



Therapie idiopathischer Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter

Revidierte Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

S. Evers¹, P. Kropp², R. Pothmann², F. Heinen³, F. Ebinger⁴

¹Universitätsklinikum Münster; ²Medizinische Fakultät der Universität Rostock; ³Dr. von Haunersches Kinderspital, München; ⁴Universitätsklinikum Heidelberg

Schlüsselwörter

Kindes- und Jugendalter, Migräne, Kopfschmerz vom Spannungstyp, Therapieempfehlungen

Zusammenfassung

Nach den Richtlinien der Evidence Based Medicine sind die spezifischen kontrollierten Studien für die Behandlung von idiopathischen Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter analysiert und in Therapieempfehlungen zusammengefasst worden. Mit der höchsten Evidenz wird für die Behandlung akuter Migräneattacken oder von Kopfschmerzen vom Spannungstyp Ibuprofen empfohlen. Als Mittel der zweiten Wahl wird für alle Altersstufen Paracetamol empfohlen, ab dem 12. Lebensjahr ist für Migräneattacken auch Sumatriptan Nasenspray Mittel der zweiten Wahl (im Einzelfall kann es auch bei jüngeren Kindern eingesetzt werden). Bei Versagen der Akutmedikamente der ersten und zweiten Wahl werden als Ausweichsubstanzen der dritten Wahl Zolmitriptan als Schmelztablette, Zolmitriptan als Nasenspray, Rizatriptan, Almotriptan und Dihydroergotamin empfohlen. Für die medikamentöse Prophylaxe der Migräne werden Magnesium, Betablocker (Propranolol oder Metoprolol) und Flunarizin empfohlen. Flunarizin ist auch prophylaktisches Mittel der ersten Wahl bei migräneähnlichen Syndromen. Für andere Kopfschmerzarten liegen keine kontrollierten Studien für das Kindesalter vor. In der nicht medikamentösen Prophylaxe von Kopfschmerzen im Kindesalter werden mit höchster Evidenz Entspannungsverfahren (progressive Muskelrelaxation), Biofeedbackverfahren und kindgerechte kognitiv-verhaltenorientierte Therapieprogramme empfohlen.

Keywords

Childhood, adolescence, migraine, tension-type headache, treatment recommendations

Summary

According to the principles of evidence-based medicine, the controlled studies on the treatment of idiopathic headache in childhood have been analysed and compiled to treatment recommendations. For the acute treatment of migraine attacks or tension-type headache, ibuprofen is recommended with highest evidence. Drugs of second choice are acetaminophen for all ages and, for migraine attacks only, intranasal sumatriptan for the age of twelve and older, in single cases also in the age below twelve. If the acute drugs of first or second choice are not efficacious, alternative drugs of third choice are zolmitriptan as melting tablet, intranasal zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, and dihydroergotamine. For the prophylaxis of migraine, magnesium, betablockers (propranolol and metoprolol), and flunarizine are recommended. 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. First line methods for the non-drug treatment of headache in childhood are relaxation therapies, biofeedback, and specific cognitive-behavioral therapeutic schedules.

Treatment of idiopathic headache in childhood – Revised recommendations of the German Migraine and Headache Society and of the Society for Neuropediatrics

Nervenheilkunde 2008; 27: 1127–1137

Die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) legt gemeinsam mit der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und unter Mitarbeit von Mitgliedern des Arbeitskreises „Schmerztherapie bei Kindern“ der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) eine revidierte Fassung

ihrer Therapieempfehlungen für die Behandlung von Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter aus dem Jahr 2001 vor. Sie trägt damit einer Entwicklung Rechnung, die in den letzten Jahren zu besseren epidemiologischen Kenntnissen und zu neuen kontrollierten klinischen Studien in diesem Bereich geführt hat. Diese Therapieempfeh-

lungen sind von einem Expertengremium beider Fachgesellschaften gemeinsam erarbeitet und von den jeweiligen Präsidien verabschiedet worden.

Wie die bisherigen Therapieempfehlungen der DMKG und GNP orientieren sich diese Empfehlungen an den Prinzipien der Evidence Based Medicine (EBM). Dies ist insbesondere im Kindesalter schwierig, da kaum altersspezifische placebokontrollierte Studien vorliegen, die modernen Anforderungen an kontrollierte Studien genügen. Daher wird neben den Empfehlungen nach EBM für die Migräne auch eine pragmatische Expertenempfehlung gegeben (Tab. 1). Im Einzelnen werden folgende Stufenbewertungen vorgenommen:

↑↑ = Aussagen zur Wirksamkeit sind gestützt durch mehr als eine adäquate, valide klinische Studie ohne Vorliegen von negativen Studien. Positive Aussage ist gut belegt.

↑ = Aussagen zur Wirksamkeit sind gestützt durch wenigstens eine adäquate, valide klinische Studie. Positive Aussage ist belegt.

↔ = Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann durch das Fehlen entsprechender Studien oder durch widersprüchliche Studienergebnisse bedingt sein.

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

Die Diagnostik kindlicher Kopfschmerzen stellt in der kinderärztlichen Praxis ein

Akutmedikation	1. Wahl	Ibuprofen 10 mg/kg KG
	2. Wahl	Paracetamol 15 mg/kg KG Sumatriptan nasal 10 bis 20 mg*
	3. Wahl	Zolmitriptan 2,5 mg Schmelztablette* Zolmitriptan nasal 5 mg* Almotriptan 12,5 mg* Rizatriptan 5 bis 10 mg*
prophylaktische Medikation	1. Wahl	Magnesium 300 bis 400 mg pro Tag Propranolol 2 mg/kg KG pro Tag Metoprolol 1,5 mg/kg KG pro Tag Flunarizin 5 mg pro Tag
	2. Wahl	Topiramate 1 bis 3 mg/kg KG pro Tag Pestwurz-Extrakt 2 x 2 Kapseln pro Tag* ASS 2 bis 3 mg/kg KG pro Tag Amitriptylin bis 1 mg/kg KG pro Tag
	3. Wahl	Valproinsäure 20 bis 30 mg/kg KG pro Tag
Nicht medikamentöse Therapie	Aufklärung, Beratung zur Lebensführung, Kopfschmerzkalender Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson	
	Eventuell zusätzlich: EMG-Biofeedback, Gruppentrainingsprogramme	

Tab. 1
Pragmatische Therapie der kindlichen Migräne auf Grundlage von Expertenerfahrung;
 KG = Körpergewicht;
 * Die absoluten Dosisangaben verstehen sich ab Grundschulalter.

spezifisches Problem dar (6). Diagnostische Empfehlungen sind nicht Gegenstand dieser Publikation. Kopfschmerzen im Kindesalter werden formal genauso wie im Erwachsenenalter nach den Kriterien der International Headache Society (IHS) klassifiziert (86) (deutsche Übersetzung unter <http://ihs-classification.org/de/>). Für Kinder und Jugendliche spezifische Abweichungen von den diagnostischen Kriterien der IHS werden im Einzelfall gekennzeichnet.

Die Therapie idiopathischer Kopfschmerzen bereitet im Alltag häufig Schwierigkeiten, obwohl inzwischen auch für Kinder und Jugendliche Perspektiven einer pragmatischen Behandlung zur Verfügung stehen. In der Langzeitperspektive ist zu berücksichtigen, dass bestimmte Kopfschmerzsyndrome wie z. B. die Migräne nach Erstmanifestation im Kindes- und Jugendalter bei ca. 40 bis 50% der Patienten auch im Erwachsenenalter weiter bestehen (26, 48, 141). Familiäre Belastungen, unkontrollierte Selbstmedikation und Chronifizierung bedingen ein erhöhtes Risiko für einen Dauerkopfschmerz aufgrund von Medikamentenübergebrauch. Rezidivierende oder chronische Kopfschmerzen müssen deshalb auch schon im Kindes- und Jugendalter frühzeitig, grundlegend und wirksam behandelt werden.

Epidemiologie

Es gibt Hinweise, dass die Prävalenz und die Inzidenz von Kopfschmerzen bei Kindern und Jugendlichen während der letzten 30 Jahre zugenommen haben (12, 25, 183, 185). Schon im Vorschulalter klagten annähernd 20% der Kinder über gelegentliche Kopfschmerzen (184), am Ende der Grundschulzeit haben weit mehr als die Hälfte aller Kinder nach skandinavischen und deutschen Studien Kopfschmerzerfahrungen. Insgesamt steigt die Kopfschmerzinzidenz bei Kindern mit steigendem Alter (1, 74, 103, 142). Die Lebenszeitprävalenz der Migräne nach den Kriterien der IHS liegt bei Kindern weltweit bis zum 12. Lebensjahr zwischen 3,7 und 10,6%, darunter zwischen 1,5 und 2,8% Migräne mit Aura (1, 142) mit einem annähernd ausgeglichenen Geschlechtsverhältnis. Die Lebenszeitprävalenzraten für den Kopfschmerz vom Spannungstyp in diesem Alter sind sehr viel uneinheitlicher und schwanken je nach Studie zwischen 0,9 (142) und 72,8% (19).

Untersuchungen an fast 7000 deutschen Schülern haben gezeigt, dass ca. 90% bis zum 12. Lebensjahr Kopfschmerzerfahrungen haben und dass es sich dabei in ca. 60% um Kopfschmerzen vom Spannungstyp und

bei ca. 12% um Migräne handelt. Etwa 30% der kindlichen Kopfschmerzen entziehen sich (noch) einer eindeutigen Klassifikation nach den Kriterien der IHS (103, 156). Geschlechtsunterschiede spielen im Kindesalter bei Kopfschmerzen keine wesentliche Rolle (74, 103, 111), bei Jugendlichen zeigt jedoch die Prävalenz der Migräne bereits die vom Erwachsenenalter vertraute höhere Prävalenz bei Mädchen und Frauen (59, 183). Die jüngsten epidemiologischen Zahlen für Deutschland (59) belegen, dass 69,4% aller Jugendlichen unter Kopfschmerzen leiden (59,5% Jungen, 78,9% Mädchen), 1,4% aller Jugendlichen haben chronische Kopfschmerzen (mehr als 15 Tage pro Monat). Bei Kindern liegt die aktuelle relevante Kopfschmerzprävalenz bei 53,2% (103). 2,6% aller Jugendlichen leiden unter reiner episodischer Migräne, 6,9% unter wahrscheinlicher Migräne und 0,1% unter chronischer Migräne (59). Eine weitere Studie zeigte eine Prävalenz der Migräne insgesamt von 4% bei Kindern und 11% bei Jugendlichen (103). Einen reinen episodischen Kopfschmerz vom Spannungstyp haben 4,5% der Jugendlichen, einen chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp haben 0,2, und 15,7% leiden unter einem wahrscheinlichen Kopfschmerz vom Spannungstyp (59). Insgesamt leiden ca. 10% der Kinder und mit zunehmenden Alter bis zu ca. 24% der Jugendlichen unter einem Kopfschmerz vom Spannungstyp (103).

