

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E.B. Ringelstein -

Die medikamentöse Therapie der Migräne im Kindes- und Jugendalter

**Eine Übersicht und Ergebnisse einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie zur
Wirksamkeit von Zolmitriptan und Ibuprofen bei akuten Migräneattacken**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

Der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Settelmayer, Jutta
aus Mannheim

2006

gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. S. Evers

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. G. Kurlemann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2006

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie**

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein –

Referent: Prof. Dr. med. Dr. phil. S. Evers
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. G. Kurlermann

Zusammenfassung

Die medikamentöse Therapie der Migräne im Kindes- und Jugendalter. Eine Übersicht und Ergebnisse einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie zur Wirksamkeit von Zolmitriptan und Ibuprofen bei akuten Migräneattacken

von
Settelmayer, Jutta

In einer prospektiven und randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Cross-over-Studie an einer überregionalen Kopfschmerzambulanz wurden Kinder und Jugendliche mit einer Migräne nach den Kriterien der IHS in einem Alter zwischen 6 und 17 Jahren eingeschlossen. Die Patienten erhielten Placebo, orales Zolmitriptan 2,5 mg und orales Ibuprofen 200 mg (Alter unter 13) oder 400 mg, um drei konsekutive Migräneattacken zu behandeln. Primärer Endpunkt war Kopfschmerzbesserung nach zwei Stunden. Kopfschmerzbesserung und Kopfschmerzfreiheit sowie anhaltende Schmerzfreiheit und der Einsatz von Ersatzmedikation wurden ebenfalls zu verschiedenen Zeitpunkten registriert. Insgesamt wurden 32 Patienten in diese Studie eingeschlossen, 29 Patienten konnten in die Intention-to-treat-Analyse aufgenommen werden. Der primäre Endpunkt wurde bei 28% für Placebo, bei 62% für Zolmitriptan und bei 69% für Ibuprofen erreicht ($p < 0,05$ für den Vergleich mit Placebo). Schmerzbesserung nach einer und nach vier Stunden sowie Schmerzfreiheit nach zwei und nach vier Stunden waren ebenfalls signifikant besser für die aktiven Substanzen im Vergleich zu Placebo. Anhaltende Schmerzfreiheit wurde mit Zolmitriptan bei 34% und mit Ibuprofen bei 38% erreicht (Placebo 7%; $p < 0,05$). Nach einer und zwei Stunden wurden auch die Begleitsymptome Erbrechen und Licht- und/oder Lärmscheu durch Zolmitriptan und Ibuprofen signifikant reduziert. Zolmitriptan führte zu einer signifikant höheren Rate von unerwünschten Ereignissen verglichen mit Placebo (34% versus 13%). Diese Ereignisse waren durchgehend leicht und vorübergehend. Zolmitriptan 2,5 mg und Ibuprofen 200-400 mg sind effektiv in der Behandlung von akuten Migräneattacken bei Kindern und Jugendlichen innerhalb von einer Stunde. Beide Substanzen wurden gut vertragen. Zolmitriptan führte jedoch zu einer höheren Rate von unerwünschten Ereignissen. Dies ist die erste Studie, die die Wirksamkeit eines oralen Triptans in der Altersgruppe unter 18 zeigen konnte.

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10. 2006

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	3
2.1 Klinische Beschreibung der Migräne	3
2.1.1 Migräne ohne Aura	3
2.1.2 Migräne mit Aura	4
2.1.3 Periodische Syndrome in der Kindheit	4
2.2 Epidemiologie der Migräne bei Kindern und Jugendlichen	6
2.3 Studien zur Akuttherapie der Migräne bei Kindern und Jugendlichen	7
2.3.1 Nichtsteroidale Entzündungshemmer und Paracetamol	8
2.3.2 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoragonisten (Triptane)	9
2.4 Studien zur Prophylaxe der Migräne bei Kindern und Jugendlichen	12
2.4.1 Cyproheptadin	12
2.4.2. Antihypertensiva	13
2.4.3. Antidepressiva	14
2.4.4 Pizotifen	15
2.4.5 Antikonvulsiva	15
2.4.6. Kalziumkanalblocker	17
2.5 Zusammenfassung	19
3. Methodik	20
4. Ergebnisse	22
5. Diskussion	28
6. Zusammenfassung	32
7. Literaturverzeichnis	34

1. Einleitung

Vom Standpunkt der Erwachsenen gesehen wird die Kindheit gerne als Zeit der Sorglosigkeit, frei von chronischen Erkrankungen und Schmerzen, gesehen. Die Befragung der Kinder selbst zeichnet ein anderes Bild: Nach einer schottischen Studie an 2586 Kindern schätzten im Alter von 11 Jahren weniger als die Hälfte der Befragten ihren Gesundheitszustand als gut oder sehr gut ein. Nach körperlichen Beschwerden in den letzten Monaten gefragt, nannten die Kinder Kopfschmerzen bereits an dritter Stelle; öfter benannt wurden lediglich Bauchschmerzen und Übelkeit sowie Erkältungskrankheiten (Sweeting 1998). Es ist davon auszugehen, dass im Schulalter bereits mehr als 80% Prozent Erfahrungen mit Kopfschmerz gemacht haben, wenn auch nicht alle Betroffenen unter wiederkehrenden, chronischen Kopfschmerzen leiden (Pothmann 1994, Barea 1996).

Wie auch bei Erwachsenen haben bei Kindern primäre, nicht auf einer behandelbaren Ursache beruhende Kopfschmerzen quantitativ und somit auch therapeutisch die weitaus größte Bedeutung. Dabei ist es insbesondere die Migräne, die Kinder bei der Ausführung ihrer normalen Aktivitäten und am Schulbesuch hindert und die stärkste Einschränkung ihrer Lebensqualität verursacht (Abu-Arefeh 1994, Karwautz 1999). Von Migräne betroffene Kinder bleiben mit im Durchschnitt 8 Tagen mehr als doppelt so lange der Schule fern wie nicht betroffene (ACHE 2004 ; www.achenet.org/women/children).

Trotz der großen Bedeutung der Diagnose „Migräne“ für Kinder und Jugendliche ist die Entwicklung und Evaluation sinnvoller Behandlungsmethoden nicht auf dem Stand der Erwachsenen angelangt. Gründe dafür sind u.a. die ungleich größeren Klassifikationsprobleme und das wesentlich höhere Ansprechen auf Placebogabe. Es ist daher notwendig, die Therapie der kindlichen Migräne durch weitere Forschungen auf einen Stand zu bringen, der dem in der Behandlung der Migräne bei Erwachsenen entspricht.

In der hier vorgelegten Arbeit soll daher in zwei Schritten versucht werden, einen Beitrag zur Evidenzbasierung der medikamentösen Behandlung der kindlichen Migräne zu leisten. Zum einen wird eine Durchsicht aller bisher publizierten Studien zur medikamentösen Behandlung der kindlichen Migräne durchgeführt, um darauf aufbauend die gegenwärtige Evidenz für verschiedene Substanzen in der akuten und prophylaktischen Therapie zu ermitteln. Zum anderen wird eine Studie beschrieben, in der nach einer modernen Methodik mit placebokontrolliertem, randomisiertem und doppelblindem Design die Wirksamkeit von Zolmitriptan und Ibuprofen in der Akutbehandlung der kindlichen Migräne untersucht wird. Anhand dieser Studie werden dann auch paradigmatisch die methodischen Probleme einer pharmakologischen Studie bei kindlichen Kopfschmerzen diskutiert. Insgesamt soll damit auch ein Beitrag zur Methodendiskussion geleistet werden, da offensichtlich die Durchführung moderner klinischer Studien im Kindesalter aus ethischer und methodischer Sicht wesentlich komplexer und schwieriger (aber eben nicht unmöglich) ist.

2. Grundlagen

2.1 Klinische Beschreibung der Migräne

Die Migräne ist eine häufige, stark behindernde, primäre Kopfschmerzerkrankung. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) führt sie an 19. Stelle aller Behinderung bedingender Erkrankungen. Die Diagnostik und klinische Beschreibung erfolgt heutzutage sowohl aus wissenschaftlicher als auch aus klinischer Sicht nach den operationalisierten Kriterien der International Headache Society (IHS), die in einer revidierten Version 2004 publiziert worden sind (Headache Classification Committee 2004). Die Migräne kann in zwei Hauptsubtypen unterteilt werden.

2.1.1 Migräne ohne Aura

Die wiederkehrenden Kopfschmerzattacken haben eine Dauer von 4-72 Stunden. Typische Schmerzcharakteristika sind einseitige Lokalisation, pulsierender Charakter, die Intensität ist mäßig bis stark. Verstärkt werden die Schmerzen durch körperliche Aktivitäten; sie sind oft begleitet von Übelkeit und/oder Photophobie und Phonophobie. Zur Diagnosestellung fordert die IHS-Klassifikation mindestens fünf typische Attacken der beschriebenen Länge, mindestens zwei der genannten Schmerzcharakteristika und eines der Begleitsymptome müssen vorhanden sein. Andere Erkrankungen, die die Symptome bedingen könnten, müssen durch geeignete Maßnahmen ausgeschlossen worden sein.

Für Kinder gelten keine besonderen diagnostischen Kriterien bei der Migräne. Nur für die Dauer einer unbehandelten Attacke wird akzeptiert, dass diese bei Kindern auch nur mindestens zwei Stunden dauern kann.

