

# Medikamentöse Therapie idiopathischer Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter

S. Evers

Klinik für Neurologie, Krankenhaus Lindenbrunn, Coppenbrügge

## Schlüsselwörter

Kindes- und Jugendalter, Migräne, Kopfschmerz vom Spannungstyp

## Zusammenfassung

Nach den Richtlinien der evidenzbasierten Medizin sind die spezifischen kontrollierten Studien für die Behandlung von idiopathischen Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter analysiert worden. Mit der höchsten Evidenz wird für die Behandlung akuter Migräneattacken oder von Kopfschmerzen vom Spannungstyp Ibuprofen (10 mg pro kg Körpergewicht) empfohlen. Als Mittel der zweiten Wahl wird für alle Altersstufen Paracetamol (15 mg pro kg Körpergewicht) empfohlen, ab dem 12. Lebensjahr sind für Migräneattacken auch Sumatriptan Nasenspray (10 mg) und Zolmitriptan Nasenspray (5 mg) Mittel der zweiten Wahl (im Einzelfall auch bei jüngeren Kindern). Bei Versagen der Akutmedikamente der ersten und zweiten Wahl werden als Ausweichsubstanzen orale Triptane empfohlen. Für die medikamentöse Prophylaxe der Migräne zeigen Flunarizin und Topiramate die beste Evidenz, aber auch viele Nebenwirkungen. Außerdem werden Magnesium und Betablocker empfohlen. Flunarizin ist auch prophylaktisches Mittel der ersten Wahl bei migräneähnlichen Syndromen. Für andere Kopfschmerzarten liegen keine kontrollierten Therapiestudien für das Kindes- und Jugendalter vor.

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers  
Klinik für Neurologie, Krankenhaus Lindenbrunn  
Lindenbrunn 1, 31863 Coppenbrügge  
Fax 05156/782290  
everss@uni-muenster.de

## Keywords

Childhood, adolescence, migraine, tension-type headache

## Summary

According to the principles of evidence-based medicine, the controlled studies on the treatment of idiopathic headache in childhood have been analysed. For the acute treatment of migraine attacks or tension-type headache, ibuprofen (10 mg per kg body weight) is recommended with highest evidence. Drugs of second choice are acetaminophen (15 mg per kg body weight) for all ages and, for migraine attacks only, intranasal sumatriptan (10 mg) or intranasal zolmitriptan (5 mg) for the age of 12 and older, in single cases also in the age below 12. If the acute drugs of first or second choice are not efficacious, alternative drugs are oral triptans. For the prophylaxis of migraine, flunarizine and topiramate show the highest evidence of efficacy but also several side effects. Magnesium and betablockers are recommended as well. Flunarizine is the drug of first choice in the treatment of migraine-related disorders. No controlled studies are available for the treatment of further headache types.

## Drug treatment of idiopathic headache disorders in childhood and adolescence

*Nervenheilkunde* 2015; 34: 611–619  
eingegangen am: 1. April 2015  
angenommen am: 1. April 2015

Die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) hat gemeinsam mit der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) Therapieempfehlungen für die Behandlung von Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter publiziert (28). Diese Therapieempfehlungen sollen im Folgenden referiert und soweit sich in den letzten Jahren neue Erkenntnisse ergeben haben auf den aktuellen Stand gebracht werden. Dabei beschränkt sich die Darstellung auf die in Deutschland erhältliche medikamentöse Therapie und wendet die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin (EBM) an. Dies ist insbesondere im Kindesalter schwierig, da kaum altersspezifische placebokontrollierte Studien vorliegen, die modernen Anforderungen an kontrollierte Studien genügen.

Die Empfehlungen richten sich auf Kinder und Jugendliche, im Folgenden wird zusammenfassend von Kindern gesprochen, wenn das Alter unter 12 Jahren beträgt, ab 12 Jahren wird von Jugendlichen gesprochen. Hiervon unberührt bleibt, dass viele Kopfschmerzmedikamente nicht für den Einsatz von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren zugelassen sind.

## Therapie der Migräne

In diesem Kapitel werden die auf den Prinzipien der EBM basierenden medikamentösen Therapieverfahren für Migräne im Kindesalter in Empfehlungen zusammengefasst. Die resultierenden Leitlinien im Bereich der medikamentösen Akuttherapie können unter sorgfältiger Berücksichtigung der Kontraindikationen in Teilen auch auf andere Kopfschmerzformen übertragen werden, die hier nicht eigenständig abgehandelt werden (z. B. symptomatische Kopfschmerzen bei Fieber).

## Akute Migräneattacke

Für die medikamentöse Akuttherapie der Migräneattacke im Kindes- und Jugendalter wird als Mittel der ersten Wahl Ibuprofen (10 mg/kg Körpergewicht KG) empfohlen, welches als einzige Substanz in mehreren doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit ausreichender Patientenzahl und in allen Altersstufen eine Wirksamkeit gezeigt hat (26, 40, 61), wobei in einer Studie mit einer niedrigeren Dosis von 7,5 mg/kg KG nur Jungen, nicht aber Mädchen signifikant profitierten (61). Eine höhere Ibuprofendosierung von 15 mg/kg erscheint im praktischen Alltag oft besser wirksam, hierfür liegen jedoch keine Studien vor. Paracetamol (15 mg/kg KG) war in einer Studie ebenfalls signifikant besser wirksam als Placebo, jedoch gegenüber Ibuprofen in Bezug auf Schmerzfreiheit nach 2 Stunden signifikant unterlegen (40), sodass es als Mittel der zweiten Wahl in allen Altersstufen eingesetzt werden kann. Während bei Erwachsenen die Wirksamkeit auch von anderen Analgetika wie z. B. Acetylsalicylsäure (ASS) und Metamizol für die Behandlung einer Migräneattacke belegt ist, liegen solche Studien für Kinder und Jugendliche nicht vor. ASS wird bei jüngeren Kindern wegen des möglichen Zusammenhangs mit einem Reye-Syndroms, der jedoch sehr umstritten ist (30, 100), nicht empfohlen. Sollte ASS dennoch eingesetzt werden, sollten die Einzeldosis 10 mg/kg KG und die Tagesdosis bis 25 mg/kg KG betragen.

Eine doppelblinde placebokontrollierte Crossover-Studie (116) und eine offene Studie (46) bei Kindern sowie doppelblinde placebokontrollierte Studien bei Jugendlichen (2, 126, 130) zeigten konsistent eine signifikante Wirksamkeit von Sumatriptan Nasenspray 5 mg bis 20 mg. In der Dosis von 10 mg ist Sumatriptan Nasenspray ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Für schwere und durch diese Medikamente nicht beherrschbare Attacken wird intranasales Sumatriptan als Mittel der zweiten Wahl ab dem 12. Lebensjahr empfohlen, die initiale Dosis sollte 10 mg betragen, möglicherweise sind 20 mg insbesondere bei einem Körpergewicht von über 30 kg besser wirksam. Aufgrund von Einzelbeobachtungen und Studien (116) kann Sumatriptan im Einzelfall auch bereits bei Kindern unter 12 Jah-

ren eingesetzt werden. Weiterhin war bei Jugendlichen Zolmitriptan Nasenspray 5 mg wirksam (66). Zolmitriptan Nasenspray 5 mg ist inzwischen auch für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassen.

