

Cluster-Kopfschmerz und andere trigemino-autonome Kopfschmerzen

Die Therapieoptionen sind zeitintensiv, aber viel versprechend

Arne May

Zu den verglichen mit der Migräne selteneren Kopfschmerzsyndromen gehört die in der 2004 überarbeiteten Klassifikation der IHS (International Headache Society) neu definierte Gruppe der so genannten trigemino-autonomen Kopfschmerzen (TAK[1]). Diese Gruppe von Kopfschmerzen ist sehr gut definiert und zeichnet sich durch eine auffällige Gemeinsamkeit aus: kurzdauernde einseitige Schmerzattacken und fast immer vorhandene autonome Begleitsymptome (2).

Die autonomen Begleitsymptome wie Lakrimation, konjunktivale Injektion, Rhinorrhö, nasale Kongestion und Lidschwellung treten streng ipsilateral zum Schmerz auf (5) und fehlen in nur 3 Prozent der Fälle. Zur Gruppe der TAK gehören zum jetzigen Zeitpunkt:

- der episodische und chronische Cluster-Kopfschmerz (CK)
- die episodische und chronische paroxysmale Hemikranie (CPH)
- das SUNCT-Syndrom (short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing).

Nach der neuen IHS-Klassifikation nicht zu den trigemino-autonomen Kopfschmerzformen gehörend, aber mit ihnen in vielen klinischen Merkmalen überlappend, sind die *Hemicrania continua (HC)*, der *hypnische Kopfschmerz* und der *idiopathisch stechende Kopfschmerz*. Auch diese un-

terscheiden sich in Dauer, Frequenz, Rhythmik und Intensität der Schmerzattacken, autonome Begleitsymptome treten mehr oder weniger stark ausgeprägt auf (2). Die pathophysiologischen Zusammenhänge werden derzeit intensiv untersucht (4).

Eine besondere Untergruppe der primären Kopfschmerzen spricht fast ausschliesslich auf Indometacin an. Zu dieser Gruppe gehören die chronisch paroxysmale Hemikranie, die episodische paroxysmale Hemikranie, die Hemicrania continua und die primär stechenden Kopfschmerzen. Es sind dies die einzigen Kopfschmerzsyndrome, bei denen auch in den IHS-Kriterien eine Wirkung von Indometacin beschrieben wurde (1).

Episodischer und chronischer Cluster-Kopfschmerz (IHS 3.1)

Von allen primären Kopfschmerzen ist der Cluster-Kopfschmerz (Synonyma: Erythroprosopalgie, Histaminkopfschmerz

Zusammenfassung

Unter dem Begriff **trigemino-autonome Kopfschmerzen (TAK)** werden nach der neuen IHS-Klassifikation der Cluster-Kopfschmerz, die paroxysmale Hemikranie und das SUNCT-Syndrom zusammengefasst. Allen gemeinsam ist das gleichzeitige Auftreten attackenartiger heftiger Kopfschmerzen mit *Punctum maximum* hinter einem Auge und ipsilateralen autonomen Begleitsymptomen wie Lakrimation und konjunktivale Injektion. Sie unterscheiden sich im Wesentlichen in Dauer, Frequenz, Rhythmik und Intensität der Schmerzattacken. Die Therapie der trigemino-autonomen Kopfschmerzen erfordert eine zeitintensive, individuell auf den Patienten zugeschnittene Kombination der verschiedenen Therapieoptionen. Obwohl ausreichend gute, vergleichende Studien rar sind, kann in der Praxis bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten eine positive Beeinflussung der Schmerzattacken erreicht werden.

oder Bing-Horton-Kopfschmerz) am einfachsten zu diagnostizieren. Trotzdem erfolgen die Diagnosestellung meist viel zu spät und die Therapie ist oft halbherzig. Das englische Wort Cluster (= Haufen) beschreibt eine der eindrucksvollsten Eigenschaften dieses Syndroms: Bei der überwiegend vorkommenden episodischen Form des CK (80%) werden symptomatische Perioden (7 Tage bis 1 Jahr, meist 4 bis 12 Wochen) von symptomfreien Zeitspannen unterschiedlicher Länge (mindestens 2 Wochen, meist wenige Monate) unterbrochen. Während der aktiven Phase treten kurze, gruppenartig gehäufte Attacken (1- bis 8-mal täglich) auf, welche durch Triggerfaktoren wie Alkohol, Nitroglycerin, Histamin oder Stress auslösbar sind. In