2.1.2 Migräne mit Aura

Es handelt sich um eine wiederkehrende Erkrankung mit anfallartig auftretenden, reversiblen fokalen neurologischen Symptomen, die sich allmählich über 5-20 Minuten entwickeln und weniger als 60 Minuten anhalten. Hierbei kann es sich um visuelle Symptome mit positiven (flackernde Lichter, Punkte oder Linien) oder negativen Merkmalen handeln (z.B. Visusverlust). Auch können positive (Kribbeln, Missempfindungen) oder negative (Taubheitsgefühle) sensible Symptome auftreten. Eine motorische Schwäche als Aura führt zur Diagnose einer familiären oder sporadischen hemiplegischen Migräne. Bei der Migräne vom Basilaristyp sind die neurologischen Symptome dem Hirnstamm und/oder beiden Hemisphären gleichzeitig zuzuordnen, motorische Ausfälle treten in der Regel nicht auf.

Normalerweise folgen diesen Aurasymptomen Kopfschmerzen, die die Charakteristika der Migräne ohne Aura aufweisen. Selten weisen die nachfolgenden Kopfschmerzen nicht diese Merkmale auf oder fehlen völlig. Gefordert sind mindestens zwei Attacken, die diese Kriterien erfüllen. Die fokalneurologischen Ausfälle dürfen, ebenso wie die Kopfschmerzen, nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen sein. Für Aurasymptome werden keine besonderen diagnostischen Kriterien für das Kindesalter angegeben.

2.1.3 Periodische Syndrome in der Kindheit

Im Kindesalter sind periodische Syndrome beschrieben, die im Allgemeinen Vorläufer einer Migräne sind. Dies bedeutet, dass die Kindern mit solchen Syndromen überzufällig häufig nach der Pubertät eine episodische Migräne entwickeln.

Zyklisches Erbrechen

Hierbei handelt es sich um episodisch wiederkehrende Attacken mit starker Übelkeit und Erbrechen, die üblicherweise in stereotyper Form auftreten. Sie sind verbunden mit Blässe und Lethargie. Zur Diagnosestellung gefordert werden mindestens zwei beschriebene Attacken.

Abdominelle Migräne

Hierbei kommt es zu episodisch wiederkehrenden Attacken mit mittellinienbetonten Bauchschmerzen von 1-72 Stunden Dauer. Der Schmerz ist dumpf, von mittlerer bis schwerer Intensität und geht mit Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen einher. Zur Diagnosestellung müssen mindestens 5 Attacken beschrieben sein, andere verursachende Erkrankungen müssen ausgeschlossen sein. Zwischen den Attacken besteht Beschwerdefreiheit.

Gutartiger paroxysmaler Schwindel in der Kindheit

Hierbei kommt es attackenartig zu Drehschwindelattacken, die oft mit Übelkeit verbunden sind. Ein Nystagmus kann im Allgemeinen nicht ausgelöst werden, sodass es sich hierbei am ehesten um ein zentrales Phänomen handelt. Der Schwindel dauert oft nur wenige Minuten. In den meisten Fällen besteht eine positive Familienanamnese. Einige Fälle sind denen der episodischen Ataxie Typ 2 ähnlich, die interessanterweise durch Veränderungen desselben Gens verursacht wird, das auch für die Familiäre Hemiplegische Migräne Typ 1 verantwortlich ist.

Früher wurde auch das sog. *Alice-im-Wunderland-Syndrom* als Diagnose genutzt. Hierbei nehmen die Kindern als Aura ihre Umgebung verzerrt oder grob verändert wahr (z.B. Metamorphopsien). Da die Symptome häufig ohne Kopfschmerzen einhergehen, ist die Nähe zur Migräne fraglich. Die *Alternierende Hemiplegie der Kindheit* wurde in der ersten Kopfschmerzklassifikation ebenfalls zu den Vorläufersyndromen gezählt, da die Hemiparesen oft mit Kopfschmerzen einhergehen. Da es sich hierbei jedoch um eine Erkrankung mit progredienter Hirnschädigung und einem frühen Tod handelt, besteht keine Übereinstimmung mit den Merkmalen einer idiopathischen Kopfschmerzkrankung.

2.2 Epidemiologie der Migräne bei Kindern und Jugendlichen

Im Jahre 1955 führten Bille und Mitarbeiter in Schweden die ersten systematischen Studien zur Epidemiologie kindlicher Kopfschmerzen durch (Bille 1962). Von 8993 befragten Schülern zwischen dem 7. und 15. Lebensjahr gaben 11% an, unter wiederkehrenden Kopfschmerzen zu leiden, davon erfüllten 3,3% die damalig geltenden Kriterien einer Migräne.

Mittlerweile wurden in zahlreichen Ländern Studien zur Kopfschmerzprävalenz bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Es fanden sich für die kindliche Migräne überwiegend Prävalenzraten zwischen 5% und 15%.

Einschränkend muss gesagt werden, dass die Studien hinsichtlich des befragten Kollektivs, der Datenerhebung und der zugrunde gelegten Klassifikation sehr heterogen sind. Diese methodischen Unterschiede sind von z.T. erheblichem Einfluss auf die resultierenden Prävalenzraten. Bei Anwendung der operationalisierten Kriterien der IHS in einer direkten Interviewtechnik an 1083 britischen Kindern betrug die Migräneprävalenz 3,7%; bei Verwendung der älteren Ad-Hoc-Klassifikation und der Valquist-Kriterien fanden sich am selben Kollektiv 4,9% bzw. 4,2% (Mortimer 1992). Die niedrigen Prävalenzzahlen bei Einsatz der IHS-Klassifikation sind dabei zumindest teilweise durch die Forderung einer Attackendauer von mindestens 2 Stunden und einem Minimum von 4 den Kriterien entsprechenden Attacken vor Diagnosestellung bedingt.

Von großem Einfluss ist zudem, ob die Kinder selbst oder deren Eltern befragt werden. Eltern schätzen die Gesundheit des Kindes durchschnittlich besser ein als das Kind selbst. Bei keiner anderen häufigen Erkrankung des Kindesalters besteht eine größere Diskrepanz zwischen der Einschätzung von Eltern und der des Kindes als gerade bei Migräne und anderen häufig auftretenden Kopfschmerzarten (Sweeting 1998). Berücksichtigt werden muss bei der Interpretation der Daten auch, wie lange die Erhebung zurückliegt, da die Prävalenz der Migräne und anderer Kopfschmerzen bei Kindern wie Erwachsenen in den letzten Jahren allem Anschein nach deutlich zugenommen hat. So wurde in den Jahren 1974 und 1992 die Prävalenz der Migräne und anderer Kopfschmerzen in zwei finnischen Städten bei

einer vergleichbaren Stichprobe untersucht. Dabei fand sich ein Anwachsen der Migräneprävalenz von 1,9% (1974) auf 5,7% (1992); die Prävalenz von Kopfschmerzen im Allgemeinen war im gleichen Zeitraum von 14,4% auf 51,5% angestiegen (Sillanpää 1996).

Zusammengefasst lässt sich nach den vorliegenden Daten sagen, dass die Migräne bereits bei Kindern und Jugendlichen eine echte Volkskrankheit mit erheblich wachsender Prävalenz darstellt. Bei der doch sehr uneinheitlichen Methodik lassen sich regionale Unterschiede nicht sicher ableiten.

Bereits bei Kindern im Alter von 5 Monaten bis 3 Jahren kann in Einzelfällen die Diagnose einer Migräne gestellt werden (Elser 1990). Bille beschrieb in den 60er Jahren bereits eine Zunahme der Migräneprävalenz mit zunehmendem Lebensalter (Bille 1962). So litten im 7. Lebensjahr 1,4% der befragten Kinder unter Migräne, im Alter von 15 hingegen bereits 5,3%. Neuere Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen steigender Migräneprävalenz und steigendem Alter (Abu-Arefeh 1994, Mortimer 1992). Dabei scheint insbesondere der Schuleintritt einen deutlichen Anstieg der Kopfschmerzinzidenz zu markieren (Anttila 1999). Dies betrifft vor allem Kinder aus Familien mit hohem sozioökonomischen Status; diese leiden gehäuft während des ersten Schuljahres erstmals unter Kopfschmerzen. Traten die Schmerzen bereits vorher auf, so nimmt im ersten Schuljahr die Zahl der Kopfschmerzattacken zu (Anttila 1999).

2.3 Studien zur Akuttherapie der Migräne bei Kindern und Jugendlichen

Im Folgenden sollen die bisherigen Studien vorgestellt werden, die Medikamente zur Akutbehandlung der kindlichen Migräne untersucht haben. Die Darstellung orientiert sich dabei an der Publikation von Lewis et al. (2004) und an den Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (Evers 2001). Der Erfolg einer Akutbehandlung von Migräneattacken muss sich an bestimmten Kriterien messen:

- Schnelle Beendigung der Attacke ohne Wiederauftreten der Symptome
- Einfache, auch für medizinische Laien handhabbare Applikationsform
- Wiederherstellung von Wohlbefinden und Handlungsfähigkeit
- Keine oder wenige Nebenwirkungen

- Unbedenkliche Sicherheit

Die vergleichsweise wenigen vorliegenden Studiendaten zur Akutbehandlung sollen im Folgenden referiert werden.

2.3.1 Nichtsteroidale Entzündungshemmer und Paracetamol

In dieser Gruppe ist Ibuprofen die bisher am genauesten untersuchte Substanz. Zwei Studien der Klasse I (d.h. placebokontrolliert, doppelblind, prospektiv, vollständig publiziert) haben gezeigt, dass Ibuprofen (7,5-10 mg/kg) bei Kindern sicher und wirkungsvoll ist (Hämäläinen 1997a, Lewis 2002).

