

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität München  
(Direktorin Prof. Dr. med. Marianne Dieterich)

# Clusterkopfschmerz – Klinische Symptomatik, Therapie und Versorgungsqualität

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Dragana Milanković-Eberl  
aus Prnjavor  
(2011)

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

**Berichterstatter:** Prof. Dr. med. Andreas Straube

**Mitberichterstatter:** Priv. Doz. Dr. Beate Averbeck

**Dekan:** Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

**Tag der mündlichen Prüfung:** 28.07.2011

## Gliederung

---

<b>1.</b>	<b>Einführung</b>	4
<b>2.</b>	<b>Grundlagen zum Clusterkopfschmerz</b>	6
<b>2.1.</b>	<b>Definition des Clusterkopfschmerzes</b>	6
<b>2.2.</b>	<b>Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes</b>	8
<b>2.3.</b>	<b>Epidemiologie</b>	13
<b>2.4.</b>	<b>Therapie</b>	14
2.4.1.	Akuttherapie	15
2.4.2.	Prophylaxe	17
2.4.2.1.	Kalziumantagonisten	17
2.4.2.2.	Antiepileptika	18
2.4.2.3.	Lithium	18
2.4.2.4.	Mutterkornalkaloide	18
2.4.2.5.	Cortison	19
2.4.2.6.	Operative Maßnahmen	19
<b>3.</b>	<b>Methodik</b>	21
<b>3.1.</b>	<b>Patienten</b>	21
<b>3.2.</b>	<b>Fragebogen</b>	21
<b>3.3.</b>	<b>Auswertung</b>	22
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	23
<b>4.1.</b>	<b>Epidemiologische Daten</b>	23
<b>4.2.</b>	<b>Verlauf und Symptomatik der Clusterkopfschmerzen</b>	24
4.2.1.	Verlaufsform, Attackenfrequenz und Attackendauer	24
4.2.2.	Episoden begünstigende Faktoren	26
4.2.3.	Auslösefaktoren von Schmerzattacken innerhalb einer Episode	27
4.2.4.	Schmerzlokalisierung, Schmerzcharakter und –stärke	27
4.2.5.	Begleitsymptomatik	28
<b>4.3.</b>	<b>Daten zur Versorgungsqualität von Clusterkopfschmerz-Pat.</b>	30
4.3.1.	Diagnosestellung	30
4.3.2.	Therapie	31
4.3.3.	Eigeninformation und Selbsthilfegruppen	32
4.3.4.	Soziale Auswirkungen der Erkrankung	32
<b>4.4.</b>	<b>Medikamentöse Therapie der akuten Schmerzattacke</b>	33
4.4.1.	Ergotamin	33
4.4.2.	Sumatriptan	33
4.4.3.	Zolmitriptan	33
4.4.4.	Sauerstoff	34
<b>4.5.</b>	<b>Medikamentöse Attackenprophylaxe</b>	34
4.5.1.	Dauertherapie des episodischen Clusterkopfschmerzes	35
4.5.1.1.	Verapamil	35
4.5.1.2.	Lithium	36
4.5.1.3.	Topiramate	36
4.5.1.4.	Prednisolon, Valproinsäure, Methysergid	37

4.5.2.	Dauertherapie des chronischen Clusterkopfschmerzes	37
4.5.2.1.	Verapamil	37
4.5.2.2.	Lithium	38
4.5.2.3.	Topiramat	38
4.5.2.4.	Valproinsäure, Prednisolon, Methysergid	38
4.5.3.	Mehrfache Kombinationstherapie	39
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>42</b>
<b>5.1.</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>42</b>
5.1.1.	Geschlechtsverteilung	42
5.1.2.	Alter bei Erstmanifestation	42
5.1.3.	Familiäre Häufung	43
5.1.4.	Komorbidität mit anderen Erkrankungen	44
5.1.5.	Zusammenhang mit Substanzmissbrauch	44
<b>5.2.</b>	<b>Symptomatik</b>	<b>45</b>
5.2.1.	Episodendauer	45
5.2.2.	Dauer, Periodizität und Auslöser der Schmerzattacken	46
5.2.3.	Schmerzqualität und –lokalisierung	47
5.2.4.	Begleitsymptome nach Kriterien der IHS	48
5.2.5.	Andere Begleitsymptome	50
<b>5.3.</b>	<b>Diagnostik und diagnostische Verzögerungen</b>	<b>52</b>
<b>5.4.</b>	<b>Therapie</b>	<b>56</b>
5.4.1.	Therapie der akuten Schmerzattacke	56
5.4.1.1.	Sumatriptan	56
5.4.1.2.	Zolmitriptan	58
5.4.1.3.	Ergotamin	59
5.4.1.4.	Sauerstoff	60
5.4.2.	Prophylaktische Therapie	61
5.4.2.1.	Verapamil	61
5.4.2.2.	Lithium	64
5.4.2.3.	Topiramat	66
5.4.2.4.	Valproat	68
5.4.2.5.	Corticosteroide	71
5.4.2.6.	Methysergid	73
5.4.3.	Operative Maßnahmen	74
5.4.4.	Alternativmedizinische Methoden	75
<b>5.5.</b>	<b>Lebensqualität und soziale Auswirkungen</b>	<b>78</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>80</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>84</b>
<b>7.1.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>84</b>
<b>7.2.</b>	<b>Bildquellen</b>	<b>90</b>
<b>7.3.</b>	<b>Fragebogen</b>	<b>91</b>
<b>7.4.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>101</b>