Ausschlaggebend für die Therapiebedürftigkeit ist der mit den Kopfschmerzen verbundene Leidensdruck, der insbesondere dann angenommen werden kann, wenn die Kopfschmerzen häufig auftreten, stark sind oder lange anhalten und zu wiederholtem Schulausfall oder regelmäßiger Schmerzmitteleinnahme führen. Der Leidensdruck bei Mädchen steigt dabei vor der Pubertät deutlicher als bei Jungen an (138). Zusammenfassend ist die Kopfschmerzproblematik bereits im Kindes- und Jugendalter von weitreichender gesundheitspolitischer Bedeutung.

Dokumentation

Voraussetzung für eine sinnvolle Therapie kindlicher Kopfschmerzen ist das Führen



eines geeigneten Kopfschmerzkalenders. Darin sollten die Symptomstärke und Begleitsymptome sowie deren Auslöser und Auswirkungen eingetragen werden. Ein Beispiel dafür ist in Pothmann und Kollegen (158) dargestellt. Kinder bzw. Jugendliche und Eltern sollten die Kopfschmerzdauer, Schmerzstärke, Begleitsymptome und Medikation über einen Zeitraum von vier bis sechs Wochen – idealerweise getrennt voneinander – dokumentieren. Erfahrungsgemäß führt die strukturierte Wahrnehmung und Dokumentation zur Identifikation von individuellen Auslösern der Kopfschmerzen, sodass günstige Verhaltensweisen besprochen werden können. Dies kann selbst bei länger bestehenden und häufig wiederkehrenden Kopfschmerzattacken in einigen Fällen zu einem Rückgang der Migräne beitragen (155).

Therapie der Migräne

In diesem Kapitel werden die auf den Prinzipien der EBM basierenden 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 nicht eigenständig abgehandelt werden (z. B. symptomatische Kopfschmerzen bei Fieber). Gerade bei der Migräne im Kindesalter gibt es eine Diskrepanz zwischen der Erfahrung von Kopfschmerzexperten und der mangelnden Studienlage (114). Daher wird für diese Diagnose auch eine pragmatische Therapie nur gestützt auf Expertenkonsens vorgeschlagen, diese Empfehlung ist in Tabelle 1 dargestellt.

Klinisches Bild

Migräne im Kindesalter wird aufgrund derselben Kriterien diagnostiziert wie im Erwachsenenalter; ihr klinisches Bild zeigt jedoch einige Besonderheiten (49). So kann eine Migräneattacke im Kindesalter kürzer sein als die für Erwachsene geforderte Min-

destdauer von vier Stunden. Die internationale Kopfschmerzklassifikation gibt als Untergrenze eine Stunde an, wobei eine unbehandelte Dauer unter zwei Stunden nicht ausreichend evaluiert ist (86). Einige Autoren betonen, dass bei Kindern eine Migräneattacke auch kürzer als eine Stunde dauern kann (16, 19, 135). Bei jüngeren Kindern ist der Migränekopfschmerz meist bifrontal oder bitemporal und wird nur selten als pulsierend beschrieben. Auch wird die Frage nach Photophobie und Phonophobie meist verneint, deren Vorliegen lässt sich aber aus dem Verhalten schließen. Typisch für das Kindesalter ist es auch, dass Kinder im Verlauf einer Migräneattacke einschlafen und nach kurzer Schlafzeit weitgehend beschwerdefrei wieder erwachen. Häufig stehen im Kindesalter gastrointestinale Begleitsymptome im Vordergrund. Außerdem gibt es eine Reihe von periodischen Syndromen, die als Migränevorstufen oder Migräneäquivalente interpretiert werden (86) und deren Therapie in einem eigenen Abschnitt abgehandelt wird.

Therapie der akuten Migräne-attacke

Für manche Kinder und Jugendlichen ist bei leichten Verlaufsformen mit seltenen Anfällen ein abwartendes Verhalten sinnvoll. Häufig helfen reizabschirmende Maßnahmen wie Hinlegen in einem abgedunkelten und akustisch gedämpften Raum. Unterstützend wirkt sich oft ein kalter Lappen auf der Stirn aus.

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 (57, 82, 113), wobei in einer Studie mit einer niedrigeren Dosis von 7,5 mg/kg KG nur Jungen, nicht aber Mädchen signifikant profitierten (113). 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 zwei Stunden signifikant unterlegen (82), 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 dem Auftreten eines Reye-Syndroms, der umstritten ist (63, 176), 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 (203) und eine offene Studie (91) bei Kindern sowie doppelblinde placebokontrollierte Studien bei Jugendlichen (3, 214) zeigten konsistent eine signifikante Wirksamkeit von Sumatriptan Nasenspray 5 mg bis 20 mg, wobei in einer weiteren doppelblinden placebokontrollierten Studie eine Signifikanz nur bei sekundären Parametern erreicht wurde (218). In der Dosis von 10 mg ist Sumatriptan Nasenspray auch ab dem 12. Lebensjahr in Deutschland zugelassen. Für schwere und durch die genannten Medikamente nicht beherrschbare Attacken wird daher 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 (203) kann Imigran im Einzelfall auch bereits bei Kindern unter zwölf Jahren eingesetzt werden.

In aktuellen Crossover-Studien ist für andere Triptane eine Wirksamkeit in einzelnen placebokontrollierten, prospektiven, doppelblinden Studien gezeigt worden. Es handelt sich hierbei bei Kindern und Jugendlichen um Zolmitriptan Schmelztablette 2,5 mg (57) und um Rizatriptan 5 bis 10 mg (4) sowie bei Jugendlichen um Zolmitriptan Nasenspray 5 mg (118) und um Almotriptan 12,5 bis 25 mg (122). Post-hoc-Analysen von zwei doppelblinden, placebokontrollierten Studien haben für Zolmitriptan in ei-

ner Dosis zwischen 2,5 und 5 mg bei Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr ebenfalls eine signifikante Wirksamkeit ergeben (132, 190, 200). Orale Triptane haben ansonsten in vielen placebokontrollierten Studien keine Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen gezeigt, dies gilt für Sumatriptan 50 bis 100 mg (83, 98), Rizatriptan 5 mg (210, 215), Zolmitriptan 2,5 bis 10 mg (169), Eletriptan 40 mg (219) und Naratriptan 0,25 bis 2,5 mg (168). Dies lag vor allem an einer sehr hohen Placeborate in Parallelgruppenstudien (58). Somit können Zolmitriptan 2,5 mg als Schmelztablette, Zolmitriptan 5 mg als Nasenspray, Rizatriptan 5 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 bislang nicht eindeutig nachgewiesen worden (58).

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 nicht erreicht werden kann (58).

Als weiteres Ausweichpräparat der dritten Wahl kann Dihydroergotamin oral gegeben werden, welches jedoch nur in einer Studie mit geringer Patientenzahl bei ansonsten therapieresistenten Migräneattacken wirksam gewesen ist und nur mit Zurückhaltung eingesetzt werden sollte (84), zumal es nur ein inkonstantes Resorptionsverhalten und ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil zeigt. Ergotaminatrat war in einer vorzeitig beendeten Studie nicht erfolgreich (39).

Zur intravenösen Applikation von Analgetika wie ASS oder Metamizol, wie sie bei schweren Migräneattacken bzw. beim Status migränosus im Erwachsenenalter sinnvoll sind, liegen für das Kindes- und Jugendalter keine Studien vor. Hingegen deuten offene Studien auf eine Wirksamkeit von subkutanem Sumatriptan (0,05 bis 0,2 mg/kg KG, maximal 6 mg) (121, 128), von intravenösem Dihydroergotamin (0,1 bis 0,5 mg Gesamtdosis) (120) oder von intravenöser Valproinsäure (165) hin. Die Gabe dieser Medikamente sollte j einem hiermit erfahrenen Spezialisten vorbehalten bleiben.

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 bei starker Übelkeit empfohlen. Unter Bezugnahme auf Studien bei anderen Indikationen im Kindes- und Jugendalter (5, 14, 29, 68, 101, 112) können Dimenhydrinat (1 bis 2 mg/kg KG), Domperidon (1 mg/kg KG), Metoclopramid (0,1 bis 0,2 mg/kg KG) oder 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 (201).

Es ist zu berücksichtigen, dass ergotaminhaltige Präparate, die Triptane (mit Ausnahme von Sumatriptan Nasenspray 10 mg 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 bislang nicht in Studien im Kindesalter evaluiert worden. Tabelle 2 gibt eine Übersicht und Dosierungshinweise, Kasten 1 gibt das empfohlene Stufenschema für die Behandlung akuter Migräneattacken im Kindesalter wieder.