Die erste Studie (n=88) verglich Ibuprofen mit Paracetamol (15 mg/kg) und Placebo (Hämäläinen 1997a). Nach 1 bzw. 2 Stunden waren sowohl Ibuprofen als auch Paracetamol hinsichtlich der Schmerzlinderung effektiver als Placebo ($p < 0,05$). Die Schmerzlinderung wurde definiert als eine Verbesserung um mindestens 2 Punkte auf einer 5 Punkt-Schmerzskala. Am Ende des definierten 2-Stunden-Behandlungszeitraums zeigten 56% der mit Ibuprofen behandelten Intent-to-treat-Population eine Schmerzlinderung; für die Behandlung mit Paracetamol zeigte sich eine entsprechende Schmerzlinderung bei 53%, in der Placebogruppe bei 36% der Probanden. Die Unterschiede zwischen Ibuprofen und Paracetamol zu diesem Zeitpunkt waren nicht signifikant. Bei 60% der mit Ibuprofen behandelten Kinder sistierte der Kopfschmerz vollständig; in der Paracetamolgruppe und der Placebogruppe erreichten im selben Zeitraum 39% bzw. 28% der Probanden Schmerzfreiheit, hier war der Unterschied zwischen Ibuprofen und Paracetamol signifikant. Die Wahrscheinlichkeit einer Linderung bei moderatem bis starkem Kopfschmerz war gegenüber Placebo in der Paracetamolgruppe zweifach und in der Ibuprofengruppe dreifach erhöht. Paracetamol wurde als sicher und gut verträglich erachtet, die Wirkung trat im Vergleich zu Ibuprofen etwas schneller ein.

In der zweiten Studie wurde bei 84 Kindern zwischen 6 und 12 Jahren Ibuprofen (7,5 mg/kg) versus Placebo eingesetzt (Lewis 2002). Zum 2-Stunden-Endpunkt fand sich eine signifikante Schmerzerleichterung bei 76% in der Verum- versus 53% in der Placebogruppe ($p = 0,006$). Statistisch signifikant zeigten sich sowohl die Schmerzreduktion als auch die Verhinderung von Übelkeitsgefühl und die geringere

Notwendigkeit einer Bedarfsmedikation. Allerdings erklärt sich der günstige Effekt zum primären Endpunkt in dieser Studie allein über die männlichen Kinder (84% Schmerzreduktion für Ibuprofen versus 43% in der Placebogruppe), während sich für die untersuchten Mädchen lediglich eine 65% Schmerzreduktion für Ibuprofen und 67% unter Placebo zeigte. In beiden Studien konnten keine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikanten Nebenwirkungen von Ibuprofen oder Paracetamol gefunden werden.

Andere NSAR sind bislang in der Behandlung der kindlichen Migräne nicht durch doppelblinde, placebokontrollierte Studien untersucht worden.

2.3.2 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoragonisten (Tryptane)

Sumatriptan

Für Sumatriptan, das in Tablettenform, als Nasalspray und als Lösung zur subkutanen Injektion erhältlich ist, liegen die Ergebnisse mehrerer placebokontrollierter Doppelblindstudien vor. Drei kontrollierte Studien der Klasse I haben gezeigt, dass Sumatriptan als Nasalspray in der Anwendung bei Kindern und Heranwachsenden sowohl sicher als auch wirksam ist.

In der ersten Studie (n=14) trat nach 2 Stunden bei 85,7% der Patienten in der Verum-Gruppe eine signifikante Schmerzlinderung ein (42,9% in der Placebogruppe; $p= 0,03$) (Überall 1999). In der Sumatriptan-Gruppe besserten sich auch die Begleitsymptome: Übelkeit verminderte sich um 36%, Phonophobie um 57%.

Die zweite Studie war multizentrisch, doppelblind und placebokontrolliert (Klasse I); eingeschlossen wurden 510 Heranwachsende zwischen 12 und 17 Jahren. Es wurden verschiedene Dosierungen von Sumatriptan Nasalspray (5 mg, 10 mg, 20 mg) mit Placebo verglichen (Winner 2000). Die Ansprechrate nach zwei Stunden (Verminderung der Schmerzstärke von moderat bis schwer auf beschwerdefrei bis schwach) betrug für die 5 mg Dosierung 66% ($p<0,05$), für die 20 mg Dosierung 63% ($p= 0,059$) und für Placebo 53%. Im 5 mg und 20 mg Arm wurde nach einer Stunde signifikante Schmerzlinderung festgestellt ($p<0,05$). Schmerzfreiheit nach 2 Stunden

auf statistisch signifikantem Niveau wurde für die 20 mg Dosierung erreicht ($p < 0,05$). Die 20 mg Dosierung verminderte zudem signifikant Photo- und Phonophobie ($p < 0,05$). Als einzige Nebenwirkung zeigte sich bei 26% der Probanden eine Störung des Geschmacksinns. Die dritte Studie in einem doppelblinden, placebokontrollierten Cross-over-Design (Klasse I; $n = 83$) schloss Kinder zwischen 8 und 17 Jahren ein (Median 12,4 Jahre) (Ahonen 2004). Kinder mit einem Gewicht von 20 bis 39 kg erhielten 10 mg, Kinder mit einem Gewicht über 40 kg 20 mg Sumatriptan Nasalspray. Als primärer Endpunkt wurde eine Schmerzminderung von 2 Punkten auf einer 5 Punkte-Schmerzskala nach 2 Stunden angenommen. Diesen Endpunkt erreichten 64% der Patienten aus der Verum-Gruppe und 39 % der Placebo-Gruppe ($p = 0,003$). Schmerzlinderung nach einer Stunde zeigte sich bei 51% der Kinder in der Sumatriptan- und bei 29% der Placebo-Gruppe ($p = 0,014$). 31% der mit Sumatriptan und 19% der mit Placebo behandelten Kinder erreichten vollständige Schmerzfreiheit ($p = 0,14$). Die sekundären Endpunkte, definiert unter anderem als Notwendigkeit einer Bedarfsmedikation und Präferenz der Patienten, zeigten ebenfalls Vorteile für Sumatriptan. Wieder war die Geschmacksstörung die häufigste Nebenwirkung (29%).

Subkutan appliziertes Sumatriptan wurde in zwei offenen Studien untersucht (Evidenz-Klasse IV). Die erste Studie an 17 Kindern zwischen 6 und 16 Jahren nutzte bei Kindern unter 30 kg eine Dosis von 3 mg, bei über 30 kg schweren Kindern von 6 mg (MacDonald 1994). Die Medikation erwies sich bei 64% als effektiv, wobei Nebenwirkungen wie Engegefühl in der Brust, Nackendruck und Kribbelparästhesien über 15 Minuten bei 15 der 17 Patienten auftraten. Eine zweite offene Studie für die subkutane Anwendungsform, die eine Dosis von 0,06 mg/kg bei 50 Patienten zwischen 6 und 18 Jahren einsetzte, zeigte eine Wirksamkeit von 78%, wobei 26% der Patienten innerhalb von 30 Minuten, 46% innerhalb 60 Minuten und 6% zwischen einer und zwei Stunden respondierten (Linder 1996). Die Rate des Wiederauftretens der Migräne war mit 6% niedrig im Vergleich zu ähnlichen Studien. Bei den Jungen sprachen 91%, bei den Mädchen lediglich 68% auf die Medikation an. 80% der Patienten berichteten flüchtige Nebenwirkungen wie Kopf-, Nacken- oder Brustbeschwerden.

Eine Klasse I Studie mit 23 Kindern zwischen 8,3 und 16,4 Jahren, in der orales Sumatriptan (50 bis 100 mg) untersucht wurde, konnte keine bessere Wirksamkeit der Verum-Gabe gegenüber Placebo nach 2 Stunden zeigen, der Unterschied in der Responderrate betrug lediglich 9% (Hämäläinen 1997b).

Rizatriptan

Wenige Studien haben sich mit dieser Medikation beschäftigt. Die einzige Klasse I Studie (n=296) konnte für 5 mg Rizatriptan keine verbesserte Schmerzlinderung gegenüber Placebo bei Kindern zwischen 12 und 17 Jahren zum 2 Stunden-Endpunkt zeigen (Rizatriptan 66%, Placebo 56%; p=0,79) (Winner 2002). Die Ergebnisse wurden möglicherweise durch die hohe Responderrate in der Placebogruppe beeinflusst. Rizatriptan erwies sich als sicher und verträglich (berichtete Nebenwirkungen: Asthenie, Mundtrockenheit und Schwindel) im Vergleich zu Placebo (Nebenwirkungsrate 3% versus 6%).

Zolmitriptan

Eine open-label Multizenterstudie (Klasse IV), in der bei 38 Kindern im Alter zwischen 12 bis 17 Jahren 2,5-5 mg Zolmitriptan in oraler Form für insgesamt 276 Migräneattacken untersucht wurden, zeigte eine gute Verträglichkeit der Substanz (Linder 2000). Für die 2,5 mg Dosierung zeigte sich eine Besserung aller Migränesymptome bei 88%, für die 5 mg Dosierung bei 70%. 66% der Patienten erreichten Schmerzfreiheit.

2.4 Studien zur Prophylaxe der Migräne bei Kindern und Jugendlichen

Prinzipiell gelten für Kinder und Jugendliche dieselben Indikationen für eine medikamentöse Migräneprophylaxe wie für Erwachsene. Dies sind nach den Empfehlungen der DMKG:

- Drei und mehr Migräneattacken pro Monat
- Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten
- Attacken, die auf eine Akuttherapie entsprechend den oben gegebenen Empfehlungen (inkl. Triptanen) nicht ansprechen und/oder wenn Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht toleriert werden
- Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als 10 Tagen im Monat
- Komplizierte Migräneattacken mit langanhaltenden Auren

Zusätzlich sollte ein Medikament zur Migräneprophylaxe die folgenden Forderungen erfüllen:

- Verminderung von Migräneattacken sowohl bezüglich der Länge und des Schweregrades als auch der Häufigkeit
- Verbesserung des Ansprechens auf Akutmedikation
- Verbesserung der Lebensqualität des Patienten
- möglichst geringe Nebenwirkungsrate, sichere Anwendung.

