

ÜBERSICHTSARBEIT

Clusterkopfschmerz

Klinisches Bild und therapeutische Optionen

Charly Gaul, Hans-Christoph Diener, Oliver M. Müller

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Der Clusterkopfschmerz ist der häufigste trigeminoautonome Kopfschmerz, in Deutschland wird von circa 120 000 Betroffenen ausgegangen. Die Attacken sind einseitig periorbital lokalisiert, dauern durchschnittlich 90 Minuten an und werden von trigeminoautonomen Symptomen sowie Bewegungsunruhe begleitet. Unterschieden werden ein episodischer und ein bei 15 % der Patienten bestehender chronischer Verlaufstyp mit erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität. Häufig besteht eine tages- und jahreszeitliche Rhythmik der Attacken.

Methode: Selektive Literaturrecherche

Ergebnisse: Zur Akuttherapie der Clusterattacken sind Sauerstoffinhalation und Triptane gut wirksam. Zur Prophylaxe werden Verapamil und eine Kortikoidstofftherapie eingesetzt, Alternativen sind Lithium und Topiramate. Die subkutane Infiltration im Verlauf des Nervus occipitalis major mit Lokalanästhetika und Steroiden kann kurzzeitig wirksam sein. Die Evidenz für diese Therapien beruht jedoch nur teilweise auf randomisierten klinischen Studien. Für Patienten mit unzureichendem therapeutischem Ansprechen werden neue invasive Verfahren wie die hypothalamische tiefe Hirnstimulation (THS) und die bilaterale Stimulation des N. occipitalis (NOS) angeboten.

Schlussfolgerungen: Für die Mehrzahl der Patienten steht eine wirksame Akuttherapie und Prophylaxe zur Verfügung. Für Patienten mit unbefriedigendem Ansprechen auf die Therapie stehen zunehmend invasive Behandlungsverfahren in Zentren zur Verfügung, deren abschließende vergleichende Bewertung aktuell noch nicht möglich ist.

► Zitierweise

Gaul C, Diener HC, Müller OM: Cluster headache—clinical features and therapeutic options. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(33): 543–9. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0543

Der häufigste trigeminoautonome Kopfschmerz ist der Clusterkopfschmerz (1). Nahezu 120 000 Patienten sind in Deutschland betroffen. Ziel dieser Arbeit ist es, klinische Charakteristika, Diagnosekriterien, diagnostisches Vorgehen, Differenzialdiagnosen und Therapie des Clusterkopfschmerzes darzustellen, um die Zeit bis zur korrekten Diagnose und adäquaten Behandlung zu verkürzen. Die mittlere Zeit bis zur Diagnosestellung wird mit 44 Monaten angegeben (e1). Neben den etablierten Pharmaka zur Akuttherapie und Prophylaxe werden neue Optionen einer neuromodulativen Behandlung für chronische, therapierefraktäre Patienten diskutiert, die in ausgewiesenen Zentren angeboten werden.

Methoden

Selektive Übersichtsarbeit auf der Basis der wissenschaftlichen und klinischen Beschäftigung mit dem Krankheitsbild.

Epidemiologie

Die Inzidenz des Clusterkopfschmerzes wird in populationsbasierten Stichproben mit 7–119 pro 100 000 angegeben (e2, e3). In der epidemiologischen Studie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) fand sich eine 12-Monatsprävalenz von 0,15 %, woraus für Deutschland etwa 120 000 Betroffene errechnet wurden (2). Damit ist der Clusterkopfschmerz in etwa so häufig wie die Multiple Sklerose (e4). Männer sind mit 3,5 : 1 häufiger betroffen als Frauen (3). Das Ersterkrankungsalter liegt um das 30. Lebensjahr, jedoch kann der Clusterkopfschmerz bereits in der Kindheit auftreten (4, e5). Angehörige 1. Grades zeigen ein 18-fach erhöhtes, Angehörige 2. Grades ein bis zu 3-fach erhöhtes Risiko ebenfalls zu erkranken (e2).

Klinisches Bild

Gemeinsames Kennzeichen trigeminoautonomer Kopfschmerzerkrankungen sind kurze unilaterale Kopf- und/oder Gesichtsschmerzattacken mit ipsilateralen autonomen Begleitsymptomen. Typischerweise kommt es zum Tränen der Augen, konjunktivaler Rötung, Nasenfluss und/oder Nasenkongestion, Miosis und Ptosis, seltener auch zu seitendifferentem Schwitzen. Über 90 % der Betroffenen zeigen in der Attacke eine ausgeprägte Bewegungsunruhe mit un-

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Westdeutsches Kopfschmerzszentrum, Universitätsklinikum Essen: Dr. med. Gaul, Prof. Dr. med. Diener

Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Essen: Dr. med. Müller

KASTEN 1

Diagnosekriterien des Clusterkopfschmerzes

- A. Wenigstens 5 Attacken, die die Kriterien B–D erfüllen
- B. Starke oder sehr starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die unbehandelt 15 bis 180 Minuten anhalten.
- C. Begleitend tritt wenigstens eines der nachfolgend angeführten Charakteristika auf:
 - ipsilaterale konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation
 - ipsilaterale nasale Kongestion und/oder Rhinorrhö
 - ipsilaterales Lidödem
 - ipsilaterales Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes
 - ipsilaterale Miosis und/oder Ptosis
 - körperliche Unruhe oder Agitiertheit
- D. Die Attackenfrequenz liegt zwischen einer Attacke jeden zweiten Tag und acht pro Tag
- E. Der Kopfschmerz ist nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

stemem Hin- und Herlaufen oder Wippen von Kopf und/oder Oberkörper (4). Zwischen den Attacken können bei hoher Attackenfrequenz und -intensität ein ipsilaterales Horner-Syndrom oder ein Dauerschmerz persistieren (e6). Bei 15–20 % der Patienten kommt es im Erkrankungsverlauf zum Seitenwechsel der Kopfschmerzen, jedoch nie zum simultanen beidseitigen Auftreten (4). Im prospektiv untersuchten Kollektiv der Autoren (n = 209) beträgt die durchschnittliche Attackendauer 97 Minuten. Die Attacken sind überwiegend retro- oder periorbital lokalisiert und werden als stechend und von heftigster Intensität beschrieben („wie mit einem Messer hinter dem Auge“). Einige Patienten erfahren den Schmerz im Gesicht oder Zahnbereich (orofazialer Clusterkopfschmerz) (5). Schmerzstärke und Attackenfrequenz beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich, suizidale Intentionen werden von 25 % der Patienten im Erkrankungsverlauf berichtet (6). Das Auftreten von Licht- und Geräuschempfindlichkeit, Übelkeit oder vereinzelt visueller Auren ist möglich (4). Gerade untypische Symptome können zur verzögerten Diagnosestellung, zur Vorenthaltung einer wirksamen Therapie und zu potenziell schädlichen Eingriffen führen; bei mehr als 20 % der Patienten erfolgen operative Eingriffe an Zähnen oder Nasennebenhöhlen (zum Beispiel unter der Verdachtsdiagnose einer Sinusitis) (e7).

Die Diagnosekriterien fordern das Auftreten von mindestens einer Attacke jeden zweiten Tag und bis zu acht Attacken am Tag (*Kasten 1, Tabelle 1*). Zumeist besteht eine zirkadiane (bevorzugt nächtliche

Attacken) und/oder zirkanaale (bevorzugt Episoden im Frühjahr und Herbst) Rhythmik. 85 % der Patienten leiden unter einem episodischen Clusterkopfschmerz. Bei etwa 15 % besteht ein chronischer Clusterkopfschmerz, der sich sekundär aus einem episodischen Clusterkopfschmerz oder seltener primär chronisch entwickelt. Der chronische Clusterkopfschmerz ist durch das Auftreten über mindestens ein Jahr mit attackenfreien Intervallen von weniger als einem Monat definiert (1). In mehr als 80 % der Fälle tritt der Clusterkopfschmerz über viele Jahre episodisch auf (4). Clusterattacken können typischerweise durch Alkoholgenuß getriggert werden. Auffällig ist, dass die Mehrheit der Clusterkopfschmerzpatienten raucht (3). Ob die Beendigung des Nikotinkonsums den Erkrankungsverlauf günstig beeinflusst ist unklar.

Pathogenese des Clusterkopfschmerzes

Die Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes ist bislang nicht völlig geklärt. Bildgebende Verfahren und Hormonuntersuchungen konnten die neurovaskuläre Theorie eines inflammatorischen Prozesses am Sinus cavernosus widerlegen und lassen eher eine übergeordnete zentrale Dysregulation als wesentlichen Pathomechanismus der Erkrankung vermuten (7, 8, e8). Hierbei nimmt der posteriore Hypothalamus eine Schlüsselrolle ein, was die zirkadiane und zirkanaale Rhythmik der Erkrankung erklären könnte. Während der Hypothalamus als übergeordnetes Zentrum eher für die Initiierung von Attacken verantwortlich ist, wird der Schmerz im kranialen autonomen Nervensystem durch Aktivierung parasympathischer und trigeminaler Kerngebiete eingeleitet und unterhalten (7, 8).

Diagnostik und Differenzialdiagnosen des Clusterkopfschmerzes

Die Diagnose des Clusterkopfschmerzes wird rein klinisch nach den Kriterien der International Classification of Headache Disorders (ICHD-II) gestellt (*Kasten 1*). Zusätzlich zu fordern ist ein unauffälliger klinisch-neurologischer Befund (1). Sekundäre Manifestationen des Clusterkopfschmerzes durch entzündliche oder tumoröse Prozesse im Sinus cavernosus, der Sella oder angrenzenden Strukturen sind mit Kernspintomographie und gegebenenfalls CT der Schädelbasis auszuschließen. Insbesondere ein Hypophysenadenom sollte ausgeschlossen sein (e9, e10). Da auch mittelliniennahe Aneurysmen, arteriovenöse Malformationen und Dissektionen einen symptomatischen Clusterkopfschmerz verursachen können, ist eine MRT-Angiographie zum Ausschluss vaskulärer Pathologien sinnvoll (e11). Hinweise auf einen symptomatischen Clusterkopfschmerz sind ein untypisches Zeitmuster, pathologische Befunde in der neurologischen Untersuchung und fehlendes oder unzureichendes Ansprechen auf sonst wirksame Therapien. Differenzialdiagnostisch ist der Clusterkopfschmerz von der typischerweise auf Indometacin ansprechenden paroxysmalen Hemikranie abzu-