Tab. 2 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; ***** oral für Kinder unter acht Jahren und intravenös für Kinder unter zwölf Jahren nicht zugelassen

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
<i>Substanz der ersten Wahl</i>		
↑↑ Ibuprofen (oral)	10 mg/kg KG (maximal 30 mg/kg KG pro Tag)	Magenschmerzen, Tinnitus, Gerinnungsstörungen
<i>Substanzen der zweiten Wahl</i>		
↑ 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
<i>Substanzen der dritten Wahl</i>		
↑ Zolmitriptan*** (oral, nasal)	2,5 mg als Schmelztablette 5 mg als Nasenspray	vgl. Sumatriptan
↑ Rizatriptan***/* (oral)	5 bis 10 mg	vgl. Sumatriptan
↑ Almotriptan***/* (oral)	12,5 mg	vgl. Sumatriptan
↑ Dihydroergotamin***** (oral)	20 bis 40 µg/kg KG (keine Maximaldosis evaluiert)	Erbrechen/Übelkeit, Kältegefühl, Muskelkrämpfe, Dauerkopfschmerz
<i>Ausweichpräparate (bei schweren Attacken; Anwendung nur durch einen erfahrenen Kopfschmerzspezialisten empfohlen)</i>		
↔ Sumatriptan*** (s.c.)	0,05 bis 0,2 mg/kg KG, maximal 6 mg	siehe oben; zusätzlich: Lokalreaktion an der Injektionsstelle
↔ Dihydroergotamin***** (i.v.)	0,2 mg (maximal 4 x 0,2 mg pro Attacke)	siehe oben

Medikamentöse Prophylaxe

Im Einzelfall ist auch im Kindes- und Jugendalter die Indikation für eine medika-



mentöse Prophylaxe der Migräne zu stellen. Die Indikation dafür wird bei mangelndem Effekt der beschriebenen nicht medikamentösen Maßnahmen sowie bei hoher Frequenz (mehr als drei pro Monat), extremer Intensität oder langer Dauer (> 48 Stunden) der Attacken, bei sehr ausgeprägten Aura-symptomen 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 drei bis sechs Monaten erfolgen.

Für die medikamentöse Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen liegen ein Cochrane-Review (208) sowie weitere systematische Reviews vor (41, 114). Für die medikamentöse Prophylaxe der Migräne im Kindes- und Jugendalter ist zu beachten, dass sämtliche Studien ohne vorberechnete ausreichende statistische Power durchgeführt worden sind. Nachfolgend sollen die einzelnen Stoffgruppen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen besprochen werden.

Kalziumantagonisten

Flunarizin (5 mg pro Tag) senkte in zwei randomisierten kontrollierten Studien die Attackenfrequenz und -dauer besser als Placebo (193, 194). Für Flunarizin liegen auch weitere offene Studien mit positivem Ergebnis vor (28, 60, 79, 105, 211). Häufig beschriebene Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme und vermehrte Müdigkeit. Nimodipin wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht und erwies sich einer Placebogabe nicht überlegen (20).

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 (125), während sich in zwei weiteren Studien kein Vorteil fand (65, 146). Eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen Propranolol und Flunarizin ergab eine leicht-

STUFENSHEMA

Behandlung akuter Migräne-attacken im Kindes- und Jugendalter

Zu den einzelnen Substanzen siehe Tabelle 2; die Anwendung des Stufenschemas sollte nach Möglichkeit stratifiziert und nicht schrittweise erfolgen.

- 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; bei Versagen von Sumatriptan nasal auch Zolmitriptan 2,5 mg als Schmelztablette oder 5 mg nasal, Rizatriptan 5 mg bis 10 mg, Almotriptan 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.; DHE 0,2 mg i. v.)

te nicht signifikante Überlegenheit von Propranolol (127). Eine kleine randomisierte kontrollierte Studie mit Timolol ergab wiederum keine Überlegenheit gegenüber Placebo (144). 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 (156).

Alkaloide

Eine randomisierte kontrollierte Studie konnte für das Opiumalkaloid Papaverin einen zwar tendenziellen aber keinen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo nachweisen (182). Für die früher häufig prophylaktisch eingesetzten Mutterkornalkaloide liegen kaum Daten vor. Sie können zu Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch führen. Dihydroergotamin war in einer placebokontrollierten doppelblinden Studie nicht wirksam (157).

Serotoninerge Substanzen

Für die Serotonin₂-Rezeptorantagonisten Pizotifen (71) und Trazodon (21) sind je eine randomisierte kontrollierte Studie publiziert, die beide keinen Vorteil gegenüber Placebo zeigten. Auch für L-5-Hydroxytryptophan konnten placebokontrollierte Studien keinen Vorteil zeigen (123, 173).

Alpha₂-Agonisten

Zwei randomisierte kontrollierte Studien konnten für Clonidin keinen Vorteil gegenüber Placebo zeigen (181, 186).

Trizyklische Antidepressiva

In offenen Studien zeigte Amitriptylin in einer Dosis bis 1 mg/kg pro Tag einen positiven Effekt auf die Attackenfrequenz der Migräne (115, 192). Eine weitere offene Studie zeigte bei Patienten mit „häufigen Kopfschmerzen“, wobei 70% eine Migräne hatten, eine Senkung der Attackenfrequenz (90).

Antiepileptika

Die Wirksamkeit von Antiepileptika in der Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen wurde in den letzten Jahren in zahlreichen Studien untersucht. Topiramate zeigte in Fallserien (35, 92) und in randomisierten placebokontrollierten Studien (108, 216, 217) in niedriger Dosierung (1 bis 3 mg/kg 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 (117). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Gewichtsabnahme sowie kognitive und sensorische Störungen. Für Valproinsäure zeigten offene Studien mit Dosen bis zu 45 mg/kg pro Tag einen positiven Effekt auf die Attackenhäufigkeit (36, 147, 179). In randomisierten Vergleichsstudien mit Placebo (15) und mit Propranolol (17) ergab sich jedoch für Valproinsäure kein signifikanter Vorteil. In den Studien wurde Valproinsäure gut vertragen. Sein Einsatz verlangt jedoch eine sorgfältige Beachtung der Kontraindikationen (unklare familiäre Hepatopathien, fragliche Stoffwechselerkrankungen) und entsprechendes Labor-Screening. Offene Studien zeigten auch für Levetiracetam (bis 40 mg/kg pro Tag) einen positiven Effekt auf die Attackenfrequenz der Migräne (139, 149). In einer retrospektiven Fallanalyse reduzierte Zonisamid bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne ebenfalls die Attackenfrequenz (148). Trotz dieser positiven Wirksamkeitsnachweise wird als Expertenkonsens der Einsatz von

Antiepileptika aufgrund ihrer Nebenwirkungen in der Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen nur 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 (153).

Phytopharmaka

Das Pestwurzextrakt Petasites zeigte in einer offenen (160) und einer doppelblinden (145) 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 stark umstritten; insgesamt wird das Präparat gut vertragen. Be-

grenzt wird der Einsatz bei jungen Kindern durch die erforderliche Anzahl von drei bis sechs Kapseln pro Tag. Petasites ist bis zum Alter von zwölf durch die gesetzliche Krankenversicherung erstattungsfähig, es ist nicht verschreibungspflichtig.

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 (213).

Vitamine, Nahrungsergänzungsmittel

Bei Erwachsenen haben Vitamin B₂ (Riboflavin) und Coenzym Q₁₀ 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 Q₁₀-Spiegel gemessen wurde, nach Substitution über weniger Migräneattacken berichteten (93). Gegenwärtig kann keine abschließende Wertung dieser Behandlung erfolgen. Eine routinemäßige Bestimmung von Coenzym Q₁₀-Spiegeln wird nicht empfohlen.

Topiramat und Flunarizin sind die am besten untersuchten wirksamen Migräneprophylaktika im Kindes- und Jugendalter. Beide Medikamente haben 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. Niedrig dosiertes ASS kann als dem Flunarizin ebenbürtig angesehen werden und zeigt weniger Nebenwirkungen. Amitriptylin wird – bei einschleichender Dosierung z. B. mit Tropfen – meist gut vertragen und zeigt einen den Betablockern vergleichbaren Effekt. Auch Magnesium oder Pestwurzextrakt haben als nebenwirkungsarme Medikamente ihren Platz. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die zur Migräneprophylaxe im Kindes- und Jugendalter empfohlenen Substanzen und Dosierungen.

Tab. 3 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; **** trotz guter Wirksamkeit wegen Nebenwirkungsprofil nicht 1. Wahl; ***** bei Kindern unter zwölf Jahren besondere Abwägung; ***** nicht für Kinder unter sechs Jahren zugelassen, in Deutschland nicht erhältlich

Name	Dosis	Nebenwirkungen
<i>Substanzen der ersten Wahl</i>		
↑↑ Flunarizin*	5 bis 10 mg pro Tag (initial 5 mg jeden zweiten Tag)	Müdigkeit, Gewichtszunahme, Depression, extrapyramidale Bewegungsstörungen
⇔ Propranolol	2 mg/kg KG pro Tag	Müdigkeit, Schlafstörungen, Hypoglykämie, bronchiale Obstruktion, Bradykardie
⇔ Metoprolol	1,5 mg/kg KG pro Tag	wie Propranolol
<i>Substanzen der zweiten Wahl</i>		
⇔ Magnesium**/****	300 bis 400 mg pro Tag	Diarrhö
↑↑ Topiramat*****	1 bis 3 mg/kg KG pro Tag	Gewichtsabnahme, kognitive und sensorische Störungen
⇔ Pestwurz-Extrakt	2x2 Kapseln pro Tag	eventuell Transaminasenerhöhung
⇔ ASS***	2 bis 3 mg/kg KG pro Tag	Magenschmerzen, Gerinnungsstörungen, pseudoallergisches Asthma, cave: Reye-Syndrom
⇔ Amitriptylin*****	bis 1 mg/kg KG pro Tag	Müdigkeit, Herzrhythmusstörungen
<i>Substanzen der dritten Wahl</i>		
⇔ Pizotifen*****	1,5 mg pro Tag abends	Müdigkeit, Appetits- und Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, Obstipation
⇔ Valproinsäure***	20 bis 30 mg/kg KG pro Tag	Müdigkeit, Gewichtszunahme, Schwindel, Hirsutismus, Haarausfall, Leberfunktionsstörungen, polyzystisches Ovarialsyndrom



Nicht medikamentöse Prophylaxe

Unter Experten besteht Konsens, dass in der Prophylaxe Allgemeinmaßnahmen wie Aufklärung über die grundsätzliche Ungefährlichkeit der Erkrankung und Beratung hinsichtlich regelmäßigem Ausgleichssport, ausreichender Flüssigkeitszufuhr, Stressabbau, ausreichendem und regelmäßigem Schlaf und Begrenzung der Zeit am Monitor an erster Stelle stehen. Hierzu liegen jedoch – insbesondere für Kinder und Jugendliche – so gut wie keine Studien vor. In einer kontrollierten randomisierten Studie konnte die prophylaktische Wirksamkeit von schlafhygienischen Maßnahmen (ausreichender Schlaf ohne Müdigkeit am Tage, weitgehend feste Zeiten des Einschlafens und Aufwachens, kein Koffein am Nachmittag) bei Kindern nachgewiesen werden (33, 42). Der therapeutische Effekt eines Kopfschmerztagebuches wurde bereits erwähnt (155).

