

Bundesgesundheitsbl 2020 · 63:872–880  
<https://doi.org/10.1007/s00103-020-03169-w>  
 Online publiziert: 5. Juni 2020  
 © Der/die Autor(en) 2020



Michaela Veronika Bonfert<sup>1</sup> · Corinna Börner<sup>1</sup> · Lucia Gerstl<sup>1</sup> · Iris Hannibal<sup>1</sup> · Nina Mathonia<sup>1</sup> · Kristina Huß<sup>1</sup> · Birte Rahmsdorf<sup>1</sup> · Christina Kainz<sup>1</sup> · Birgit Klose<sup>1</sup> · Helene Koenig<sup>1</sup> · Giada Urban<sup>1</sup> · Paul Schandelmaier<sup>1</sup> · Tabea Renner<sup>1</sup> · Lucia Albers<sup>2,3</sup> · Sandro Manuel Krieg<sup>3</sup> · Nico Sollmann<sup>4</sup> · Florian Heinen<sup>1</sup> · Mirjam Natascha Landgraf<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie und LMU Zentrum für Entwicklung und komplex chronisch kranke Kinder – iSPZ Hauner, Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum, München, Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

<sup>3</sup> Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Technische Universität, Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland

<sup>4</sup> Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Technische Universität, Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland

## Migräne im Kindes- und Jugendalter – Ausblick auf innovative Behandlungsansätze im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte

### Einleitung

Die Migräne zählt mit mehr als einer Milliarde Betroffenen zu den weitverbreiteten und zunehmend als besonders wichtig erkannten Gesundheitsproblemen weltweit [1–3]. In Europa betrifft die Migräne ca. 50 Mio. Menschen [4, 5]. Mit Beginn der Erkrankung und ihren Vorläufern im Kleinkindesalter sowie ihrer Prävalenz in der Pubertät ist die Migräne eine typische Erkrankung des Jugendlichen [6–8]. Als primäre Kopfschmerzerkrankung ist sie trotz hoher Verbreitung und hoher klinischer Relevanz in Verständnis, Forschung und Förderung beispiellos unterschätzt und unterrepräsentiert [2, 9, 10]. Dabei führt sie häufig zu jahrelang andauernden Einschränkungen im Lebensalltag der betroffenen jungen PatientInnen und geht mit einem relevanten Chronifizierungsrisiko einher [11–13].

Nach Diagnosesicherung gilt insbesondere für Patienten mit einer hohen Krankheitslast und somatoformen und/oder psychiatrischen Komorbiditäten die

Behandlung im Rahmen eines patientenzentrierten, multimodalen Therapiekonzepts im Sinne des biopsychosozialen Modells als Goldstandard, ein Setting, welches hohe spezifische Erfahrung, stabile Ressourcen und geeignete klinisch-ambulante und klinische Strukturen voraussetzt [14].

Trotz der Vielfalt an pharmakologischen Therapieoptionen, sowohl zur akuten als auch zur prophylaktischen Behandlung, besteht die dringliche Notwendigkeit, innovative und effektive nichtpharmakologische Migränetherapien zu entwickeln [15, 16]. Dies gilt umso mehr für die Gruppe der Kinder und Jugendlichen, als hier die Risiko-Nutzen-Relation für die Pharmakoprophylaxe besonders ins Gewicht fällt [15]. Durch Fortschritte im Verständnis der Migränepathophysiologie rücken Methoden der therapeutischen Neuromodulation zunehmend in den Fokus der neurologischen Forschung [17, 18]. In diesem Zusammenhang bietet das Konzept der repetitiven peripheren Magnetstimulation im Bereich der Schulter-

Nacken-Muskulatur einen aussichtsreichen und piloterprobten Ansatzpunkt, da die Assoziation von Muskelschmerzen und/oder Verspannungen in diesem Bereich zur Migräne, insbesondere für das Kindes- und Jugendalter, hinreichend belegt ist [19, 20].

In dieser Übersichtsarbeit stellen wir dar, welche Schwerpunkte die biopsychosoziale Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Migräne ausmachen. Vor diesem Hintergrund sowie anhand der Diskussion bezüglich der aktuellen Forschung zur Migränepathophysiologie werden die verschiedenen innovativen neuromodulatorischen Therapieansätze vorgestellt, eingeordnet und dabei der zukünftige Stellenwert der repetitiven peripheren Magnetstimulation skizziert.

### Epidemiologie

Kopfschmerzen sind insgesamt ein sehr häufiges Symptom im Kindes- und Jugendalter, die 1-Monats-Prävalenz beträgt bei Jugendlichen bis 80%. Eine relevante Zahl leidet dabei an einer

primären Kopfschmerzkrankung – allen voran den Spannungskopfschmerzen und der Migräne [6, 11, 21]. Im pädiatrischen Kollektiv liegt die Prävalenz der gesicherten Migräne bei bis zu 10–20 %, der wahrscheinlichen Migräne bei 15 % und der chronischen Migräne bei 0,1 %. Die Prävalenz der Migräne nimmt im Verlauf der Adoleszenz stetig zu [7, 8, 11, 22]. Eine Remission in der Pubertät ist bei 30–60 % der Patienten zu erwarten, wobei es bei ca. einem Drittel dieser Patienten zu einem erneuten Auftreten der Symptomatik in höherem Lebensalter kommt. Ein Beginn der Erkrankung im jungen Alter ist mit einer späteren Persistenz der Beschwerden korreliert [12, 23–25]. Das Progressionsrisiko von episodischer zu chronischer Migräne (Anstieg der Kopfschmerztag auf >15 pro Monat, davon mind. 8 Migränetage, Persistenz der hohen Frequenz über >3 Monate) liegt im Erwachsenenalter bei ca. 3 % [26]. Hier gelten eine hohe Kopfschmerzfrequenz, der Medikationsübergebrauch und eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit der Haut (kutane Allodynie) als Risikofaktoren für eine Progression von episodischer zu chronischer Migräne. Mit steigender Anzahl insbesondere an psychiatrischen Komorbiditäten (Depression, Angst) und Komorbiditäten aus dem Formenkreis der Schmerzsyndrome steigt das Risiko ebenfalls [27]. Eine Metaanalyse zeigte im Kindes- und Jugendalter ähnliche Risikofaktoren auf [26].