TABELLE 1

Differenzialdiagnostische Übersicht

	Clusterkopfschmerz	Paroxysmale Hemikranie	SUNCT-Syndrom* ¹	Trigeminus Neuralgie* ²	Hemicrania continua* ²	primär schlafgebundener Kopfschmerz* ²
Dauer der Attacken	15–180 Min	2–30 Min	5–240 Sek	1–120 Sek	kontinuierlicher Schmerz, der in zusätzlichen Attacken exazerbiert	15–180 Min
Attacken-Frequenz	1–8/Tag	5–15/Tag	3–200/Tag	1–Hunderte/Tag		mindestens 15/Monat
Autonome Begleit-Symptome* ³	++	++	+	(+)	+	(+) bei 15% der Patienten
Besonderheiten	Sauerstoff meist wirksam	Ansprechen auf Indometacin gefordert	Lamotrigin wirksam	Carbamazepin meist wirksam	Ansprechen auf Indometacin gefordert	ausschließlich aus dem Schlaf auftretend; Alter bei Erstmanifestation meist > 50 Jahre

*¹ Short-lasting unilateral neuralgic form headache attacks with conjunctival injection and tearing

*² wird nicht als trigeminoautonome Kopfschmerzkrankung klassifiziert

*³ Augentränen, Ptose, Rötung, Nasenlaufen oder -kongestion

grenzen. Wenn ausgeprägte vegetative Begleitsymptome auftreten, ist differenzialdiagnostisch auch eine Migräne zu erwägen. Migräneattacken dauern jedoch meist länger als vier Stunden und treten nicht mehrfach täglich auf. Allerdings berichten bis zu 30 % der Migränepatienten auch – meist geringer ausgeprägte – trigeminoautonome Begleitsymptome, am häufigsten ein Tränen des Auges (9). Bei 25 % der Patienten besteht eine Koinzidenz von Clusterkopfschmerzen mit anderen Kopfschmerzen. Überlappungen zur Migräne werden als Cluster-Migräne bezeichnet, das gemeinsame Auftreten eines Clusterkopfschmerzes mit der Trigeminusneuralgie als Cluster-Tic-Syndrom (e12). Die Trigeminusneuralgie kann ebenfalls mit autonomen Symptomen einhergehen, wird als Neuralgie jedoch nicht zu den trigeminoautonomen Kopfschmerzen gerechnet. Nächtliche Attacken des primär schlafgebundenen Kopfschmerzes, der aber meist erst nach dem 50. Lebensjahr erstmal auftritt, sind abzugrenzen (e13). *Tabelle 1* gibt einen Überblick über die wichtigsten Differenzialdiagnosen.

Behandlung des Clusterkopfschmerzes

Therapeutisch muss die akute Attackenbehandlung von der Dauertherapie mit dem Ziel, die Häufigkeit und Schwere der Clusterattacken zu verringern, unterschieden werden. Die meisten Therapien beruhen auf Empirie, es liegen nur wenige kontrollierte Studien vor, so dass die Therapieempfehlungen der vorliegenden Arbeit auf der Erfahrung der Autoren, nationalen und internationalen Therapieleitlinien, kleinen Studien und Fallserien beruhen. Eine systematische Angabe von Effektstärken ist daher nicht möglich (10–12) (*Tabellen 2 und 3*).

Akuttherapie der Clusterattacken

Die Inhalation von Sauerstoff (8–12 L/Minute) über eine geschlossene Mund-Nasen-Maske führt bei 78 % der Patienten innerhalb von 15 Minuten zur Schmerzfreiheit (13). Sauerstoff kann als Heilmittel zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden. Die Inhalation im Sitzen soll die beste Wirkung erzielen, ein rascher Rebound und eine unzureichende Wirkung bei schweren Attacken, wenn die Inhalation nicht unmittelbar zu Attackenbeginn erfolgt, sind möglich.

Eine sehr gute, rasch einsetzende Wirkung zeigen Triptane, die subkutan (Sumatriptan 6 mg) oder nasal (Zolmitriptan 5 mg oder Sumatriptan 20 mg) appliziert werden. Die Number Needed to Treat (NNT) für eine Schmerzreduktion innerhalb von 15 Minuten beträgt 2,4 für die subkutane Gabe von Sumatriptan 6 mg und liegt bei 2,8 für die intranasale Gabe von 10 mg Zolmitriptan (14). Kardiale und zerebrovaskuläre Vorerkrankungen, sowie eine schwere arterielle Hypertonie sind Kontraindikationen der Triptanwendung. Bei täglichem Einsatz von Triptanen ist die Entwicklung eines dumpf-drückenden Kopfschmerzes, der als Kopfschmerz durch Triptanübergabe eingeordnet wurde, möglich. Hiervon betroffen sind zumeist Patienten mit Migräne oder familiärer Migräneprädisposition (e14).

Zur Attackenbehandlung kann 4–10 % Lidocainlösung oder 10%ige Kokainlösung bei rekliniertem und zur betroffenen Seite rotierten Kopf tief in die Nasenhöhle appliziert werden. Die Wirkung erfolgt über eine lokalanästhetische Blockade des Ganglion sphenoidale (e15) durch die Hemmung parasymphathischer Reflexbahnen. Die Wirksamkeit ist der Trip-

TABELLE 2

Therapieempfehlungen zur Attackentherapie von Cluster Attacken (modifiziert nach 12)

		Wichtige Nebenwirkungen	Evidenz der Therapieempfehlung
Akuttherapie Mittel der 1. Wahl	Inhalation von Sauerstoff	–	↑↑ Wirkung in 2 RCT belegt (13, e38)
	Sumatriptan 6 mg s.c.	thorakales Engegefühl	↑↑ Wirkung in 2 RCT belegt (e39, e40)
	Zolmitriptan 5mg nasal	thorakales Engegefühl	↑↑ Wirkung in 2 RCT belegt (e41, e42)* ¹
Akuttherapie Mittel der 2. Wahl	Instillation von Lidocain-Nasenspray (4 %)	–	↑ Wirkung in 1 RCT belegt (e15)
	Sumatriptan 20 mg nasal	thorakales Engegefühl	↑ Wirkung in 1 RCT belegt (e43)
	Zolmitriptan 5mg p.o.	thorakales Engegefühl	↑ Wirkung in 1 RCT belegt (e44)* ²