In jüngeren Studien ist auch für orale Triptane eine Wirksamkeit in einzelnen placebokontrollierten, prospektiven, doppelblinden Studien gezeigt worden. Es handelt sich bei Kindern und Jugendlichen um Zolmitriptan Schmelztablette 2,5 mg (26), um Rizatriptan 5 mg und 10 mg (3,50) sowie um Almotriptan 12,5 mg und 25 mg (71). Post-hoc-Analysen von zwei doppelblinden, placebokontrollierten Studien haben für orales Zolmitriptan in einer Dosis zwischen 2,5 und 5 mg bei Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr ebenfalls eine signifikante Wirksamkeit ergeben (77, 108, 114). Orale Triptane haben ansonsten in vielen placebokontrollierten Studien keine Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen gezeigt, dies gilt für Sumatriptan 50 mg bis 100 mg (41, 54), Rizatriptan 5 mg (123, 127), Zolmitriptan 2,5 mg bis 10 mg (96), Eletriptan 40 mg (131) und Naratriptan 0,25 mg bis 2,5 mg (95). Dies lag vor allem an einer sehr hohen Placebo-Responder-Rate in Parallelgruppenstudien (27). Somit können auch Zolmitriptan 2,5 mg als Schmelztablette, Rizatriptan 5 mg bis 10 mg und Almotriptan 12,5 mg als Mittel der dritten Wahl in Ausnahmefällen eingesetzt werden. Eine Altersabhängigkeit der Wirksamkeit von Triptanen bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne ist nicht eindeutig nachgewiesen worden (27). Die fixe Kombination von Sumatriptan und Naproxen, die in Deutschland nicht zugelassen ist, war auch bei Jugendlichen in einer placebokontrollierten Studie wirksam, dies bereits in einer Dosis von 10 mg Sumatriptan und 60 mg Naproxen (23).

Die widersprüchlichen Ergebnisse der placebokontrollierten Studien in Bezug auf Triptane bei Kindern und Jugendlichen können möglicherweise durch das Studiendesign erklärt werden. Kinder und Jugendliche zeigen in Parallelgruppenstudien (nicht aber im Crossover-Design) so hohe Placeboraten, dass eine statistische Signifikanz für das Triptan oft nicht erreicht werden kann (27).

Bei sehr starken Migräneattacken, in denen orale oder nasale Medikation nicht

wirksam war, kann eine systemische Applikation erwogen werden. Offene Studien deuten auf eine Wirksamkeit von subkutanem Sumatriptan (0,05 bis 0,2 mg/kg KG, maximal 6 mg) (70, 75) oder von intravenöser Valproinsäure (94) hin. Die Gabe dieser Medikamente sollte jedoch einem hiermit erfahrenen Spezialisten vorbehalten bleiben. Die früher oder im Ausland eingesetzten Ergotamin-Präparate (20, 42, 52, 69, 91, 94, 104) sind in Deutschland nicht (mehr) erhältlich.

Antiemetika haben als Adjuvantien zur Behandlung der Übelkeit und zur Steigerung der Resorption der nachfolgend verabreichten Analgetika bei der Behandlung der Migräneattacke im Erwachsenenalter ihren festen Platz, für das Kindes- und Jugendalter liegen jedoch keine Studien vor. Sie werden dennoch bei starker Übelkeit empfohlen. Unter Bezugnahme auf Studien bei anderen Indikationen im Kindes- und Jugendalter können Dimenhydrinat (1 bis 2 mg/kg KG), Domperidon (1 mg/kg KG), Metoclopramid (0,1 bis 0,2 mg/kg KG), Ondansetron (0,1 bis 0,15 mg/kg KG) oder Granisetron (0,01 bis 0,05 mg/kg KG) eingesetzt werden. Die Dopaminantagonisten Domperidon und insbesondere Metoclopramid haben bei Kindern und Jugendliche häufiger extrapyramidale Nebenwirkungen als im Erwachsenenalter (115) und sind daher nur Reservemittel.

Es ist zu berücksichtigen, dass ergotaminhaltige Präparate, die Triptane (mit Ausnahme von Sumatriptan Nasenspray 10 mg und Zolmitriptan 5 mg nasal ab dem 12. Lebensjahr) und Domperidon für das Kindesalter bislang nicht zugelassen sind, Metoclopramid ist erst ab einem Alter von 14 Jahren zugelassen. Andere Substanzen zur Behandlung der akuten Migräneattacke sind nicht in Studien im Kindesalter evaluiert worden. ►Tabelle 1 gibt eine Übersicht und Dosierungshinweise. Der ►Kasten zeigt das empfohlene Stufenschema für die Behandlung akuter Migräneattacken im Kindesalter wieder.

## Medikamentöse Prophylaxe der Migräne

Im Einzelfall ist auch im Kindes- und Jugendalter die Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe der Migräne zu stel-

**Stufenschema**

**Behandlung akuter Migräneattacken im Kindes- und Jugendalter**

Die Anwendung des Stufenschemas sollte nach Möglichkeit stratifiziert und nicht schrittweise erfolgen (zu den einzelnen Substanzen ► Tab. 1).

- **Stufe 0** – Reizabschirmung, Kühlung
- **Stufe 1** – pharmakologische Behandlung von Vorboten- und Begleitsymptomen (z. B. Domperidon 1 Tr./kg KG, maximal 33 Tr. Einzeldosis)
- **Stufe 2** – pharmakologische Behandlung leichter Attacken (z.B. Ibuprofen 10 mg pro kg Körpergewicht; Paracetamol 15 mg pro kg Körpergewicht)
- **Stufe 3** – pharmakologische Behandlung schwerer Attacken (Sumatriptan nasal 10 bis 20 mg; Zolmitriptan nasal 5 mg; Zolmitriptan 2,5 mg als Schmelztablette; Rizatriptan oral 5 mg bis 10 mg; Almotriptan oral 12,5 mg)
- **Stufe 4** – pharmakologische Behandlung von Migräneattacken in der Notfallsituation durch einen Kopfschmerzspezialisten (intravenöse Analgetikagabe und/oder Sumatriptan maximal 6 mg s.c.)