### **Bedeutung der Migräne für die Betroffenen**

Obwohl die Migräne eine solch hohe Prävalenz aufweist, ist sie nach wie vor unterdiagnostiziert und oft unzureichend behandelt [5, 10, 28]. Die Kopfschmerzforschung gilt zudem als ein bei Weitem unterfinanziertes Gebiet [9]. Dies steht im krassen Gegensatz zur hohen Bedeutung der Erkrankung für die einzelnen Betroffenen und für die Gesellschaft durch ihre periodischen „Knock-out-Attacken“. Die Patienten erleben eine besondere Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität, bedingt durch das Schmerzerleben, aber auch die direkten

und indirekten somatischen, psychischen und sozialen Folgen, die über die akute Beeinträchtigung während einer Attacke weit hinausgehen [29–31]. Die Migräne führt zu einer volkswirtschaftlich relevanten Einschränkung der Produktivität des Einzelnen (im Durchschnitt 10 Arbeitstage pro Jahr) und der Gesellschaft [2, 31–33]. Die im europäischen Gesundheitssystem entstehenden jährlichen direkten medizinischen Kosten betragen pro Patient mit episodischer Migräne 746 €, bei chronischer Migräne das Dreifache. Insgesamt sind für Europa direkte und indirekte jährliche Kosten von € 18,5 Mrd. errechnet [34]. Die volkswirtschaftlichen Kosten der kindlichen Migräne selbst sind bisher nicht eingehend untersucht, obwohl aufgrund von Krankheitstagen eines Kindes auch von häufigen Fehltagen der Eltern ausgegangen werden muss [31]. Die Lebensqualität erfährt bei den betroffenen Kindern und Jugendlichen eine Beeinträchtigung, aber eben auch bei den Eltern [13, 22].

### **Klinisches Bild der Migräne**

Die Migräne ist gekennzeichnet durch wiederholte akute Kopfschmerzepisoden von mittlerer bis hoher Intensität (in der Regel >6 von 10 auf der numerischen Analogskala von 0 bis 10). Für die Migräne im Kindes- und Jugendalter können folgende klinischen Besonderheiten genannt werden: meist Migräne ohne Aura (60–80 %); kürzere Dauer der einzelnen Attacken (2–72 h, wobei auch Attackendauern mit <2 h berichtet werden), häufiger bilaterale als unilaterale, in der Regel frontale Lokalisation. Häufig besteht eine vegetative Symptomatik in Form von Übelkeit, Erbrechen (wird dann oft als erleichternd empfunden) oder „nur“ abdominellem Schmerz. Die kindliche Migräne beginnt oft in den frühen Morgenstunden, führt zu einer Unterbrechung von eigentlich gerne durchgeführten Beschäftigungen und zu einem Rückzug mit „Abschottung“ und strikter Vermeidung (auch geringer, Beispiel „Treppensteigen“) körperlicher Aktivität. Oft wird ein ein-drucksvoll „imperativer“ Schlafdrang berichtet, nach dem Schlaf präsentieren

sich die Kinder dann meist „wieder gesund“. Vorläufersymptome (Premonitory Symptoms) i. S. von autonomen, psychischen oder neurologischen Symptomen (Stimmungsschwankungen, Konzentrationsstörungen, Inappetenz, Heißhungerattacken, Müdigkeit, auffallende Blässe, Lichtempfindlichkeit, Nackenschmerzen, Nackensteife, häufiger Harndrang) werden häufig beobachtet [8, 35]. Es ist also herauszustellen, dass die Migränesymptomatik im Sinne des Konzepts „migraine is a brain state“ viel mehr ist als nur das Symptom „Schmerz“. Konkret beschreibt sie ein ganzes Spektrum zentraler, peripherer und autonomer Symptome mit den für die Kinder- und Jugendmedizin wichtigen Charakteristika des jeweiligen Entwicklungsalters [9, 36].

### **Diagnosestellung und Differenzialdiagnostik**

Eine Migräne wird auf Grundlage einer sorgfältigen Anamneseerhebung und internistischer und (kinder-)neurologischer Untersuchung primär klinisch diagnostiziert. Es finden die Kriterien der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzkrankungen (ICHD 3) Anwendung [37]. In der Regel ist bei stimmigem Gesamtbild mit Beschwerdefreiheit zwischen den einzelnen Episoden keine weitere Diagnostik erforderlich. Eine positive Familienanamnese kann auf eine Migräne hinweisen [35]. Eine weiterführende diagnostische Abklärung ist insbesondere bei atypischen Symptomen oder Verläufen (z. B. plötzliche Zunahme der Kopfschmerintensität oder -frequenz) und bei klinischen Symptomen, die auf eine (weitere) neurologische Erkrankung (z. B. Gefäßsymptomatik mit transitorischer ischämischer Attacke, Schlaganfall, Ursachen einer intrakraniellen Druckerhöhung) hinweisen, indiziert [38].

### **Multimodale Betreuung**

Für eine so komplexe, wie beeinträchtigende neurologische Erkrankung wie die Migräne gilt die Behandlung im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes als Goldstandard, insbesondere dann,

wenn sie mit einer hohen Krankheitslast einhergeht, sich eine Chronifizierung abzeichnet oder Komorbiditäten aus dem somatoformen oder psychiatrischen Formenkreis vorliegen [14]. Übergeordnete Ziele der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Migräne sind die Verringerung bis Vermeidung einer Einschränkung des Alltags und der Lebensqualität durch die Erkrankung. Daneben gilt es einer Chronifizierung der Symptomatik i. S. einer Zunahme der Kopfschmerzhäufigkeit und einem Übergang in eine funktionelle (somatoforme/psychogene) Störung/somatische Belastungsstörung vorzubeugen. Kurz- bis mittelfristige Ziele sind in der Regel: Reduktion der Kopfschmerzfrequenz, Reduktion der Dauer der einzelnen Kopfschmerzepisode, Verbesserung des Umgangs mit Schmerzen, Vermeidung von Vermeidungsstrategien (z. B. Fernbleiben von der Schule), Vermeidung eines Analgetikaabusus [15].

In der Regel wird nach Diagnosesicherung ein patientenzentriertes Therapiekonzept definiert, das je nach Verlauf, individuellem Bedarf und Ressourcen gemeinsam mit dem Patienten erweitert oder reduziert werden kann. Werden die Möglichkeiten der Grundversorgung überschritten, ist es sinnvoll, eine Betreuung in einem interdisziplinären, „dreidimensionalen“ Team aus Pädiatrie, Physiotherapie und Psychologie in einem spezialisierten Zentrum mit der Familie zu diskutieren und anzustreben [14]. Die Betreuung dieser Patienten ist zeitaufwendig und erfordert die Einbettung in eine klar definierte Struktur. Die konkreten Vorstellungintervalle werden dabei individuell flexibilisiert, die Möglichkeit zu Telefonkontakten im Intervall kann die Adhärenz fördern. Der hohe Stellenwert der Adhärenz/Compliance und der Selbstkonzeptualisierung und Selbstverantwortlichkeit des Patienten für den Erfolg der Behandlung des eigenen Kopfschmerzes wird im Rahmen des multimodalen Konzepts betont und bleibt eine zentrale Herausforderung an einen gelingenden Versorgungspfad [39].