*¹ Zolmitriptan 10 mg (2 × 5 mg) nasal ist bei unzureichendem Ansprechen der 5 mg Dosierung überlegen

*² Zolmitriptan 10 mg (2 × 5 mg) oral ist bei unzureichendem Ansprechen der 5 mg Dosierung möglicherweise überlegen

↑↑ Empfehlung wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studien [RCT]) beziehungsweise durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt.

↑ Empfehlung wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.

tanwirkung unterlegen, viele Patienten berichten über ein unangenehmes Brennen in der Nase. Eine Übersicht über die Akuttherapie gibt *Tabelle 2*.

Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes

Die Indikation zur prophylaktischen Behandlung des Clusterkopfschmerzes sind häufige und schwere Attacken mit dem Ziel der Verkürzung einer Clusterepisode und Reduktion der Attackenzahl. Durch eine suffiziente Prophylaxe können der Triptangebrauch und die Therapiekosten reduziert werden. Die Auswahl der Prophylaktika muss sich an Therapieerfahrungen, Kontraindikationen und Begleiterkrankungen orientieren, oft sind mehrer Prophylaktika in Kombination notwendig. Eine Übersicht über die medikamentöse Prophylaxe gibt *Tabelle 3*.

Verapamil ist das Medikament der 1. Wahl zur Behandlung des Clusterkopfschmerzes. Wegen der Wirkung auf die kardiale Reizleitung sind vor und unter Therapie EKG-Kontrollen notwendig. Die Empfehlungen zur Geschwindigkeit des Aufdosierens sind uneinheitlich und orientieren sich an Wirkung und Verträglichkeit. Empfohlen wird eine maximale Tagesdosis von 560 mg. Höhere Dosierungen (bis 960 mg) sollten nur bei ausreichender Erfahrung verordnet werden. Die Wirkung von Verapamil setzt innerhalb der ersten Behandlungswoche ein und ist diesbezüglich Lithium überlegen (e16, e17). Lithium ist insbesondere in der Behandlung des chronischen Clusterkopfschmerzes eine Alternative zu Verapamil. Erforderlich sind regelmäßige Kontrollen des Blutspiegels und der Schilddrüsenwerte.

Als alleinige Therapie bei anamnestisch kurzen Clusterepisoden oder überbrückend bis zum Einsetzen der Wirkung von Verapamil oder Lithium und zur vorübergehenden Behandlung einer gravierenden Episode beim chronischen Clusterkopfschmerz sind Kortikoide hoch effektiv (10). Gute Erfahrung haben die

Autoren mit der oralen Gabe von 100 mg Prednison über 5 Tage mit einem nachfolgenden Abdosieren (zum Beispiel Reduktion um 20 mg jeden 3. Tag) gemacht. In Abhängigkeit von der Erfahrung aus vorausgegangen Clusterepisoden können auch deutlich höhere Dosierungen notwendig werden. Prednison kann kurzfristig auch in höherer Dosierung intravenös eingesetzt werden (10, e18). Der Langzeiteinsatz von Steroiden ist aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht indiziert.

Orale Ergotamine zeigen eine gute Wirksamkeit, problematisch sind jedoch die variable gastrointestinale Resorption, die vasokonstriktive Potenz und die potenziell bedrohlichen Nebenwirkungen durch einen Ergotismus. Die Anwendung darf wegen der synergistischen Nebenwirkungen nicht gemeinsam mit Triptanen erfolgen. Die abendliche Einnahme von Ergotaminen kann gegen nächtliche Attacken prophylaktisch wirken (e14). Das Ergotaminalkaloid Methysergid (8–12 mg) kann über die internationale Apotheke bezogen werden. Eine Kombination mit Triptanen ist aufgrund der synergistisch vasokonstriktiven Wirkung potenziell problematisch. Seltene, jedoch ernsthafte mögliche Komplikationen in der Langzeitanwendung sind retroperitoneale, pleurale und Klappenfibrosen, so dass Laborkontrollen, Röntgenthorax-Untersuchung, EKG und abdominaler Ultraschall nach vier- bis sechsmonatiger Einnahme erfolgen müssen. Die Behandlung sollte über maximal sechs Monate erfolgen (e19). Aufgrund der problematischen Nebenwirkungen in der Langzeittherapie kann Methysergid nur als Reserve-medikation in der Hand des Erfahrenen zum Einsatz kommen.