der individuell unterschiedlich langen inaktiven Phase besteht eine komplette Beschwerdefreiheit ohne Triggerbarkeit einzelner Attacken. Bei der selteneren *chronischen Verlaufsform* (<20%) lassen sich keine aktiven oder inaktiven Phasen mehr abgrenzen (1). Die Kopfschmerzen sind streng einseitig (78%) und nur sehr selten wechselnd (12%). Klassischerweise sind sie frontoorbital lokalisiert und strahlen gelegentlich zu Stirn, Kiefer, Rachen, Ohr, Nacken oder Schulter aus. Einzelne Attacken dauern zwischen 30 und 180 (nach IHS) Minuten, und im Gegensatz zur Migräne empfinden Patienten mit Cluster-Kopfschmerzen während der Schmerzattacken einen ausgeprägten Bewegungsdrang (*pacing around*) oder schaukeln mit dem Oberkörper (*rocking*). Ein Teil der Patienten berichtet innerhalb der Episode über einen zwischen den Attacken persistierenden leichten Hintergrundschmerz. Ein Schlüsselsymptom sind die obligat ipsilateral zum Schmerz auftretenden autonomen Symptome wie Lakrimation, Chemosis, Rhinorrhö, ein inkomplettes Horner-Syndrom mit Miosis und Ptosis, konjunktivaler Injektion sowie Gesichtschwitzen (5) (*Abbildung 1*). Ausdrücklich hervorgehoben wurde in einer Anmerkung zur Klassifikation, dass während eines Teils (aber weniger als der Hälfte) des Zeitverlaufes des Cluster-Kopfschmerzes die Attacken weniger schwer sein und/oder kürzer oder länger andauern können. Eine tabellarische Übersicht der IHS-Kriterien findet sich in *Tabelle 1*.



Abbildung 1: Zum Schmerz ipsilaterales Horner-Syndrom. Beachte auch das vermehrte Schwitzen auf der linken Seite während der Attacke (aus [5]).

Tabelle 1: **IHS-Kriterien für den Cluster-Kopfschmerz (1)**

- A. wenigstens 5 Attacken, welche die Kriterien B–D erfüllen
- B. starke oder sehr starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die unbehandelt 15–180 Minuten anhalten
- C. begleitend wenigstens eines der nachfolgend angeführten Charakteristika:
 - 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. Attackenfrequenz liegt zwischen 1 Attacke jeden 2. Tag und 8. Tag
- E. nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

Episodischer Cluster-Kopfschmerz: Mindestens zwei Cluster-Perioden mit der Dauer von 7 Tagen bis zu 1 Jahr, die von schmerzfreien Perioden von mindestens 1 Monat unterbrochen sind.

Chronischer Cluster-Kopfschmerz: Die Attacken treten über mehr als ein Jahr ohne Remissionen auf oder mit Remissionen von < 1 Monat Dauer.

Möglicher Cluster-Kopfschmerz: Die Attacken erfüllen bis auf eines alle der Kriterien A–E.

Epidemiologie: Der Kopfschmerz beginnt im Mittel mit 28 bis 30 Jahren, kann aber in jedem Lebensalter beginnen. Die Prävalenz des Cluster-Kopfschmerzes liegt zwischen 0,1 und 0,9 Prozent. Bei einigen Patienten remittiert der Schmerz in höherem Alter. Das Verhältnis von Männern zu Frauen liegt bei 3:1. Vererbungsfaktoren sind bis jetzt nicht bekannt.

Ätiologie und Pathogenese: In Zusammenschau klinischer und experimenteller Parameter wird eine *zentrale Dysregulation im Hypothalamus* als das letztlich auslösende pathophysiologische Substrat des Cluster-Kopfschmerzes diskutiert (6, 7). Hierfür spricht, dass die Attacken oft zur



Abbildung 2: PET-Aktivierung (9): In Gelb dargestellt der Bereich im Hypothalamus, der während der akuten Clusterattacke, nicht jedoch in der Ruhebedingung aktiviert ist. Diese Befunde sind inzwischen von mehreren Arbeitsgruppen bestätigt worden.

gleichen Stunde auftreten, gehäuft 1 bis 2 Stunden nach dem Einschlafen oder in den frühen Morgenstunden (> 50%). Ein weiterer Hinweis auf das Vorliegen einer biologischen Rhythmusstörung zeigt sich in der gehäuften Frequenz von Cluster-Episoden im Frühjahr und im Herbst. Eine direkte therapeutische Konsequenz folgt hieraus bis jetzt nicht, Medikamente, die theoretisch in biologische Rhythmen eingreifen (z.B. Lithium), gehören nicht zu den Medikamenten