Bundesgesundheitsbl 2020 · 63:872–880 <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03169-w>  
© Der/die Autor(en) 2020

M. V. Bonfert · C. Börner · L. Gerstl · I. Hannibal · N. Mathonia · K. Huß · B. Rahmsdorf · C. Kainz · B. Klose · H. Koenig · G. Urban · P. Schandelmaier · T. Renner · L. Albers · S. M. Krieg · N. Sollmann · F. Heinen · M. N. Landgraf

## Migräne im Kindes- und Jugendalter – Ausblick auf innovative Behandlungsansätze im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte

### Zusammenfassung

Die Migräne ist auch im Kindes- und Jugendalter ein häufiges, aber in klinischer Versorgung und Wissenschaft oft unterrepräsentiertes Krankheitsbild. Gerade im Kindes- und Jugendalter bestehen relevante Einschränkungen der Lebensqualität durch das (häufige) Schmerzerfahren. Bedingt durch die entwicklungspezifisch hohe Vulnerabilität des adoleszenten Gehirns besteht ein hohes Chronifizierungs- und Persistenzrisiko bis ins Erwachsenenalter hinein. In diesem Beitrag werden die Bestandteile eines patientenzentrierten, multimodalen Therapiekonzepts dargestellt. Darüber hinaus werden die aktuellsten Erkenntnisse zu den pathophysiologischen Grundlagen der Migräneerkrankung beleuchtet, nach denen

Migräne durch einen sich phasenweise verändernden Funktionszustand des Gehirns entsteht (Stichwort: „migraine is a brain state“). Auch periphere Komponenten wie Muskelschmerzen, -verspannungen und -triggerpunkte spielen eine wichtige Rolle. Vor diesem Hintergrund werden nichtpharmakologische innovative Therapieansätze vorgestellt, die auf dem Prinzip der Neuromodulation beruhen, mit Fokus auf der repetitiven peripheren Magnetstimulation.

### Schlüsselwörter

Repetitive periphere Magnetstimulation · Trigemino-cervikaler Komplex · Myofasziale Triggerpunkte · Neurostimulation · Magnetstimulation

## Migraine in childhood and adolescence—neurostimulation as a future innovative approach in terms of a multimodal treatment regimen

### Abstract

Although migraine is a relevant health issue in children and adolescents, clinical care and research are still underrepresented and underfunded in this field. Quality of life can be significantly reduced when living with frequent episodes of pain. Due to the high level of vulnerability of the developing brain during adolescence, the risk of chronification and persistence into adulthood is high. In this narrative review, we describe the cornerstones of a patient-centered, multimodal treatment regimen. Further, an update on the pathophysiology of migraine is given considering the concept of a periodically oscillating functional state of the brain in

migraine patients (“migraine is a brain state“). Besides central mechanisms, muscular structures with the symptoms of muscular pain, tenderness, or myofascial trigger points play an important role. Against this background, the currently available nonpharmacological and innovative neuromodulating approaches are presented focusing on the method of repetitive peripheral magnetic stimulation.

### Keywords

Repetitive peripheral magnetic stimulation · Trigemino cervical complex · Myofascial triggerpoints · Neurostimulation · Magnetic stimulation

## Diagnosegespräch und Psychoedukation

Ziel des ärztlichen Diagnosegesprächs ist es, dem Patienten eine Konzeptualisierung des ihm eigenen Kopfschmerzes auf dem Boden des biopsychosozialen Modells zu ermöglichen. Durch Darstellung der Diagnose und ihrer biologischen Grundlagen lassen sich Fehlattritionen realisieren, reduzieren und eliminieren

[35]. Es werden auf evidenzbasierter Grundlage Lebensstilfaktoren und individuelle körperliche und psychische Auslösefaktoren diskutiert: Schlafmangel oder unregelmäßiger Schlaf, körperliche Inaktivität, Übergewicht, Alkohol (>2 Getränke/Woche), Koffein (>2 Tassen Kaffee/Tag oder deren Äquivalent in Cola oder Energydrinks) und Nikotinkonsum, geringe Flüssigkeitszufuhr (kontrovers), Freizeitstress (zu wenig

regenerative, nicht verplante Zeit), Leistungsdruck (schulischer Stress, Erwartungsdruck der Eltern), sozialer Druck (Peergroup, Mobbing), Schule (als ungerecht empfundene Behandlung durch Lehrer) und familiäre Konflikte [40, 41]. Daneben werden Basismaßnahmen bei akuten Kopfschmerzen – wie z. B. Rückzug, Reizabschirmung, Schaffen einer Schlafmöglichkeit – erläutert [14]. Als wichtiges Instrument sollte hier ein Kopfschmerztagebuch bzw. eines Aktivitätstagebuchs angeführt werden, um die Eigenwahrnehmung und Reflexion aktiv anzuregen [20]. Das gleiche Ziel wird mit der Bitte um Anfertigung einer grafischen/bildlichen Darstellung der erlebten Symptome verfolgt [20]. Ergänzend zum Gespräch kann auf internetbasierte Schulungsprogramme hingewiesen werden (z. B. *Mütze hat den Kopfschmerz satt*; z. B. auf Youtube zu sehen; [14]).

### Standardisierte Fragebögen – Lebensqualität, Kopfschmerz, Migräne

Standardisierte Fragebögen sind ein bewährtes Instrument zur Primär- und Verlaufsbeurteilung der Krankheitslast. Für Kinder und Jugendliche stehen folgende zur Verfügung: Headache Impact Test (HIT, nicht validiert für die Altersgruppe, nach klinischer Erfahrung aber ab dem 14. Lebensjahr einsetzbar); Pediatric Migraine Disability Assessment Score (PedMIDAS); Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL); Fragebogen zur Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen (KINDL) [14, 42].

### Psychologische Diagnostik, Beratung und Intervention

Krankheits- und Stressbewältigung sowie Selbstwahrnehmung und Selbstwirksamkeit sind Kernaspekte der psychologischen Arbeit mit Kindern und Jugendlichen, die an Migräne leiden. Psychologische Interventionen zur Stressmodifikation, Verbesserung der Körper- und Selbstwahrnehmung, Stärkung der Autonomie und Erarbeiten von Verarbeitungsstrategien gelten als wirksame Maßnahmen [14]. Je nach individueller

Situation zielt die Diagnostik auf: Identifikation von Auslösern oder „Unterhaltern“ des Kopfschmerzes (z. B. Stress- und Stresswahrnehmung, Überforderung, sekundärer Krankheitsgewinn, Schulvermeidungsverhalten), Objektivierung von Folgen der Schmerzerfahrung (z. B. Einbuße hinsichtlich Konzentrationsfähigkeit, Leistungsniveau), kognitive Leistungstestung (Erkennen von Überforderungssituationen in der Schule), Erkennen von psychischen Belastungen, emotionalen Schwierigkeiten und psychiatrischen Komorbiditäten (z. B. Hyperaktivität, Angststörungen, Depression, posttraumatische Belastungsstörung; [43, 44]). Die Autoren haben 2019 im Rahmen des Innovationsfondsprojektes „Modules on Migraine Activity – moma“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) zur Visualisierung der verschiedenen Faktoren ein Holzriesenrad entwickelt. Durch das spielerische Sortieren von Gewichten in den Gondeln wird die Bedeutung einzelner Faktoren begreifbar für die jungen Patienten. Dieses Konzept wird bisher mit bemerkenswerter Akzeptanz bei Kindern und Eltern im Rahmen des o. g. Projekts eingesetzt [45].