Wirksam beim Clusterkopfschmerz scheint Topiramamat zu sein, nach der Erfahrung der Autoren jedoch erst in höheren Tagesdosierungen (> 100–150 mg/die) oder in Kombination mit Verapamil und/oder Li-

TABELLE 3

Therapieempfehlungen zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes (modifiziert nach 12)

		Wichtige Nebenwirkungen	Evidenz der Therapieempfehlung
Prophylaxe Mittel der 1. Wahl	Verapamil bis 560 mg* ¹	kardiale Erregungsstörung (AV-Blockierung), Obstipation, Ödeme	↑↑ Wirkung in 2 RCTs belegt, hohe Versorgungsrelevanz (e16, e17)
	Kortikoide (Prednisolon, Methylprednisolon) 100 mg, eventuell höher dosiert	Blutzuckerentgleisung, Hypertonie, Schlafstörung, aseptische Knochennekrosen	↑↑ Wirkung nicht in RCT belegt, hohe Versorgungsrelevanz trotz unzureichender Datenlage (10)
Prophylaxe Mittel der 2. Wahl	Lithium 600–1 800 mg (angestrebter Serumspiegel nach Wirksamkeit: 0,4–1,2 mmol/L)	Tremor, Polyurie, Polydypsie, Schilddrüsenfunktionsstörung, Arrhythmien	↑ belegt aus offenen Studien, keine Überlegenheit in einer kontrollierten Studie gegen Placebo; Einsatz vor allem beim chronischen Clusterkopfschmerz (e17, e45, e46)
	Methysergid* ² 8–12 mg	retroperitoneale Fibrose	↑↑ kein RCT verfügbar (10)
	Topiramat 100–200 mg	akrale Parästhesien, Sprachstörung	↑ belegt aus offenen Studien, kein RCT verfügbar (e20, e47, e48)
	Suboccipitale Injektion des N. occipitalis mit Steroiden und Lokalanästhetika (Occipitalisblockade) * ²	Abszess, Haarausfall, prozedurale Risiken der Injektion	↑ in einem RCT belegt (15)

*¹ zum Teil sind Dosierungen bis 960 mg Tagesdosis erforderlich und tolerabel
*² gute klinische Wirksamkeit aus Sicht der Autoren

thium. Unerwünschte Wirkungen von Topiramat sind Parästhesien, psychische und kognitive Beeinträchtigungen. Bei Nephrolithiasis sollte Topiramat nicht eingesetzt werden. Ausreichende Studiendaten liegen aktuell noch nicht vor und es ist für die Indikation Clusterkopfschmerz nicht zugelassen (e20). Dies gilt auch für Valproinsäure, Gabapentin, Melatonin und Pizotifen. Die Erfahrungen der Autoren mit den Substanzen sind eher enttäuschend (e21, e22), und sie haben kaum Eingang in den klinischen Alltag gefunden.

Nervenblockaden zur Behandlung des Clusterkopfschmerzes

Ein Leitungsblock des Nervus occipitalis (Occipitalisblockade) mit einem Kortikoid und einem Lokalanästhetikum kann eine passagere Linderung bringen. In einer doppelblinden placebokontrollierten Studie kam es bei 85 % der Patienten zum Rückgang der Clusterattacken (15).

Therapieresistente Clusterkopfschmerz

Bislang ist der therapieresistente Clusterkopfschmerz nicht einheitlich definiert (16, 17). Die tatsächliche Anzahl der Betroffenen kann daher nicht abgeschätzt werden. Die Leitlinien der DMKG fordern den Einsatz einer Wirkstoffkombination und das Vorliegen eines chronischen Verlaufes über 24 Monate mit einer signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität und sozioökonomischen Situation des Patienten. Vorgeschlagen werden außerdem Mindestdosierungen (Verapamil > 400 mg, Lithiumcarbonat > 800 mg und Serumspiegel im therapeu-

tischen Bereich, Topiramat > 100 mg, Indomethacin > 150 mg zum Ausschluss einer paroxysmalen Hemikranie oder einer Hemicrania continua, Methysergid > 8 mg, Kortikosteroide wie Prednisolon > 100 mg) (17).

Invasive und interventionelle Therapieverfahren beim Clusterkopfschmerz

Invasive Verfahren stellen keine „alternative“ Behandlungsoption zur medikamentösen Therapie dar, sondern sind additive Reserveverfahren für die Behandlung schwer beeinträchtigter therapieresistenter Patienten.

Ablative Verfahren wie die Rhizotomie der Austrittszone des Nervus trigeminus oder destruirende Verfahren am Ganglion Gasseri sind aufgrund schwerer, irreversibler Nebenwirkungen (Anästhesia dolorosa) verlassen worden. Stereotaktisch-radiochirurgische Verfahren (Gammaknife) zeigten Wirkung in einer kleinen Fallserie, unter Inkaufnahme einer persistierenden Hyposensibilität (e23).

Neuromodulatorische Verfahren bieten therapieresistenten Patienten eine Hoffnung auf Reduktion der Attackenhäufigkeit und -schwere.

Erfahrungsberichte und Fallserien sind über die Tiefe Hirnstimulation (THS) am posterioren Hypothalamus im Übergang zum oberen Tegmentum publiziert. Da sich der Effekt oft erst nach Wochen oder Monaten einstellt, geht man von komplexen neuroplastischen Umbauvorgängen als Wirkprinzip aus (18, e24). Die zunächst publizierten exzellenten Ansprechraten ließen sich mit zunehmender Verbreitung des Verfahrens nur mit etwas geringeren An-

sprechraten reproduzieren (durchschnittliche Erfolgsrate circa 50 %) (18, 19, e25). Eine aktuelle Studie fand keine Überlegenheit der Stimulation unter Verblindung im ersten Monat, jedoch eine 50-%ige Attackenreduktion unter fortgesetzter Stimulation (e26). Eine letale Blutungskomplikation nach THS wurde beobachtet, was das potenzielle Risiko eines stereotaktischen Eingriffs unabhängig von der Indikation widerspiegelt (e27, e28).