2.4.1 Cyproheptadin

Zu dieser Substanz existiert eine Studie der Evidenzklasse IV, durchgeführt in einer kinderneurologischen Praxis (Lewis 2004a). Unter einer Dosis von 2-8 mg/Tag ging die Kopfschmerzfrequenz von durchschnittlich 8,4 auf 3,7 Attacken pro Monat zurück. Eine positives Ansprechen, definiert als insgesamt zufrieden stellende Abnahme von Kopfschmerzfrequenz und Intensität, fand sich bei 83% der mit Cyproheptadin behandelten Kinder (n= 30). Als häufigere Nebenwirkungen wurden vermehrte Müdigkeit und Gewichtszunahme beobachtet.

Studien einer höheren Evidenzklasse konnten zur Behandlung von Kindern mit dieser Substanz nicht gefunden werden.

2.4.2. Antihypertensiva

Betablocker

Der nicht-selektive Beta-Blocker Propranolol wurde in drei Studien der Evidenzklasse III untersucht, wobei sich widersprüchliche Ergebnisse zeigten. In einer doppelblinden Cross-over-Studie bei Kindern zwischen 7 und 16 Jahren (n= 28) für eine Dosis von 60-120 mg/Tag erreichten 20 von 28 (71%) der Probanden eine vollständige Remission, weitere drei (10%) der mit Propranolol behandelten erreichten eine 66%ige Verminderung der Kopfschmerzfrequenz ($p<0,001$). In der Placebogruppe remittierten drei von 28 Probanden vollständig und einer von 28 verbesserte sich bezüglich der Schmerzfrequenz um 66% (Ludvigson 1974).

Eine zweite Studie (n=39) konnte für eine Propranolol-Dosis von 80-120 mg/Tag keine signifikante präventive Wirksamkeit zeigen, es fand sich stattdessen sogar eine signifikante Verlängerung der einzelnen Attacken in der Propranolol- Gruppe (Forsythe 1984). Eine dritte Studie verglich Propranolol in einer Dosierung von 3 mg/kg/Tag mit Selbsthypnose und fand eine signifikante Überlegenheit der Hypnotherapie (Olness 1987).

Clonidin

Der adrenerge alpha-Agonist Clonidin wurde in zwei Studien untersucht. Die erste davon war zweiphasig angelegt. Die initiale Pilotphase (n=50) hatte ein open-Label-Design; 40% der eingeschlossenen Kinder berichteten deutlich selteneres Auftreten der Migräneattacken. In der zweiten Phase, einem doppelblinden Cross-over-Design mit 43 Kindern (Evidenzklasse II) konnte kein signifikanter Vorteil von Clonidin gegenüber Placebo gezeigt werden (Sills 1982). In der Placebogruppe traten Müdigkeit und nächtliches Einnässen häufiger auf als in der Verumgruppe. Die zweite Studie verglich Clonidin mit Placebo in einem Parallelgruppendesign (Evidenzklasse II). Es wurde über 2 Monate Clonidin in Dosen von 25 bis 50 µg verabreicht (n=57) (Sillanpää 1977). Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen; in der Clonidingruppe erreichten 9 von 28, in der Placebogruppe 9 von 26 Patienten Schmerzfreiheit.

2.4.3. Antidepressiva

Antidepressiva sind zu einem der Grundpfeiler der Migräneprophylaxe geworden, obwohl kontrollierte Daten, die diese Konvention bei Kindern validieren würden, nur in geringem Masse vorliegen. So liegen zu den *Serotonin-Wiederaufnahmehemmern* als Migräneprophylaktikum für Kinder und Jugendliche keine Daten vor.

Amitriptylin

In einer open-Label-Studie der Evidenzklasse IV wurden 192 Kinder mit häufigen Kopfschmerzen untersucht; von diesen erhielten 70% die Diagnose einer Migräne und wurden mit Amitriptylin in einer Dosis bis zu 1 mg/kg/Tag behandelt (Hershey 2000). Die Kinder waren im Durchschnitt 12 Jahre alt und hatten mehr als drei Kopfschmerzattacken pro Monat. Über 80% der Patienten berichteten eine signifikante Verminderung der Kopfschmerzen sowohl an Häufigkeit als auch im Schweregrad, allerdings zeigte sich kein Effekt auf die Dauer der Attacken. Die Nebenwirkungen werden als „minimal“ beschrieben, aber leider nicht näher aufgeführt.

Eine retrospektive Studie der Evidenzklasse IV in einer kinderneurologischen Praxis beschreibt „positives Ansprechen“ von 89% der 73 behandelten Kinder auf Amitriptylin. Positives Ansprechen wurde definiert als eine Reduktion von Kopfschmerzfrequenz und -intensität bei guter Akzeptanz des Präparates. Die Kopfschmerzfrequenz reduzierte sich von 11 auf 4,1 Kopfschmerzattacken im Mittel pro Monat (Lewis 2004b). Die hauptsächliche Nebenwirkung war gering ausgeprägte Müdigkeit.

Trazodon

Trazodonhydrochlorid war Gegenstand einer placebokontrollierten Cross-over-Studie (Evidenzklasse II) an 35 Kindern und Jugendlichen zwischen 7 und 18 Jahren (Battistella 1993). In den beiden Cross-over-Phasen fanden sich uneinheitliche Ergebnisse. Während der ersten Cross-over-Phase erreichten beide Gruppen eine signifikante Verminderung der Kopfschmerzfrequenz ohne signifikante Unterschiede zwischen der Trazodon- und der Placebogruppe. Während der zweiten Phase trat in der Trazodongruppe (3 mg/kg/Tag) eine gegenüber der Placebogruppe weitere Verminderung der Kopfschmerzfrequenz auf. In beiden Gruppen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

2.4.4 Pizotifen

Für den Serotoninblocker Pizotifen liegt eine randomisierte Cross-over-Studie der Evidenzklasse I vor (Gillies 1986). Untersucht wurden 47 Probanden über 12 Wochen, kein Wash-out zwischen den Phasen. Weder für Kopfschmerzfrequenz noch für die Attackendauer waren signifikante Unterschiede zwischen Placebo- und Verumgruppe feststellbar; auch bei der Nebenwirkungsrate (17%) waren beide Gruppen nicht signifikant unterschieden.

2.4.5 Antikonvulsiva

Für die Pathophysiologie der Migräne werden zur Zeit verstärkt die neuronale Initiation und die kortikale Spreading Depression diskutiert, in diesem Zusammenhang haben Antikonvulsiva als alternative therapeutische Option vermehrte Aufmerksamkeit erhalten.

Divalproex

Eine Klasse IV-Studie an 42 Kindern zwischen 7 und 16 Jahren konnte zeigen, dass unter Dosen von 15-45 mg/kg/Tag über 80% der Behandelten keine Akutmedikation mehr benötigten (Caruso 2000). Nach 4 Behandlungsmonaten berichteten 75,8% der Patienten eine 50%ige Verminderung der Attackenhäufigkeit; 14,2% erreichten eine 75%ige Verminderung, 14,2% wurden vollständig frei von Kopfschmerzen. Die Nebenwirkungen waren - ähnlich wie bei den Epilepsiepatienten - unter anderem Magen-Darm-Beschwerden, Gewichtszunahme, Schwindel, Müdigkeit und Tremor.

Eine zweite Studie zu Divalproex schloss 10 Kinder zwischen 9 und 17 Jahren ein, die in einem Open-Label-Ansatz (Evidenzklasse IV) mit Dosierungen zwischen 500 und 1000mg behandelt wurden. Die durchschnittliche Schmerzstärke, gemessen mit einer visuellen Analogskala, war zum Ende der Behandlung von 6,8 auf 0,7 reduziert. Die Attackenhäufigkeit verminderte sich von 6 auf 0,7/Monat, die durchschnittliche Attackendauer von 5,5 auf 1,1 Stunden. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich unter anderem Schwindel, Müdigkeit und verstärkter Appetit; schwere Nebenwirkungen wurden in dieser kleinen Studie nicht festgestellt (Serdaroglu 2002). Besondere Vorsicht muss bei diesem Präparat bei der Behandlung von Mädchen im gebärfähigen Alter walten, da es zu Entwicklungsstörungen des Neuralrohrs führen kann.

Topiramat

Eine retrospektive Studie der Evidenzklasse IV, die sich mit der Wirksamkeit von Topiramat bei pädiatrischen Kopfschmerzpatienten beschäftigte, schloss 75 Patienten ein, von denen 41 für ein zweites Follow-Up zur Verfügung standen. Es wurden tägliche Dosierungen um 1,4 (+/- 0,74) mg pro kg verabreicht. Die Kopfschmerzfrequenz reduzierte sich von durchschnittlich 16,5 (+/- 10) auf 11,6 (+/- 10) pro Monat ($p < 0,001$). Die durchschnittliche Schwere und Dauer der Attacken sowie das Ausmaß anderer die Lebensqualität einschränkender Symptome nahmen ebenfalls ab. An Nebenwirkungen traten unter anderem eingeschränkte kognitive Wahrnehmung (12,5%), Gewichtsabnahme (5,6%) und Sensibilitätsstörungen auf (2,8%) (Hershey 2002).

Levetiracetam

In einer retrospektiven Studie der Evidenzklasse IV wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Levetiracetam für Dosen von 125 bis 250 mg (zweimal/Tag) bei Kindern untersucht. Die 19 eingeschlossenen Patienten im Durchschnittsalter von 12 Jahren wurden im Schnitt 4,1 Monate behandelt. Die Frequenz der Kopfschmerzattacken sank unter der Behandlung von durchschnittlich 6,3 auf 1,7 pro Monat ($p < 0,0001$). 52% der Patienten erreichten während der Behandlung vollständige Schmerzfreiheit. 82,4% der Patienten berichteten keinerlei Nebenwirkungen; allerdings brachen 10,5% die Behandlung wegen Nebenwirkungen wie Somnolenz, Schwindel und Reizbarkeit ab (Miller 2004).