Tabelle 2: **Attackenmedikation des Cluster-Kopfschmerzes**

Name	Wirkung/Bemerkungen	Dosierung
Sauerstoff	Erfolg etwa 60% Verschreibungsmuster unter www.dmgk.de	> 8 Liter 100-prozentigen O ₂ über 15 bis 20 Minuten über Gesichtsmaske (!) in sitzender, vornübergeneigter Position
Lidocain	Erfolg etwa bei 25–30% Versuch bei Patienten mit Kontraindikation für Triptane	1 ml 4-prozentige Lidocain-Lösung in das ipsilaterale Nasenloch bei 45 Grad nach hinten rekliniertem und 30–40 Grad zur ipsilateralen Seite geneigtem Kopf
Sumatriptan	Mittel der ersten Wahl zur Attackenkupierung in > 75% der Patienten innerhalb von 5–20 min sicher Beschwerdefreiheit orale Medikationen wirken zu spät (meist erst nach der Attacke)	6 mg subkutan mit Autoinjektor; bei Spritzenphobie oder starken Nebenwirkungen 20 mg als Nasenspray möglich
Zolmitriptan	eine Studie zur Wirksamkeit geeignet für Patienten mit moderaten, langandauernden Attacken	5 mg peroral; besser 5 mg als Nasenspray

Tabelle 3: **Prophylaktische Medikation des Cluster-Kopfschmerzes**

Name	Wirkung/Bemerkungen	Dosierung
Verapamil	Mittel der ersten Wahl bei episodischem und chronischem CK zur Prophylaxe Wirkungseintritt abhängig von der Dosis nach 2–3 Wochen zur Überbrückung bis Wirkeintritt Prednison oder Ergotamintartrat (1–2 mg als Supp. abends)	80 mg oral (1-1-1) täglich, zunächst Zieldosis bis 360 mg/Tag, unter Ausschluss von Kontraindikationen bis 720 mg/Tag und in Einzelfällen höher möglich (BB- und EKG-Kontrolle)
Lithium	einige Studien geben eine dem Verapamil vergleichbare Wirkung von 70 % an daher und aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen bevorzugt bei chron. CK, bei denen andere Optionen versagen	600–1500 mg retard oral (Beginn mit 400 mg, entspricht 2 x 10,8 mmol) nach 4 Tagen steigern auf 2 x 400 mg, usw. regelmässige Spiegelkontrollen
Kortikoide	additiv zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt von Verapamil begleitend Magenschutz geben	initial morgens 250 oder 500 mg i.v. oder 60–100 mg p.o. über 5 Tage, dann alle 4 Tage um 10 mg reduzieren
Valproinsäure	versuchsweise bei Versagen anderer Therapieoptionen indiziert (jedoch immer Mittel dritter Wahl) Wirkungseintritt evtl. erst nach 4 Wochen	initial 5–10 mg/kg KG, dann alle 4 Tage um 5 mg erhöhen (bis 20 mg/kg KG) bei Erwachsenen etwa 1200 mg/Tag
Methysergid	Mittel zweiter Wahl Wirkungseintritt nach 3–7 Tagen mindestens 1 Monat Pausierung nach Verwendung	initial 1 mg/Tag dann erhöhen auf 8–12 mg/Tag nur international erhältlich
Topiramat	Wirkungseintritt nach 2–3 Wochen	Aufdosierung mit 25 mg/Woche bis 200 mg/Tag

der ersten Wahl und wirken eventuell nicht besser als Plazebo (8). Gefässerweiternde Substanzen (Alkohol, Nitroglycerin) sind verlässliche Auslöser der Attacken.

Für die typische Klinik der TAK wird die Aktivierung des kaudalen nozizeptiven trigeminalen Kernkomplexes im Hirnstamm verantwortlich gemacht, welcher über einen trigemino-auto-

nomen Reflexbogen über parasympathische Fasern eine Erhöhung der regionalen intrazerebralen Durchblutung durch Änderung des Gefäßtonus, eine Steigerung der Tränensekretion, Rhinorrhö und das meist inkomplette Horner-Syndrom mit Miosis und Ptosis verursacht. Welche Faktoren im Einzelnen zur Stimulation des trigeminalen Systems führen

und diese Kaskade auslösen, ist nicht bekannt. Die manchmal diskutierte «Entzündung» des Sinus cavernosus ist eindeutig widerlegt. Für alle TAK gilt, dass Störungen der zirkadianen Ausschüttung vieler Hormone, wie auch PET-Aktivierungsstudien (*Abbildung 2*) das hypothalamische Grau in den Fokus aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen rücken.

