, u. a. Headache and comorbidity in children and adolescents. *J Headache Pain*. Dezember 2013;14(1):79.

139. Winner P. Migraine-related symptoms in childhood. *Curr Pain Headache Rep.* August 2013;17(8):339.
140. Winner P. Childhood periodic syndromes and migraine. *Curr Pain Headache Rep.* Juni 2005;9(3):197–201.
141. Cuvellier JC, Lépine A. Childhood Periodic Syndromes. *Pediatr Neurol.* Januar 2010;42(1):1–11.
142. Gelfand AA. Migraine and childhood periodic syndromes in children and adolescents. *Curr Opin Neurol.* Juni 2013;26(3):262–8.
143. Al-Twajri WA, Shevell MI. Pediatric migraine equivalents: occurrence and clinical features in practice. *Pediatr Neurol.* Mai 2002;26(5):365–8.
144. Abu-Arafeh I, Russell G. Prevalence and clinical features of abdominal migraine compared with those of migraine headache. *Arch Dis Child.* Mai 1995;72(5):413–7.
145. Li BUK, Murray RD, Heitlinger LA, Robbins JL, Hayes JR. Is cyclic vomiting syndrome related to migraine? *J Pediatr.* 1. Mai 1999;134(5):567–72.
146. Abu-Arafeh I, Russell G. Recurrent limb pain in schoolchildren. *Arch Dis Child.* 1. April 1996;74(4):336–9.
147. Prakash S, Shah N, Dholakia S. Recurrent Limb Pain and Migraine: Case Reports and A Clinical Review. *Cephalalgia.* 1. August 2009;29(8):898–905.
148. Forbes D, Fairbrother S. Cyclic nausea and vomiting in childhood. *Aust Fam Physician.* 2008;37(1–2):33–6.
149. Uneri A. Migraine and Benign Paroxysmal Positional Vertigo: An Outcome Study of 476 Patients. *Ear Nose Throat J.* 1. Dezember 2004;83(12):814–5.
150. Hernandez-Latorre MA, Roig M. Natural history of migraine in childhood. *Cephalalgia Int J Headache.* Juli 2000;20(6):573–9.
151. Kothare SV. Efficacy of flunarizine in the prophylaxis of cyclical vomiting syndrome and abdominal migraine. *Eur J Paediatr Neurol.* 1. Januar 2005;9(1):23–6.
152. Kovacic K, Sood M, Venkatesan T. Cyclic Vomiting Syndrome in Children and Adults: What Is New in 2018? *Curr Gastroenterol Rep.* 29. August 2018;20(10):46.
153. Drumm BR, Bourke B, Drummond J, McNicholas F, Quinn S, Broderick A, u. a. Cyclical vomiting syndrome in children: a prospective study. *Neurogastroenterol Motil.* Oktober 2012;24(10):922–7.
154. Abu-Arafeh I, Russell G. Cyclical vomiting syndrome in children: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* November 1995;21(4):454–8.
155. Ertekin V, Selimoğlu MA, Altnkaynak S. Prevalence of cyclic vomiting syndrome in a sample of Turkish school children in an urban area. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(10):896–8.