**Tab. 1** Zur Behandlung akuter Migräneattacken im Kindesalter empfohlene Substanzen. Absolute Dosisangaben verstehen sich ab dem Grundschulalter. KG = Körpergewicht, \* für Kinder unter 14 Jahren nicht empfohlen, \*\* erst ab dem 12. Lebensjahr zugelassen, \*\*\* nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen, \*\*\*\* nur für Jugendliche ab dem 12. Lebensjahr nachgewiesen

Adjuvante Therapie		
Domperidon* 1 Tropfen pro kg KG (max. 33 Tropfen Einzeldosis) ca. 10 Minuten vor Gabe einer schmerzwirksamen Substanz		
Schmerzwirksame Substanzen		
Name (Applikationsart)	Dosis	Nebenwirkungen
Substanz der ersten Wahl		
Ibuprofen (oral)	10 mg/kg KG (maximal 30 mg/kg KG pro Tag)	Magenschmerzen, Tinnitus, Gerinnungsstörungen
Substanzen der zweiten Wahl		
Paracetamol (oral)	15 mg /kg KG (maximal 60 mg/kg KG pro Tag)	Leberschäden, Niereninsuffizienz
Sumatriptan** (nasal)	10 bis 20 mg (keine Maximaldosis evaluiert)	Engegefühl im Bereich der Brust, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl
Zolmitriptan** (nasal)	5 mg als Nasenspray	vgl. Sumatriptan
Substanzen der dritten Wahl		
Zolmitriptan*** (oral)	2,5 mg als Schmelztablette	vgl. Sumatriptan
Rizatriptan***/* (oral)	5 bis 10 mg	vgl. Sumatriptan
Almotriptan***/* (oral)	12,5 mg	vgl. Sumatriptan
Ausweichpräparate (bei schweren Attacken; Anwendung nur durch einen erfahrenen Kopfschmerzspezialisten empfohlen)		
Sumatriptan*** (s.c.)	0,05 bis 0,2 mg/kg KG, maximal 6 mg	siehe oben; zusätzlich: Lokalreaktion an der Injektionsstelle

len. Die Indikation dafür wird bei mangelndem Effekt der nicht medikamentösen Maßnahmen sowie bei hoher Frequenz (mehr als drei pro Monat), extremer Intensität oder langer Dauer (> 48 h) der Attacken, bei sehr ausgeprägten Aurasymptomen und bei fehlender Wirksamkeit der Akutbehandlung gestellt. Die zur Einleitung einer medikamentösen Prophylaxe führenden Kriterien sollten durch einen Migränekalender gut belegt sein. Die Wirksamkeit einer Prophylaxe kann erst nach mehreren Wochen beurteilt werden; sie sollte dann über einen Zeitraum von ca. 6 Monaten erfolgen. Für die medikamentöse Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen liegen ein älteres Cochrane-Review (122) sowie weitere systematische Reviews vor (22,62). Es ist zu beachten, dass

sämtliche Studien ohne vorberechnete ausreichende statistische Power durchgeführt worden sind.

**Kalziumantagonisten**

Flunarizin (5 mg pro Tag) senkte in zwei randomisierten kontrollierten Studien die Attackenfrequenz und -dauer besser als Placebo (110, 111). Für Flunarizin liegen weitere offene Studien mit positivem Ergebnis vor (12, 29, 38, 58, 87, 124). Häufig beschriebene Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme und vermehrte Müdigkeit. Nimodipin wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht und erwies sich einer Placebogabe nicht überlegen (8).

**Betablocker**

Für Propranolol liegen drei randomisierte kontrollierte Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen vor. Bei einer Dosis von ca. 2 bis 3 mg/kg pro Tag fand sich nur in einer Studie eine Überlegenheit gegenüber Placebo (73), während sich in zwei weiteren Studien kein Vorteil fand (31, 82). Eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen Propranolol und Flunarizin ergab eine leichte nicht signifikante Überlegenheit von Propranolol (74). Auch eine randomisierte Studie über den Vergleich zwischen Valproinsäure und Propranolol ergab eine leichte Überlegenheit von Propranolol (11). Eine kleine randomisierte kontrollierte Studie mit Timolol ergab wiederum keine Überlegenheit gegenüber Placebo (80).

Metoprolol war in einer doppelblinden Vergleichsstudie gegenüber Dihydroergotamin im direkten Vergleich nicht unterschiedlich wirksam, zeigte aber anders als Dihydroergotamin im Vergleich zu einer Placebophase eine signifikante Attackenreduktion (90).

### Trizyklische Antidepressiva

In offenen Studien zeigte Amitriptylin in einer Dosis bis 1 mg/kg pro Tag einen positiven Effekt auf die Attackenfrequenz der Migräne (63, 109). Eine weitere offene Studie zeigte bei Patienten mit „häufigen Kopfschmerzen“, wobei 70% eine Migräne hatten, eine Senkung der Attackenfrequenz (45).

### Antikonvulsiva

Die Wirksamkeit von Antikonvulsiva in der Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen wurde in den letzten Jahren in zahlreichen Studien untersucht. Topiramamat zeigte in Fallserien (1, 16, 21, 47) und in randomisierten placebokontrollierten Studien (60, 67, 128, 129) in niedriger Dosierung (1 bis 3 mg/kg pro Tag) und bis 100 mg pro Tag einen positiven Effekt. Eine randomisierte doppelblinde Vergleichsstudie ergab für die Migräne vom Basilaristyp bei insgesamt klarer Wirksamkeit keinen Unterschied zwischen einer Dosis von 25 mg pro Tag und einer Dosis von 100 mg pro Tag (65). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Gewichtsabnahme sowie kognitive Parästhesien. Für Valproinsäure zeigten offene Studien mit Dosen bis zu 45 mg/kg pro Tag einen positiven Effekt auf die Attackenhäufigkeit (17, 84, 101). In randomisierten Vergleichsstudien mit Placebo (6) und mit Propranolol (7) ergab sich jedoch für Valproinsäure kein signifikanter Vorteil. In den Studien wurde Valproinsäure gut vertragen. Ihr Einsatz verlangt jedoch eine sorgfältige Beachtung der Kontraindikationen (unklare familiäre Hepatopathien, fragliche Stoffwechselerkrankungen, Teratogenität). Eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen Topiramamat und Valproinsäure zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Effektivität beider Substanzen (117). Trotz dieser positiven Wirksamkeitsnachweise wird der Einsatz von

Antikonvulsiva aufgrund ihrer Nebenwirkungen in der Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen nur sehr zurückhaltend empfohlen.

### Acetylsalicylsäure

In einer kleinen doppelblinden kontrollierten Vergleichsstudie zwischen niedrig dosiertem ASS (2 bis 4 mg/kg pro Tag) und Flunarizin zeigte sich für beide Substanzen eine Reduktion der Attackenfrequenz ohne signifikante Differenz zwischen beiden (89).

### Phytopharmaka

Das Pestwurz-Extrakt Petasites zeigte in einer offenen (93) und einer doppelblinden (81) Studie eine Reduktion der Attackenhäufigkeit. Ein ähnliches Präparat wurde in der Schweiz vom Markt genommen, weil einzelne schwere Hepatopathien mit ihm im Zusammenhang gebracht wurden. Diese Bewertung ist jedoch umstritten; insgesamt wird das Präparat gut vertragen.

### Spurenelemente

In einer randomisierten kontrollierten Studie zeigte sich für Magnesium, und nicht für Placebo, eine signifikante Reduktion der Attackenhäufigkeit, wobei sich für den direkten Vergleich zwischen Magnesium und Placebo kein signifikanter Unterschied ergab (125). In einer randomisierten Studie führte eine Prophylaxe mit Magnesium zu einer verbesserten Wirksamkeit von Paracetamol und Ibuprofen (32).