### Physiotherapeutische Diagnostik, Beratung und Intervention

Der Schwerpunkt der physiotherapeutischen Diagnostik liegt auf der Beurteilung der Schulter-Nacken-Muskulatur mit Fokus auf Druckdolenzen, Verspannungen und myofaszialen Triggerpunkten (mTrP) sowie der Körperhaltung. Die Beratung umfasst die Aufklärung über den Stellenwert körperlicher Aktivität sowie Anleitungen zu Eigenübungen (z. B. Haltungs- und Dehnübungen). Physiotherapeutische Behandlung der Schulter-Nacken-Muskulatur kann in diesen Fällen von Wärmeanwendungen, über passives Dehnen, manuelle Techniken bis hin zur spezifischen Triggerpunkttherapie reichen [9].

### Pharmakotherapie – akute Migräneattacken

Für akute Migräneattacken sollte jeder Patient über ein zuverlässig analgetisches Medikament verfügen, das er frühzeitig und in ausreichend hoher Dosierung einnimmt. Bei unzureichender Wirksamkeit der Analgetika (30–60 % der Patienten) stellen die migränespezifischen Triptane eine Alternative dar, ggf. auch in Kombination mit einem langwirksamen nichtsteroidalen Antiphlogistikum (NSAID, z. B. Naproxen). Der Einsatz von ausgewählten Antiemetika kann im Einzelfall bei starker Übelkeit sinnvoll sein (z. B. Ondansetron [14, 15, 46]).

### Pharmakoprophylaxe

Die Indikation für eine Pharmakoprophylaxe – abgesehen von der Einnahme von Magnesium – wird im Kindes- und Jugendalter aufgrund der zumeist schlechten Nutzen-Risiko-Abwägung und der fehlenden Zulassung sowie der limitierten Evidenz selten gestellt. Sie kommt in der Regel erst dann für Einzelfälle in Betracht, wenn die psychologischen und nichtmedikamentösen Maßnahmen ausgeschöpft sind [sic!] und trotzdem folgende Situationen vorliegen: hohe Attackenfrequenz (Migräne >1–2 x/Woche oder >3–4 x/Monat) oder chronischer täglicher Kopfschmerz; relevante Einschränkung in Bezug auf Schulpräsenz, Alltagsfunktionalität, Aktivitäten (z. B. Migräne PedMIDAS ≥30) und Lebensqualität; unzureichende Wirksamkeit und Verträglichkeit oder regelmäßige Überdosierung der Akuttherapeutika; Kontraindikation für die Akuttherapeutika; prolongierte Migräne (>48 h), hemiplegische Migräne und Migräne mit Hirnstammaura (früher: Basilarismigräne) sowie ausgeprägte andere Auren (als nicht evidenzbasierte Indikationen; [15, 16]).

Für die Anwendung der neuen Wirkgruppe der Calcitonin-gene-related-peptide-(CGRP-)Antikörper (bzw. Rezeptorantikörper) fehlen bislang pädiatrische Daten [47]. Hier ist in Zukunft kritisch abzuwarten, ob diese Substanzgruppe bei dem prophylaktischen Primat von Physiotherapie, Psychologie

und Selbstwirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen tatsächlich einen Zusatznutzen gegenüber der konsequenten Ausschöpfung nichtpharmakologischer Maßnahmen zeigt.

## Komplementärmedizinische Therapieansätze

Die Nachfrage nach komplementärmedizinischen Therapiemöglichkeiten ist unverändert hoch. Die Familien sollten dahin gehend beraten werden, dass hinsichtlich der Spezifika des Kindes- und Jugendalters keine ausreichend belastbaren evidenzbasierten Daten vorliegen [46, 48].

## Pathophysiologie der Migräne – aktuelle Konzepte

Die Migräne ist ein komplexes Krankheitsbild. Aus einer ursprünglich rein vaskulären Hypothese, die sich vor allem auf die Vasodilatation der meningealen Gefäße stützte, hat sich im Laufe der Zeit eine neuronale Hypothese mit zentraler und peripherer Komponente entwickelt [49–52]. Insgesamt wird die Migräne heute, wie oben bereits angerissen, als ein sich phasenweise verändernder Funktionszustand des Gehirns verstanden („migraine is a brain state“; [36]).

Das Gehirn eines Menschen mit Migräne zeigt gegenüber Menschen ohne Migräne eine veränderte Schwelle der (Schmerz-)Reizwahrnehmung – sowohl in einer akuten Migräneepisode, aber auch im Intervall [53]. Diese funktionellen Veränderungen in einem Hypothalamus-Thalamus-Hirnstamm-Netzwerk oszillieren biologisch und chronobiologisch sowohl bezogen auf die jeweilige, einzelne Schmerzattacke als auch bezogen auf längere Wochen bis Monate andauernde Zyklen. Den Rhythmus für diese „Phasen unterschiedlicher Suszeptibilität“ geben sogenannte Migränegeneratoren (im Hypothalamus und Hirnstamm, sog. Taktgeber). Je niedriger diese Reizschwelle, umso eher können individuelle Triggerfaktoren zur Auslösung einer Migräneattacke führen, die – wiederum zu betonen – so viel mehr ist als „nur“ ein Kopfschmerz. In der multifaktoriellen Genese spielen

genetische (in der Regel nicht monogenetische) Faktoren eine auch in der klinischen Gewichtung wichtige Rolle, wie die häufig positive Familienanamnese veranschaulicht [54].

Stress als Faktor im Rahmen einer Migräneerkrankung wird vor diesem Hintergrund von zwei Seiten beleuchtet. Zum einen kann körperlicher/psychischer Stress (oder sein plötzlicher Abfall) in Phasen einer niedrigen Reizschwelle die Migränekaskade in Gang setzen [53]. Auf der anderen Seite zeigen Untersuchungen bei Gymnasiasten, dass Jugendliche mit Migräne ein anderes Stresserleben zeigen, i. S. einer höheren Sensitivität [9, 43]. Diese ließe sich auf Grundlage der bei Migräne in jeder Phase veränderten Reizwahrnehmung als Ergebnis der insgesamt und multimodal reduzierten Habituation einordnen. Luedtke et al. konnten nachweisen, dass Migränepatienten mit einer initial (und nur initial) erhöhten Muskelanspannung als Stressantwort auf eine akute psychische und physische Stresssituation reagieren [55]. Eine Beobachtung, die auch zum „Dazugehören“ peripherer Komponenten in der Komplexität der pathophysiologischen Vorgänge weitergedacht werden kann.