2.4.6. Kalziumkanalblocker

Man nimmt an, dass Kalziumkanalblocker ihre Wirkung durch selektive Inhibition vasoaktiver Substanzen in der cerebrovaskulären Muskulatur entfalten.

Nimodipin

In einer kontrollierten Cross-over-Studie der Evidenzklasse I (37 Probanden zwischen 7 und 18 Jahren) fanden sich widersprüchliche Effekte für Nimodipin (3 x 10-20 mg) im Vergleich zu Placebo zwischen den beiden Behandlungsphasen. Während des ersten Behandlungszeitraums zeigte sich kein Unterschied zwischen Verum und Placebo. Die Kopfschmerzfrequenz sank von 3,3 auf 2,8 in der Verumgruppe und von 3,0 auf 2,8 in der Placebogruppe (nicht signifikant). Während der zweiten Phase fand sich eine signifikante Minderung der Kopfschmerzfrequenz in der Nimodipin-Gruppe, aber kein Effekt in der Placebogruppe. Die Nebenwirkungen beschränkten sich auf leichte Übelkeit bei 0,8% der Patienten (Batistella 1990).

Flunarizin

Bei diesem Präparat, das in den vereinigten Staaten nicht erhältlich ist, handelt es sich um einen Kalziumkanalblocker, der in mehreren Präventionsstudien bei kindlicher Migräne untersucht worden ist. Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Evidenzklasse I mit 63 Probanden zeigte für eine tägliche Dosis von 5 mg/Tag eine signifikante Minderung der Kopfschmerzfrequenz ($p < 0,001$) und eine verminderte durchschnittliche Attackendauer ($p < 0,01$) im Vergleich zur Placebogruppe (Sorge 1988). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Müdigkeit (9,5%) und Gewichtszunahme (22,2%). In einer Studie der Evidenzklasse IV berichteten 8 der insgesamt 12 Probanden während einer 6-monatigen Follow-up-Phase eine 75-100%ige Verminderung der Kopfschmerzfrequenz (Guidetti 1987). Eine weitere randomisierte Studie verglich Flunarizin mit Dimethothiazin und Placebo; es wurde eine klinische Besserung bei 80% bis 93% der Patienten ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen benannt (Machin 1987). Eine Klasse-II-Studie verglich Flunarizin mit Propanolol. In beiden Behandlungsgruppen wurde die Kopfschmerzfrequenz reduziert, ohne dass sich zwischen den beiden Substanzen ein statistischer Unterschied fand (Luschg 1999). Lediglich zwei der Studien machen detailliertere Angaben zu Nebenwirkungen, unter anderem Sedation (9,5%) und Gewichtszunahme (22,2%); in Studien nach der Zulassung des Medikaments wurden allerdings extrapyramidale Nebenwirkung, z.B. Tremor, berichtet (Sorge 1988, Guidetti 1987).

2.5 Zusammenfassung

Zwar ist eine Reihe von Studien sowohl zur Akuttherapie als auch zur medikamentösen Prophylaxe der kindlichen Migräne publiziert, diese Studien genügen jedoch überwiegend nicht den Anforderungen an moderne doppelblinde, placebokontrollierte Studien. Dennoch zeigt die Übersicht auch, dass es prinzipiell möglich ist, solche Studien auch im Kindesalter durchzuführen.

Daher wurde eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Cross-over-Studie konzipiert, in der die Wirksamkeit von oralem Zolmitriptan in der Akuttherapie der Migräne im Kindes- und Jugendalter untersucht werden soll. Als aktive Vergleichssubstanz wurde Ibuprofen gewählt, welches in den meisten Akutstudien seine Wirksamkeit belegt hat.

3. Methodik

In die Studie aufgenommen wurden Kinder und Jugendliche im Alter von über 6 und unter 18 Jahren. Die folgenden Einschlusskriterien wurden gewählt:

- bestehende Migräne mit oder ohne Aura diagnostiziert gemäß den Kriterien der IHS (Headache Classification Committee 2004)
- Dauer der Attacken mindestens 2 Stunden, minimale Attackenfrequenz eine pro Monat über mindestens 6 Monate
- keine weiteren neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen
- keine regelmäßige Einnahme von Medikamenten (einschließlich Migräne-Prophylaktika)
- konstante Fortführung von nicht-medikamentösen Therapien wie Biofeedback und Entspannungsmethoden

Von allen Eltern der betroffenen Kinder und Jugendlichen wurde das schriftliche Einverständnis eingeholt, ebenso von Probanden über 11 Jahre. Die Studie wurde durch die örtliche Ethikkommission geprüft und zugelassen. Nach Einholung der schriftlichen Einverständniserklärung erhielten die Probanden für die drei folgenden Migräneattacken die Studienmedikation. Prüfmedikamente waren 2,5 mg orales Zolmitriptan, 200 mg Ibuprofen (für Kinder unter 12) oder 400 mg Ibuprofen (für Jugendliche bis 18) und Placebo (Glucose). Die Studienmedikationen wurden von 1 bis 3 durchnummeriert und alle mit der gleichen Gelatineoberfläche ummantelt. Die Reihenfolge der Einnahme war für alle Probanden randomisiert. Die Patienten wurden instruiert, die Studienmedikation bei moderat bis schwer ausgeprägten Schmerzen einzunehmen, allerdings nur innerhalb der ersten 4 Stunden nach Attackenbeginn. Die Patienten und Eltern wurden angehalten, für jede Migräneattacke ein Schmerztagebuch zu führen. Darin festgehalten wurden die Schmerzintensität in vier Stufen (schmerzfrei, gering, mittelgradig, schwer), Auftreten von Begleitsymptomen und unerwünschte Effekte. Unerwünschte Effekte wurden zudem erfragt, wenn die Patienten nach der Behandlung von 3 Attacken wieder die Klinik aufsuchten. Die Sicherheitsmaßnahmen umfassten die körperliche Untersuchung durch einen Pädiater und die Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz.

Als primäres Zielkriterium wählten wir die Anzahl Patienten, die nach zwei Stunden Schmerzfreiheit erreichten. Außerdem beurteilten wir die Anzahl der Patienten, die Schmerzfreiheit oder Erleichterung (definiert als kein oder nur mehr gering ausgeprägter Kopfschmerz) nach 30 Minuten, einer, zwei, vier und 24 Stunden erreichten. Darüber hinaus wurden die Anzahl der Patienten mit wiederkehrendem Kopfschmerz (erneuter, mittelgradiger oder schwerer Kopfschmerz innerhalb von 24 Stunden nach erfolgreicher Behandlung der ursprünglichen Migräneattacke innerhalb von zwei Stunden) und die Anzahl der Patienten mit anhaltender Schmerzfreiheit berechnet.

Die Häufigkeit der Begleitsymptome Übelkeit, Erbrechen sowie Photo- und Phonophobie wurde ebenso vermerkt wie die Anzahl der Patienten, die eine Zusatzmedikation einnahmen (Paracetamol, Ibuprofen und ASS waren gestattet). Abschließend zeichneten wir alle unerwünschten Begleiteffekte auf und klassifizierten sie als wahrscheinlich oder weniger wahrscheinlich durch die Medikation verursacht. Das Studiendesign wurde in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der IHS für Migräne-Studien entworfen (Tfelt-Hansen 2000).

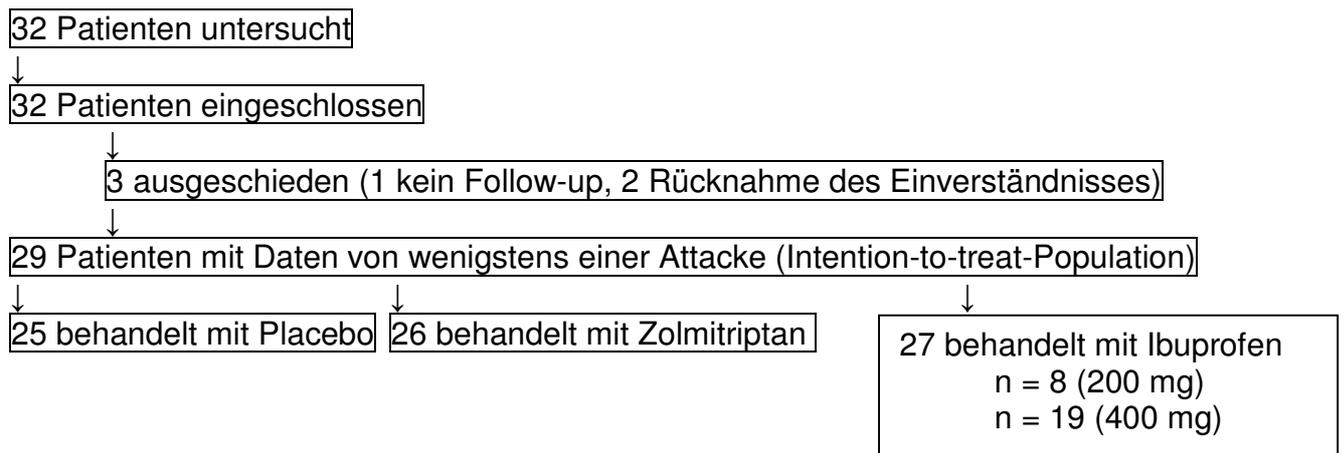
Gemäß Power-Kalkulation musste eine Mindestanzahl von 30 Probanden eingeschlossen werden, um eine Differenz von mindestens 20% in der primären Effektstärke zwischen Prüfsubstanz und Placebo zu verifizieren. Die Daten wurden in einem SPSS-Package verarbeitet (Version 12.0). Die Rohdaten wurden als statistisches Mittel mit Standardabweichung oder prozentual dargestellt. Die statistische Analyse wurde mit nicht-parametrischen Methoden einschließlich des χ^2 -Tests und des McNemar-Tests durchgeführt. Es wurden ausschließlich die Daten der Intention-to-Treat-Population benutzt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p=0,05$ festgesetzt.