Es besteht weitgehend Einigkeit darüber, dass nicht medikamentöse prophylaktische Maßnahmen, insbesondere Verfahren der kognitiven Verhaltenstherapie, eine sehr hohe Erfolgsrate aufweisen. Im Folgenden werden die in kontrollierten Studien evaluierten Verfahren vorgestellt, wobei die Kriterien von EBM für nicht medikamentöse Studien nur begrenzt angewendet werden können.

Die erfolgreichen verhaltenstherapeutischen Verfahren bei Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter lassen sich drei Hauptgruppen zuordnen (22, 175, 202):

- Entspannungsverfahren wie die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson und Fantasiereisen sowie mit Einschränkungen das Autogene Training
- Biofeedback-Verfahren (Handerwärmungstraining, Vasokonstriktionstraining, EMG-Feedback, Neurofeedback)
- Kognitiv-verhaltenstherapeutische oder stärker hypnotherapeutische „Multikomponentenprogramme“, die neben den beiden erst genannten Therapieansätzen das Erlernen von Stress- und Schmerzbewältigung und das Reizverarbeitungstraining in den Mittelpunkt der Behandlung stellen. Diese Programme berücksichtigen neben dem Erlernen von Techniken auch die Elternarbeit und die Edukation.

Bei der progressiven Muskelrelaxation lernen die Kinder, die verschiedenen Muskeln ihres Körpers und deren Anspannung wahrzunehmen, spannen sie sukzessiv für kurze Zeit an und entspannen sie dann wieder (42). Sie wird im Kindes- und Jugendalter durch Imaginationsaufgaben (z. B. Fantasiereisen) erweitert. Das Autogene Training ist wahrscheinlich weniger wirksam und für Kinder unter zehn Jahren nicht empfehlenswert. In einer aktuellen Metaanalyse werden Entspannungsverfahren gegenüber einer Warteliste als überlegen eingestuft, nicht aber gegenüber einer Placebobehandlung, was mit einem aufmerksamkeitsfördernden Effekt auch in der Placebogruppe erklärt wird (42).

Bei den Biofeedback-Verfahren werden meistens die elektrische Muskelaktivität des M. frontalis oder des M. temporalis (102) und die Hauttemperatur an den oberen Extremitäten (162) aufgezeichnet und den Kindern akustisch oder optisch zurückgemeldet. Dabei kann bei den beschriebenen Biofeedbackverfahren in neueren Metaanalysen eine Erfolgsrate von bis zu 70% Attackenreduzierung ermittelt werden (42, 202), was frühere Analysen bestätigt (50). Insbesondere die Kombination aus Biofeedback und Relaxation zeigt sich als sehr effektiv (42, 202). Ein neuer Ansatz zur Biofeedbackbehandlung ist das Neurofeedback, bei dem versucht wird, die kortikale Reizverarbeitung über die Messung und Rückmeldung langsamer Hirnpotenziale positiv zu beeinflussen; dies kann zu bemerkenswerten klinischen Effekten führen (188). Über diese Spezialform von Biofeedback liegen noch zu wenig kontrollierte Studien bei Kindern vor, sodass eine Beurteilung der Effektivität noch nicht möglich ist.

Kognitiv-verhaltenstherapeutische Multikomponentenprogramme sind meist aus folgenden Bausteinen zusammengesetzt:

- Aufklärung über die Kopfschmerzen, Entwicklung eines einfachen Schmerzmodells (Edukation)
- Erkennen von Auslösern durch Führen eines Kopfschmerztagebuchs
- Erlernen eines Entspannungsverfahrens (alternativ oder additiv Biofeedbackbehandlung)
- Erkennen eines Zusammenhangs zwischen Stress- bzw. Reizsituationen und körperlichen Reaktionen

- Erlernen von Stressbewältigung bzw. Reizverarbeitung wie Erkennen negativer Gedanken, kognitive Umstrukturierung, gedankliche Schmerzkontrolle, Selbstsicherheit, Problemlösestrategien
- Erlernen spezieller Schmerzbewältigungsstrategien wie z. B. Aufmerksamkeitsumlenkung
- Informationen für Eltern

Es liegt eine Reihe von Studien zum Einsatz psychotherapeutischer Verfahren bei kindlicher Migräne oder bei kindlichen Kopfschmerzen verschiedener Ätiologie vor. So hat sich gezeigt, dass Entspannungsverfahren und Biofeedback-Verfahren vergleichbar effektiv sind in der Beeinflussung von Kopfschmerzen im Kindesalter (42, 102, 202). Die Entspannungsverfahren haben den Vorteil, dass die Kinder von Geräten unabhängig sind und sie direkt im Alltag, z. B. vor oder gar während einer Klassenarbeit, eingesetzt werden können. Die Biofeedback-Verfahren sind für Kinder motivierend, da sie methodisch am heutigen Medienverhalten ansetzen. Evaluierete kognitiv-verhaltenstherapeutische oder stärker hypnotherapeutische Programme liegen ebenfalls vor (10, 42, 45, 70, 126, 175, 177, 202). Alle Programme können therapeutengeleitet in einem Einzelkontakt oder in einer Gruppe durchgeführt werden. Studien, die die Überlegenheit eines bestimmten Settings belegen, liegen nicht vor. Die Übersichten können zeigen, dass die Effektivität der nicht medikamentösen verhaltenstherapeutischen Prophylaxe mit der medikamentösen vergleichbar ist. Gegenüber den pharmakologischen Verfahren haben verhaltensmedizinische Techniken wahrscheinlich eine bessere Langzeitwirkung (18, 89, 110, 202).

Es gibt Hinweise, dass eine oligoantigene Ernährung bei Kindern zu einer Senkung der Migränefrequenz und -intensität führen kann, ein ausreichender Nachweis der klinischen Wirksamkeit nach den Kriterien der EBM ist noch nicht erbracht (51, 67, 140, 161). In den bisherigen Studien zeigte sich dieses Verfahren insbesondere bei Kindern mit einer hohen Migränefrequenz (wenigstens einmal pro Woche) und weiteren Begleitsymptomen als wirksam. Das Weglassen folgender Nahrungsbestandteile hatte

statistisch einen positiven Einfluss auf Migräne bei Kindern: Kuhmilch, Lebensmittelfarbstoffe, Konservierungsstoffe, Schokolade, Weizenmehl, Eier, Käse, Tomaten, Fisch, Schweinefleisch, Soja (51). Weitere Auslöser können sein: Carragen, Vanillin, Aspartam und Glutamat (140, 161). Hoher täglicher Koffeinkonsum kann zu täglichen Kopfschmerzen führen, die durch ausschleichenden Koffeinentzug erfolgreich bekämpft werden können (88). Für den Ausschluss vasoaktiver Amine in der Ernährung (171) bzw. für deren Anreicherung mit Omega-3-Fettsäuren (85) zeigten randomisierte Studien keinen signifikanten Vorteil. In jedem Fall muss individuell ausgetestet werden, welche Nahrungsbestandteile zu einer Verstärkung der Migräne führen können und inwieweit eine entsprechende Eliminationsdiät tatsächlich den gewünschten Erfolg hat. Welche Mechanismen in diesem Zusammenhang die Migräne beeinflussen, ist nicht belegt. Möglicherweise ist zusätzlich auf Verhaltensebene auch die veränderte Familieninteraktion wirksam.

Für die Akupunktur liegen bislang für das Kindesalter nur unzureichend aussagefähige Studien vor. Eine kleine rando-

misierte, placebokontrollierte Studie zur Nadelakupunktur (152) sowie eine aktuelle randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Softlasertherapie an Akupunkturpunkten legen allerdings eine Wirksamkeit der Akupunktur bei Kindern nahe (75). In Analogie zu Studien bei Erwachsenen kann keine abschließende Empfehlung für Akupunktur bei kindlicher Migräne gegeben werden, eine Wirksamkeit ist jedoch möglich (137). Auf die transkutane elektrische Nervenstimulation wird beim Kopfschmerz vom Spannungstyp eingegangen. Sowohl für die Ernährungsberatung als auch für die Akupunktur bei kindlicher Migräne besteht weiterer Forschungsbedarf. Studien zur Wirksamkeit der Homöopathie in der Migräneprophylaxe sowie zur Physiotherapie und zur manuellen Therapie der Migräne (32) liegen für Kinder nicht vor. Eine Übersicht über die in der nicht medikamentösen Prophylaxe der Migräne und zum Teil auch des Kopfschmerzes vom Spannungstyp empfohlenen Verfahren gibt Tabelle 4. Aus ökonomischen Gründen und aufgrund mangelnder Verfügbarkeit kommen diese Verfahren im Alltag nur für Kinder mit einer überdurchschnittlich starken Migräne und

bei Versagen der anderen Therapiemaßnahmen in Betracht.

Periodische Syndrome in der Kindheit

Es gibt eine Reihe von periodischen Syndromen im Kindes- und Jugendalter, die oft in eine Migräne übergehen oder mit einer Migräne assoziiert sind und daher früher auch als Migräneäquivalente bezeichnet wurden. Der pathophysiologische Zusammenhang ist noch weitgehend ungeklärt. Die IHS-Klassifikation nennt diagnostische Kriterien für das zyklische Erbrechen, die abdominelle Migräne und den gutartigen paroxysmalen Schwindel in der Kindheit (86). Die erste Fassung dieser Klassifikation zählte auch die alternierende Hemiplegie im Kindesalter dazu.

Das zyklische Erbrechen zeigt eine Prävalenz von 1,9% (2, 53); zwar verschwindet bei ca. 60% das Erbrechen innerhalb von vier Jahren, es geht jedoch häufig in eine Migräne über (46, 64). Für die abdominelle Migräne wurde eine Prävalenz von 1,7% ermittelt (143), für den gutartigen paroxysmalen Schwindel in der Kindheit ergab sich eine Prävalenz von ca. 1% (170). Die Datenlage hinsichtlich der Therapie dieser Syndrome ist spärlich.