Für die periphere Komponente in der Migränepathophysiologie spielt die Konzeptualisierung als sogenannter trigeminovervikaler Komplex (TCC) eine wichtige Rolle. Hierunter wird eine peripher-zentrale Verknüpfung verstanden, welche im Wesentlichen die Konvergenz von zervikalem nozizeptiven Input (C1-C3) in den kaudalen Nuclei des Nervus trigeminus im Hirnstamm beschreibt [50, 56]. Auf Basis des TCC gelingt eine Verbindung von Migräne zu den praktisch so evidenten Nackenschmerzen. Die Assoziation von Schmerzsymptomen der Schulter-Nacken-Region und Migräne konnte im Rahmen epidemiologischer Studien nachgewiesen werden. 7% der Menschen mit Migräne geben an, in der Zeit der Prodromalphase, also bis zu 24h vor Beginn der Kopfschmerzen, unter Nackenschmerzen zu leiden. 25% der Menschen mit Migräne leiden während der Kopfschmerzen zusätzlich an Nackenschmerzen [57, 58]. Verspannungen im Nacken-Schulter-Bereich bei

Kindern und Jugendlichen, die an Kopfschmerzen – insbesondere Migräne – leiden, sind häufig [59–61].

Betroffen sind hiervon insbesondere die C1-C3-versorgten Mm. trapezii, Mm. splenii/semispinales capites und Mm. sternocleidomastoidei – womit der Brückenschlag zum TCC gelingt. Oft sind in diesen Muskeln sog. myofasziale Triggerpunkte (mTrP) nachweisbar [62]. MTrP werden als umschriebene, tastbar verhärtete Strukturen in einem straffen Muskelstrang (Taut Band) eines Skelettmuskels definiert, die bei manueller Palpation eine lokale Muskelzuckung (Twitch Response), Druckschmerzhaftigkeit (Jump Sign) und/oder ausstrahlende Missempfindungen bis hin zum dem Patienten bekannten Kopfschmerz (Referred Sensation, Referred Pain) zeigen [63]. Es ist belegt, dass durch manuelle Palpation myofaszialer Triggerpunkte bei Kindern und Jugendlichen Migränekopfschmerzen ausgelöst werden können [32].

Als Goldstandard zur Diagnose von mTrP gilt bislang die manuelle Palpation, deren Schwäche eindeutig in der nicht objektivierbaren Reproduzierbarkeit liegt [63]. Studien zu objektiven bildgebenden Verfahren – wie Sonographie oder Elastographie und Infrarotthermographie – blieben bisher kontrovers, ohne konklusive Ergebnisse [64]. Mittels hochauflösender 3-Tesla-Magnetresonanztomographie (MRT) gelang es bei jungen Erwachsenen zwar in der T2-gewichteten Darstellung hyperintense Veränderungen in als mTrP-palpierten Bereichen des M. trapezius darzustellen [65], eine verblindete Beurteilung zeigte aber mangelnde Reliabilität (Publikation under review). Mittels neuer bildgebender quantitativer Verfahren (T2-Kartierung) gelang 2018 erstmals eine objektivierbare und reproduzierbare Darstellung von mTrP [66]. Lassen sich diese Ergebnisse in weiteren Untersuchungen bestätigen, werden für wissenschaftliche Studien zukünftig objektive Messverfahren zur Verfügung stehen, um mTrP in ihrer Beziehung zur Migräne und mit ihren Veränderungen durch natürlichen Verlauf und Therapien zu dokumentieren.

**Tab. 1** Übersicht der zum aktuellen Zeitpunkt verfügbaren und erprobten nichtinvasiven zentralen und peripheren Methoden der Neuromodulation bei Migräne [17, 51, 69, 71, 72]

Methode	Technik ES/MI	Stimulationsort	Einsatz in Studien zur Akut- therapie Ja +/ Nein –	Einsatz in Studien zur Pro- phylaxe Ja +/ Nein –	Zulassungsstatus für ver- fügbare Medizinprodukte für die Migränebehand- lung	
					Europa (CE) Ja/Nein; Indikation	USA (FDA) Ja/Nein; Indikation
(r)TMS	MI	Variabel in Studien! Über dem okzipitalen Kortex (Akuttherapie, Migräne mit visueller Aura, TMS Einzelimpulse; Prophylaxe, Migräne ± Aura, TMS Einzelimpulse); über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (Prophylaxe, chronische Migräne, rTMS); über dem Handareal des linken Motorkortex (Prophylaxe, Migräne ± Aura bzw. chronische Migräne, rTMS)	+	+	Ja; Akuttherapie, Prophylaxe	Ja; Akuttherapie, Prophylaxe
tDCS	ES	Variabel in Studien! Über dem linken primären Motorkortex bzw. dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (Prophylaxe, medikamentös refraktäre, chronische Migräne); über dem okzipitalen Kortex (Prophylaxe)	–	+	Schmerz (keine spezifischere Angabe)	Nein
tONS + tSNS	ES	Supraorbitale/supratrochleare Austrittspunkte des N. trigeminus + N. occipitalis major bds.	+	–	Ja; Akuttherapie	Nein
tSNS	ES	Supraorbitale/supratrochleare Austrittspunkte des N. trigeminus	+	+	Ja; Akuttherapie, Prophylaxe	Ja; Akuttherapie, Prophylaxe
tVNS	ES	Zervikaler N. vagus: medial des M. sternocleidomastoideus	+	+	Ja; Akuttherapie, Prophylaxe	Ja; Akuttherapie
		Aurikulärer N. vagus: äußerer Gehörgang	–	+	Ja; Akuttherapie, Prophylaxe	Nein
REN	ES	Lateraler Oberarm, zwischen M. deltoideus und M. triceps; Zielstruktur: oberflächliche Hautnerven	+	–	Nein	Ja; Akuttherapie
rPMS	MI	M. trapezius (myofasziale Triggerpunktareale)	–	+	Nein	Nein

CE Konformitätserklärung, FDA Food and Drug Administration, ES Elektrostimulation, MI Magnetinduktion(-stimulation), REN „remote electrical neurostimulation“, rPMS repetitive periphere Magnetstimulation, tDCS „transcranial direct current stimulation“, tONS transkutane Okzipitalnervstimulation, tSNS transkutane Nn.-supraorbitalis- und -supratrochlearis-Stimulation, (r)TMS (repetitive) transkranielle Magnetstimulation, tVNS transkutane Vagusnervstimulation