4. Ergebnisse

Es wurden insgesamt 32 Patienten in die Studie eingeschlossen, 18 Mädchen und 14 Jungen. Zwei Patienten schieden wegen Zurücknahme der Einverständniserklärung aus, einer konnte für das Follow-up nicht erreicht werden. In Abbildung 1 sind die Zahl der Patienten und die jeweils von ihnen eingenommenen Medikamente aufgelistet. 23 der Probanden nahm alle 3 Studienmedikamente ein. Somit bestand die Intention-to-treat-Population aus 29 Patienten.

Vier der Probanden litten ausschließlich unter Migräne mit Aura, fünf erlitten Migräneattacken mit und ohne Aura. Das Durchschnittsalter lag bei 13,9 +/- 2,8 Jahren (von 7 bis 17 Jahren). Die durchschnittliche Häufigkeit der Kopfschmerzattacken lag bei 2,6 +/- 1,5 pro Monat (von 0,2 bis 6) mit einer mittleren Dauer von 22 +/- 16 Stunden (von 3 bis 72 Stunden). Die durchschnittliche Zeit seit Beginn der Erstdiagnose der Migräne war 3,9 +/- 2,2 Jahre. Sieben der Probanden berichteten zusätzlich über gelegentliche Kopfschmerzen vom Spannungstyp.

Abbildung 1: Studienflussdiagramm mit den Zahlen der Patienten in den einzelnen Behandlungsarmen.



In Tabelle 1 sind die Ergebnisse in allen Behandlungsarmen für die primären und sekundären Wirksamkeitsparameter dargestellt. Beim primären Endpunkt, Kopfschmerzbesserung nach zwei Stunden, zeigte sich eine signifikante Wirksamkeit sowohl für Zolmitriptan als auch für Ibuprofen. Die Wirksamkeit von Ibuprofen, nicht aber von Zolmitriptan, begann bereits nach einer halben Stunde nach Einnahme des Studienmedikaments. Nach einer Stunden zeigten sowohl Zolmitriptan als auch Ibuprofen eine signifikante Schmerzbesserung. Schmerzfreiheit wurde zuerst mit Zolmitriptan nach einer Stunde erreicht. Nach zwei Stunden zeigte sich sowohl unter Zolmitriptan als auch Ibuprofen eine signifikante Schmerzfreiheit. Auch die anhaltende Schmerzfreiheit war nach der Einnahme von Zolmitriptan oder Ibuprofen signifikant höher als nach Placebo. Die Wiederkehrraten des Kopfschmerzes waren sehr ähnlich in allen drei Behandlungsarmen mit einer nicht signifikant besseren Rate nach Zolmitriptan. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass nur acht Patienten im Placeboarm überhaupt per definitionem in der Lage waren, theoretisch einen Wiederkehrkopfschmerz zu entwickeln. Ersatzmedikation wurde von signifikant weniger Patienten nach Zolmitriptan, nicht jedoch nach Ibuprofen, verglichen mit Placebo eingenommen.

Tabelle 1: Wirksamkeitsparameter dargestellt in Prozent der Patienten der Intention-to-treat-Population. Der statistische Vergleich zwischen Verum und Placebo wurde mit dem Wilcoxon-Test und dem McNemar-Test durchgeführt.

	Placebo	Zolmitriptan	Ibuprofen
Schmerzbesserung 0,5 h	-	14%	17%*
Schmerzbesserung 1h	7%	45%**	45%**
Schmerzbesserung 2 h	28%	62%*	69%*
Schmerzbesserung 4 h	48%	83%**	86%**
Schmerzbesserung 24 h	86%	97%	97%
Schmerzfreiheit 0,5 h	-	3%	-
Schmerzfreiheit 1h	-	14%*	10%
Schmerzfreiheit 2 h	7%	45%**	48%**
Schmerzfreiheit 4h	7%	66%***	79%***
Schmerzfreiheit 24h	69%	79%	79%
Anhaltende Schmerzfreiheit	7%	34%*	38%*
Wiederkehrkopfschmerz	13%	22%	10%
Ausweichmedikation	28%	7%*	17%

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

In Tabelle 2 werden die Begleitsymptome der Migräne präsentiert. Nach einer Stunde zeigten sowohl Zolmitriptan als auch Ibuprofen einen signifikanten Rückgang der Zahl der Patienten mit Übelkeit, Licht- oder Lärmscheu. Nach vier Stunden war kein signifikanter Unterschied mehr zwischen Placebo und Verum festzustellen, da inzwischen auch unter Placebo die meisten Begleitsymptome zurückgegangen waren.

Tabelle 2: Begleitsymptome der Patienten nach Einnahme der Studienmedikation. Bei Baseline bestanden keine signifikanten Unterschiede (X^2 -Test). Der statistische Vergleich zwischen Verum und Placebo wurde mit dem Wilcoxon-Test und dem McNemar-Test durchgeführt.

	Placebo	Ibuprofen	Zolmitriptan
Übelkeit			
Baseline	79%	79%	72%
0,5 h	79%	62%*	66%
1 h	76%	41%**	41%**
2 h	62%	14%***	7%***
4 h	21%	7%	3%*
24 h	3%	3%	-
Erbrechen			
Baseline	31%	31%	24%
0,5 h	10%	-	3%
1 h	3%	-	-
2 h	3%	-	-
4 h	-	-	-
24 h	-	-	-
Lichtscheu/Lärmscheu			
Baseline	79%	90%	79%
0,5 h	79%	72%	72%
1 h	76%	41%**	44%**
2 h	66%	17%***	17%***
4 h	17%	7%	14%
24 h	7%	7%	8%

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Ereignisse in dieser Studie auf. Alle registrierten Nebenwirkungen wurden als leichtgradig kategorisiert und verschwanden jeweils wieder vollständig. Alle Nebenwirkungen wurden zudem als möglich oder wahrscheinlich bedingt durch die Studienmedikation klassifiziert. Der Prozentanteil der Patienten mit wenigstens einer Nebenwirkung ist in Tabelle 3 dargestellt. Nach Einnahme von Zolmitriptan, nicht jedoch von Ibuprofen, berichteten signifikant mehr Patienten Nebenwirkungen als nach der Einnahme von Placebo. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren zentralnervöser Art wie z.B. Benommenheit und Somnolenz. Dagegen verursachte die Einnahme von Ibuprofen eine höhere Rate von gastrointestinalen Nebenwirkungen. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Tabelle 3: Prozentanteil der Nebenwirkungen (NW), die von den Patienten oder ihren Eltern berichtet wurden. Der Prozentanteil der gastrointestinalen und zentralnervösen Nebenwirkungen wird besonders ausgewiesen. Der statistische Vergleich zwischen Verum und Placebo wurde mit dem McNemar-Test durchgeführt.

	Placebo	Zolmitriptan	Ibuprofen
Patienten mit einer NW	13%	34%*	28%
Gastrointestinale NW	6%	19%	25%
Zentralnervöse NW	6%	15%	3%

* $p < 0,05$ für den Vergleich mit Placebo

Außerdem wurde noch eine post-hoc- analyse der Untergruppe von Patienten unter 13 Jahren ($n=11$) durchgeführt. Die Daten für die Schmerzbesserung nach einer und zwei Stunden und die Zahlen für die Schmerzfreiheit und die anhaltende Schmerzfreiheit sind in Tabelle 4 dargestellt. Sowohl Zolmitriptan als auch Ibuprofen zeigten eine Wirksamkeit im Vergleich mit Placebo nach einer Stunde für Schmerzbesserung, nach zwei Stunden für Schmerzfreiheit und für die anhaltende Schmerzfreiheit. Der Vergleich zwischen den Jungen und den Mädchen zeigte keine signifikanten Unterschiede, die Daten werden daher hier nicht dargestellt.

Tabelle 4: Wirksamkeitsparameter für zwei Stunden in der Untergruppe der Patienten unter 13 Jahren (dargestellt in %). Der statistische Vergleich zwischen Verum und Placebo wurde mit dem χ^2 -Test durchgeführt.

	Placebo	Zolmitriptan	Ibuprofen
Schmerzbesserung 1 h	9%	55%*	46%*
Schmerzfreiheit 1 h	-	37%	18%
Schmerzbesserung 2 h	27%	64%	73% ⁺
Schmerzfreiheit 2 h	9%	55%*	55%*
Anhaltende Schmerzfreiheit	9%	46%*	46%*

* $p < 0,05$

⁺ $p < 0,1$

5. Diskussion

Hauptergebnis dieser Studie ist, dass orales Zolmitriptan 2,5 mg im Vergleich mit Placebo in einer Gruppe von Kindern und Jugendlichen mit Migräne signifikant sowohl zu Kopfschmerzbesserung als auch zu Kopfschmerzfreiheit führt. Dies ist somit die erste Studie, die für ein orales Triptan ein signifikantes Ergebnis für diese Altersgruppe gezeigt hat. Die Wirksamkeit von oralem Zolmitriptan 2,5 mg war dabei vergleichbar mit der von Ibuprofen zwischen 200 to 400 mg. Ibuprofen wurde als aktive Vergleichssubstanz ausgewählt, da es in mehreren doppelblinden Studien eine Wirksamkeit in der Behandlung der kindlichen Migräne gezeigt hat (Hämäläinen 1997a, Lewis 2002). Somit bestätigt unsere Studie also auch die bereits aus der Literatur bekannte Wirksamkeit von Ibuprofen für die Migräne im Kindes- und Jugendalter.