Therapeutische Massnahmen

Angesichts des Fehlens eines allgemein anerkannten pathophysiologischen Konzepts stützt sich die Therapie des Cluster-Kopfschmerzes vor allem auf empirische Daten. Prinzipiell wird zwischen der Therapie der Einzelattacke (*Tabelle 2*) und der Prophylaxe (*Tabelle 3*) unterschieden (10–12). Wichtig ist herauszustreichen, dass der Placeboeffekt bei Cluster-Kopfschmerz-Patienten nicht geringer ist als bei Migränapatienten und bei 30 Prozent liegt.

Sauerstoff: Im Gegensatz zu allen anderen Kopfschmerzformen stellt die Inhalation von > 8 Litern reinen Sauerstoffs pro Minute bis zu einer Dauer von 20 Minuten in *sitzender vornübergebeugter Haltung* bei frühzeitiger Anwendung eine effiziente Attackenkupierung dar. Die Erfolgsquote liegt bei etwa 60 Prozent (15). Üblicherweise ist eine Mund- oder Gesichtsmaske nötig, eine so genannte Nasen-sonde ist meist nicht ausreichend. Es können (auch tragbare) Sauerstoffgeräte nach Kostenzusage verordnet und über Sanitätsfachhandlungen bezogen werden. Wenn nicht bekannt

Aufgrund der relativ kurzen Attackendauer ist jegliche orale Medikation aufgrund der langsamen Bioverfügbarkeit ohne positiven Effekt. Einfache Analgetika, Carbamazepin, Phenytoin, Betablocker, Histaminantagonisten und Antidepressiva sowie Durchtrennung der sensiblen Trigeminiwurzel und des N. intermedius sind weitgehend wirkungslos.

ist, ob Sauerstoff hilft, ist es empfehlenswert, dies vor Verschreibung von Sauerstoff zu testen. Hierzu werden Patienten für einen oder zwei Tage stationär oder teilstationär aufgenommen. Die Therapie mit hyperbarem Sauerstoff hat keinen Effekt.

Lidocain: Nasale Instillation ins zum Kopfschmerz ipsilaterale Nasenloch von 1 ml 4-prozentiger Lidocain-

Prioritäten der prophylaktischen Behandlung

- Patienten mit chronischen und relativ langdauernden episodischen Cluster-Kopfschmerz-Phasen sollten primär mit Verapamil behandelt werden.
- Aufgrund des langsamen Wirkungseintrittes können zur Überbrückung vorübergehend Prednison oder Ergotamine/Triptane mit langer Halbwertszeit zum Einsatz kommen.
- Bei relativ kurzdauernden Cluster-Episoden (< 3 Monate) ist Methysergid Mittel der ersten Wahl.
- Bei Unverträglichkeit oder fehlender Wirkung einer Substanz kommt alternativ die jeweils andere Substanz in Frage.
- Grundsätzlich gilt, dass bei Versagen der Einzelsubstanzen Kombinationen versucht werden sollten und dass dann auch Valproinsäure und Lithium zum Einsatz kommen.
- Kortikosteroide sollten nur kurzfristig und als Kombinationstherapie Verwendung finden.

Lösung bei um 45 Grad rekliniertem und um zirka 30 bis 40 Grad zur betroffenen Seite rotiertem Kopf führt bei etwa 25 bis 30 Prozent der Patienten ebenfalls innerhalb weniger Minuten zu einer Attackenkupierung (14). Das Gleiche gilt für 10-prozentige Kokain-Lösung.

Sumatriptan: Der Serotonin-Agonist Sumatriptan führt in einer Dosis von 6 mg subkutan appliziert bei etwa

nen Substanzen. Inzwischen gibt es eine ganze Familie von «Triptanen», die theoretisch alle bei Cluster-Kopfschmerz-Attacken helfen könnten. Für Zolmitriptan wurde dies gezeigt. Da die eigentliche Attacke nur 30 bis 120 Minuten dauert, ist eine oral zugeführte Medikation nicht indiziert. Mittel der ersten Wahl ist Sumatriptan als subkutane Injektion. Die topische Anwendung von Lokalanästhetika, wie auch die von Sauerstoff, hilft nur einem Teil der Patienten und dies auch nicht immer. Trotzdem sollte jeder Cluster-Kopfschmerz-Patient einmal im Leben diese Therapien ausprobiert haben, da bei Wirksamkeit systemische Nebenwirkungen vermieden werden. Dies ist umso wichtiger, als die Attackenfrequenz 8 bis 12 Attacken/Tag umfassen kann. Handlicher für den Patienten wäre ein Ergotamin-Aerosol, dieses ist aber in Deutschland nicht mehr zugelassen.