156. K N, N K, Nj T. Abdominal migraine. *Cephalalgia Int J Headache* [Internet]. September 2016 [zitiert 29. Oktober 2024];36(10). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzj1900g2e11.han.medunigraz.at/26582952/>
157. L C, D L, M T, E M, B S, C M, u. a. Abdominal migraine: an under-diagnosed cause of recurrent abdominal pain in children. *Headache* [Internet]. Mai 2011 [zitiert 29. Oktober 2024];51(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzj1900g2e11.han.medunigraz.at/21395574/>
158. Russell G, Abu-Arafeh I, Symon DNK. Evidence for Existence and Treatment Options.
159. Dignan F. The prognosis of childhood abdominal migraine. *Arch Dis Child*. 1. Mai 2001;84(5):415–8.
160. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018 [Internet]. [zitiert 3. September 2024]. Verfügbar unter: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102417738202?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102417738202?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
161. Krams B, Echenne B, Leydet J, Rivier F, Roubertie A. Benign paroxysmal vertigo of childhood: long-term outcome. *Cephalalgia Int J Headache*. März 2011;31(4):439–43.
162. Batuecas-Caletrío A, Martín-Sánchez V, Cordero-Civantos C, Guardado-Sánchez L, Marcos MR, Fabián AH, u. a. Is benign paroxysmal vertigo of childhood a migraine precursor? *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. Juli 2013;17(4):397–400.
163. Abu-Arafeh I, Russell G. Paroxysmal vertigo as a migraine equivalent in children: a population-based study. *Cephalalgia Int J Headache*. Februar 1995;15(1):22–5; discussion 4.
164. Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM, Paolini J. The neurology of benign paroxysmal torticollis of infancy: report of 10 new cases and review of the literature. *J Child Neurol*. Februar 2009;24(2):155–60.
165. Moavero R, Papetti L, Bernucci MC, Cenci C, Ferilli MAN, Sforza G, u. a. Cyclic vomiting syndrome and benign paroxysmal torticollis are associated with a high risk of developing primary headache: A longitudinal study. *Cephalalgia Int J Headache*. September 2019;39(10):1236–40.
166. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic - PubMed [Internet]. [zitiert 6. November 2024]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13214956/>
167. Ellwood J, Draper-Rodi J, Carnes D. Comparison of common interventions for the treatment of infantile colic: a systematic review of reviews and guidelines. *BMJ Open*. 25. Februar 2020;10(2):e035405.
168. Wolke D, Bilgin A, Samara M. Systematic Review and Meta-Analysis: Fussing and Crying Durations and Prevalence of Colic in Infants. *J Pediatr*. Juni 2017;185:55–61.e4.

169. Sillanpää M, Saarinen M. Infantile colic associated with childhood migraine: A prospective cohort study. *Cephalalgia Int J Headache*. Dezember 2015;35(14):1246–51.
170. Gelfand AA, Thomas KC, Goadsby PJ. Before the headache: infant colic as an early life expression of migraine. *Neurology*. 25. September 2012;79(13):1392–6.
171. Gelfand AA, Buse DC, Cabana MD, Grimes B, Goadsby PJ, Allen IE. The Association Between Parental Migraine and Infant Colic: A Cross-Sectional, Web-Based, U.S. Survey Study. *Headache*. Juli 2019;59(7):988–1001.
172. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, u. a. The Global Burden of Headache: A Documentation of Headache Prevalence and Disability Worldwide. *Cephalalgia*. 1. März 2007;27(3):193–210.
173. Bendtsen L, Mattsson P, Zwart JA, Lipton R. Placebo Response in Clinical Randomized Trials of Analgesics in Migraine. *Cephalalgia*. 1. September 2003;23(7):487–90.
174. Winner P, Lewis D, Visser WH, Jiang K, Ahrens S, Evans JK, u. a. Rizatriptan 5 mg for the Acute Treatment of Migraine in Adolescents: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Headache J Head Face Pain*. 2002;42(1):49–55.
175. Smith SM, Dworkin RH, Turk DC, Baron R, Polydefkis M, Tracey I, u. a. The Potential Role of Sensory Testing, Skin Biopsy, and Functional Brain Imaging as Biomarkers in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Considerations. *J Pain*. Juli 2017;18(7):757–77.
176. Kroon Van Diest AM, Ernst MM, Slater S, Powers SW. Similarities and Differences between Migraine in Children and Adults: Presentation, Disability, and Response to Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 25. Oktober 2017;21(12):48.
177. Hubbard CS, Becerra L, Smith JH, DeLange JM, Smith RM, Black DF, u. a. Brain Changes in Responders vs. Non-Responders in Chronic Migraine: Markers of Disease Reversal. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:497.
178. Simons LE, Pielech M, Erpelding N, Linnman C, Moulton E, Sava S, u. a. The responsive amygdala: treatment-induced alterations in functional connectivity in pediatric complex regional pain syndrome. *Pain*. September 2014;155(9):1727–42.
179. Becerra L, Sava S, Simons LE, Drosos AM, Sethna N, Berde C, u. a. Intrinsic brain networks normalize with treatment in pediatric complex regional pain syndrome. *NeuroImage Clin*. 2014;6:347–69.
180. Holroyd KA, Drew JB. Behavioral approaches to the treatment of migraine. *Semin Neurol*. April 2006;26(2):199–207.
181. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, u. a. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med*. 12. Januar 2017;376(2):115–24.