Ein Grund für das positive Ergebnis dieser Studie ist – im Vergleich zu anderen Studien zur akuten Migränebehandlung für diese Altersgruppe – die niedrige Placeborate. Die primäre Wirksamkeit (Schmerzbesserung nach zwei Stunden) zeigte bei den aktiven Substanzen in dieser Studie Werte von 60% bis 70%. Diese Rate ist vergleichbar mit der von zahlreichen anderen Studien über Zolmitriptan in der Migränebehandlung. Allerdings ist die Placeborate mit 28% vergleichsweise niedrig, wenn man alle Studien zur akuten Migränetherapie im Kindesalter berücksichtigt (vgl. Tabelle 5). Hier muss nun zwischen den Placeboraten in Studien mit Parallelgruppen und Studien mit einem Cross-over-Design unterschieden werden. Nur die Studien mit Parallelgruppendesign zeigten bei Kindern höhere Placeboraten. Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass in der vorliegenden Studie die Intention-to-treat-Population analysiert wurde. Tatsächlich nahmen nur 25 Patienten Placebo ein; dies bedeutet eine tatsächliche Placeborate von 32% für Schmerzbesserung und 8% für Schmerzfreiheit nach zwei Stunden.

Tabelle 5: Placeboraten für Schmerzfreiheit (SF) und Schmerzbesserung (SB) zwei Stunden nach Einnahme von Placebo in verschiedenen Studien zur Akuttherapie der Migräne bei Kindern und Jugendlichen.

db = doppelblind

pc = placebokontrolliert

co = Cross-over

pg = Parallelgruppen

nd = keine Daten

Studie	Design	Placeborate
vorliegende Studie	db, pc, co	SF 7% SB 28%
Ahonen 2004	db, pc, co	SF 19% SB 39%
Überall 1999	db, pc, co	SF 14% SB 43%
Hämäläinen 1997a	db, pc, co	SF 28% SB 37%
Hämäläinen 1997b	db, pc, co	SF nd SB 22% ^a
Hämäläinen ^b 1997c	db, pc, co	SF 0% SB 15%
Korsgard 1995 ^c (Protokoll SUMA2002)	db, pc, pg	SF nd SB 42%
Korsgard 1995 ^c (protocol SUMB2003)	db, pc, pg	SF nd SB 59%
Winner 2000	db, pc, pg	SF 25% SB 53%
Lewis 2002	db, pc, pg	SF 25% SB 53%
Winner 2002	db, pc, pg	SF 28% SB 56%

^a definiert als Schmerzreduktion um 50%

^b Studie bei bislang therapieresistenter Migräne

^c Kongressbeitrag, nur als Abstract publiziert

Die Analyse aller placebokontrollierten und doppelblinden Studien bei Kindern und Jugendlichen zur akuten Migränetherapie zeigt, dass die Placeborate in den Parallelgruppenstudien deutlich höher liegt. Ein anderer Grund für die niedrige Placeborate in dieser Studie könnte sein, dass nur Kinder und Jugendliche mit schwerer Migräne eingeschlossen wurden, die an ein tertiäres Schwerpunktzentrum für Kopfschmerztherapie überwiesen worden waren. Es kann also davon ausgegangen werden, dass diese Kinder und Jugendlichen bereits Erfahrungen mit verschiedenen Akutmedikamenten gemacht haben. Dies kann dazu beitragen, dass die Placeborate niedriger ausfällt als in einer Studie, die bei Kindern mit einer leichten, seltenen Migräne durchgeführt würde. Es könnte daher sinnvoll sein, Zolmitriptan vor allem oder ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen mit einer durch andere Substanzen nicht beherrschbaren Migräne einzusetzen und eben nicht als Medikament der ersten Wahl.

Dauer und die Frequenz der Migräneattacken in unserer Studie war, wahrscheinlich ebenfalls durch den Einschluß schwerer betroffener Kinder, vergleichsweise höher als die Werte in ähnlichen Studien zur Akuttherapie mit Triptanen (Winner 2003 und 2004). Diese Beobachtung korrespondiert mit 2-Stunden-Werten von 60% bis 70% für Verum und ca. 30% für Placebo in Studien über die Wirksamkeit von Zolmitriptan bei Erwachsenen (Solomon 1997, Rapoport 1997).

In den bisherigen Studien zeigten sich Hinweise, dass die Ansprechrate auf die akute Migränemedikation, insbesondere auch auf die Triptane, mit zunehmendem Alter zunimmt. Aus diesem Grund wurde eine post-hoc-Analyse durchgeführt, in der die verschiedenen Wirksamkeitsparameter für die Altersgruppen der Patienten unter 13 Jahren untersucht wurden. Auch in dieser Altersgruppe konnte ein signifikanter Effekt für die Zeitpunkte eine und zwei Stunden nach Medikamenteneinnahme beobachtet werden. Die Signifikanzlevel waren natürlich höher als diejenigen für die gesamte Studienpopulation. Außerdem muss bei der Interpretation berücksichtigt werden, dass keine Power-Kalkulation durchgeführt wurde. Man kann aus den Ergebnissen jedoch schließen, dass auch für diese Altersgruppe wahrscheinlich eine Wirksamkeit der Studienmedikamente besteht. Um dies statistisch besser noch abzusichern, wäre die Durchführung einer größeren Studie mit genauer Fallzahlplanung notwendig.

Es existiert in der Kopfschmerzforschung der letzten Jahre eine lange Debatte, ob Triptane bei Kindern und Jugendlichen überhaupt wirksam sind. Dies scheint nach unseren Ergebnissen eher ein methodologisches Problem als ein Problem der Wirksamkeitsraten zu sein. Die Wirksamkeitsraten für Triptane bei Kindern und Jugendlichen wie sie in Tabelle 5 dargestellt lagen in vorliegender Studie im Durchschnitt nur geringfügig niedriger als die Wirksamkeitsraten für dieselbe Substanz im Erwachsenenalter. Dies gilt übrigens auch für offene, nicht placebokontrollierte Studien für subkutanes Sumatriptan (MacDonald 1994, Linder 1996) und orales Zolmitriptan (Linder 2000).

Die Zahl und die Intensität der unerwünschten Nebenwirkungen in dieser Studie waren geringgradig. Die Art dieser Nebenwirkungen entsprach denen, die von den untersuchten Substanzen aus anderen Studien und aus der täglichen Praxis bekannt sind. Dies sind für Zolmitriptan typischerweise zentralnervöse Nebenwirkungen wie Benommenheit oder Somnolenz und für Ibuprofen gastrointestinale Nebenwirkungen. Die Gesamtzahl aller unerwünschten Nebenwirkungen oder Ereignisse war nach Einnahme von Zolmitriptan signifikant höher als nach Placebo, dies galt nicht für die Einnahme von Ibuprofen. Somit kann geschlossen werden, dass Ibuprofen in dieser Altersgruppe durchschnittlich besser vertragen wird als Zolmitriptan, dass aber beide Substanzen sicher und weitgehend unproblematisch anwendbar sind.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie auch, dass es möglich ist, bei Kindern und Jugendlichen mit Migräne doppelblinde und placebokontrollierte Studien durchzuführen und somit eine Evidenzbasierung der Therapieempfehlungen zur Akutbehandlung der Migräne in diesen Altersstufen zu erreichen. Dabei wird für die Akutbehandlung der Migräne ein Cross-over-Design empfohlen, da in einer Analyse aller Akutstudien deutlich wird, dass ein Parallelgruppendesign zu höheren Placeboraten führt. Das Cross-oder-Design benötigt geringere Fallzahlen für eine statistische Signifikanz, wobei die Compliance der Patienten gut sein muss. Außerdem hat sich gezeigt, dass die Wahl einer aktiven Vergleichssubstanz sinnvoll sein kann und die Ergebnisse dahingehend ergänzt, dass die Einordnung einer neu geprüften Substanz (hier: Zolmitriptan) in den Gesamtkontext aller akut wirksamen Medikamente besser gelingt.

6. Zusammenfassung

Wie auch bei Erwachsenen stellt der Kopfschmerz und dabei insbesondere die Migräne, ein häufiges Beschwerdebild dar, das bei den Betroffenen zu erheblichen Einschränkungen des Wohlbefindens und der sozialen Funktionsfähigkeit führen kann (z.B. Sweeting 1998, Lipton 1994). Die Prävalenz steigt mit fortschreitendem Alter an und erreicht in der Adoleszenz bis über 8% (z.B. Bille 1962, Mortimer, 1992, Stewart 1992). Insgesamt scheint die Prävalenz über die letzten Jahrzehnte erheblich gewachsen zu sein (Sillanpää 1996).

Trotz der großen Bedeutung der Migräne liegt der Stand in Forschung und Behandlung weit hinter dem der Erwachsenen; Gründe sind unter anderem in Schwierigkeiten der Klassifikation, besonderen ethischen Problemen im Studiendesign sowie der hohen Placeborate bei durchgeführten Studien zu finden.

In den bisherigen Studien zur Akuttherapie kindlicher Migräne konnte für Ibuprofen und Acetaminophen Wirksamkeit und ausreichende Sicherheit gezeigt werden. Als bisher einziger 5-HT₁-Agonist hat sich Sumatriptan als wirksam in der Behandlung kindlicher Kopfschmerzen erwiesen, wobei die Zubereitung als Nasenspray in den Dosierungen 5 und 20 mg das beste Wirkprofil zeigte. Für die Wirksamkeit von subcutan appliziertem Sumatriptan finden sich wenig evidenzbasierte Hinweise; für orale Triptane konnte in Klasse I-Studien keine Wirksamkeit nachgewiesen werden.

Von den Prophylaktika wurde bisher lediglich die Wirkung des Kalziumkanalblockers Flunarizin bei Kindern in Studien höherer Evidenzklassen nachgewiesen. Für die Wirksamkeit des Antihistaminikums Cyproheptadin, des Antidepressivums Amitriptylin, sowie der Antikonvulsiva Valproat, Topiramate und Levetiracetam liegen keine sicheren Evidenzen vor. Für Propranolol und Trazodon ist die Datenlage eher widersprüchlich. Clonidin, Pizotifen und Nimodipin erreichten in den gesichteten Studien keine über dem Placeboeffekt liegenden Wirkstärken.