### Vitamine, Nahrungsergänzungsmittel

Bei Erwachsenen haben Vitamin B<sub>2</sub> (Riboflavin) und Coenzym Q<sub>10</sub> in placebokontrollierten Studien einen migräneprophylaktischen Effekt gezeigt. Für Kinder und Jugendliche liegt eine offene Studie vor, in der Kinder und Jugendliche mit Migräne, bei denen ein erniedrigter Coenzym Q<sub>10</sub>-Spiegel gemessen wurde, nach Substitution über weniger Migräneattacken berichteten (48); dies konnte allerdings in ei-

ner placebokontrollierten Studie nicht bestätigt werden (107). Eine weitere offene Studie zeigte eine Attackenreduktion durch Vitamin B<sub>2</sub> (19). In placebokontrollierten Studien konnte dies jedoch nicht bestätigt werden (15, 76), sodass gegenwärtig keine abschließende Wertung dieser Behandlung erfolgen kann.

### Andere Substanzen

Acetazolamid ist insbesondere bei der familiären hemiplegischen Migräne eingesetzt worden, dazu liegen positive Fallberichte vor (53, 83). Für folgende Substanzen, die gelegentlich empfohlen werden, liegen keine Zulassung oder keine Evidenz vor: Pizotifen (33), Trazodon (9), L-5-Hydroxytryptophan (72, 98), Clonidin (103, 105), Levetiracetam (79, 86), Zonisamid (85). Topiramamat und Flunarizin sind die am besten untersuchten wirksamen Migräneprophylaktika im Kindes- und Jugendalter. Beide Medikamente haben zwar die beste Evidenz für eine Wirksamkeit, aber auch nicht unerhebliche Nebenwirkungen. Die vorliegenden Studien für Betablocker sind nicht eindeutig; die Einordnung als ein Mittel der ersten Wahl beruht auf Analogien zum Erwachsenenalter und auf der Einschätzung von Experten aufgrund subjektiver Wahrnehmungen. Amitriptylin wird – bei einschleichender Dosierung z. B. mit Tropfen – meist gut vertragen und zeigt einen den Betablockern vergleichbaren Effekt. Auch Magnesium oder Pestwurz-Extrakt haben als nebenwirkungsarme Medikamente ihren Platz. ►Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die zur Migräneprophylaxe im Kindes- und Jugendalter empfohlenen Substanzen und Dosierungen.

### Periodische Syndrome in der Kindheit

Beim zyklischen Erbrechen in der Kindheit liegen für die Attacke positive Berichte für Sumatriptan (10, 49, 68), für Ondansetron (68) oder für eine 7-tägige Gabe von 20 mg/kg pro Tag Erythromycin (119, 120) vor. In der Prophylaxe waren in kleinen Fallserien 1,5 mg pro Tag Pizotifen (97), 2 mg/kg pro Tag Phenobarbital (34), 50 mg/kg pro Tag L-Carnitin (118)

oder 5 mg pro Tag Flunarizin (56) wirksam. Für Propranolol und Amitriptylin liegen größere Fallserien mit positiven Erfahrungen mit Ansprechraten über 70% vor (5, 39, 68).

Für die abdominelle Migräne zeigte eine offene Studie an 24 Kindern eine Wirksamkeit von 20 bis 60 mg Propranolol pro Tag bzw. 7,5 mg Flunarizin pro Tag (56). In einem Fallbericht waren 3 x 500 mg Valproinsäure i.v. akut wirksam (113). Pizotifen (112) und Cyproheptadin (132), die früher empfohlen wurden, sind in Deutschland nicht erhältlich.

Für den benignen paroxysmalen Vertigo und den benignen paroxysmalen Torticollis der Kindheit finden sich keine Hinweise auf eine spezifische medikamentöse Therapie. Bei der alternierenden Hemiplegie im Kindesalter (57) erwies sich Flunarizin in einer randomisierten doppelblinden Studie (18) und in mehreren Fallserien (14, 99, 106) wirksam. Dabei scheint sich die Wirksamkeit des Medikamentes häufig zu verlieren. In einer kleinen Fallserie waren 50 bis 125 mg Topiramamat pro Tag wirksam (51).

Angesichts der spärlichen Datenlage kann für die medikamentöse Prophylaxe der periodischen Syndrome in der Kindheit keine gesicherte Empfehlung gegeben werden. Flunarizin in einer täglichen Dosis von 5 bis 10 mg (im Einzelfall auch höher) gilt als Mittel erster Wahl. Beim zyklischen Erbrechen und der abdominellen Migräne kommen auch Propranolol oder Amitriptylin in Betracht, bei der alternierenden Hemiplegie der Kindheit auch Topiramamat in niedriger Dosierung (1 bis 3 mg/kg KG). Andere Maßnahmen sind nicht ausreichend validiert.

## Therapie von Kopfschmerzen vom Spannungstyp

Kopfschmerzen vom Spannungstyp unterscheiden sich semiologisch im Kindes- und Jugendalter nicht grundsätzlich vom Erwachsenenalter. Für Kinder und Jugendliche werden dieselben diagnostischen Kriterien der IHS eingesetzt wie für Erwachsene (43). Viele der für die Migräne geltenden Therapieempfehlungen können auch

**Tab. 2** Empfohlene Substanzen in der medikamentösen Prophylaxe der Migräne im Kindesalter. Absolute Dosisangaben verstehen sich ab dem Grundschulalter. KG = Körpergewicht, \* nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen, \*\* wegen geringer Nebenwirkungen, trotz unklarer Studienlage ein Mittel zweiter Wahl, \*\*\* in Deutschland nicht zur Migräneprophylaxe zugelassen, \*\*\*\* bei Kindern unter 12 Jahren besondere Abwägung, \*\*\*\*\* nicht für Kinder unter 6 Jahren zugelassen, in Deutschland nicht erhältlich

Name	Dosis (pro Tag)	Nebenwirkungen
Substanzen der ersten Wahl		
Flunarizin*	5 bis 10 mg (initial 5 mg jeden zweiten Tag)	Müdigkeit, Gewichtszunahme, Depression, extrapyramidale Bewegungsstörungen
Topiramamat	1 bis 3 mg/kg KG (maximal 100 mg)	Gewichtsabnahme, kognitive und sensorische Störungen
Propranolol	2 mg/kg KG	Müdigkeit, Schlafstörungen, Hypoglykämie, bronchiale Obstruktion, Bradykardie
Metoprolol	1,5 mg/kg KG	wie Propranolol
Substanzen der zweiten Wahl		
Magnesium**/***	300 bis 400 mg	Diarrhoe
Pestwurz-Extrakt	2 x 2 Kapseln	eventuell Transaminasenerhöhung
ASS****	2 bis 3 mg/kg KG	Magenschmerzen, Gerinnungsstörungen, pseudoallergisches Asthma, Cave: Reye-Syndrom
Amitriptylin****	bis 1 mg/kg KG	Müdigkeit, Herzrhythmusstörungen
Substanzen der dritten Wahl		
Valproinsäure	20 bis 30 mg/kg KG	Müdigkeit, Gewichtszunahme, Schwindel, Hirsutismus, Haarausfall, Leberfunktionsstörungen, polyzystisches Ovarialsyndrom

auf den Kopfschmerz vom Spannungstyp angewendet werden.