## Nichtpharmakologische innovative Therapieansätze

Neben den Weiterentwicklungen der pharmakologischen Konzepte wird zunehmend der Bedarf an nichtpharmakologischen Therapieansätzen betont. Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten werden diese Methoden als neuromodulatorische Therapien bezeichnet, da sie auf die Schmerzverarbeitungsprozesse einwirken. Prinzipiell sind periphere und zentrale neuromodulatorische Ansätze sowie deren akuter oder prophylaktischer Einsatz zu unterscheiden. Einen Überblick über die nichtinvasiven Methoden zur Behandlung der Migräne gibt [Tab. 1](#). Die spezifischen Wirkmechanismen und pathophysiologischen Vorgänge sind dabei

nach wie vor Gegenstand intensiver Forschung einzelner Arbeitsgruppen [46]. Wie oben aufgeführt, führt die Migräne zu einer oszillierenden Veränderung zentraler Triggerschwellen, wobei periphere Eingänge, wie z. B. die nozizeptiven Fasern aus dem trigeminalen als auch zervikalen Bereich, eine Rolle spielen. Durch elektrische Reizung im Gebiet des N. supraorbitalis kann die Migränefrequenz bei episodischer Migräne signifikant reduziert werden [17]. Für die positive Wirkung der Stimulation zervikaler Afferenzen gibt es erste Hinweise (z. B. rPMS, s. unten; [17, 51]). Die Modulation dieser Afferenzen erfolgt über die Induktion elektrischer Ströme im Körpergewebe – entweder durch Elektro- oder magnetische Stimulation. Insbesondere Patienten, bei

denen Kontraindikationen für medikamentöse Migränetherapeutika bestehen, die deren Nebenwirkungen nicht tolerieren oder grundsätzlich nicht auf die Pharmakotherapie ansprechen, wird so eine neue Alternative eröffnet [67]. Zur Zielgruppe für nichtinvasive und sichere i. S. von nebenwirkungsarmen Interventionen zählen nach Meinung der Autoren prioritär Kinder und Jugendliche [68].

Insgesamt ist die Evidenzlage nicht für alle Anwendungen ausreichend hoch. Eine Schwierigkeit liegt hierbei in der Etablierung einer methodisch adäquaten Sham-Kontrolle. Daneben liegen bislang keine kontrollierten Daten zum Vergleich der Verfahren untereinander, zur Kombination verschiedener Verfahren oder zum Einfluss von parallel eingenommener Medikation vor. Ebenso sind

die Daten zum Vergleich der Wirksamkeit bei verschiedenen Patientengruppen (z. B. Alter, Geschlecht, episodische Migräne, chronische Migräne, Aura positiv/negativ, Krankheitsdauer, Krankheitslast) und Daten zur Nachhaltigkeit der Effekte nicht ausreichend vorhanden. Des Weiteren fehlen Vergleiche unterschiedlicher Stimulationsprotokolle und Settings. Auch wenn auf dem Markt nun verschiedene Geräte zur selbstständigen Anwendung verfügbar sind, sollte die Auswahl auf individueller Basis – auch vor dem Hintergrund der entstehenden Kosten – gemeinsam getroffen und die Behandlungen sollten gut angeleitet und dokumentiert werden [16, 17, 69].

Für keine der dargestellten Interventionen existieren bisher Daten zur Anwendung im Kindes- und Jugendalter. Aufgrund der guten Akzeptanz, Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung mittels repetitiver peripherer Magnetstimulation im Bereich der Schulter-Nacken-Muskulatur bei jungen Erwachsenen mit hochfrequenter episodischer Migräne könnten entsprechende Untersuchungen bei ausgewählten Kindern und Jugendlichen (episodische Migräne + myofasziale Triggerpunkte Schulter-Nacken-Muskulatur) folgen [19, 20]. Gerade in dieser Altersgruppe wird häufig die Assoziation muskulärer Symptome zur Migräne beschrieben, die über den TCC konzeptualisiert werden kann. Durch die im Bereich der Schulter-Nacken-Muskulatur ansetzende Intervention eröffnet sich die Chance, von peripher her neuromodulierend auf zentrale Schmerzmechanismen einzuwirken und in der Folge eine Linderung von Migränesymptomen zu erreichen. Aufgrund der Verfügbarkeit von Magnetstimulationsgeräten, die für die ambulante, physiotherapeutische Anwendung konzipiert wurden, kann diese Art der Behandlung im Jahr 2020 auch außerhalb neurophysiologischer Forschungslabore in einem kindgerechten Setting evaluiert werden. Vorteile dieser Methode sind die Schmerzlosigkeit, das Fehlen von Elektroden, die angebracht werden müssen, und die Anwendung in Bekleidung [70]. In Analogie zur transkraniellen Magnetstimulation (TMS), deren Sicherheit im Kindesalter in ei-

ner Metaanalyse belegt wurde, ist auch bei der peripheren Magnetstimulation (PMS) von einem guten Sicherheitsprofil auszugehen [68].

## Fazit

Die Migräne ist ein häufiges und für den einzelnen Patienten extrem relevantes Krankheitsbild. Betroffenen Kindern und Jugendlichen sollte ein multimodales Therapiekonzept angeboten werden können, falls die Standardmaßnahmen nicht ausreichen, sich ein komplizierter Verlauf abzeichnet oder eine komplexe Gesamtsituation besteht. Aufgrund der nicht zufriedenstellenden Nutzen-Risiko-Abwägung für die meisten Pharmakotherapien rücken zunehmend nicht-pharmakologische Behandlungsansätze in den Vordergrund. Durch Neurostimulation werden hier die zentralen, aber auch peripheren Mechanismen der Schmerzverarbeitung für den Patienten positiv beeinflusst. Diese innovativen, neuromodulatorischen Therapien sollten – zunächst im Rahmen von Studien – auch Kindern und Jugendlichen zugänglich gemacht werden. Die Schulter-Nacken-Muskulatur als ein klinisch gut zugängliches „Markerorgan der Migräne“ lässt Rückschlüsse auf die individuelle Bedeutung der (1) lokalen, myofaszialen Komponente, (2) der zentrofugalen und zentripetalen Komponente des trigeminovervikalen Schmerzkomplexes und (3) die individuelle Körperreaktion auf Stress zu. Pathophysiologisch-theoretisch lassen sich die positiven Effekte der repetitiven peripheren Magnetstimulation rPMS sowohl (1) über das Konzept des trigeminovervikalen Komplexes als auch (2) über das Konzept der peripheren Sensitivierung des kaudalen Anteiles des Kerngebietes des N. trigeminus als auch (3) über die myofaszialen Triggerpunkte begründen.