182. Donovan E, Mehringer S, Zeltzer LK. A qualitative analysis of adolescent, caregiver, and clinician perceptions of the impact of migraines on adolescents' social functioning. *Pain Manag Nurs Off J Am Soc Pain Manag Nurses*. Dezember 2013;14(4):e135–41.
183. Palermo TM, Chambers CT. Parent and family factors in pediatric chronic pain and disability: an integrative approach. *Pain*. 15. Dezember 2005;119(1–3):1–4.
184. Newacheck PW, Taylor WR. Childhood chronic illness: prevalence, severity, and impact. *Am J Public Health*. März 1992;82(3):364–71.
185. Pawlowski C, Buckman C, Tumin D, Smith AW, Crotty J. National Trends in Pediatric Headache and Associated Functional Limitations. *Clin Pediatr (Phila)*. Dezember 2019;58(14):1502–8.
186. Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of Life in Childhood Migraines: Clinical Impact and Comparison to Other Chronic Illnesses. *Pediatrics*. 1. Juli 2003;112(1):e1–5.
187. Dooley JM, Gordon KE, Wood EP, Camfield CS, Camfield PR. The utility of the physical examination and investigations in the pediatric neurology consultation. *Pediatr Neurol*. Februar 2003;28(2):96–9.
188. Rothner AD. The evaluation of headaches in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol*. Juni 1995;2(2):109–18.
189. Stafstrom CE, Rostasy K, Minster A. The Usefulness of Children's Drawings in the Diagnosis of Headache.
190. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, LeCates S, Kabbouche MA, Maynard MK. PedMIDAS: development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. *Neurology*. 11. Dezember 2001;57(11):2034–9.
191. Dw L, S A, G D, D D, D H, A P, u. a. 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 [Internet]*. 27. August 2002 [zitiert 11. November 2024];59(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g4ec0.han.medunigraz.at/12196640/>
192. Js G, Dj S. Diagnosis and Management of Childhood Headache. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care [Internet]*. Februar 2016 [zitiert 11. November 2024];46(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g4ec0.han.medunigraz.at/26750538/>
193. Ds T, Jb O, Ae G, Ps D. Red flag findings in children with headaches: Prevalence and association with emergency department neuroimaging. *Cephalalgia Int J Headache [Internet]*. Februar 2019 [zitiert 11. November 2024];39(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g4ec0.han.medunigraz.at/29874930/>

194. E S, F Q, D L. Pediatric headaches in the emergency department. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. Oktober 2006 [zitiert 11. November 2024];10(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g4ec0.han.medunigraz.at/16945258/>
195. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 9. Januar 2001;56(1):142–142.
196. Lanphear J, Sarnaik S. Presenting Symptoms of Pediatric Brain Tumors Diagnosed in the Emergency Department: *Pediatr Emerg Care*. Februar 2014;30(2):77–80.
197. Mc P, Sk Y, Ri T, S S, Rw H. A Modern Epidemic: Increasing Pediatric Emergency Department Visits and Admissions for Headache. *Pediatr Neurol* [Internet]. Dezember 2018 [zitiert 11. November 2024];89. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g4ec0.han.medunigraz.at/30343832/>
198. Mr C, D A, Am L, Ab K. Emergency Department Use of Neuroimaging in Children and Adolescents Presenting with Headache. *J Pediatr* [Internet]. Oktober 2018 [zitiert 11. November 2024];201. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g4ec0.han.medunigraz.at/29908647/>
199. Raucci U, Della Vecchia N, Ossella C, Paolino MC, Villa MP, Reale A, u. a. Management of Childhood Headache in the Emergency Department. Review of the Literature. *Front Neurol*. 2019;10:886.
200. P A, L M, M S. Long-term trends in the incidence of headache in Finnish schoolchildren. *Pediatrics* [Internet]. Juni 2006 [zitiert 12. November 2024];117(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g50a0.han.medunigraz.at/16740819/>
201. A S, F H, F E, R von K. Headache in school children: prevalence and risk factors. *Dtsch Arzteblatt Int* [Internet]. 29. November 2013 [zitiert 12. November 2024];110(48). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g50a0.han.medunigraz.at/24333367/>
202. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, u. a. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 1. November 2018;17(11):954–76.
203. GBD 2017 US Neurological Disorders Collaborators, Feigin VL, Vos T, Alahdab F, Amit AML, Bärnighausen TW, u. a. Burden of Neurological Disorders Across the US From 1990–2017: A Global Burden of Disease Study. *JAMA Neurol*. 1. Februar 2021;78(2):165–76.
204. Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, Varga T, Christoforidi KA, Sipido E, u. a. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health*. Oktober 2020;5(10):e551–67.
205. P P, L P, A S, F N, F U, Mp V. Tension-type headache in paediatric age. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 [Internet]. April 2011 [zitiert 14. November 2024];100(4). Verfügbar

unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90cl0201.han.medunigraz.at/21143645/>

206. M S, P P. Prevalence of migraine and other headaches in early puberty. *Scand J Prim Health Care* [Internet]. Februar 1984 [zitiert 15. November 2024];2(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90cl0316.han.medunigraz.at/6545051/>
207. Ab K, B L, M L. Prevalence and disability of headache among Norwegian adolescents: A cross-sectional school-based study. *Cephalalgia Int J Headache* [Internet]. November 2015 [zitiert 15. November 2024];35(13). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90cl0316.han.medunigraz.at/25720767/>
208. Majumdar A, Ahmed M a. S, Benton S. Cluster headache in children--experience from a specialist headache clinic. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. November 2009;13(6):524–9.
209. Arruda MA, Bonamico L, Stella C, Bordini CA, Bigal ME. Cluster headache in children and adolescents: ten years of follow-up in three pediatric cases. *Cephalalgia Int J Headache*. Oktober 2011;31(13):1409–14.
210. Ghosh A, Silva E, Burish MJ. Pediatric-onset trigeminal autonomic cephalalgias: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia Int J Headache*. November 2021;41(13):1382–95.
211. Taga A, Manzoni GC, Russo M, Paglia MV, Torelli P. Childhood-Onset Cluster Headache: Observations From a Personal Case-Series and Review of the Literature. *Headache*. März 2018;58(3):443–54.
212. R R, A V, B L, G G, E C, F R, u. a. Headache in the pediatric emergency department: A 5-year retrospective study. *Cephalalgia Int J Headache* [Internet]. Oktober 2018 [zitiert 12. November 2024];38(11). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g50a0.han.medunigraz.at/29256253/>
213. Lj B, B Q, JI PC, M P. Headache etiology in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. Februar 1997 [zitiert 12. November 2024];13(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g50a0.han.medunigraz.at/9061724/>
214. Dw L, F Q. Acute headache in children and adolescents presenting to the emergency department. *Headache* [Internet]. März 2000 [zitiert 7. November 2024];40(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl900g4569.han.medunigraz.at/10759922/>
215. L K, J N, J M. Headaches in a pediatric emergency department: etiology, imaging, and treatment. *Headache* [Internet]. Januar 2000 [zitiert 19. November 2024];40(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90cl098c.han.medunigraz.at/10759899/>
216. Greene K, Irwin SL, Gelfand AA. Pediatric Migraine. *Neurol Clin*. November 2019;37(4):815–33.