Beim zyklischen Erbrechen liegen für die Attacke positive Berichte für Sumatriptan (23, 119), für Ondansetron (119) oder für eine 7-tägige Gabe von 20 mg/kg pro Tag Erythromycin (205, 206) vor. In der Prophylaxe waren in kleinen Fallserien 1,5 mg pro Tag Pizotifen (172), 2 mg/kg pro Tag Phenobarbital (73), 50 mg/kg pro Tag L-Carnitin (204) oder 5 mg pro Tag Flunarizin (100) wirksam. Für Propranolol und Amitriptylin liegen größere Fallserien mit positiven Erfahrungen mit Ansprechraten über 70% vor (9, 81, 119).

Für die abdominelle Migräne zeigte eine doppelblinde placebokontrollierte Studie die prophylaktische Wirksamkeit von 0,5 bis 0,75 mg Pizotifen pro Tag, welches in Deutschland nicht mehr erhältlich ist (196). In einer offenen Studie an 24 Kindern waren 20 bis 60 mg Propranolol pro Tag oder 0,25 bis 0,5 mg/kg pro Tag Cyproheptadin (220)

Tab. 4 Verfahren zur nicht medikamentösen Prophylaxe der kindlichen Migräne.

Empfohlene Verfahren	
Elternberatung	<ul style="list-style-type: none"> ● Edukation ↔ ● Tagebücher ↔
Entspannungsverfahren	<ul style="list-style-type: none"> ● Autogenes Training ↔ ● Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson ↑↑ ● Schlafhygienische Maßnahmen ↑
Biofeedback-Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> ● EMG-Biofeedback ↑↑ ● Hauttemperatur-Biofeedback ↑↑ ● Neurofeedback ↔
Verhaltenstherapie	<ul style="list-style-type: none"> ● Trainingsprogramme für Kinder mit Kopfschmerzen ↑ (z. B. nach Denecke/Kröner-Herwig) ● kognitive Verhaltenstherapie ↑ (z. B. nach Luka-Krausgrill)
Verfahren mit noch ungeklärtem Stellenwert	
Akupunktur ↔ Ernährungsberatung (oligoantigene Ernährung) ↔ Transkutane Elektrische Nervenstimulation (TENS) ↔ Homöopathie ↔ Hypnose ↔ Sporttherapie ↔ Verschluss eines offenen Foramen ovale ↔ Injektion von Botulinumtoxin ↔ Manualtherapie/manuelle Triggerpunkttherapie ↔	



und in einer weiteren Fallserie 7,5 mg Flunarizin pro Tag (100) wirksam. In einem Fallbericht waren 3 x 500 mg Valproinsäure i.v. akut wirksam (199).

Bei der alternierenden Hemiplegie im Kindesalter (104) erwies sich Flunarizin in einer randomisierten doppelblinden Studie (37) und in mehreren Fallserien (31, 174, 187) wirksam. Dabei scheint sich die Wirksamkeit des Medikamentes häufig zu verlieren. In einer kleinen Fallserie waren 50 bis 125 mg Topiramate pro Tag wirksam (94).

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 Topiramate in niedriger Dosierung (1 bis 3 mg/kg KG). Andere Maßnahmen sind nicht ausreichend validiert.

Kopfschmerzen vom Spannungstyp

Kopfschmerzen vom Spannungstyp unterscheiden sich semiologisch im Kindes- und Jugendalter nicht grundsätzlich vom Erwachsenenalter (11). So unterscheidet man auch bei Kindern eine sporadische (Kopfschmerzen an unter zwölf Tagen im Jahr) und eine häufige (zwischen einem und 15 Tagen Kopfschmerzen pro Monat) episodische Form und eine chronische Form (Kopfschmerzen an mehr als 15 Tagen pro Monat). Es gibt Hinweise, dass episodische Kopfschmerzen vom Spannungstyp im Kindesalter kürzere Attackendauern von unter 30 Minuten aufweisen können, außerdem ist das gleichzeitige Auftreten von Migräne und Kopfschmerzen vom Spannungstyp bei Kindern und Jugendlichen möglicherweise häufiger als bei Erwachsenen. Für Kinder und Jugendliche werden dieselben diagnostischen Kriterien der IHS eingesetzt wie für Erwachsene (86). Viele der für die Migräne geltenden Therapieempfehlungen, ins-

besondere die nicht medikamentöse Prophylaxe, können auch auf den Kopfschmerz vom Spannungstyp angewendet werden.

Therapie episodischer 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 ergotaminhaltige Präparate und Triptane nicht angewendet werden dürfen. 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 sechs bis acht und 100 mg im Alter neun bis zwölf) und Paracetamol (250 mg im Alter von sechs bis acht und 500 mg im Alter von neun bis zwölf) evaluiert worden mit einer identischen Wirksamkeit (159). Zur Akutbehandlung werden im Kindesalter Ibuprofen, Paracetamol oder Flupirtin empfohlen (Tab. 2). In einer offenen Studie führte die Gabe von ca. 400 mg Magnesium pro Tag zu einem Rückgang der Tage mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp um ca. 70% (77, 78). Die Transkutane Elektrische Nervensstimulation (TENS) kann bei kindlichen Kopfschmerzen eingesetzt werden, wobei die Wirksamkeit für den Kopfschmerz vom Spannungstyp wahrscheinlich höher liegt als für die Migräne. Bei diesem Verfahren stimuliert das Kind selbst (ab dem 6. Lebensjahr) ein- bis zweimal täglich für 30 bis 40 Minuten mit selbstklebenden Elektroden im Nackenbereich über ein batteriebetriebenes Taschenggerät. Eine Reduktion von mindestens 50% der Anfälle konnte beim Kopfschmerz vom Spannungstyp nach ein bis drei Monaten für ca. 80% der Kinder in einer offenen Studie beobachtet werden (154). Der Vorteil der TENS liegt auch in der Unabhängigkeit vom Therapeuten und

damit einer verbesserten Selbstkontrollüberzeugung.

Therapie chronischer 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 häufiger Kopfschmerzen vom Spannungstyp sollen in erster Linie nicht medikamentöse Maßnahmen eingesetzt werden. Die Wirksamkeit der in der nicht medikamentösen Prophylaxe der Migräne bereits beschriebenen Entspannungsverfahren und EMG-gesteuerten Biofeedback-Verfahren ist auch für den kindlichen Kopfschmerz vom Spannungstyp belegt (11, 34, 102, 202). Allerdings waren in anderen Studien Entspannungsverfahren und thermale Biofeedbacktherapien bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp im Gegensatz zur Migräne bei Kindern oder Jugendlichen nur wenig wirksam (8, 10, 61, 62). Hier werden kognitiv-verhaltensbezogene Behandlungsansätze als deutlich effektiver klassifiziert; eine entscheidende Rolle spielt hierbei die in den Behandlungsprogrammen aufgebaute Schmerzbewältigung (10). Wie bei der Behandlung Erwachsener werden auch in der letzten Zeit Kurzzeitbehandlungsprogramme für Kinder angeboten. Diese werden als mit einer medikamentösen Therapie vergleichbar effektiv beschrieben (10).

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 (76, 90), allerdings war Amitriptylin in anderen Studien im Kindesalter grundsätzlich gar nicht oder erheblich schlechter als im Erwachsenenalter wirksam (7, 151). Offene Studien legen auch eine Wirksamkeit von ca. 400 mg Magnesium pro Tag (77) und von 50 bis 100 mg Topiramate pro Tag (30) nahe.

Bei therapieresistenten Verläufen kann – bei klinisch replizierbarem Triggermecha-

nismus – eine gezielte Manualtherapie (manuelle Triggerpunkttherapie) sinnvoll sein. In diesem Fall sind eine Röntgenaufnahme der HWS zum Ausschluss ossärer Fehlbildungen anzufertigen und potenziell gefährliche Rotationsmanöver zu vermeiden. Eine aktuelle randomisierte Studie könnte mehr Sicherheit in die ansonsten dürftige Studienlage bringen. Ansonsten kann bislang auch theoretisch nicht von einem kausalen Therapieansatz bei idiopathischen Kopfschmerzen ausgegangen werden (96).

Trigeminoautonome Kopfschmerzen

Alle trigeminoautonomen Kopfschmerzformen des Erwachsenenalters sind auch für das Kindes- und Jugendalter beschrieben worden, dies sind der Clusterkopfschmerz (40, 52, 55, 106, 109, 134, 136), die Paroxysmale Hemikranie (13, 44, 72, 97, 107, 116, 180, 189, 198) und das SUNCT-Syndrom (Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing) (27, 43, 178); auch ein Fall des SUNA-Syndroms (Short-Lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms) ist für das Kindesalter beschrieben worden (212). Die Prävalenz dieser Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter, sowohl absolut als auch in Relation zum Erwachsenenalter, ist nicht untersucht. Clusterkopfschmerzen sind in den großen epidemiologischen Studien bei einer kleinen Gruppe von Betroffenen bereits ab dem 7. Lebensjahr aufgetreten, dann mit einer relativ kurzen Dauer der einzelnen Attacke und der einzelnen Episode (52, 134). Validere Daten zur spezifischen klinischen Charakteristik dieser Syndrome im Kindesalter liegen nicht vor. Dementsprechend gibt es auch keine kontrollierten Studien zur spezifischen Therapie dieser idiopathischen Kopfschmerzen im Kindesalter.

In Analogie zu Erwachsenen (133) 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 Cortisonstoß (Prednison oder Prednisolon über drei Tage mit 2 mg/kg KG, dann ausschleichend über zehn Tage) empfohlen. Die Paroxysmale Hemikranie sollte auch im Kindesalter mit Indometacin (durchschnittlich 1 bis 3 mg/kg KG pro Tag) behandelt werden (117). Fallberichte weisen für diese Erkrankung auch auf eine Wirksamkeit von ca. 5 mg Verapamil pro kg KG (180) und von 2 x 162 mg ASS (107) hin. Für das SUNCT Syndrom liegen keine Berichte über wirksame Medikamente im Kindes- und Jugendalter vor.