Ähnlich gute Ergebnisse wurden von der Stimulation des Nervus occipitalis berichtet. Als Wirkmechanismus der bilateralen chronischen Stimulation des Nervus occipitalis wird eine Modulation auf Rückenmarksebene über die Konvergenz von Afferenzen des Nervus trigeminus und aus dem oberen Zervikalmark (C2/C3) im trigeminozervikalen Komplex diskutiert (e29–e31). Die erste erfolgreich therapierte Patientenserie mit chronischem Clusterkopfschmerz berichtete eine Abnahme der Schmerzintensität und -frequenz der Attacken zwischen 20–90 %. Die prospektiven Untersuchungen der Autoren bestätigen dies; mit einem Eintritt der Wirkung ist nach vier bis sechs Wochen zu rechnen (20, 21). Wegen der geringeren Invasivität räumen die Autoren der bilateralen Occipitalstimulation den Vorrang vor der THS ein.

Bei der Spinal Cord Stimulation (SCS) wird durch Einbringen einer Stimulationselektrode hochzervikal epidural stimuliert, bislang liegt aber erst ein Fallbericht vor (e32), eine wissenschaftliche Bewertung des Verfahrens ist noch nicht möglich.

Therapieversuche erfolgten auch mit der Vagus-Nerv-Stimulation (VNS). Ein Effekt fand sich in einer kleinen Fallserie für die Migräne und den Clusterkopfschmerz (e33, e34). Bislang lässt die Datenlage eine Beurteilung der kurz- und mittelfristigen Wirksamkeit jedoch nicht zu.

Die Stimulation am Ganglion Sphenopalatinum (SPG) soll eine Attackenbehandlung in Anlehnung an die ablative oder lokalanästhetische Wirkung ermöglichen (e35–e37). Erste Ergebnisse mit externen Stimulationseinheiten sind vielversprechend (22, 23). Ob sich diese Technik auch zur Prophylaxe eignet, bleibt abzuwarten. Ein Einsatz dieser Verfahren außerhalb klinischer Studien sollte nicht erfolgen.

Schlussfolgerungen

Eine befriedigende Attackentherapie und Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes, der als schwerwiegendste Kopfschmerzkrankung eingeschätzt wird, ist bei der Mehrzahl der Patienten medikamentös möglich. Problematisch sind die verzögerte Diagnosestellung und die dadurch unzureichende Behandlung des häufig verkannten Krankheitsbildes. Für chronische und therapierefraktäre Patienten werden neuromodulative Behandlungen angeboten, deren Stellenwert aktuell noch unklar ist. Sie lassen jedoch auf eine Verbesserung der Therapie hoffen, sollten entsprechend aktuellen Leitlinien-Empfehlungen aber in Zentren unter prospektiven Studienbedingungen erfolgen (17).

KERNAUSSAGEN

- Der Clusterkopfschmerz ist der stärkste primäre Kopfschmerz und geht mit einseitigen kurzen Attacken einher, die typischerweise von trigeminoautonomen Symptomen und Bewegungsunruhe begleitet werden.
- Die erfolgreiche Attackentherapie mit Triptanen (nasal oder s.c.) sowie die Inhalation von reinem Sauerstoff ist wissenschaftlich gut belegt.
- Die hochdosierte Gabe von Verapamil (auch zur längeren Anwendung) und eine Kortikoidstherapie (Kurzzeitanwendung) stellen die Therapie der Wahl zur Prophylaxe dar. Lithium hat einen festen Stellenwert in der Therapie des chronischen Clusterkopfschmerzes.
- Topiramat, Ergotamine, Melatonin, Valproinsäure und Methysergid sind weitere medikamentöse Therapien – allerdings mit eingeschränkter Evidenzlage.
- Die Nervus-occipitalis-Stimulation kann als im Vergleich zur tiefen Hirnstimulation im Bereich des Hypothalamus geringer invasives neuromodulierendes Therapieverfahren Patienten mit therapierefraktärem chronischen Clusterkopfschmerz in Zentren angeboten werden.

Interessenkonflikt

Dr. Gaul erhielt eine Honorarzahlung für ein Advisory Board der Firmen Desitin und Allergan. Honorare im Rahmen einer Publikation erhielt er von Böhlinger Ingelheim. Erstattung von Reise- und Übernachtungskosten sowie Vortragshonorare erhielt er von Berlin Chemie AG, MSD und Allergan. Honorare für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien wurden erstattet von MSD, Novartis, Comple Health, CoLucid Pharmaceuticals und Bial.

Dr. Müller hat von den Firmen St. Jude Medical und Medtronic finanzielle Unterstützung für ein Patientenforum zur Clusterkopfschulung erhalten. Ebenso erhielt er von beiden Firmen Erstattung von Reise- und Übernachtungskosten.

Prof. Diener hat Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an klinischen Studien, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträgen erhalten von: Ad-dex Pharma, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, Böhlinger Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, CoLucid, Coherex, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Lilly, La Roche, 3M Medica, Menarini, Minster, MSD, Neurocore, Novartis, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Pfizer, Schaper and Brümmer, SanofiAventis, St. Jude Medical und Weber & Weber. Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte wurde gewährt von: Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer GSK, Janssen-Cilag und Pfizer.

Manuskriptdaten

eingereicht: 1. 2. 2011, revidierte Fassung angenommen: 4. 4. 2011

LITERATUR

1. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalgia 2004; 24(Suppl 1): 9–160.
2. Evers S, Fischera M, May A, Berger K: Prevalence of cluster headache in Germany: results of the epidemiological DMKG study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 1289–90.
3. Schürks M, Kurth T, de Jesus J, Jonjic M, Roskopf D, Diener HC: Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. Headache 2006; 46: 1246–54.
4. Baha A, May A, Goadsby PJ: Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. Neurology 2002; 58: 354–61.
5. Gaul C, Gantenbein AR, Buettner UW, Ettlin DA, Sándor PS: Orofacial cluster headache. Cephalgia 2008; 28: 903–5.