217. Powers SW, Hershey AD, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Sullivan S, u. a. The Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP) Study: A Report on Baseline Characteristics of Participants. *Headache*. Mai 2016;56(5):859–70.
218. Hershey AD, Powers SW, Coffey CS, Eklund DD, Chamberlin LA, Korbee LL, u. a. Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP) Study: A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Comparative Effectiveness Study of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo in the Prevention of Childhood and Adolescent Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 2013;53(5):799–816.
219. Orr SL. Headache in Children and Adolescents. *Contin Lifelong Learn Neurol*. April 2024;30(2):438.
220. Hershey AD. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. *Lancet Neurol*. Februar 2010;9(2):190–204.
221. Diener HC, Gaul C, Kropp P. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: Entwicklungsstufe: S1. *Nervenheilkunde*. September 2018;37(10):689–715.
222. Richer L, Billingham L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, u. a. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 19. April 2016;4(4):CD005220.
223. Glasgow JFT. Reye's syndrome: the case for a causal link with aspirin. *Drug Saf*. 2006;29(12):1111–21.
224. Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Reye's and Reye's-like syndromes. *Cell Biochem Funct*. Oktober 2008;26(7):741–6.
225. Sj T, Am R, Fd S. Mechanisms of action of the 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonists. *Arch Neurol* [Internet]. Juli 2002 [zitiert 14. Januar 2025];59(7). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90w41f76.han.medunigraz.at/12117355/>
226. P TH, P DV, Pr S. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* [Internet]. Dezember 2000 [zitiert 14. Januar 2025];60(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90w41f76.han.medunigraz.at/11152011/>
227. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, Potrebic S, Billingham L, Gloss D, u. a. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 10. September 2019;93(11):487–99.
228. Cady R, Elkind A, Goldstein J, Keywood C. Randomized, placebo-controlled comparison of early use of frovatriptan in a migraine attack versus dosing after the headache has become moderate or severe. *Curr Med Res Opin*. September 2004;20(9):1465–72.
229. Dowson AJ, Massiou H, Lainez JM, Cabarrocas X. Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset. *Headache*. April 2004;44(4):318–22.

230. Freitag F, Smith T, Mathew N, Rupnow M, Greenberg S, Mao L, u. a. Effect of early intervention with almotriptan vs placebo on migraine-associated functional disability: results from the AEGIS Trial. *Headache*. März 2008;48(3):341–54.
231. Cady RK, Freitag FG, Mathew NT, Elkind AH, Mao L, Fisher AC, u. a. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. *Headache*. März 2009;49(3):350–63.
232. Lanteri-Minet M, Díaz-Insa S, Leone M, Vila C, Clissold SP, START Study. Efficacy of almotriptan in early intervention for treatment of acute migraine in a primary care setting: the START study. *Int J Clin Pract*. Juni 2010;64(7):936–43.
233. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, u. a. Early vs. non-early intervention in acute migraine- 'Act when Mild (AwM)'. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia Int J Headache*. April 2008;28(4):383–91.
234. Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, u. a. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology*. September 1994;44(9):1587–92.
235. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol*. Oktober 2004;11(10):671–7.
236. Mathew PG, Krel R, Buddhdev B, Ansari H, Joshi SG, Spinner WD, u. a. A retrospective analysis of triptan and dhe use for basilar and hemiplegic migraine. *Headache*. Mai 2016;56(5):841–8.
237. Hauser JM, Azzam JS, Kasi A. Antiemetic Medications. In *StatPearls*; 2022 [zitiert 26. September 2024]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532303/>
238. Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*. November 1999;83(2):147–56.
239. Cormier S, Lavigne GL, Choinière M, Rainville P. Expectations predict chronic pain treatment outcomes. *Pain*. Februar 2016;157(2):329–38.
240. Lewis DW, Winner P, Wasiewski W. The placebo responder rate in children and adolescents. *Headache*. März 2005;45(3):232–9.
241. Arruda MA. No evidence of efficacy or evidence of no efficacy. *JAMA Pediatr*. 1. März 2013;167(3):300–2.
242. Raucci U, Boni A, Evangelisti M, Della Vecchia N, Velardi M, Ursitti F, u. a. Lifestyle Modifications to Help Prevent Headache at a Developmental Age. *Front Neurol*. 2020;11:618375.