Andere primäre 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 (69, 195, 209). Weiterhin gehören in diese Gruppe der primäre Kopfschmerz bei körperlicher Anstrengung (150), die Hemicrania continua (66, 129) und der neu aufgetretene tägliche Kopfschmerz (24, 129). Letzterer stellt ca. 23% aller Fälle mit täglichen chronischen Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter dar (damit relativ häufiger als bei Erwachsenen), ist bei Mädchen doppelt so häufig wie bei Jungen und weist in ca. 50% der Fälle einen positiven Antikörpertiter für das Epstein-Barr-Virus auf (24, 129).

Der primäre stechende Kopfschmerz sollte auch im Kindesalter mit Indometacin (1 bis 3 mg/kg KG pro Tag) behandelt werden. Die Hemicrania continua spricht ebenfalls prompt auf Indometacin an (1 bis 3 mg/kg KG pro Tag). Für die übrigen primären Kopfschmerzen sind keine spezifischen Therapiehinweise für das Kindes- und Ju-

gendalter verfügbar. Es kann nur empfohlen werden, die Therapieempfehlungen für Erwachsene entsprechend zu adaptieren (56).

Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

Auch im Kindes- und Jugendalter kann es zu Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch kommen, die durch die missbräuchliche Anwendung von Akutmedikamenten 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 (24, 54, 87, 99, 197, 207). Die Prävalenz von chronischen Kopfschmerzen mit Medikamentenübergebrauch wurde in einer epidemiologischen Studie an Jugendlichen auf 0,5% (0,8% Mädchen und 0,2% Jungen) geschätzt (47). Noch ist nicht geklärt, ob Kinder und Jugendliche andere klinische Phänomene und andere Prädispositionen in der Entstehung dieser Kopfschmerzform aufweisen als Erwachsene, sie neigen wahrscheinlich weniger zu einem Medikamentenübergebrauch als Erwachsene (24).

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 (87, 99, 207). In einer Studie wurde Amitriptylin erfolgreich als Begleitmedikation während des Entzugs eingesetzt (z. B. 25 mg abends) (207), während in einer anderen Studie der sofortige Beginn einer prophylaktischen Medikation mit dem Entzug nicht zu einem verbesserten Outcome führte (99). 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 (80).



Gesichtsneuralgien

Gesichtsneuralgien sind im Kindes- und Jugendalter außerordentlich selten, jedoch hinreichend häufig beschrieben worden. Beschreibungen der Trigeminusneuralgie liegen schon für das Alter ab 13 Monaten vor (38, 124, 131, 166, 167). In vielen Fällen einer kindlichen Trigeminusneuralgie werden symptomatische Ursachen beschrieben, sodass es sich formal nicht um den klassischen, sondern um den sympto-

matischen Typ handelt (130, 163, 164). Auch Glossopharyngeusneuralgien können im Kindes- und Jugendalter auftreten (38, 95, 221).

Die mikrovaskuläre Dekompression nach Jannetta ist in einem Fall eines 13 Monate alten Kindes (131) und auch in weiteren älteren Fällen (38, 166, 191) als erfolgreich beschrieben worden. Die medikamentöse Therapie sollte gemäß den einzelnen erfolgreichen Fallberichten mit Oxcarbazepin, Carbamazepin oder Gabapentin (einzeln oder in Kombination) in einer ge-

wichtsadaptierten Dosierung erfolgen, wobei Gabapentin das insgesamt bessere Profil zu haben scheint.

Die Literatur zu diesem Artikel finden Sie unter www.schattauer.de oder www.nervenheilkunde-online.de.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster
Fax 0251/8348181
E-Mail everss@uni-muenster.de

Literatur

1. Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *Br Med J* 1994; 309: 765–769.
2. Abu-Arefeh I, Russell G. Cyclical vomiting syndrome in children: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 454–458.
3. Ahonen K et al. Nasal sumatriptan is effective in the treatment of migraine attacks in children. *Neurology* 2004; 62: 883–887.
4. Ahonen K et al. A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. *Neurology* 2006; 67: 1135–1140.
5. Alhashimi D et al. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005506.
6. Allmendinger A, Ebinger F. Diagnostik bei Kopfschmerzen im Kindesalter. *Kinder- und Jugendarzt* 2007; 38: 373–379.
7. Ambrosini PJ. A review of pharmacotherapy of major depression in children and adolescents. *Psychiatr Serv* 2000; 51: 627–633.
8. Amdorfer R, Allen K. Extending the efficacy of a thermal biofeedback treatment package to the management of tension-type headache in children. *Headache* 2001; 41: 183–192.
9. Andersen JM et al. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. *Pediatrics* 1997; 100: 977–981.
10. Andrasik F et al. Pharmacological treatment compared to behavioural treatment for juvenile tension-type headache: results at two-year follow-up. *Neurol Sci* 2007; 28 Suppl 2: 235–238.
11. Anttila P. Tension-type headache in childhood and adolescence. *Lancet Neurol* 2006; 5: 268–274.
12. Anttila P et al. Long-term trends in the incidence of headache in Finnish school children. *Pediatrics* 2006; 117: 1197–1201.
13. Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemiparesis (CPH): a review of clinical manifestations. *Headache* 1989; 29: 648–656.
14. Antonarakis ES, Hain RD. Nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy: drug management in theory and in practice. *Arch Dis Child* 2004; 89: 877–880.
15. Apostol G et al. Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2008; 48 (Epub doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01081.x).
16. Arruda MA et al. Decreasing the minimal duration of the attack to 1 hour: is this sufficient to increase the sensitivity of the ICHD-II diagnostic criteria for migraine in childhood? *J Headache Pain* 2004; 5: 131–136.
17. Ashrafi MR et al. Sodium valproate versus propranolol in pediatric migraine prophylaxis. *Europ J Paediatr Neurol* 2005; 9: 333–338.
18. Balottin U, Termine C. Recommendations for the management of migraine in paediatric patients. *Exp Op Pharmacother* 2007; 8: 731–744.
19. Barea LM et al. An epidemiologic study on headache among children and adolescents of southern Brazil. *Cephalalgia* 1996; 16: 545–549.
20. Battistella PA et al. A placebo-controlled crossover trial of nimodipine in pediatric migraine. *Headache* 1990; 30: 264–268.
21. Battistella PA et al. A placebo-controlled crossover trial using trazodone in pediatric migraine. *Headache* 1993; 33: 36–39.
22. Baumann RJ. Behavioral treatment of migraine in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2002; 4: 555–561.
23. Benson JM et al. Sumatriptan in the treatment of cyclic vomiting. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 997–999.
24. Bigal ME et al. Primary chronic daily headache and its subtypes in adolescents and adults. *Neurology* 2004; 63: 843–847.
25. Bille B. Migraine in childhood and its prognosis. *Cephalalgia* 1981; 1: 71–75.
26. Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 488–491.
27. Blättler T et al. Symptomatic SUNCT in an eleven-year-old girl. *Neurology* 2006; 60: 2012–2013.
28. Boccia G et al. Functional gastrointestinal disorders in migrainous children: efficacy of flunarizine. *Cephalalgia* 2006; 26: 1214–1219.
29. Bolton CM et al. Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006; 97: 593–604.
30. Borzy JC, Koch TK, Schimschock JR. Effectiveness of topiramate in the treatment of pediatric chronic daily headache. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 314–316.
31. Bourgeois M et al. Alternating hemiplegia of childhood. *J Pediatr* 1993; 122: 673–679.
32. Bronfort G et al. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No. CD001878. DOI: 10.1002/14651858.CD001878.pub2.
33. Bruni O, Galli F, Guidetti V. Sleep hygiene and migraine in children and adolescents. *Cephalalgia* 1999; 19 Suppl 25: 57–59.
34. Bussone G et al. Biofeedback-assisted relaxation training for young adolescents with tension-type headache: a controlled study. *Cephalalgia* 1998; 18: 463–467.
35. Campistol J et al. Topiramate in the prophylactic treatment of migraine in children. *J Child Neurol* 2005; 20: 251–253.
36. Caruso JM et al. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache* 2000; 40: 672–676.
37. Casar P. Flunarizine in alternating hemiplegia in childhood. An international study in 12 children. *Neuropediatrics* 1987; 18: 191–195.
38. Childs AM et al. Neurovascular compression of the trigeminal and glossopharyngeal nerve: three case reports. *Arch Dis Child* 2000; 82: 311–315.
39. Congdon PJ, Forsythe WI. Migraine in childhood: a study of 300 children. *Dev Med Child Neurol* 1979; 21: 209–216.
40. Curless RG. Cluster headaches in childhood. *J Pediatrics* 1982; 101: 393–395.
41. Damen L et al. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. *Cephalalgia* 2006; 26: 497–505.
42. Damen L et al. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 1. A systematic review of non-pharmacological trials. *Cephalalgia* 2006; 26: 373–383.
43. D'Andrea G, Granella F. SUNCT syndrome: the first case in childhood. *Cephalalgia* 2001; 21: 701–702.
44. De Almeida DB et al. Chronic paroxysmal hemiparesis in early childhood: a case report. *Cephalalgia* 2004; 24: 608–609.
45. Denecke H, Kröner-Herwig B. Kopfschmerz-Therapie mit Kindern und Jugendlichen. Ein Trainingsprogramm. Hogrefe: Göttingen 2000.
46. Dignan F et al. The prognosis of cyclical vomiting syndrome. *Arch Dis Child* 2001; 84: 55–57.
47. Dyb G et al. Analgesic overuse among adolescents with headache: the Head-HUNT-Youth Study. *Neurology* 2006; 66: 198–201.
48. Ebinger F. Der kindliche Kopfschmerz. Besserung in der Pubertät oder ein Erwachsenenschicksal? *Pädiatr Praxis* 2003; 64: 23–30.
49. Ebinger F. Kopfschmerzen bei Kindern und Jugendlichen – ein Update. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 2005; 4: 136–144.
50. Eccleston C et al. Systematic review of randomized controlled trials of psychological therapy for chronic pain in children and adolescents, with a subset meta-analysis of pain relief. *Pain* 2002; 99: 157–165.
51. Egger J et al. Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. *Lancet* 1983; ii: 865–869.
52. Ekblom K. Cluster headache: a clinical and pathophysiological review. In: Olesen J, Goadsby PJ (Eds). *Cluster headache and related conditions*. Oxford: University Press 1999: 13–22.
53. Ertekin V et al. Prevalence of cyclic vomiting syndrome in a sample of Turkish school children in an urban area. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 896–898.
54. Evers S et al. Event-related potentials (P300) in childhood and adolescence primary headache. *J Child Neurol* 1998; 13: 322–326.
55. Evers S et al. Age of onset in cluster headache: the clinical spectrum. *Cephalalgia* 2002; 22: 160–162.
56. Evers S et al. Therapie seltener idiopathischer Kopfschmerzkrankungen. *Nervenheilkunde* 2005; 24: 217–226.
57. Evers S et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. *Neurology* 2006; 67: 497–499.
58. Evers S. Controlled trials in pediatric migraine: crossover versus parallel group. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 241–244.
59. Fendrich K et al. Headache prevalence among adolescents – the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2007; 27: 347–354.