6. Jürgens TP, Gaul C, Lindwurm A, et al.: Impairment in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2011; 31: 671–82.
7. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ: Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998; 352: 275–8.
8. May A: Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005; 366: 843–55.
9. Obermann M, Yoon MS, Dommès P, et al.: Prevalence of trigeminal autonomic symptoms in migraine: a population-based study. *Cephalalgia* 2007; 27: 504–9.
10. May A, Leone M, Afra J, et al.: EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1066–77.
11. Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM: Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology* 2010; 75: 463–73.
12. May A, Straube A, Limmroth V, et al.: Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen. In: Diener H, Putzki N, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, et al. (eds.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4th edition. Stuttgart: Thieme 2008; 576–2.
13. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ: High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302: 2451–7.
14. Law S, Derry S, Moore RA: Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4): CD008042.
15. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, et al.: Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 2005; 118: 92–6.
16. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, Silberstein SD, Dodick D: Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia* 2006; 26: 1168–70.
17. Jürgens T, Paulus W, Tronnier T, Gaul C, Lampl C, Gantenbein A, May A, Diener HC: Einsatz neuromodulierender Verfahren bei primären Kopfschmerzen. *Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. Nervenheilkunde* 2011; 30: 47–58.
18. Rasche D, Klase D, Tronnier VM: Neuromodulation in cluster headache. Clinical follow-up after deep brain stimulation in the posterior hypothalamus for chronic cluster headache, case report—Part II. *Schmerz* 2008; 22(Suppl 1): 37–40.
19. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, et al.: Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia* 2008; 28: 285–95.
20. Mueller O, Gaul C, Katsarava Z, Sure U, Diener HC, Gasser T: Bilateral occipital nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache: case series and initiation of a prospective study. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010; 78: 709–14.
21. Mueller O, Gaul C, Katsarava Z, Sure U, Diener HC, Gasser T: Occipital nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache – lessons learned from 18 months experience. *Centr Europ Neurosurg* 2011; 72: 84–9.
22. Tepper SJ, Rezaei A, Narouze S, Steiner C, Mohajer P, Ansarinia M: Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache* 2009; 49: 983–9.
23. Ansarinia M, Rezaei A, Tepper SJ, et al.: Sphenopalatine ganglion (SPG) stimulation during acute migraine and cluster headaches. *Cephalalgia* 2009; 29(Suppl. 1): 28.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Charly Gaul
 Universitätsklinikum Essen, Neurologische Klinik
 Hufelandstraße 26
 45147 Essen
 Charly.Gaul@gmx.de

SUMMARY
Cluster Headache—Clinical Features and Therapeutic Options

Background: Cluster headache is the most common type of trigemino-autonomic headache, affecting ca. 120 000 persons in Germany alone. The attacks of pain are in the periorbital area on one side, last 90 minutes on average, and are accompanied by trigemino-autonomic manifestations and restlessness. Most patients have episodic cluster headache; about 15% have chronic cluster headache, with greater impairment of their quality of life. The attacks often possess a circadian and seasonal rhythm.

Method: Selective literature review

Results: Oxygen inhalation and triptans are effective acute treatment for cluster attacks. First-line drugs for attack prophylaxis include verapamil and cortisone; alternatively, lithium and topiramate can be given. Short-term relief can be obtained by the subcutaneous infiltration of local anesthetics and steroids along the course of the greater occipital nerve, although most of the evidence in favor of this is not derived from randomized clinical trials. Patients whose pain is inadequately relieved by drug treatment can be offered newer, invasive treatments, such as deep brain stimulation in the hypothalamus (DBS) and bilateral occipital nerve stimulation (ONS).

Conclusion: Pharmacotherapy for the treatment of acute attacks and for attack prophylaxis is effective in most patients. For the minority who do not gain adequate relief, newer invasive techniques are available in some referral centers. Definitive conclusions as to their value cannot yet be drawn from the available data.

Zitierweise

Gaul C, Diener HC, Müller OM: Cluster headache—clinical features and therapeutic options. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(33): 543–9.
 DOI: 10.3238/arztebl.2011.0543