Prophylaktische Massnahmen

Verapamil ist in der Dosierung von 3- bis 4-mal täglich 80 mg das Mittel der ersten Wahl bei episodischem und chronischem Cluster-Kopfschmerz (11, 16). In Abhängigkeit vom Therapieerfolg muss manchmal von erfahrenen Spezialisten unter kardialer Kontrolle auch höher (> 720 mg) dosiert werden (11). EKG und Blutbildkontrollen vor Therapiebeginn müssen

75 Prozent der Patienten innerhalb von 5 bis 20 Minuten zur Beschwerdefreiheit (15) und ist, wenn die Kontraindikationen beachtet werden, sehr sicher. Darüber hinaus sind in Deutschland Sumatriptan (Imigran®) in der Akutbehandlung und Lithium (Quilonum®) für die präventive Behandlung die einzigen für die Indikation Cluster-Kopfschmerz zugelasse-

veranlasst werden. Aufdosiert wird in 80-mg-Schritten alle 3 bis 4 Tage. Ab 480 mg Tagesdosis sind alle 160 mg EKG-Kontrollen und gegebenenfalls ein Herzecho zu veranlassen, bevor erneut in 80-mg-Schritten erhöht wird. **Kortikosteroide** werden meist nur noch additiv (etwa im Sinne einer überbrückenden Therapie bei langsamem Wirkeintritt von Verapamil) eingesetzt (17). Empfohlen wird folgendes Dosierungsschema: Prednison beginnend mit der morgendlichen Einzelgabe zwischen 60 und 100 mg für 5 Tage, und dann alle 4 bis 5 Tage um 10 mg reduzieren. Eine Wirkung ist etwa in 70 bis 80 Prozent der Patienten zu erwarten, kontrollierte Studien hierzu gibt es nicht.

Lithiumkarbonat ist die einzige in Deutschland zur Prophylaxe der Cluster-Kopfschmerzen zugelassene Substanz (Quilonum®). Es wird in Dosen von 600 bis 1500 mg eingesetzt, wobei der Plasmaspiegel von 1,2 mmol/l nicht überschritten werden sollte. Ein Serumspiegel von mindestens 0,4 mmol/l scheint für eine effektive Therapie nötig zu sein, ideal sind 0,6 bis 0,8 mmol/l. Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb einer Woche (18). Vor Therapiebeginn muss eine Überprüfung der Elektrolyte, der Nierenwerte, der Schilddrüsenfunktion und des EKG erfolgen.

Valproinsäure wurde in nur wenigen, meist offenen Studien eingesetzt. Die Ergebnisse waren heterogen (19). Es wird initial mit 5–10 mg/kg Körpergewicht begonnen und sukzessive bis 20 mg/kg Körpergewicht gesteigert. Bis zum Wirkungseintritt kann es bis zu 4 Wochen dauern.

Methysergid war in der retardierten Form bislang beim episodischen Cluster-Kopfschmerz Mittel der zweiten Wahl. Allerdings ist Methysergid in Deutschland nicht mehr erhältlich. Die Dosierung beginnt mit 1 mg/Tag und sukzessiver Aufdosierung bis auf 9 mg/Tag in 2 bis 3 Einzeldosen (17). Die Wirkung wird durchschnittlich nach 3 bis 7 Tagen erzielt. Wegen der Gefahr retroperitonealer und pulmonaler Fibrosen (Inzidenz etwa 1:20 000)

sollte es nicht länger als 3 Monate gegeben werden. Beim episodischen Cluster-Kopfschmerz ist jedoch diese Gefahr wegen des begrenzten Einnahmezeitraumes kaum gegeben. Grundsätzlich gilt, dass Methysergid wegen des raschen Wirkungseintrittes und der nur begrenzten zeitlichen Einsatzmöglichkeit vorwiegend Patienten zugute kommen sollte, die unter kurzdauerndem episodischem Cluster-Kopfschmerz leiden (in der Regel < als 3 Monate pro aktiver Phase). Bei längeren aktiven Phasen oder nur kurzen Remissionsphasen kommt bevorzugt Verapamil in Frage. **Topiramate** hat in einigen offenen Fallstudien einen signifikant besseren Erfolg als Placebo gezeigt (20). Grosse und valide Studien fehlen aber bis jetzt. Nach eigenen Erfahrungen sind recht gute Ergebnisse zu erwarten, falls das Medikament vertragen wird (häufigste therapielimitierende Nebenwirkung sind kognitive Defizite). Die Nebenwirkungsrate kann durch eine langsame Aufdosierung (25 mg/Woche) deutlich verringert werden.