### Episodische Kopfschmerzen vom Spannungstyp

Im Unterschied zur Migräneattacke können sich beim akuten Kopfschmerz vom Spannungstyp viele Betroffene durch angenehme Aktivität vom Kopfschmerz ablenken. Für die medikamentöse Therapie der akuten Attacke beim episodischen Kopfschmerz vom Spannungstyp gelten ansonsten die Empfehlungen für die Therapie akuter Migräneattacken, wobei jedoch Triptane nicht angewendet werden. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass keine doppelblinden und placebokontrollierten Studien für diese Indikation vorliegen und es sich somit um eine Analogieempfehlung handelt. In einer doppelblinden Vergleichsstudie sind für den Kopfschmerz vom Spannungstyp die Substanzen Flupirtin (50 mg im Alter 6 bis 8 und 100 mg im Alter 9 bis 12) und Paracetamol

(250 mg im Alter von 6 bis 8 und 500 mg im Alter von 9 bis 12) evaluiert worden mit einer identischen Wirksamkeit (92). Zur Akutbehandlung werden im Kindesalter Ibuprofen, Paracetamol oder Flupirtin (Behandlungseinschränkung bei Therapie länger als 14 Tage) empfohlen. In einer offenen Studie führte die Gabe von ca. 400 mg Magnesium pro Tag zu einem Rückgang der Tage mit episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp um ca. 70% (36, 37).

### Chronische Kopfschmerzen vom Spannungstyp

Das Konzept des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp nach den Kriterien der IHS (an mindestens 15 Tagen pro Monat Kopfschmerzen vom Spannungstyp über wenigstens drei Monate) ist bei Kindern noch nicht ausreichend validiert. In der Prophylaxe chronischer Kopfschmerzen vom Spannungstyp sollen in erster Linie nicht medikamentöse Maßnahmen eingesetzt werden.

Für die prophylaktische medikamentöse Therapie häufiger episodischer oder chronischer Kopfschmerzen vom Spannungstyp liegen für Kinder und Jugendliche kaum Daten vor. Offene Fallstudien sprechen für eine Wirksamkeit von bis zu 1 mg/kg pro Tag Amitriptylin (35, 45), allerdings war Amitriptylin in anderen Studien im Kindesalter grundsätzlich gar nicht oder erheblich schlechter als im Erwachsenenalter wirksam (4, 88). Offene Studien legen auch eine Wirksamkeit von ca. 400 mg Magnesium pro Tag (36) und von 50 bis 100 mg Topiramate pro Tag (13) nahe.

### Trigeminoautonome Kopfschmerzen

Alle trigeminoautonomen Kopfschmerzformen des Erwachsenenalters sind auch für das Kindes- und Jugendalter beschrieben worden (133). In Analogie zu Erwachsenen (78) wird für Kinder mit Clusterkopfschmerzen eine Akuttherapie mit Sauerstoffinhalation (mindestens 7 l/min reiner Sauerstoff über 15 Minuten in aufrechter Position) oder mit Sumatriptan s.c. (0,06 mg/kg KG, maximal 6 mg am Tag) empfohlen. Zur Prophylaxe von Clusterkopfschmerzen im Kindesalter werden Verapamil oral (2 bis 5 mg/kg KG pro Tag) oder ein Kortisonstoß (Prednison oder Prednisolon über 3 Tage mit 2 mg/kg KG, dann ausschleichend über 10 Tage) empfohlen. Die paroxysmale Hemikranie sollte auch im Kindesalter mit Indometacin (durchschnittlich 1 bis 3 mg/kg KG pro Tag) behandelt werden (64). Fallberichte weisen für diese Erkrankung auch auf eine Wirksamkeit von ca. 5 mg Verapamil pro kg KG (102) und von 2 x 162 mg ASS (59) hin. Für das SUNCT-Syndrom liegen keine Berichte über wirksame Medikamente im Kindes- und Jugendalter vor.

### Therapie anderer primärer Kopfschmerzen

Andere primäre Kopfschmerzen (Gruppe 4 der IHS Klassifikation) sind in Teilen ebenfalls für das Kindes- und Jugendalter beschrieben worden. Hierzu gehört in erster Linie der primäre stechende Kopfschmerz, der im Kindes- und Jugendalter relevant

häufig auftritt, bei beiden Geschlechtern gleich verteilt ist und, im Gegensatz zum Erwachsenenalter, keine Assoziation mit anderen primären Kopfschmerzen sowie häufiger eine extratrigeminale Manifestation zeigt. Weiterhin gehören in diese Gruppe der primäre Kopfschmerz bei körperlicher Anstrengung und der neu aufgetretene tägliche Kopfschmerz.

Der primäre stechende Kopfschmerz sollte auch im Kindesalter mit Indometacin (1 bis 3 mg/kg KG pro Tag) behandelt werden. Für die übrigen primären Kopfschmerzen sind keine spezifischen Therapiehinweise für das Kindes- und Jugendalter verfügbar. Auch hier kann nur empfohlen werden, die Therapieempfehlungen für Erwachsene entsprechend zu adaptieren (25).

### Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

Auch im Kindes- und Jugendalter kann es zu Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch kommen, die durch die missbräuchliche Anwendung von Akutmedikamenten (nur bei idiopathischen Kopfschmerzen) hervorgerufen werden. Eine Reihe von Fallberichten oder Fallserien, die die Kriterien der IHS für diese Form der Kopfschmerzen anwendeten, konnte dies in den letzten Jahren für den Missbrauch von Analgetika und von ergotaminhaltigen Substanzen insbesondere bei Jugendlichen und weniger bei Kindern zeigen. Die Prävalenz von chronischen Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch wurde in einer epidemiologischen Studie an Jugendlichen auf 0,5% (0,8% Mädchen und 0,2% Jungen) geschätzt (24) und ist damit signifikant niedriger als im Erwachsenenalter.

In retrospektiven Analysen konnte in den meisten Fällen nur der wie bei Erwachsenen durchgeführte Medikamentenentzug mit einer anschließenden konsequenten Therapie der zugrunde liegenden primären Kopfschmerzen zu einer Besserung der chronischen Kopfschmerzen führen (44, 55, 121). In einer Studie wurde Amitriptylin erfolgreich als Begleitmedikation während des Entzugs eingesetzt (z. B. 25 mg abends) (121), während in einer anderen Studie der sofortige Beginn einer prophylaktischen Medikation mit dem Entzug nicht zu einem

verbesserten Outcome führte (55). Daher werden für Kinder mit medikamentös induzierten Dauerkopfschmerzen in Analogie die auch für Erwachsene geltenden Therapiehinweise empfohlen mit einer Anpassung der Dosierungen und Indikationen der Begleitmedikation an das Kindesalter.