## Korrespondenzadresse

**Dr. med. Michaela Veronika Bonfert**

Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie und LMU Zentrum für Entwicklung und komplex chronisch kranke Kinder – iSPZ Hauner, Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU Klinikum Lindwurmstr. 4, 80337 München, Deutschland michaela.bonfert@med.lmu.de

**Funding.** Open Access funding provided by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M.V. Bonfert besitzt zum Zeitpunkt der Erstellung des Manuskripts ein Stipendium im Rahmen der Bayerischen Gleichstellungsförderung. F. Heinen und M.N. Landgraf sind als kinderneurologische Konsortialpartner und in diesem Rahmen Projektleitung im G-BA Innovationsfond Projekt moma („modules on migraine activity“) tätig. S.M. Krieg ist Berater für Brainlab AG (München, Deutschland), Nexstim Plc (Helsinki, Finnland), Spineart (Genf, Schweiz) und Zeiss Meditec (Oberkochen, Deutschland). N. Söllmann erhielt Honorare von Nexstim Plc (Helsinki, Finnland). Im iSPZ Campus Hauner steht zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung als vertraglich geregelte kostenfreie Leihgabe ein Gerät zur Magnetstimulation der Firma Zimmer MedizinSystem GmbH, Neu-Ulm, Deutschland (eMFieldPro) zur Verfügung. C. Börner, L. Gerstl, I. Hannibal, N. Mathonia, K. Huß, B. Rahmsdorf, C. Kainz, B. Klose, H. Koenig, G. Urban, P. Schandellaier, T. Renner und L. Albers geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. Global Burden of Disease 2016 Headache Collaborators (2018) Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 17(11):954–976
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z (2018) Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain* 19(1):17
3. Woldeamanuel YW, Cowan RP (2017) Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci* 372:307–315
4. Stovner LJ, Andree C (2010) Prevalence of headache in Europe: a review for the EuroLight project. *J Headache Pain* 11(4):289–299
5. Ziegeler C, Brauns G, Jurgens TP, May A (2019) Shortcomings and missed potentials in the management of migraine patients—experiences from a specialized tertiary care center. *J Headache Pain* 20(1):86
6. Albers L, Straube A, Landgraf MN, Filippopoulos F, Heinen F, von Kries R (2015) Migraine and tension type headache in adolescents at grammar school in Germany—Burden of disease and health care utilization. *J Headache Pain* 16:534
7. Albers L, von Kries R, Heinen F, Straube A (2015) Headache in school children: is the prevalence increasing? *Curr Pain Headache Rep* 19(3):4
8. Straube A, Andreou A (2019) Primary headaches during lifespan. *J Headache Pain* 20(1):35
9. Landgraf MN, König H, Hannibal I et al (2017) Migraine in children and adolescents—brain and muscle?: Another example of why children are not small adults. *Nervenarzt* 88(12):1402–1410
10. Miller S, Matharu MS (2014) Migraine is underdiagnosed and undertreated. *Practitioner* 258(1774):2–24
11. Straube A, Heinen F, Ebinger F, von Kries R (2013) Headache in school children: prevalence and risk factors. *Dtsch Arztebl Int* 110(48):811–818
12. Albers L, Straube A, Landgraf MN, Heinen F, von Kries R (2014) High diagnostic stability of confirmed migraine and confirmed tension-type headache according to the ICHD-3 beta in adolescents. *J Headache Pain* 15:36
13. Milde-Busch A, Heinrich S, Thomas S et al (2010) Quality of life in adolescents with headache: results from a population-based survey. *Cephalalgia* 30(6):713–721
14. Bonfert MV, Landgraf MN, Mathonia NM et al (2019) Primäre Kopfschmerzen bei Kindern und Jugendlichen – Update 2019. *Pädiatrische Update* 14(01):71–85
15. Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, Reilich P, Ebinger F, Heinen F (2013) Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache. *Neuropediatrics* 44(1):3–19
16. Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D (2015) New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 14(10):1010–1022
17. Hoffmann J, May A (2019) Neuromodulation for the treatment of primary headache syndromes. *Expert Rev Neurother* 19(3):261–268
18. Rapoport AM, McAllister P (2020) The headache pipeline: excitement and uncertainty. *Headache* 60(1):190–199
19. Renner T, Sollmann N, Trepte-Freisleder F et al (2019) Repetitive peripheral magnetic stimulation (rPMS) in subjects with migraine—setup presentation and effects on skeletal musculature. *Front Neurol* 10:738
20. Sollmann N, Trepte-Freisleder F, Albers L et al (2016) Magnetic stimulation of the upper trapezius muscles in patients with migraine—A pilot study. *Eur J Paediatr Neurol* 20(6):888–897
21. Albers L, Kries RV, Straube A et al (2019) Age- and sex-specific first health care use for migraine in 2016 in children and adolescents from prospectively collected health insurance data in Germany. *Cephalalgia*. <https://doi.org/10.1177/0333102419844543>
22. Philipp J, Zeiler M, Wober C et al (2019) Prevalence and burden of headache in children and adolescents in Austria—a nationwide study in a representative sample of pupils aged 10–18 years. *J Headache Pain* 20(1):101
23. Balottin U, Borgatti R, Zambrino CA, Lanzi G (1997) Clinical characteristics and long-term outcome of migraine with aura in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 39(1):26–30
24. Sillanpää M, Aro H (2000) Headache in teenagers: comorbidity and prognosis. *Funct Neurol* 15(Suppl 3):116–121
25. Sillanpää M, Saarinen MM (2018) Long term outcome of childhood onset headache: A prospective community study. *Cephalalgia* 38(6):1159–1166
26. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB (2019) Migraine progression: a systematic review. *Headache* 59(3):306–338
27. Lipton RB, Fanning KM, Buse DC et al (2019) Migraine progression in subgroups of migraine based on comorbidities: Results of the CaMEO Study. *Neurology* 93(24):e2224–e2236
28. Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ (2018) Poor medical care for people with migraine in Europe—Evidence from the EuroLight study. *J Headache Pain* 19(1):10
29. Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M et al (2018) My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. *J Headache Pain* 19(1):115
30. Buse DC, Fanning KM, Reed ML et al (2019) Life with migraine: effects on relationships, career, and finances from the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. *Headache* 59(8):1286–1299
31. Leonardi M, Raggi A (2019) A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life. *J Headache Pain* 20(1):41
32. Landgraf MN, Biebl JT, Langhagen T et al (2018) Children with migraine: Provocation of headache via pressure to myofascial trigger points in the trapezius muscle?—A prospective controlled observational study. *Eur J Pain* 22(2):385–392
33. Saylor D, Steiner TJ (2018) The global burden of headache. *Semin Neurol* 38(2):182–190
34. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M et al (2012) The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 19(1):155–162
35. Bonfert M, Landgraf M, Ebinger F, Heinen F (2016) Kopfschmerzen bei Kindern und Jugendlichen. In: Gaul C, Diener HC (Hrsg) *Kopfschmerzen*. Thieme, Stuttgart
36. Charles A (2018) The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol* 17(2):174–182
37. Headache Classification Committee of the International Headache Society (2018) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 38(1):1–211
38. Roser T, Bonfert M, Ebinger F, Blankenburg M, Ertl-Wagner B, Heinen F (2013) Primary versus secondary headache in children: a frequent diagnostic challenge in clinical routine. *Neuropediatrics* 44(1):34–39
39. Bonfert M, Landgraf M, Giese R, Klose B, Gerstl L, Heinen F (2014) Migraine in adolescence: a modular concept. *Nervenheilkunde* 2014(3):6
40. Albers L, Milde-Busch A, Bayer O et al (2013) Prevention of headache in adolescents: population-attributable risk fraction for risk factors amenable to intervention. *Neuropediatrics* 44(1):40–45
41. Milde-Busch A, Blaschek A, Borggrafe I, Heinen F, Straube A, von Kries R (2010) Associations of diet and lifestyle with headache in high-school students: results from a cross-sectional study. *Headache* 50(7):1104–1114
42. Office of Quality of Life Measures (2020) Fragebogen. <https://www.kindl.org/deutsch/fragebogen/B6gen/>. Zugriffen: 24. Mai 2020
43. Milde-Busch A, Blaschek A, Heinen F et al (2011) Associations between stress and migraine and tension-type headache: results from a school-based study in adolescents from grammar schools in Germany. *Cephalalgia* 31(7):774–785
44. Milde-Busch A, Boneberger A, Heinrich S et al (2010) Higher prevalence of psychopathological symptoms in adolescents with headache. A population-based cross-sectional study. *Headache* 50(5):738–748
45. integriertes Sozialpädiatrisches Zentrum (iSPZ Hauner) (2020) moma modules on migraine activity. <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/integriertes-Sozialpaediatisches-Zentrum-im-Dr-von-Haunerschen-Kinderspital/de/projekte/moma/index.html>. Zugriffen: 24. Mai 2020
46. Diener HC, Gaul C, Kropp P (2018) Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. *Nervenheilkunde* 37:689–715
47. Tepper SJ (2018) Anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) therapies: Update on a previous review after the American Headache Society 60th Scientific Meeting, San Francisco, June 2018. *Headache* 58(Suppl 3):276–290
48. Schetzek S, Heinen F, Kruse S et al (2013) Headache in children: update on complementary treatments. *Neuropediatrics* 44(1):25–33
49. Burstein R, Nosedà R, Borsook D (2015) Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci* 35(17):6619–6629
50. Akerman S, Romero-Reyes M, Holland PR (2017) Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics. *Pharmacol Ther* 172:151–170
51. Rapoport AM, Edvinsson L (2019) Some aspects on the pathophysiology of migraine and a review of device therapies for migraine and cluster headache. *Neurol Sci* 40(Suppl 1):75–80
52. Puledra F, Messina R, Goadsby PJ (2017) An update on migraine: current understanding and future directions. *J Neurol* 264(9):2031–2039
53. Nahman-Averbuch H, Leon E, Hunter BM et al (2019) Increased pain sensitivity but normal pain modulation in adolescents with migraine. *Pain* 160(5):1019–1028
54. Ziegeler C, May A (2019) Pathophysiologie der Migräne. *Aktuelles Verständnis und Ausblick*. *Nervenheilkunde* 38(10):722–727
55. Luedtke K, Mehnert J, May A (2018) Altered muscle activity during rest and during mental or physical activity is not a trait symptom of migraine—A neck muscle EMG study. *J Headache Pain* 19(1):26