Operative Massnahmen

Erst nach Versagen aller medikamentösen Massnahmen und sicherem Ausschluss eines symptomatischen CK sind in absoluten Ausnahmefällen operative Verfahren zu erwägen. Denn sie bewirken offenbar nicht immer und nicht dauerhaft eine Besserung der Symptomatik, bergen jedoch die Gefahr einer zusätzlich (und dann iatrogen) hervorgerufenen Neuralgie des N. trigeminus oder einer Anaesthesia dolorosa. In einigen (wenigen) Fällen ist die unspezifische Blockade des ipsilateralen N. occipitalis major erfolgreich und daher auf jeden Fall vor einer operativen Therapie zu versuchen.

Eine sehr neue und Erfolg versprechende Methode ist die Applikation eines permanenten Okzipitalis-Stimulators bei chronischen Kopfschmerzen, dies könnte auch beim Cluster-Kopfschmerz wirksam sein (21). Neuerdings wird, basierend auf PET und morphometrischen Arbeiten, in thera-

pierefraktären Fällen eine Tiefenhirnstimulation des posterioren, inferioren Hypothalamus diskutiert. Erste hoffnungsvolle Erfahrungen liegen vor (22).

Episodische und chronische paroxysmale Hemikranie (CPH) (IHS 3.2)

Das plötzliche Auftreten von attackenartigen Schmerzepisoden (paroxysmal), der Schmerzcharakter (messerstichartig-schneidend oder pulsierend), die Intensität (vernichtend) und die Lokalisation (frontoorbital oder hemikraniell) sind bei der CPH dem Cluster-Kopfschmerz sehr ähnlich. Wichtige Unterschiede zum Cluster-Kopfschmerz sind dagegen die kürzere Dauer einzelner Attacken (2–45 Minuten) und die höhere Häufigkeit (5–40, durchschnittlich 10 Attacken täglich). Darüber hinaus sind die autonomen Begleitsymptome oftmals weniger stark ausgeprägt. Ebenso berichten einige Patienten über die Auslösbarkeit der Schmerzepisoden durch Kopfwendung oder Druck auf die Segmente C2/C3.

Ein entscheidendes Unterscheidungsmerkmal zum Cluster-Kopfschmerz ist die Behandelbarkeit mit Indometacin (23). Das sichere Ansprechen der Patienten auf diese Substanz ist diagnostisch wegweisend für die CPH oder die Hemicrania continua. Bereits nach einer Woche (oft innerhalb von 3 Tagen) ist unter dieser Medikation mit einem deutlichen Rückgang der Beschwerden zu rechnen.

Epidemiologie: Die erste Beschreibung dieses Syndroms findet sich 1976. Man schätzt den relativen Anteil der Patienten mit einer CPH an allen TAK auf etwa 3 bis 6 Prozent. Ähnlich dem Cluster-Kopfschmerz beginnt die Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Frauen sind dreimal so häufig wie Männer betroffen.

Therapie: Indometacin (z.B. Indometacin AL50®) 3 x 50 mg täglich, gegebenenfalls erhöhen auf 200 mg (evtl. unter Magenschutz). Für gewöhnlich wird nach Sistieren der Schmerzen die Dosis reduziert, bis es zu einem Wiederauftreten der Schmerzen kommt.

Tabelle 4: Gegenüberstellung von Cluster-Kopfschmerz und verwandten Kopfschmerzen (mod. nach Busch & May, Kopf- und Gesichtsschmerzen, Urban&Fischer 2002)

	Cluster-Kopfschmerz	Paroxysmale Hemikranie	SUNCT-Syndrom	Hemicrania continua	Hypnic headache
Länge der Attacken	15–120 min	2–45 min	5–250 sec	fluktuierend, konstant, mit zusätzlichen Attacken	30–120 min
Frequenz der Attacken	1–8/Tag	1–40/Tag	1/Tag bis 30/h		1–2/Tag
Autonome Symptome	++	++	+	(+)	–
Triggerbarkeit durch Alkoholkonsum	++	(+)	(–)	–	–
Therapie:	akut: 100% Oxygen, 15/min intranasal Lidocain Sumatriptan s.c.	akut: ASS (Naproxen und Diclofenac)	akut: keine	akut: Diclofenac	akut: Koffein
Mittel der Wahl	prophylaktisch: Verapamil, Lithium Kortikosteroide, Topiramamat, Methysergid	prophylaktisch: Indometacin	prophylaktisch: Lamotrigin	prophylaktisch: Indometacin	prophylaktisch: Verapamil Lithium
Mittel 2. Wahl und Fallberichte	Valproinsäure Ergotamin, Melatonin Pizotifen, Indometacin	Kortikosteroide Verapamil Azetazolamid Coxibe	Gabapentin Carbamazepin Valproinsäure Topiramamat	Naproxen Koffein Kortikosteroide	Flunarizin Atenolol Indometacin

Alternativ können andere NSAR (z.B. Naproxen oder Diclofenac) versucht werden. In der Literatur existieren darüber hinaus Berichte über die vereinzelte Wirkung von Verapamil und Acetazolamid.