243. Lin YK, Lin GY, Lee JT, Lee MS, Tsai CK, Hsu YW, u. a. Associations Between Sleep Quality and Migraine Frequency: A Cross-Sectional Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)*. April 2016;95(17):e3554.
244. Lemmens J, De Pauw J, Van Soom T, Michiels S, Versijpt J, van Breda E, u. a. The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 14. Februar 2019;20(1):16.
245. Sullivan DP, Martin PR, Boschen MJ. Psychological Sleep Interventions for Migraine and Tension-Type Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 23. April 2019;9(1):6411.
246. Khorsha F, Mirzababaei A, Togha M, Mirzaei K. Association of drinking water and migraine headache severity. *J Clin Neurosci*. 1. Juli 2020;77:81–4.
247. Robblee J, Starling AJ. SEEDS for success: Lifestyle management in migraine. *Cleve Clin J Med*. 1. November 2019;86(11):741–9.
248. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, u. a. Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine on the Recommended Amount of Sleep for Healthy Children: Methodology and Discussion. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15. November 2016;12(11):1549–61.
249. El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, Vijayakumar J, Becher D, Jackson JL. Pharmacologic Treatment of Pediatric Headaches: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 1. März 2013;167(3):250–8.
250. Hl O, Ma K, Ad H. Treating pediatric migraine: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother [Internet]*. Mai 2012 [zitiert 21. Januar 2025];13(7). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90db065e.han.medunigraz.at/22500646/>
251. Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L, Potrebic S, Gersz EM, Gloss D, u. a. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 10. September 2019;93(11):500–9.
252. Ta S, Rl K, R R, Fr T. Episodic migraines in children: limited evidence on preventive pharmacological treatments. *J Child Neurol [Internet]*. Oktober 2013 [zitiert 21. Januar 2025];28(10). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90db065e.han.medunigraz.at/23752070/>
253. Ad H, Sw P, Al B, Tj D. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache [Internet]*. August 2000 [zitiert 21. Januar 2025];40(7). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90db065e.han.medunigraz.at/10940092/>
254. Kacperski J, Hershey AD. Preventive drugs in childhood and adolescent migraine. *Curr Pain Headache Rep*. Juni 2014;18(6):422.

- 255.Orr SL. The Evidence for the Role of Nutraceuticals in the Management of Pediatric Migraine: a Review. *Curr Pain Headache Rep.* 4. April 2018;22(5):37.
- 256.Orr SL, Venkateswaran S. Nutraceuticals in the prophylaxis of pediatric migraine: Evidence-based review and recommendations. *Cephalalgia.* Juli 2014;34(8):568–83.
- 257.Kohandel Gargari O, Aghajanian S, Togha M, Mohammadifard F, Abyaneh R, Mobader Sani S, u. a. Preventive Medications in Pediatric Migraine: A Network Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 1. Oktober 2024;7(10):e2438666.
- 258.Locher C, Kossowsky J, Koechlin H, Lam TL, Barthel J, Berde CB, u. a. Efficacy, Safety, and Acceptability of Pharmacologic Treatments for Pediatric Migraine Prophylaxis. *JAMA Pediatr.* April 2020;174(4):341–9.
- 259.Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S, u. a. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 28. Dezember 2004;63(12):2215–24.
- 260.EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force - Evers - 2009 - *European Journal of Neurology* - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 1. Oktober 2024]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x>
- 261.Lewis DW, Diamond S, Scott D, Jones V. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache.* März 2004;44(3):230–7.
- 262.O’Brien HL, Kabbouche MA, Kacperski J, Hershey AD. Treatment of pediatric migraine. *Curr Treat Options Neurol.* Januar 2015;17(1):326.
- 263.Papetti L, Spalice A, Nicita F, Paolino MC, Castaldo R, Iannetti P, u. a. Migraine treatment in developmental age: guidelines update. *J Headache Pain.* Juni 2010;11(3):267–76.
- 264.Papetti L, Ursitti F, Moavero R, Ferilli MAN, Sforza G, Tarantino S, u. a. Prophylactic Treatment of Pediatric Migraine: Is There Anything New in the Last Decade? *Front Neurol* [Internet]. 16. Juli 2019 [zitiert 1. Oktober 2024];10. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2019.00771/full>
- 265.Van Diest AMK, Ramsey R, Aylward B, Kroner JW, Sullivan SM, Nause K, u. a. Adherence to Biobehavioral Recommendations in Pediatric Migraine as Measured by Electronic Monitoring: The Adherence in Migraine (AIM) Study. *Headache.* Juli 2016;56(7):1137–46.
- 266.Sw P, Sm KZ, Jr A, Sl L, Sk S, M Z, u. a. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 25. Dezember 2013 [zitiert 26. November 2024];310(24). Verfügbar unter: <https://pubmed-1.ncbi-1.nlm-1.nih-1.gov-1fzjl90cl1548.han.medunigraz.at/24368463/>

267. Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, LeCates SL, Allen JR, Slater SK, u. a. Cognitive Behavioral Therapy plus Amitriptyline for Children and Adolescents with Chronic Migraine Reduces Headache Days to  $\leq 4$  Per Month. *Headache*. April 2016;56(4):711–6.
268. Kroner JW, Peugh J, Kashikar-Zuck SM, LeCates SL, Allen JR, Slater SK, u. a. Trajectory of Improvement in Children and Adolescents With Chronic Migraine: Results From the Cognitive-Behavioral Therapy and Amitriptyline Trial. *J Pain*. Juni 2017;18(6):637–44.
269. Mack KJ, Patterson MC, Swanson JW, Goddeau RP. Up to Date. 2024 [zitiert 22. Januar 2025]. Preventive treatment of migraine in children. Verfügbar unter: [https://www-1uptodate-1com-1fzjl90000000.han.medunigraz.at/contents/preventive-treatment-of-migraine-in-children?search=migräne%20preventive%20therapie%20bei%20kindern%20&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-1uptodate-1com-1fzjl90000000.han.medunigraz.at/contents/preventive-treatment-of-migraine-in-children?search=migräne%20preventive%20therapie%20bei%20kindern%20&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)
270. Apostol G, Cady RK, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, u. a. Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. Juli 2008;48(7):1012–25.
271. Abu-Arafeh I. Flunarizine for the prevention of migraine - a new look at an old drug. *Dev Med Child Neurol*. März 2012;54(3):204–5.
272. Peer Mohamed B, Goadsby PJ, Prabhakar P. Safety and efficacy of flunarizine in childhood migraine: 11 years' experience, with emphasis on its effect in hemiplegic migraine. *Dev Med Child Neurol*. März 2012;54(3):274–7.
273. Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae JH, Choi J, u. a. Comparison of flunarizine and topiramate for the prophylaxis of pediatric migraines. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. Januar 2013;17(1):45–9.
274. Toldo I, Rattin M, Perissinotto E, De Carlo D, Bolzonella B, Nosadini M, u. a. Survey on treatments for primary headaches in 13 specialized juvenile Headache Centers: The first multicenter Italian study. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. Mai 2017;21(3):507–21.
275. DFP/CME: Therapie der Migräne im Kindes- und Jugendalter // Treatment of pediatric migraine.
276. Rabkin R, Stables DP, Levin NW, Suzman MM. The prophylactic value of propranolol in angina pectoris. *Am J Cardiol*. September 1966;18(3):370–83.
277. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand*. 1974;50(1):109–15.
278. Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol ('Inderal') in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol*. Dezember 1984;26(6):737–41.
279. Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics*. April 1987;79(4):593–7.