### Interessenkonflikt

Der Autor erhielt in den letzten fünf Jahren Honorare und Forschungsbeihilfen von folgenden Firmen: Allergan, Berlin Chemie, Eisai, Johnson & Johnson, Menarini, Merz, Pfizer, Reckitt-Benckiser, UCB.

### Literatur

1. Abbaskhanian A, Sadeghi HR, Erfani A, Rezaei MS. Effective dose of topiramate in pediatric migraine prophylaxis. *J Pediatr Neurosci* 2012; 7: 171–174.
2. Ahonen K, Hämäläinen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in the treatment of migraine attacks in children. *Neurology* 2004; 62: 883–887.
3. Ahonen K, Hämäläinen ML, Eerola M, Hoppu K. A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. *Neurology* 2006; 67: 1135–1140.
4. Ambrosini PJ. A review of pharmacotherapy of major depression in children and adolescents. *Psychiatr Serv* 2000; 51: 627–633.
5. Andersen JM, Sugerma KS, Lockhart JR, Weinberg WA. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. *Pediatrics* 1997; 100: 977–981.
6. Apostol G, Cady RK, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, Saltarelli M. Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2008; 48: 1012–1025.
7. Ashrafi MR, Shabani R, Zamani GR, Mahfeliati F. Sodium valproate versus propranolol in pediatric migraine prophylaxis. *Europ J Paediatr Neurol* 2005; 9: 333–338.
8. Battistella PA, Ruffilli R, Moro R, Fabiani M, Bertoli S, Antolini A, Zacchello F. A placebo-controlled crossover trial of nimodipine in pediatric migraine. *Headache* 1990; 30: 264–268.
9. Battistella PA, Ruffilli R, Cernetti R, Pettenazzo A, Baldin L, Bertoli S, Zacchello F. A placebo-controlled crossover trial using trazodone in pediatric migraine. *Headache* 1993; 33: 36–39.
10. Benson JM, Zorn SL, Book LS. Sumatriptan in the treatment of cyclic vomiting. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 997–999.
11. Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2010; 12: 269–275.
12. Boccia G, Del Giudice E, Crisanti AF, Strisciuglio C, Romano A, Staiano A. Functional gastrointesti-

- nal disorders in migrainous children: efficacy of flunarizine. *Cephalalgia* 2006; 26: 1214–1219.
13. Borzy JC, Koch TK, Schimschock JR. Effectiveness of topiramate in the treatment of pediatric chronic daily headache. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 314–316.
  14. Bourgeois M, Aicardi J, Goutieres F. Alternating hemiplegia of childhood. *J Pediatr* 1993; 122: 673–679.
  15. Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, Locher H, Dijkstra N, Arts WF. Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 1426–1434.
  16. Campistol J, Campos J, Casas C, Herranz JL. Topiramate in the prophylactic treatment of migraine in children. *J Child Neurol* 2005; 20: 251–253.
  17. Caruso JM, Brown WD, Exil G, Gascon GG. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache* 2000; 40: 672–676.
  18. Casaer P. Flunarizine in alternating hemiplegia in childhood. An international study in 12 children. *Neuropediatrics* 1987; 18: 191–195.
  19. Condò M, Posar A, Arbizzani A, Parmeggiani A. Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine. *J Headache Pain* 2009; 10: 361–365.
  20. Congdon PJ, Forsythe WI. Migraine in childhood: a study of 300 children. *Dev Med Child Neurol* 1979; 21: 209–216.
  21. Cruz MJ, Valencia I, Legido A, Kothare SV, Khurana DS, Yum S, Hardison HH, Melvin JJ, Marks HG. Efficacy and tolerability of topiramate in pediatric migraine. *Pediatr Neurol* 2009; 41: 167–170.
  22. Damen L, Bruijn JKJ, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. *Cephalalgia* 2006; 26: 497–505.
  23. Derosier FJ, Lewis D, Hershey AD, et al. Randomized trial of sumatriptan and naproxen sodium combination in adolescent migraine. *Pediatrics* 2012; 129: e1411–e1420.
  24. Dyb G, Holmen TL, Zwart JA. Analgesic overuse among adolescents with headache: the HEADHUNT-Youth Study. *Neurology* 2006; 66: 198–201.
  25. Evers S, Frese A, May A, Sixt G, Straube A. Therapie seltener idiopathischer Kopfschmerzkrankungen. *Nervenheilkunde* 2005; 24: 217–226.
  26. Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlemann G, Debus O, Husstedt IW, Frese A. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. *Neurology* 2006; 67: 497–499.
  27. Evers S. Controlled trials in pediatric migraine: crossover versus parallel group. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 241–244.
  28. Evers S, Kropp P, Pothmann R, Heinen F, Ebinger F. Therapie idiopathischer Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter. *Nervenheilkunde* 2008; 27: 1127–1137.
  29. Ferriere G. Flunarizine in the prophylactic treatment of paediatric migraine. *Cephalalgia* 1985; 5 Suppl 3: 176–177.
  30. Fitzgerald DA. Aspirin and Reye syndrome. *Pediatr Drugs* 2007; 9: 205–206.
  31. Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol (Inderal) in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26: 737–741.
  32. Gallelli L, Avenoso T, Falcone D, Palleria C, Peltrone F, Esposito M, De Sarro G, Carotenuto M, Guidetti V. Effects of acetaminophen and ibuprofen in children with migraine receiving preventive treatment with magnesium. *Headache* 2014; 54: 313–324.
  33. Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sandigran) in childhood migraine. *Eur Neurol* 1986; 25: 32–35.
  34. Gokhale R, Huttenlocher PR, Brady L, Kirschner BS. Use of barbiturate in the treatment of cyclic vomiting during childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 64–67.
  35. Grazi L, Andrasik F, Usai S, D'Amico D, Bussone G. Pharmacological behavioural treatment for children and adolescents with tension-type headache. *Neurol Sci* 2004; 25: S270–271.
  36. Grazi L, Andrasik F, Usai S, Bussone G. Magnesium as a treatment for pediatric tension-type headache: a clinical replication series. *Neurol Sci* 2005; 25: 338–341.
  37. Grazi L, Andrasik F, Usai S, Bussone G. Magnesium as a preventive treatment for paediatric episodic tension-type headache: results at 1-year follow-up. *Neurol Sci* 2007; 28: 148–150.
  38. Guidetti V, Moscato D, Ottaviano S, Fiorentino D, Fornara R. Flunarizine and migraine in childhood. An evaluation of endocrine function. *Cephalalgia* 1987; 7: 263–266.
  39. Haghghat M, Rafie SM, Dehghani SM, Fallahi GH, Nejabat M. Cyclic vomiting syndrome in children: experience with 181 cases from southern Iran. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1833–1836.
  40. Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1997; 48: 103–107.
  41. Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 1997; 48: 1100–1103.
  42. Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori P. Oral dihydroergotamine for therapy-resistant migraine attacks in children. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 114–117.
  43. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3<sup>rd</sup> edition. *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
  44. Hering-Hanit R, Gadoth N, Cohen A, Horev Z. Successful withdrawal from analgesic abuse in a group of youngsters with chronic daily headache. *J Child Neurol* 2001; 16: 448–449.
  45. Hershey AD, Powers SW, Benti AL, deGrauw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000; 40: 539–549.
  46. Hershey AD, Powers SW, LeCates S, Benti AL. Effectiveness of nasal Sumatriptan in 5- to 12-year-old children. *Headache* 2001; 41: 693–697.
  47. Hershey AD, Powers SW, Vockell ALB, LeCates S, Kabbouche M. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headaches. *Headache* 2002; 42: 810–818.
  48. Hershey AD, Powers SW, Vockell ALB, LeCates S, Ellinor PL, Segers A, Burdine D, Manning P, Kabbouche MA. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache* 2007; 47: 73–80.
  49. Hikita T, Kodama H, Kaneko S et al. Sumatriptan as a treatment for cyclic vomiting syndrome: a clinical trial. *Cephalalgia* 2011; 31: 504–507.
  50. Ho TW et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design. *Cephalalgia* 2012; 32: 750–765.
  51. Jiang W, Chi Z, Ma L, Du B, Shang W, Guo H, Wu W. Topiramate: a new agent for patients with alternating hemiplegia of childhood. *Neuropediatrics* 2006; 37: 229–233.
  52. Kabbouche MA, Powers SW, Segers A et al. Inpatient treatment of status migraine with dihydroergotamine in children and adolescents. *Headache* 2009; 49: 106–109.
  53. Koch HJ, Sykora A, Hausn P. Off-label-Behandlung eines Patienten mit rezidivierender familiärer hemiplegischer Migräne und begleitenden vorübergehenden psychotischen Episoden. *Psychiatr Prax* 2010; 37: 148–151.
  54. Korsgard AG. The tolerability, safety and efficacy of oral sumatriptan 50 mg and 100 mg for the acute treatment of migraine in adolescents [abstract]. *Cephalalgia* 1995; 15 Suppl 16: 99.
  55. Kossoff EH, Mankad DN. Medication-overuse headache in children: is initial preventive therapy necessary? *J Child Neurol* 2006; 21: 45–48.
  56. Kothare SV. Efficacy of flunarizine in the prophylaxis of cyclical vomiting syndrome and abdominal migraine. *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9: 23–26.
  57. Kruse M, Ebinger F. Alternierende Hemiplegie im Kindesalter – ein Update. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 2007; 6: 64–69.
  58. Krymchantowski AV, Nobre ME, Moreira P. Low-dose flunarizine for the prevention of migraine in children. *Headache Q* 2000; 11: 119–121.
  59. Kudrow DB, Kudrow L. Successful aspirin prophylaxis in a child with chronic paroxysmal hemiparesis. *Headache* 1989; 29: 280–281.
  60. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: A double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2007; 22: 829–835.
  61. Lewis DW et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine headache. *Headache* 2002; 42: 780–786.
  62. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S. 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* 2004; 63: 2215–2224.
  63. Lewis D, Diamond S, Scott D, Jones V. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004; 44: 230–237.
  64. Lewis DW, Gozzo YF, Avner MT. The “other” primary headaches in children and adolescents. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 303–313.
  65. Lewis DW, Paradiso E. A double-blind, dose comparison study of topiramate for prophylaxis of basilar-type migraine in children: A pilot study. *Headache* 2007; 47: 1409–1417.
  66. Lewis DW, Winner P, Hershey AF, Wasiewski WW, Adolescent Migraine Steering Committee. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. *Pediatrics* 2007; 120: 390–396.