SUNCT-Syndrom

Die Bezeichnung dieses Kopfschmerzsyndroms beschreibt bereits die wesentlichen klinischen Charakteristika. Patienten mit der Diagnose eines SUNCT klagen über einseitige, extrem kurzdauernde (15 s bis 2 min) einschliessende Attacken neuralgiformen Schmerzcharakters heftigster und nicht selten vernichtender Intensität (24). Die Attacken treten durchschnittlich bis zu 60-mal täglich auf (gelegentlich sogar bis zu 200-mal täglich) und sind streng einseitig periorbital. Wie alle TAK geht das SUNCT mit autonomen Begleitsymptomen einher, jedoch beschränken sie sich im Allgemeinen auf die konjunktivale Injektion und die obligatorisch ausgeprägte Lakrimation. Auch beim SUNCT-Syndrom gibt es eine episodische und eine chronische Verlaufsform.

Der Unterschied zum Cluster-Kopfschmerz sind die wesentlich *höhere Attackenfrequenz*, die *kürzere Dauer einzelner Schmerzattacken* und der *neuralgiforme Charakter* der Schmerzen. Bei der klassischen Trigeminus-Neuralgie, die differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden muss, ist die Attackenfrequenz der ebenfalls elektrisierend einschliessenden Schmerzepisoden in der Regel noch höher (bis zu mehreren 100-mal täglich), und es fehlen die autonomen Begleitsymptome und die Triggerung durch Kauen, Sprechen oder Kälte. Im Gegensatz zum SUNCT-Syndrom betrifft die Trigeminus-Neuralgie bevorzugt den zweiten und dritten trigeminalen Ast allein oder in Kombination.

Epidemiologie: Daten zur Prävalenz und zur geschlechtlichen Verteilung für dieses Syndrom zu erheben, gestaltet sich bei der niedrigen Fallzahl von Patienten als äusserst schwierig. Es handelt sich um eine extrem seltene

Kopfschmerzkrankung. Das Verhältnis Frauen zu Männern wird mit 1:17 geschätzt.

Therapie: Derzeit ist eine wirksame Therapie nicht bekannt. Das bei der CPH oder HC erfolgreich angewandte Indometacin ist nicht wirksam. Studien zur Behandelbarkeit existieren nicht, lediglich einzelne Fallberichte in der Literatur berichten vereinzelte Erfolge durch die Gabe von Lamotrigin, Gabapentin und Topiramaten, teilweise in Kombination.

Weitere Differenzialdiagnosen zu den TAK

Hemicrania continua (HC) und *Hypnic headache* werden nach der neuen Klassifikation in der Gruppe 4 «Andere primäre Kopfschmerzen» geführt. Jedoch besitzen sie viele Gemeinsamkeiten mit der Gruppe 5.

Im Gegensatz zum Cluster-Kopfschmerz klagen Patienten mit einer HC über einen kontinuierlich vorhandenen Schmerz, auf den einzelne Schmerzattacken unterschiedlicher Länge aufgepfropft sind, die dann häufig mit autonomen Begleitsymptomen einhergehen. Darüber hinaus ist die Intensität in der Regel etwas milder und die autonome Mitbeteiligung schwächer ausgeprägt. Ebenso wie bei der CPH ist ein Indometacin-Versuch das entscheidende diagnostische Kriterium und zugleich die einzig sicher wirksame Therapie (25).

Der hypnische Kopfschmerz weist nicht die typischen autonomen Be-

gleitsymptome auf (1). Den TAK ähnlich ist jedoch das attackenartige Auftreten der Schmerzen, die oftmals auch einen der CPH oder der HC ähnlichen Schmerzcharakter besitzen, ausserdem die zirkadianen Eigenschaften dieses Kopfschmerzes (streng nächtliches Auftreten der Attacken, oftmals zu einer bestimmten Uhrzeit oder aus den REM-Schlafphasen heraus [26]). Unterschiedlich sind dagegen das bereits erwähnte Fehlen autonomer Symptome, die mittlere Intensität und die häufig bifrontale Lokalisation der Schmerzen. Die Dauer der Episoden liegt bei 30 bis 120 Minuten. Als wirksam und hoch spezifisch hat sich das Trinken von Kaffee erwiesen (27). Lithium oder Verapamil sind die Medikamente der ersten Wahl. Kontrollierte Studien existieren nicht. Indometacin ist nur in 20 bis 30 Prozent der Patienten wirksam.