60. Ferriere G. Flunarizine in the prophylactic treatment of paediatric migraine. *Cephalalgia* 1985; 5 Suppl 3: 176–177.
61. Fichtel A, Larsson B. Does relaxation treatment have differential effects on migraine and tension-type headache in adolescents? *Headache* 2001; 41: 290–296.
62. Fichtel, Larsson B. Relaxation treatment administered by school nurses to adolescents with recurrent headache. *Headache* 2004; 44: 545–554.
63. Fitzgerald DA. Aspirin and Reye syndrome. *Pediatr Drugs* 2007; 9: 205–206.
64. Fitzpatrick E et al. Outcome for children with cyclical vomiting syndrome. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1001–1004.
65. Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol (Inderal) in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26: 737–741.
66. Fragozo YD, Machado PC. Hemisphericity with onset at an early age. *Headache* 1998; 38: 792–793.
67. Frankenberg S. Ernährungsverhaltensberatung bei Kopfschmerzen (Abstrakt). *Schmerz* 1999; 13 Suppl 1: 38.
68. Freedman SB, Fuchs S. Antiemetic therapy in pediatric emergency departments. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20: 625–633.
69. Fusco C, Pisani F, Faienza C. Idiopathic stabbing headache: clinical characteristics of children and adolescents. *Brain Devel* 2003; 25: 237–240.
70. Gerber WD, Gerber-von Müller. Verhaltensmedizinische Aspekte chronischer Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter. *Kindh Entwickl* 2002; 11: 140–151.
71. Gillies D et al. Pizotifen (Sandomigran) in childhood migraine. *Eur Neurol* 1986; 25: 32–35.
72. Gladstein J et al. Chronic paroxysmal hemisphericity in a child. *Headache* 1994; 34: 519–520.
73. Gokhale R et al. Use of barbiturate in the treatment of cyclic vomiting during childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 64–67.
74. Goldstein M, Chen TC. The epidemiology of disabling headache. *Adv Neurol* 1982; 33: 377–390.
75. Gottschling S et al. Laser acupuncture in children with headache: A double-blind, randomized, bicenter, placebo-controlled trial. *Pain* 2007 Nov 15; (Epub ahead of print).
76. Grazi L et al. Pharmacological behavioural treatment for children and adolescents with tension-type headache. *Neurol Sci* 2004; 25: S270–271.
77. Grazi L et al. Magnesium as a treatment for pediatric tension-type headache: a clinical replication series. *Neurol Sci* 2005; 25: 338–341.
78. Grazi L et al. Magnesium as a preventive treatment for paediatric episodic tension-type headache: results at 1-year follow-up. *Neurol Sci* 2007; 28: 148–150.
79. Guidetti V et al. Flunarizine and migraine in childhood. An evaluation of endocrine function. *Cephalalgia* 1987; 7: 263–266.
80. Haag G et al. Prophylaxe und Therapie des medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes. Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Nervenheilkunde* 1999; 18: 143–146.
81. Haghghat M et al. Cyclic vomiting syndrome in children: experience with 181 cases from southern Iran. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1833–1836.
82. Hämäläinen ML et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1997; 48: 103–107.
83. Hämäläinen ML et al. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 1997; 48: 1100–1103.
84. Hämäläinen ML et al. Oral dihydroergotamine for therapy-resistant migraine attacks in children. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 114–117.
85. Harel Z et al. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of recurrent migraines in adolescents. *J Adolesc Health* 2002; 31: 154–161.
86. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1: 1–160.
87. Hering-Hanit R et al. Successful withdrawal from analgesic abuse in a group of youngsters with chronic daily headache. *J Child Neurol* 2001; 16: 448–449.
88. Hering-Hanit R, Gadoth N. Caffeine-induced headache in children and adolescents. *Cephalalgia* 2003; 23: 332–335.
89. Hermann C, Kim M, Blanchard EB. Behavioral and prophylactic pharmacological intervention studies of pediatric migraine: an exploratory meta-analysis. *Pain* 1995; 60: 239–256.
90. Hershey AD et al. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000; 40: 539–549.
91. Hershey AD et al. Effectiveness of nasal Sumatriptan in 5- to 12-year-old children. *Headache* 2001; 41: 693–697.
92. Hershey AD et al. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headaches. *Headache* 2002; 42: 810–818.
93. Hershey AD et al. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache* 2007; 47: 73–80.
94. Jiang W et al. Topiramate: a new agent for patients with alternating hemiplegia of childhood. *Neuropediatrics* 2006; 37: 229–233.
95. Kandt RS, Daniel FL. Glossopharyngeal neuralgia in a child. A diagnostic and therapeutic dilemma. *Arch Neurol* 1986; 43: 301–302.
96. Karch D et al. Manualmedizinische Behandlung des KISS-Syndroms und der Atlasterapie nach Arlen. Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V.: Kommission zu Behandlungsverfahren bei Entwicklungsstörungen und zerebralen Bewegungsstörungen. *Manuelle Medizin* 2005; 43: 100–105.
97. Klassen BD, Dooley JM. Chronic paroxysmal hemisphericity-like headache in a child: response to a headache diary. *Headache* 2000; 40: 853–855.
98. 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.
99. Kossoff EH, Mankad DN. Medication-overuse headache in children: is initial preventive therapy necessary? *J Child Neurol* 2006; 21: 45–48.
100. Kothare SV. Efficacy of flunarizine in the prophylaxis of cyclical vomiting syndrome and abdominal migraine. *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9: 23–26.
101. Kovac AL. Management of postoperative nausea and vomiting in children. *Paediatr Drugs* 2007; 9: 47–69.
102. Kröner-Herwig B, Mohn U, Pothmann R. Comparison of biofeedback and relaxation in the treatment of pediatric headache and the influence of parent involvement on outcome. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 1998; 23: 143–157.
103. Kröner-Herwig B, Heinrich M, Morris L. Headache in German children and adolescents: a population-based epidemiological study. *Cephalalgia* 2007; 27: 519–527.
104. Kruse M, Ebinger F. Alternierende Hemiplegie im Kindesalter – ein Update. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 2007; 6: 64–69.
105. Krymchantowski AV et al. Low-dose flunarizine for the prevention of migraine in children. *Headache Q* 2000; 11: 119–121.
106. Kudrow L. Cluster headache: Mechanism and management. Oxford: University Press 1980.
107. Kudrow DB, Kudrow L. Successful aspirin prophylaxis in a child with chronic paroxysmal hemisphericity. *Headache* 1989; 29: 280–281.
108. Lakshmi CV et al. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: A double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2007; 22: 829–835.
109. Lampl C. Childhood-onset cluster headache. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 138–140.
110. Larsson B et al. Relaxation treatment of adolescent headache sufferers: Results from a school-based replication series. *Headache* 2005; 45: 692–704.
111. Lee LH, Olness KN. Clinical and demographic characteristics of migraine in urban children. *Headache* 1997; 37: 269–276.
112. Leung AK, Robson WL. Acute gastroenteritis in children: role of anti-emetic medication for gastroenteritis-related vomiting. *Paediatr Drugs* 2007; 9: 175–184.
113. Lewis DW et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine headache. *Headache* 2002; 42: 780–786.
114. Lewis D et al. 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.
115. Lewis D et al. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004; 44: 230–237.
116. Lewis DW et al. The “other” primary headaches in children and adolescents. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 303–313.
117. 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.