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit3311

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ÜBERSICHTSARBEIT

Clusterkopfschmerz

Klinisches Bild und therapeutische Optionen

Charly Gaul, Hans-Christoph Diener, Oliver M. Müller

eLITERATUR

- e1. Van Alboom E, Louis P, Van Zandijcke M, Crevits L, Vakaet A, Paemeleire K: Diagnostic and therapeutic trajectory of cluster headache patients in Flanders. *Acta Neurol Belg* 2009; 109: 10–7.
- e2. Russell BM: Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 2004; 3: 279–83.
- e3. Katsarava Z, Obermann M, Yoon MS, et al.: Prevalence of cluster headache in a population-based sample in Germany. *Cephalalgia* 2007; 27: 1014–9.
- e4. Hein T, Hopfenmüller W: Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt* 2000; 71: 288–94.
- e5. Evers S, Frese A, Majewski A, Albrecht O, Husstedt IW: Age of onset in cluster headache: the clinical spectrum (three case reports). *Cephalalgia* 2002; 22: 160–2.
- e6. Marmura MJ, Pello SJ, Young WB: Interictal pain in cluster headache. *Cephalalgia* 2010; 30: 1531–4.
- e7. Bahra A, Goadsby PJ: Diagnostic delays and mis-management in cluster headache. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 175–9.
- e8. Leone M, Bussone G: A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. *Cephalalgia* 1993; 13: 309–17.
- e9. Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ: The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain* 2005; 128: 1921–30.
- e10. Favier I, van Vliet JA, Roon KI, et al.: Trigeminal autonomic cephalgias due to structural lesions: a review of 31 cases. *Arch Neurol* 2007; 64: 25–31.
- e11. Cittadini E, Matharu MS: Symptomatic Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *Neurologist* 2009; 15: 305–12.
- e12. Alberca R, Ochoa JJ: Cluster tic syndrome. *Neurology* 1994; 44: 996–9.
- e13. Holle D, Naegel S, Krebs S, Katsarava Z, Diener HC, Gaul C, et al.: Clinical characteristics and therapeutic options in hypnic headache. *Cephalalgia* 2010; 30: 1435–42.
- e14. Bussone G, Rapoport A: Acute and preventive treatment of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias. *Handb Clin Neurol* 2010; 97: 431–42.
- e15. Costa A, Pucci E, Antonaci F, et al.: The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 85–91.
- e16. Leone M, D'Amico D, Frediani F, et al.: Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000; 54: 1382–5.
- e17. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, et al.: Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990; 30: 411–7.
- e18. Mir P, Alberca R, Navarro A, et al.: Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of methylprednisolone. *Neurol Sci* 2003; 24: 318–21.
- e19. Ever S: Pharmacotherapy of cluster headache. *Expert Opin Pharmacother*, 2010; 11: 2121–7.
- e20. Leone M, Dodick D, Rigamonti A, et al.: Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia* 2003; 23: 1001–2.
- e21. Pascual J, Láinez MJ, Dodick D, Hering-Hanit R: Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache: a review. *Headache* 2007; 7: 81–9.
- e22. Leone M, Franzini A, Cecchini AP, Mea E, Broggi G, Bussone G: Management of Chronic Cluster Headache. *Curr Treat Opt Neurol* 2011; 13: 56–70.
- e23. Kano H, Konziolka D, Niranjana A, Flickinger JC, Lunsford LD: Dade Lunsford. Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery in the Management of Cluster Headache. *Curr Pain Headache Rep DOI* 10.1007/s11916-010-0169-8; published online Dec 2010.
- e24. May A, Leone M, Boecker H, et al.: Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography. *J Neurosci* 2006; 26: 3589–93.
- e25. Broggi G, Messina G, Franzini A: Cluster headache and TACS: rationale for central and peripheral neuromodulation. *Neurol Sci* 2009; 30 Suppl 1: 75–9.
- e26. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, et al.: Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 2010; 11: 23–31.
- e27. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, et al.: Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005; 128: 940–7.
- e28. Dammers R, Schouten JW, Haitsma IK, Vincent AJ, Kros JM, Dirven CM: Towards improving the safety and diagnostic yield of stereotactic biopsy in a single centre. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010; 152: 1915–21.
- e29. Bartsch T, Paemeleire K, Goadsby PJ: Neurostimulation approaches to primary headache disorders. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 262–8.
- e30. Goadsby PJ: Neurostimulation in primary headache syndromes. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 1785–9.
- e31. Goadsby PJ: Neuromodulatory approaches to the treatment of trigeminal autonomic cephalalgias. *Acta Neurochir* 2007; Suppl97: 99–110.
- e32. Wolter T, Kaube H, Mohadjer M: High cervical epidural neurostimulation for cluster headache: case report and review of the literature. *Cephalalgia* 2008; 28: 109–4.
- e33. Mauskop A: Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia* 2005; 25: 82–6.
- e34. Henry TR: Therapeutic mechanisms of vagal nerve stimulation. *Neurology* 2002; 59 (Suppl4): S3–14.
- e35. DeVoghel JC: Cluster headache and sphenopalatine block. *Acta Anaesthesiol Belg* 1981; 32: 101–7.
- e36. Pipolo C, Bussone G, Leone M, Lozza P, Felisati G: Sphenopalatine endoscopic ganglion block in cluster headache: a reevaluation of the procedure after 5 years. *Neurol Sci* 2010; 31 Suppl1: 197–9.
- e37. Narouze SN: Role of sphenopalatine ganglion neuroablation in the management of cluster headache. *Curr Pain Headache Re* 2010; 14: 160–3.

- e38. Fogan L: Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol* 1985; 42: 362–3.
- e39. Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D: Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 63–9.
- e40. The Sumatriptan cluster headache study group: Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325: 322–6.
- e41. Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, et al.: Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2007; 69: 821–6.
- e42. Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ: Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache. *Arch Neurol* 2006; 63: 1537–42.
- e43. van Vliet JA, Bahra A, Martin V, et al.: Intranasal sumatriptan in cluster headache. *Neurology* 2003; 60: 630–3.
- e44. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ: Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000; 54: 1832–9.
- e45. Steiner TJ, Hering R, Couturier EGM, Davies PTG, Whitmarsh TE: Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1997; 17: 673–5.
- e46. Ekbom K: Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 1981; 21: 132–9.
- e47. Wheeler SD, Carrazana EJ: Topiramate-treated cluster headache. *Neurology* 1999; 53: 234–6.
- e48. Huang WY, Lo MC, Wang SJ, Tsai JJ, Wu HM: Topiramate in prevention of cluster headache in the Taiwanese. *Neurol India* 2010; 58: 284–7.