56. Bartsch T, Goadsby PJ (2003) The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep* 7(5):371–376
57. Lampl C, Rudolph M, Deligianni CI, Mitsikostas DD (2015) Neckpain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack? *J Headache Pain* 16:566
58. Castien R, De Hertog W (2019) A neuroscience perspective of physical treatment of headache and neck pain. *Front Neurol* 10:276
59. Blaschek A, Decke S, Albers L et al (2014) Self-reported neck pain is associated with migraine but not with tension-type headache in adolescents. *Cephalalgia* 34(11):895–903
60. Landgraf MN, von Kries R, Heinen F, Langhagen T, Straube A, Albers L (2016) Self-reported neck and shoulder pain in adolescents is associated with episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 36(8):807–811
61. Blaschek A, Milde-Busch A, Straube A et al (2012) Self-reported muscle pain in adolescents with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia* 32(3):241–249
62. Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW (2018) Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain* 19(1):84
63. Fernandez-de-Las-Penas C, Dommerholt J (2018) International consensus on diagnostic criteria and clinical considerations of myofascial trigger points: a Delphi study. *Pain Med* 19(1):142–150
64. Takla MK, Razeq NM, Kattabei O, El-Lythy MA (2016) A comparison between different modes of real-time sonoelastography in visualizing myofascial trigger points in low back muscles. *J Man Manip Ther* 24(5):253–263
65. Landgraf MN, Ertl-Wagner B, Koerte IK et al (2015) Alterations in the trapezius muscle in young patients with migraine—a pilot case series with MRI. *Eur J Paediatr Neurol* 19(3):372–376
66. Sollmann N, Mathonia N, Weidlich D et al (2019) Quantitative magnetic resonance imaging of the upper trapezius muscles—Assessment of myofascial trigger points in patients with migraine. *J Headache Pain* 20(1):8
67. Puledda F, Goadsby PJ (2017) An update on non-pharmacological neuromodulation for the acute and preventive treatment of migraine. *Headache* 57(4):685–691
68. Brighina F, Raieli V, Messina LM et al (2019) Non-invasive brain stimulation in pediatric migraine: a perspective from evidence in adult migraine. *Front Neurol* 10:364
69. Jurgens TP, Rimmele F (2019) Neuromodulation in primary headache in the year 2019: is it still up-to-date? New data on invasive and non-invasive neuromodulation in migraine and cluster headaches. *Schmerz* 33(4):347–367
70. Beaulieu LD, Schneider C (2015) Repetitive peripheral magnetic stimulation to reduce pain or improve sensorimotor impairments: A literature review on parameters of application and afferents recruitment. *Clin Neurophysiol* 126(3):223–237
71. Reuter U, McClure C, Liebler E, Pozo-Rosich P (2019) Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90(7):796–804
72. Lipton RB, Goadsby PJ (2018) Comment: Non-invasive neurostimulation for migraine should be part of the general neurologist's therapeutic armamentarium. *Neurology* 91(4):167