118. Lewis DW et al. Adolescent Migraine Steering Committee. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. *Pediatrics* 2007; 120: 390–6.
119. Li BU et al. Is cyclic vomiting syndrome related to migraine? *J Pediatr* 1999; 134: 567–572.
120. Linder SL. Treatment of childhood headache with dihydroergotamine mesylate. *Headache* 1994; 34: 578–580.
121. 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.
122. Linder SL et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral almotriptan 6.25 mg, 12.5 mg, and 25 mg in the acute treatment of migraine in adolescents. *Ann Neurol* 2006; 60: S152.
123. Longo G et al. 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.
124. Lopes PG et al. Trigeminal neuralgia in children: two case reports. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 309–10.
125. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand* 1974; 50: 109–115.
126. Luka-Krausgrill U. Kognitive Verhaltenstherapie bei Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter. In: Hautzinger M (Hrsg). *Kognitive Verhaltenstherapie bei psychischen Störungen*. Weinheim: Psychologische Verlagsunion 1998: 477–516.
127. Lütschig J, Vassella F. Behandlung der kindlichen Migräne mit Flunarizin bzw. Propranolol. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120: 1731–1736.
128. MacDonald JT. Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan. *Headache* 1994; 34: 581–582.
129. Mack KJ. What incites new daily persistent headache in children? *Pediatr Neurol* 2004; 31: 122–125.
130. Marshall PC, Rosman NP. Symptomatic trigeminal neuralgia in a 5-year-old child. *Pediatrics* 1977; 60: 331–333.
131. Mason WE et al. Trigeminal neuralgia and its treatment in a 13-month-old child: a review and case report. *J Craniomandib Disord* 1991; 5: 213–6.
132. Mauskop A et al. Zolmitriptan is effective for the treatment of persistent and recurrent migraine headache. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 282–289.
133. May A et al. Therapie und Prophylaxe von Clusterkopfschmerzen und anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen. *Nervenheilkunde* 2004; 23: 478–490.
134. Maytal J et al. Childhood onset cluster headache. *Headache* 1992; 32: 275–279.
135. Maytal J et al. Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. *Neurology* 1997; 48: 602–607.
136. McNabb S, Whitehouse W. Cluster headache-like disorder in childhood. *Arch Dis Child* 1999; 81: 511–512.
137. Melchart D et al. Acupuncture for recurrent headaches: a systematic review of randomized controlled trials. *Cephalalgia* 1999; 19: 779–786.
138. Metsähonkala L et al. Social Environment and headache on 8- to 9-year-old children: a follow-up study. *Headache* 1998; 38: 222–228.
139. Miller GS. Efficacy and safety of levitracetamin pediatric migraine. *Headache* 2004; 44: 238–243.
140. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 9–15.
141. Monastero R et al. Prognosis of migraine headache in adolescents: a 10-year follow-up study. *Neurology* 2006; 76: 1353–1356.
142. Mortimer MJ et al. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 516–523.
143. Mortimer MJ et al. Clinical epidemiology of childhood abdominal migraine in an urban general practice. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 243–248.
144. Noronha MJ. Double blind randomised crossover trial of timolol in migraine prophylaxis of children. *Cephalalgia* 1985; 5 Suppl 3: 174–175.
145. 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.
146. Olness K et al. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics* 1987; 79: 593–597.
147. Pakalnis A et al. Pediatric migraine prophylaxis with divalproex. *J ChildNeurol* 2001; 16: 731–734.
148. Pakalnis A, Kring D. Zonisamide prophylaxis in refractory pediatric headache. *Headache* 2006; 46: 804–807.
149. Pakalnis A, Kring D, Meier L. Levitracetamin prophylaxis in pediatric migraine – an open-label study. *Headache* 2007; 47: 427–430.
150. Pascual J, Berciano J. Clinical experience with headaches in preadolescent children. *Headache* 1995; 35: 551–553.
151. Pfefferbaum B, Hagberg CA. Pharmacological management of pain in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 235–242.
152. Pintov S et al. Acupuncture and the opioid system: implications in management of migraine. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 129–133.
153. Pothmann R. Calcium-antagonist flunarizine vs. low-dose acetylsalicylic acid in childhood migraine; a double-blind study. *Cephalalgia* 1987; 7 Suppl 6: 385–386.
154. Pothmann R. Transkutane elektrische Nervensstimulation zur Schmerztherapie. *Kinderarzt* 1990; 21: 706–712.
155. Pothmann R. Migräne bei Kindern. In: Ensink FBM, Soyka D (Hrsg). *Migräne. Aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens*. Berlin: Springer-Verlag 1994: 477–500.
156. Pothmann R. Kopfschmerzen im Kindesalter. Stuttgart: Hippokrates 1999.
157. Pothmann R, Winter K. Migraine prophylaxis with DHE: a double blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1989; 9 Suppl 10: 427–428.
158. Pothmann R et al. *Migränetagebuch für Kinder*. München: Arcis-Verlag 1991.
159. Pothmann R, Lobisch M. Akutbehandlung des episodischen kindlichen Spannungskopfschmerzes mit Flupirtin und Paracetamol. *Schmerz* 2000; 14: 1–4.
160. 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.
161. Pothmann R et al. Ernährungs-medizinische Therapie bei Kindern mit Kopfschmerzen – Ein randomisierter Vergleich. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 2005; 4: 86–91.
162. Powers SW et al. A pilot study of one-session biofeedback training in pediatric headache. *Neurology* 2001; 56: 133.
163. Raieli V et al. Trigeminal neuralgia and cerebellopontine-angle lipoma in a child. *Headache* 2001; 41: 720–722.
164. Ramanathan M et al. Reactivation of trigeminal neuralgia following distraction osteogenesis in an 8-year-old child: report of a unique case. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2007; 25: 49–51.
165. Reiter PD, Nickisch J, Merritt G. Efficacy and tolerability of intravenous valproic acid in acute adolescent migraine. *Headache* 2005; 45: 899–903.
166. Resnick DK et al. Microvascular decompression for pediatric onset trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 1998; 43: 804–807.
167. Roski R et al. Atypical trigeminal neuralgia in a 6-year-old boy. Case report. *J Neurosurg* 1982; 56: 424–425.
168. Rothner A et al. Efficacy and safety of naratriptan tablets in adolescent migraine. *J Neurol Sci* 1997; 150: S106.
169. Rothner AD et al. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. *Headache* 2006; 46: 101–109.
170. Russell G, Abu-Arafah I. Paroxysmal vertigo in children – an epidemiological study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49 Suppl 1: S105–107.
171. Salfeld SAW et al. Controlled study of exclusion of dietary vasoactive amines in migraine. *Arch Dis Child* 1987; 62: 458–460.
172. Salmon MA, Walters DD. Pizotifen in the prophylaxis of cyclical vomiting. *Lancet* 1985; i: 1036–1037.
173. Santucci M et al. L-5-Hydroxytryptophan versus placebo in childhood migraine prophylaxis: a double-blind crossover study. *Cephalalgia* 1986; 6: 155–157.
174. Sasaki M et al. Longterm effect of flunarizine on patients with alternating hemiplegia of childhood in Japan. *Bran Dev* 2001; 23: 303–305.
175. Schlarb AA, Hautzinger M. Nichtmedikamentöse Therapie bei Kindern mit Migräne oder Span-

- nungskopfschmerz. *Kinder- und Jugendarzt* 2007; 38: 435–439.
176. Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: a review of evidence. *Paediatr Drugs* 2007; 9: 195–204.
 177. Seemann H et al. Chronifizierungsprävention primärer Kopfschmerzen bei Kindern und Jugendlichen. *Kindh Entwickl* 2002; 11: 185–197.
 178. Sekhara T et al. Pediatric SUNCT syndrome. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 206–207.
 179. Serdaroglu G et al. Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine. *Headache* 2002; 42: 819–822.
 180. Shabbir N, McAbee G. Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil monotherapy. *Headache* 1994; 34: 209–210.
 181. Sillanpää M. Clonidine prophylaxis of childhood migraine and other vascular headaches. *Headache* 1977; 17: 28–31.
 182. Sillanpää M, Koponen M. Papaverine in the prophylaxis of migraine and other vascular headaches in children. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 209–212.
 183. Sillanpää M. Changes in the prevalence of migraine and other headache during the first seven school years. *Headache* 1983; 23: 15–19.
 184. Sillanpää M, Piekkala P, Kero P. Prevalence of headache at preschool age in an unselected child population. *Cephalalgia* 1991; 11: 239–242.
 185. Sillanpää M, Anttila P. Increasing prevalence of headache in 7-year-old schoolchildren. *Headache* 1996; 36: 466–470.
 186. Sills M et al. Clonidine and childhood migraine: a pilot and double-blind study. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24: 837–841.
 187. Silver K, Andermann F. Alternating hemiplegia of childhood: a study of 10 patients and results of flunarizine treatment. *Neurology* 1993; 43: 36–41.
 188. Siniatchkin M et al. Self-regulation of slow cortical potentials in children with migraine: an exploratory study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2000; 25: 13–32.
 189. Solomon S, Newman LC. Chronic paroxysmal hemicrania in a child? *Headache* 1995; 35: 234–235.
 190. Solomon GD et al. 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.
 191. Solth A et al. Successful vascular decompression in an 11-year-old patient with trigeminal neuralgia. *Childs Nerv Syst* 2008; 24: 763–766.
 192. Sorge F et al. Amitriptyline as a prophylactic for migraine in children. *Acta Neurol (Napoli)* 1982; 4: 362–367.
 193. Sorge F, Marano E. Flunarizine v. placebo in childhood migraine: a double-blind study. *Cephalalgia* 1985; 5 Suppl 2: 145–148.
 194. Sorge F et al. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine: a double-blind, placebo-controlled, cross over study. *Cephalalgia* 1988; 8: 1–6.
 195. Soriani S et al. Juvenile idiopathic stabbing headache. *Headache* 1996; 36: 565–567.
 196. 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.
 197. Symon DNK. Twelve cases of analgesic headache. *Arch Dis Child* 1998; 78: 555–556.
 198. Talvik I et al. Chronic paroxysmal hemicrania in a 3-year, 10-month-old female. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 225–227.
 199. Tan V et al. Abdominal migraine and treatment with intravenous valproic Acid. *Psychosomatics* 2006; 47: 353–355.
 200. Tepper SJ et al. A long-term study to maximise migraine relief with zolmitriptan. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 254–271.
 201. Tonini M et al. Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 379–390.
 202. Trautmann E et al. Psychological treatment of recurrent headache in children and adolescents – a meta-analysis. *Cephalalgia* 2006; 26: 1411–26.
 203. Überall M, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1999; 52: 1507–1510.
 204. Van Calcar SC et al. L-carnitine administration reduces number of episodes in cyclic vomiting syndrome. *Clin Pediatr* 2002; 41: 171–174.
 205. Vanderhoof J et al. Treatment of cyclic vomiting in childhood with erythromycin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 387–391.
 206. Vanderhoof JA et al. Treatment of cyclic vomiting in childhood with erythromycin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21 Suppl 1: S60–62.
 207. Vasconcellos E et al. Analgesic rebound headache in children and adolescents. *J Child Neurol* 1998; 13: 443–447.
 208. Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD002761.
 209. Vieira JP, Salgueiro AB, Alfaro M. Short-lasting headaches in children. *Cephalalgia* 2006; 26: 1220–1224.
 210. 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.
 211. Visudtibhan A et al. Flunarizine for prophylactic treatment of childhood migraine. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 1466–1470.
 212. Volcy M et al. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms (SUNA)- a case report. *Cephalalgia* 2005; 25:470–472.
 213. Wang F et al. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003; 43: 601–610.
 214. Winner P et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000; 106: 989–997.
 215. Winner P et al. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2002; 42: 49.
 216. Winner P et al. Topiramate for migraine prevention in children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45: 1304–1312.
 217. Winner P et al. Topiramate for migraine prevention in adolescents: A pooled analysis of efficacy and safety. *Headache* 2006; 46: 1503–1510.
 218. Winner P et al. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. *Headache* 2006; 46: 212–222.
 219. Winner P et al. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 511–518.
 220. Worawattanakul M et al. Abdominal migraine: prophylactic treatment and follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 37–40.
 221. Yglesias A et al. Chiari type I malformation, glossopharyngeal neuralgia and central sleep apnoea in a child. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 1126–1130.