67. Lewis D et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics* 2009; 123: 924–934.
68. Li BU, Murray RD, Heitlinger LA, Robbins JL, Hayes JR. Is cyclic vomiting syndrome related to migraine? *J Pediatr* 1999; 134: 567–572.
69. Linder SL. Treatment of childhood headache with dihydroergotamine mesylate. *Headache* 1994; 34: 578–580.
70. Linder SL. Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting: the first 50 consecutive patients with acute migraine in a pediatric neurology office practice. *Headache* 1996; 36: 419–422.
71. Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkanian G, Lewis DW. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2008; 48: 1326–1336.
72. Longo G, Rudoi I, Iannuccelli M, Strinati R, Panizon F. Trattamento della cefalea essenziale in eta evolutiva con L-5HTP (Studio in doppio-cieco "cross over" verso placebo). *Pediatr Med Chir* 1984; 6: 241–245.
73. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand* 1974; 50: 109–115.
74. Lütschig J, Vassella F. Behandlung der kindlichen Migräne mit Flunarizin bzw. Propranolol. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120: 1731–1736.
75. MacDonald JT. Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan. *Headache* 1994; 34: 581–582.
76. MacLennan SC, Wade FM, Forrest KM, Ratanayake PD, Fagan E, Antony J. High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2008; 23: 1300–1304.
77. Mauskop A, Farkkila M, Hering-Hanit R, Rapoport A, Warner J. Zolmitriptan is effective for the treatment of persistent and recurrent migraine headache. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 282–289.
78. May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener HC. Therapie und Prophylaxe von Clusterkopfschmerzen und anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen. *Nervenheilkunde* 2004; 23: 478–490.
79. Miller GS. Efficacy and safety of levetiracetamin pediatric migraine. *Headache* 2004; 44: 238–243.
80. Noronha MJ. Double blind randomised cross-over trial of timolol in migraine prophylaxis of children. *Cephalalgia* 1985; 5 Suppl 3: 174–175.
81. Oelkers-Ax R et al. Butterbur root extract and music therapy in the prevention of childhood migraine: An explorative study. *Europ J Pain* 2008; 12: 301–313.
82. Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics* 1987; 79: 593–597.
83. Omata T, Takahashi J, Wada T, Arai H, Tanabe Y. Genetic diagnosis and acetazolamide treatment of familial hemiplegic migraine. *Brain Dev* 2011; 33: 332–334.
84. Pakalnis A, Greenberg G, Drake ME, Paolichi J. Pediatric migraine prophylaxis with divalproex. *J Child Neurol* 2001; 16: 731–734.
85. Pakalnis A, Kring D. Zonisamide prophylaxis in refractory pediatric headache. *Headache* 2006; 46: 804–807.
86. Pakalnis A, Kring D, Meier L. Levetiracetam prophylaxis in pediatric migraine – an open-label study. *Headache* 2007; 47: 427–430.
87. 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* 2012; 54: 274–277.
88. Pfefferbaum B, Hagberg CA. Pharmacological management of pain in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 235–242.
89. Pothmann R. Calcium-antagonist flunarizine vs. low-dose acetylsalicylic acid in childhood migraine; a double-blind study. *Cephalalgia* 1987; 7 Suppl 6: 385–386.
90. Pothmann R. Kopfschmerzen im Kindesalter. Stuttgart: Hippokrates Verlag 1999.
91. Pothmann R, Winter K. Migraine prophylaxis with DHE: a double blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1989; 9 Suppl 10: 427–428.
92. Pothmann R, Lobisch M. Akutbehandlung des episodischen kindlichen Spannungskopfschmerzes mit Flupirtin und Paracetamol. *Schmerz* 2000; 14: 1–4.
93. Pothmann R, Danesch U. Migraine prevention in children and adolescents: Results of an open study with a special butterbur root extract. *Headache* 2005; 45: 196–203.
94. Reiter PD, Nickisch J, Merritt G. Efficacy and tolerability of intravenous valproic acid in acute adolescent migraine. *Headache* 2005; 45: 899–903.
95. Rothner A, Edwards K, Kerr L, Debussy S, Asgharnejad M. Efficacy and safety of naratriptan tablets in adolescent migraine. *J Neurol Sci* 1997; 150: S106.
96. Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, Lewis D, Stankowski J. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. *Headache* 2006; 46: 101–109.
97. Salmon MA, Walters DD. Pizotifen in the prophylaxis of cyclical vomiting. *Lancet* 1985; i: 1036–1037.
98. Santucci M, Cortelli P, Rossi PG, Baruzzi A, Sacquegnia T. L-5-Hydroxytryptophan versus placebo in childhood migraine prophylaxis: a double-blind crossover study. *Cephalalgia* 1986; 6: 155–157.
99. Sasaki M, Sakuragawa N, Osawa M. Longterm effect of flunarizine on patients with alternating hemiplegia of childhood in Japan. *Bran Dev* 2001; 23: 303–305.
100. Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: a review of evidence. *Paediatr Drugs* 2007; 9: 195–204.
101. Serdaroglu G, Erhan E, Tekgul H, Oksel F, Erermis S, Uyar M, Tutuncuoglu S. Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine. *Headache* 2002; 42: 819–822.
102. Shabbir N, McAbee G. Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil monotherapy. *Headache* 1994; 34: 209–210.
103. Sillanpää M. Clonidine prophylaxis of childhood migraine and other vascular headaches. *Headache* 1977; 17: 28–31.
104. Sillanpää M, Koponen M. Papaverine in the prophylaxis of migraine and other vascular headaches in children. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 209–212.
105. Sills M, Congdon P, Forsythe I. Clonidine and childhood migraine: a pilot and double-blind study. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24: 837–841.
106. Silver K, Andermann F. Alternating hemiplegia of childhood: a study of 10 patients and results of flunarizine treatment. *Neurology* 1993; 43: 36–41.
107. Slater SK et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover, add-on study of CoEnzyme Q10 in the prevention of pediatric and adolescent migraine. *Cephalalgia* 2011; 31: 897–905.
108. Solomon GD, Cady RK, Klapper JA, Earl NL, Saper JR, Ramadan NM. Clinical efficacy and tolerability of 2.5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. The 042 Clinical Trial Study Group. *Neurology* 1997; 49: 1219–1225.
109. Sorge F, Barone P, Steardo L, Romano MR. Amitriptyline as a prophylactic for migraine in children. *Acta Neurol (Napoli)* 1982; 4: 362–367.
110. Sorge F, Marano E. Flunarizine v. placebo in childhood migraine: a double-blind study. *Cephalalgia* 1985; 5 Suppl 2: 145–148.
111. Sorge F, de Simone R, Marano E, Nolano M, Orefice G, Carrieri P. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine: a double-blind, placebo-controlled, cross over study. *Cephalalgia* 1988; 8: 1–6.
112. Symon DN, Russell G. Double blind placebo controlled trial of pizotifen syrup on the treatment of abdominal migraine. *Arch Dis Child* 1995; 72: 48–50.
113. Tan V, Sahami AR, Peebles R, Shaw RJ. Abdominal migraine and treatment with intravenous valproic Acid. *Psychosomatics* 2006; 47: 353–355.
114. Tepper SJ et al. A long-term study to maximise migraine relief with zolmitriptan. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 254–271.
115. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 379–390.
116. Überall M, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1999; 52: 1507–1510.
117. Unalp A, Uran N, Oztürk A. Comparison of the effectiveness of topiramate and sodium valproate in pediatric migraine. *J Child Neurol* 2008; 23: 1377–1381.
118. Van Calcar SC, Harding CO, Wolff JA. L-carnitine administration reduces number of episodes in cyclic vomiting syndrome. *Clin Pediatr* 2002; 41: 171–174.
119. Vanderhoof JA, Young R, Kaufman SS, Ernst L. Treatment of cyclic vomiting in childhood with erythromycin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 387–391.
120. Vanderhoof JA, Young R, Kaufman SS, Ernst L. Treatment of cyclic vomiting in childhood with erythromycin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21 Suppl 1: S60–62.
121. Vasconcellos E, Pina-Garza JE, Millan EJ, Warner JS. Analgesic rebound headache in children and adolescents. *J Child Neurol* 1998; 13: 443–447.
122. Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD002761.
123. Visser WH et al. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: results from