Ebenfalls abzugrenzen von den TAK, jedoch differenzialdiagnostisch wichtig sind die primär stechenden Kopfschmerzen (idiopathic stabbing headache). Bei dieser eigenständigen Gruppe handelt es sich um anfallsartig auftretende, nur wenige Sekundenbruchteile bis Sekunden andauernde Schmerzattacken, die einzeln oder in Serien auftreten und umschriebene Areale am Kopf betreffen. Der Schmerzcharakter wird als stechend (stabbing) und mit Bezug zur Intensität als leicht bis mittelgradig beschrieben. Er tritt 1- bis 100-mal pro

Tag auf und wiederholt sich in unregelmässigen Zeitabständen. Gehäuft treten diese Schmerzen bei Patienten mit einem zugrunde liegenden primären Kopfschmerzsyndrom auf. Unter dieser Kopfschmerzform werden das häufige «Jabs-and-Jolts-Syndrom» (randomisiert auftretende, räumlich eng begrenzte, stechende Kopfschmerzen), die «Icepick-like pains» (auch auslösbar durch Kälte) und die «Ophthalmodynie» (Sekunden andauernde, lanzierende Schmerzen im Augenwinkel) subsumiert. Autonome Begleitsymptome fehlen meist. Bei hoher und beeinträchtigender Attackenzahl kann bei allen primär stechenden Kopfschmerzen Indometacin mit zum Teil ausgezeichnetem Erfolg eingesetzt werden. ■



PD Dr. med. Arne May
Institut für systemische
Neurowissenschaften
Universitäts-Krankenhaus
Eppendorf (UKE)

Martinistrasse 52, D-20246 Hamburg
E-Mail: a.may@uke.uni-hamburg.de

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition*. Cephalalgia 2004; 24(Supplement 1): 1-160.
2. Goadsby PJ. Short-lasting primary headaches: focus on trigeminal automatic cephalgias and indomethacin-sensitive headaches. *Curr Opin Neurol* 1999; 12(3): 273-277.
3. Sjaastad D, editor. *Cluster Headache Syndrome*. London: W B Saunders Company Ltd; 1992.

4. May A, Leone M. Update on cluster headache. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(3): 333-340.
5. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005; 366 (9488): 843-855.
6. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K. *The Headaches*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
7. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiological implications for primary headache syndromes of the neural influences of the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 115-127.

8. Steiner TJ, Hering R, Couturier EGM, Davies PTG, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1997; 17: 673-675.
9. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Hypothalamic Activation in Cluster Headache Attacks. *Lancet* 1998; 352: 275-278.
10. May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener H. Therapie und Prophylaxe von Cluster Kopfschmerzen und anderen Trigemino-Autonomen Kopfschmerzen. Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopf-

schmerzgesellschaft. Nervenheilkunde 2004; 23: 478-490.

11. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs 2003; 63 (16): 1637-1677.*

12. Busch V, May A. *Kopf- und Gesichtsschmerzen. München: Urban & Fischer; 2002.*

13. Ekblom K. Treatment of cluster headache: clinical trials, design and results. *Cephalalgia 1995; 15: 33-36.*

14. Markley HG. Topical agents in the treatment of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep 2003; 7(2): 139-143.*

15. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med 1991; 325(5): 322-326.*

16. May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener H. Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerzen und anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen. *Nervenheilkunde 2004: in press.*

17. Dodick DW, Capobianco DJ. Treatment and management of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep 2001; 5(1): 83-91.*

18. Ekblom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache 1981; 21(4): 132-139.*

19. Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG. Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches. *J Am Osteopath Assoc 2002; 102(2): 92-94.*

20. Förderreuther S, Mayer M, Straube A. Treatment of cluster headache with topiramate: effects and side-effects in five patients. *Cephalalgia 2002; 22(3): 186-189.*

21. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain 2004; 127(Pt 1): 220-230.*

22. Franzini A, Ferroli P, Leone M, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster head-

aches: first reported series. *Neurosurgery 2003; 52(5): 1095-1101.*

23. Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. *Headache 1989; 29(10): 648-656.*

24. Schwaag S, Frese A, Husstedt IW, Evers S. SUNCT syndrome: the first German case series. *Cephalalgia 2003; 23(5): 398-400.*

25. Pareja JA, Vincent M, Antonaci F, Sjaastad O. Hemicrania continua: diagnostic criteria and nosologic status. *Cephalalgia 2001; 21(9): 874-877.*

26. Evers S, Rahmann A, Schwaag S, Ludemann P, Husstedt IW. Hypnic headache – the first German cases including polysomnography. *Cephalalgia 2003; 23(1): 20-23.*

27. Raskin NH. The cough headache syndrome: treatment. *Neurology 1995; 45(9): 1784.*