Prinzipiell ist die Durchführung von Studien moderner Methodik beim jugendlichen Klientel durchaus möglich (und dringend geboten).

In der in dieser Arbeit dargestellten prospektiven, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Crossover-Studie wurden Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren eingeschlossen. Die Klientel rekrutierte sich aus dem Patientengut einer überregionalen Kopfschmerzambulanz, die Diagnose „Migräne“ wurde nach den Kriterien der IHS gestellt. Die Patienten erhielten zur Behandlung 3 konsekutiver

Migräneattacken Placebo, orales Zolmitriptan 2,5 mg und orales Ibuprofen in einer Dosierung von 400 mg; die unter 13jährigen Kinder erhielten 200 mg Ibuprofen. Als primärer Endpunkt wurde die Besserung des Kopfschmerzes nach 2 Stunden festgelegt. Ausserdem wurden Kopfschmerzbesserung, Schmerzfreiheit, anhaltende Schmerzfreiheit und der Einsatz einer Ersatzmedikation zu verschiedenen Zeitpunkten registriert. Von den 32 eingeschlossenen Patienten konnten 29 in die Intention-to -treat- Analyse aufgenommen werden. Der primäre Endpunkt wurde erreicht bei 28% für Placebo, bei 62% für Zolmitriptan und bei 69% für Ibuprofen ($p < 0,05$ für den Vergleich mit Placebo). Schmerzbesserung nach einer und 4 Stunden sowie Schmerzfreiheit nach 2 und vier Stunden waren für die aktiven Substanzen ebenfalls besser als Placebo. Anhaltende Schmerzfreiheit wurde erreicht für Zolmitriptan bei 34% und mit Ibuprofen bei 38% (Placebo: 7%; $p < 0,05$). Auch die Begleitsymptome Erbrechen, Licht- und Geräuschempfindlichkeit wurden durch Zolmitriptan und Ibuprofen signifikant reduziert. Verglichen mit Placebo führte Zolmitriptan zu einer signifikant höheren Rate unerwünschter Ereignisse (34% vs 13%), wobei diese durchgehend leicht und vorübergehend waren. Es konnte die Effektivität von sowohl Zolmitriptan 2,5 mg als auch Ibuprofen 200 bis 400 mg in der Behandlung von akuten Migräneattacken von Kindern und Jugendlichen innerhalb einer Stunde bei guter Verträglichkeit beider Substanzen gezeigt werden. Dies ist die erste Studie, in der die Wirksamkeit eines oralen Triptans für die Altersgruppe der unter 18jährigen nachgewiesen werden konnte.

Als Beitrag zur methodologischen Diskussion zeigt die vorliegende Studie den Vorteil eines Cross-over-Designs im Vergleich zum Parallelgruppendesign bei Studien mit jugendlichen Probanden. Die Senkung der sonst so problematischen Placeborate ist wahrscheinlich auch auf den Einschluss eines schwerer betroffenen Klientels zurückzuführen.

Insgesamt konnte sowohl die Wirksamkeit der untersuchten Substanzen gezeigt werden als auch , dass die Auswahl eines geeigneten Untersuchungsdesigns es erleichtert, dringend benötigte Studien zur Verbesserung der Datenlage für die Behandlung der kindlichen Migräne durchzuführen.

7. Literaturverzeichnis

1.Abu-Arefeh I, Russel G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. BMJ 1994; 309: 765-769

2.ACHE 2004;www.achenet.org/women/children

3.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

4.Anttila P, Metsähonkala L, Sillanpää M. School start and occurrence of headache. Pediatrics 1999; 103: e80

5.Barea LM, Tannhauser M, Rotta NT. An epidemiologic study of headache among children and adolescents of southern Brazil. Cephalalgia 1996; 16: 545-549

6.Battistella PA, Ruffilli R, Moro R et al. A placebo-controlled crossover trial of nimodipine in pediatric migraine. Headache 1990; 30: 264-268

7.Battistella PA, Ruffilli R, Baldin L et al. Trazodone prophylaxis of childhood migraine: a double blind placebo controlled crossover study. Giornale di Neuropsichiatria Dell ´Eta Evolutiva 1993; 13: 179-186

8.Bille B. Migraine in schoolchildren. Acta Paediatr 1962; 51 (Suppl 136): 1-151

9.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

10.Elser JM, Woody RC. Migraine headache in the infant and young child. Headache 1990; 30: 366-368

- 11.Evers S, Pothmann, R, Überall M, Naumann E, Gerber WD. Therapie idiopathischer Kopfschmerzen im Kindesalter. *Nervenheilkunde* 2001; 20: 306-315
- 12.Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol (Inderal) in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26: 737-741
- 13.Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sandomigran) in childhood migraine. A double-blind placebo controlled trial. *Eur Neurol* 1986 ; 25: 32-35
- 14.Guidetti V, Moscato D, Ottaviano S, et al. Flunarizine and migraine in childhood: an evaluation of endocrine function. *Cephalalgia* 1987; 7: 263-266
- 15.Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1997a; 48: 102-107
- 16.Hämäläinen M, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children; a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently than adults? *Neurology* 1997b; 48: 1100-1103
- 17.Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori PR. Oral dihydroergotamine for therapy-resistant migraine attacks in children. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 114-117
- 18.Headache Classification Committee. The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1: 1-160
- 19.Hershey AD, Powers SW, Benti AL, deGrauw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000; 40: 539-549
- 20.Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, et al. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headache. *Headache* 2002; 42: 810-818

21. Karwautz A, Wöber C, Lang T et al. Psychosocial factors in children and adolescents with migraine and tension-type headache; a controlled study and review of the literature. *Cephalalgia* 1999; 19: 32-43
22. 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
23. Lewis et al. In *Neurology* 2004a (Cyproheptadin)
24. Lewis D, Diamond S, Scott D et al. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004b; 44: 230-237
25. Lewis DW, Kellstein D, Burke B et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine headache. *Headache* 2002; 42: 780-786
26. Linder SL. Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting; The first 50 consecutive patients with acute migraine in the pediatric neurology office practice. *Headache* 1996; 36: 419-422
27. Linder SL, Dowson AJ. Zolmitriptan provides effective migraine relief in adolescents. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 466-469
28. Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WF. An update on the epidemiology of migraine. *Headache* 1994; 34:319-328
29. Ludvigson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand* 1974; 50: 109-115
30. Luschg J, Vassella F. The treatment of juvenile migraine using flunarizine or propranolol. *J Suisse Med* 1990; 120: 1731-1736
31. MacDonald JT. Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan. *Headache* 1994; 34: 581-582

- 32.Machin V, Valtuena J, Aparicio M. Evaluation of flunarizine dimethothiazine and placebo in the preventive management of migraine in infancy. *Revista Espanola de Pediatria* 1987; 43: 37-43
- 33.Miller GS. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache* 2004; 44: 238-243
- 34.Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Childhood migraine in general practice: clinical features and characteristics. *Cephalalgia* 1992; 12: 238-243
- 35.Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics* 1987; 79: 593-597
- 36.Pothmann R. Migräne bei Kindern. In: Ensink FBM, Soyka D (Hrsg). *Migräne - aktuelle Aspekte eines altbekannten Leidens*. Berlin, Springer 1994: 477-500
- 37.Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU et al. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range-finding study. The 017 Clinical Trial Study Group. *Neurology* 1997; 49: 1210-1218
- 38.Serdaroglu G, Erhan E, Tekgul et al. Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine. *Headache* 2002; 42: 819-822
39. Sillanpää M. Clonidine prophylaxis of childhood migraine and other vascular headache. A double blind study of 57 children. *Headache* 1977; 17: 28-31
- 40.Sillanpää M, Anttila P. Increasing prevalence of headache in 7 year old schoolchildren. *Headache* 1996; 36: 466-470
- 41.Sills M, Congdon P, Forsythe I. Clonidine in childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24: 837-841

- 42.Solomon GD, Cady RK, Klapper JA et al. Clinical efficacy and tolerability of 2.5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997; 49: 1219-1225
- 43.Sorge F, DeSimone R, Marano E et al. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia* 1988; 8: 1-6
- 44.Stewart, WF, Linet MS, Celentano DD , Reed MI. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992; 267:64-69
- 45.Sweeting H, West P. Health at age 11: reports from schoolchildren and their parents. *Arch Dis Child* 1998; 78: 427-437
- 46.Tfelt Hansen P for the International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. *Cephalalgia* 2000; 20: 765-786
- 47.Überall MA. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1999; 52: 1507-1510
- 48.Victor S, Ryan S. Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database System Reviews* 2003; 4: CD 002761.
- 49.Winner P, Rothner AD, Saper J 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
- 50.Winner P, Lewis D, Visser WH et al. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents; a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Headache* 2002; 42: 49-55
- 51.Winner P, Rothner AD, Putnam DG, Asgharnejad M. Demographic and migraine characteristics of adolescents with migraine: Glaxo Wellcome clinical trial's database. *Headache* 2003; 43: 451-457

52. Winner P. Overview of pediatric headache. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6: 471-487

Danksagung

Zuvorderst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Evers für das Angebot dieser Dissertation, seine vielfältigen Anregungen und die hervorragende und zügige Betreuung.

Den Kollegen der Neurologischen Universitätsklinik danke ich für die freundliche Unterstützung bei zahlreichen Fragestellungen. Viele Kollegen in der WK Münster standen mir mit Rat und Unterstützung zur Seite, insbesondere meine liebe Kollegin Renate Steinert. Dank auch an meinen Ehemann für seinen Zuspruch und seine Geduld.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinem lieben Vater, der deren Abschluss nicht mehr miterleben konnte. Wir vermissen ihn sehr.