- a double-blind, single-attack study and two open-label, multiple-attack studies. *Headache* 2004; 44: 891–899.
124. Visudtibhan A, Lusawat A, Chiemchanya S, Visudhiphan P. Flunarizine for prophylactic treatment of childhood migraine. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 1466–1470.
125. Wang F, van den Eeden SK, Ackerson LM, Salk SE, Reince RH, Elin RJ. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003; 43: 601–610.
126. Winner P, Rothner AD, Saper J, Nett R, Asgharnejad M, Laurenza A, Austin R, Peykamian M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000; 106: 989–997.
127. Winner P, Lewis D, Visser WH, Jiang K, Ahrens S, Evans JK, Rizatriptan Adolescence Study Group. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2002; 42: 49.
128. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. Topiramate for migraine prevention in children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45: 1304–1312.
129. Winner P, Gendolla A, Stayer C, Wang S, Yuen E, Battisti WP, Nye JS. Topiramate for migraine prevention in adolescents: A pooled analysis of efficacy and safety. *Headache* 2006; 46: 1503–1510.
130. Winner P, Rothner D, Wooten J, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraines: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. *Headache* 2006; 46: 212–222.
131. Winner P, Linder S, Lipton RB, Almas M, Parsons B, Pitman V. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 511–518.
132. Worawattanakul M, Rhoads JM, Lichtman SN, Ulshen MH. Abdominal migraine: prophylactic treatment and follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 37–40.
133. Gaul C. Trigemino-autonome Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter. *Nervenheilkunde* 2015; 34: 632–635.

Jetzt Fortbildungspunkte  
kostenfrei sammeln!  
[cme.schattauer.de](http://cme.schattauer.de)

Behandlung psychischer Erkrankungen  
von Kindern in deutschen Krankenhäusern  
*Nervenheilkunde* 2015; 33: 18–23  
Teilnahmeschluss: 2. Februar 2016