280. M W, Jm R, Sn L, Mh U. Abdominal migraine: prophylactic treatment and follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. Januar 1999 [zitiert 22. Januar 2025];28(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90db07ee.han.medunigraz.at/9890466/>
281. Lawrence ER, Hossain M, Littlestone W. Sanomigran for Migraine Prophylaxis; Controlled Multicenter Trial in General Practice. *Headache J Head Face Pain*. Juli 1977;17(3):109–12.
282. Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in Childhood Migraine. *Eur Neurol*. 1986;25(1):32–5.
283. Toldo I, De Carlo D, Bolzonella B, Sartori S, Battistella PA. The pharmacological treatment of migraine in children and adolescents: an overview. *Expert Rev Neurother*. September 2012;12(9):1133–42.
284. Groenewald CB, Beals-Erickson SE, Ralston-Wilson J, Rabbitts JA, Palermo TM. Complementary and Alternative Medicine Use by Children With Pain in the United States. *Acad Pediatr*. 1. September 2017;17(7):785–93.
285. Kalra EK. Nutraceutical--definition and introduction. *AAPS PharmSci*. 2003;5(3):E25.
286. Winner PK, Kabbouche M, Yonker M, Wangsadipura V, Lum A, Brin MF. A Randomized Trial to Evaluate OnabotulinumtoxinA for Prevention of Headaches in Adolescents With Chronic Migraine. *Headache*. März 2020;60(3):564–75.
287. Shah S, Calderon MD, Crain N, Pham J, Rinehart J. Effectiveness of onabotulinumtoxinA (BOTOX) in pediatric patients experiencing migraines: a randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover study in the pediatric pain population. *Reg Anesth Pain Med*. Januar 2021;46(1):41–8.
288. Luvisetto S, Gazerani P, Cianchetti C, Pavone F. Botulinum Toxin Type a as a Therapeutic Agent against Headache and Related Disorders. *Toxins*. 23. September 2015;7(9):3818–44.
289. Gibler RC, Knestrick KE, Reidy BL, Lax DN, Powers SW. Management of Chronic Migraine in Children and Adolescents: Where are We in 2022? *Pediatr Health Med Ther*. September 2022;Volume 13:309–23.
290. Puledda F, Goadsby PJ. An Update on Non-Pharmacological Neuromodulation for the Acute and Preventive Treatment of Migraine. *Headache*. April 2017;57(4):685–91.
291. Hershey AD, Lin T, Gruper Y, Harris D, Ironi A, Berk T, u. a. Remote electrical neuromodulation for acute treatment of migraine in adolescents. *Headache*. Februar 2021;61(2):310–7.
292. Pj G, Rb L, Md F. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med* [Internet]. 24. Januar 2002 [zitiert 8. Oktober 2024];346(4). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11807151/>

293. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini M, Codini M, Glioti G, u. a. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia Int J Headache*. Oktober 1995;15(5):384–90.
294. Juhasz G, Zsombok T, Modos EA, Olajos S, Jakab B, Nemeth J, u. a. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. *Pain*. Dezember 2003;106(3):461–70.
295. Fan PC, Kuo PH, Lee MT, Chang SH, Chiou LC. Plasma Calcitonin Gene-Related Peptide: A Potential Biomarker for Diagnosis and Therapeutic Responses in Pediatric Migraine. *Front Neurol*. 2019;10:10.
296. Szperka C, Pluym JV, Orr SL, Oakley C, Qubty W, Patniyot I, u. a. Recommendations on the Use of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Children and Adolescents. *Headache*. November 2018;58(10):1658–69.
297. Ng QX, Venkatanarayanan N, Kumar L. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for the Management of Pediatric Migraine. *Headache*. März 2017;57(3):349–62.
298. Eccleston C, Palermo TM, Williams AC de C, Lewandowski Holley A, Morley S, Fisher E, u. a. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 5. Mai 2014;2014(5):CD003968.
299. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, Shamim EA, Robbins MS, Hindiyeh N, u. a. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia Int J Headache*. Mai 2018;38(6):1038–48.
300. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Zhang F, u. a. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology*. 19. September 2017;89(12):1237–43.
301. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, u. a. Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 1. Februar 2018;75(2):187–93.
302. Kacperski J. Prophylaxis of Migraine in Children and Adolescents. *Pediatr Drugs*. 1. Juni 2015;17(3):217–26.
303. Greene KA, Gentile CP, Szperka CL, Yonker M, Gelfand AA, Grimes B, u. a. Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody Use for the Preventive Treatment of Refractory Headache Disorders in Adolescents. *Pediatr Neurol*. 1. Januar 2021;114:62–7.
304. Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the Prevention of Migraine and Cluster Headache: A Narrative Review. *Headache*. Juli 2019;59 Suppl 2:20–32.

305. Clemow DB, Johnson KW, Hochstetler HM, Ossipov MH, Hake AM, Blumenfeld AM. Lasmiditan mechanism of action - review of a selective 5-HT<sub>1F</sub> agonist. *J Headache Pain*. 10. Juni 2020;21(1):71.

306. Tepper D. Gepants. *Headache J Head Face Pain*. 2020;60(5):1037–9.