# 1. Einführung

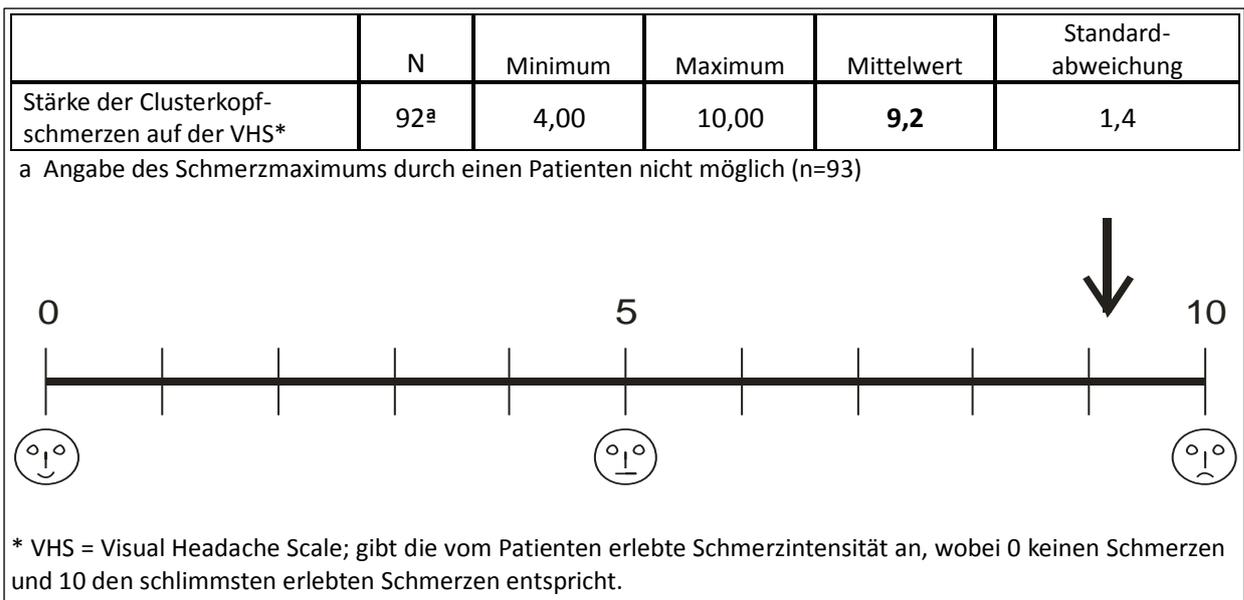
„Das war mit Abstand das Schlimmste, was ich erlebt habe.“ ( T.G., 48 Jahre alt).

„Ich hatte unmessbare Angst davor, nachts einzuschlafen, weil ich wusste, dass ich jederzeit in der Nacht mit diesen Schmerzen hätte aufwachen können.“ (P.S., 54 Jahre alt).

„Wenn diese Schmerzen sich zu chronischen entwickeln würden, würde ich mir das Leben nehmen.“ (C.W., 55 Jahre alt).

Dies sind nur einige Aussagen von Patienten, die unter Clusterkopfschmerzen leiden. Während man in den Medien häufiger über die Symptomatik und Therapie der Migräne - ebenfalls eine Form der primären Kopfschmerzen- erfahren kann, sind Clusterkopfschmerzen in der Allgemeinbevölkerung weitgehend unbekannt.

Wenn man sich aber die Intensität derselben anhand einer VHS-Skala\* veranschaulicht, die unter anderem in dieser Studie ermittelt wurde, wird diese Tatsache dem Leiden der Betroffenen nicht gerecht.



**Abb. 1:** Intensität der Clusterkopfschmerzen auf der Visual Headache Scale

Auch die Tatsache, dass bis zur korrekten Diagnosestellung häufig ein größerer Zeitraum vergeht –bei unseren Patienten im Mittel 9,6 Jahre- gibt Anlass, sich zumindest mehr mit der Symptomatik dieser Erkrankung zu beschäftigen, um diese rechtzeitig erkennen zu können. Dies würde dann auch die Vorstellung bei einem Experten beschleunigen, der diese seltene Krankheit kennt und sie auch entsprechend behandeln kann.

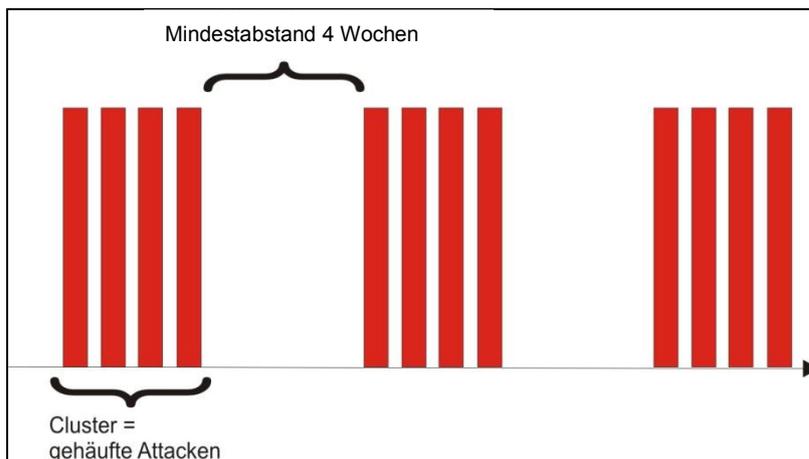
Für England liegt inzwischen eine Studie vor, die die Dauer zwischen Auftreten der ersten Clusterattacke und der endgültigen Diagnosestellung untersucht (Bahra et al, 2002)<sup>1</sup>. Diese lag bei durchschnittlich 7,8 Jahren, was zeigt, dass auch in anderen Ländern die korrekte Einordnung der Symptomatik häufig Schwierigkeiten bereitet und somit oft verzögert stattfindet.

## 2. Grundlagen zum Clusterkopfschmerz

### 2.1. Definition des Clusterkopfschmerzes

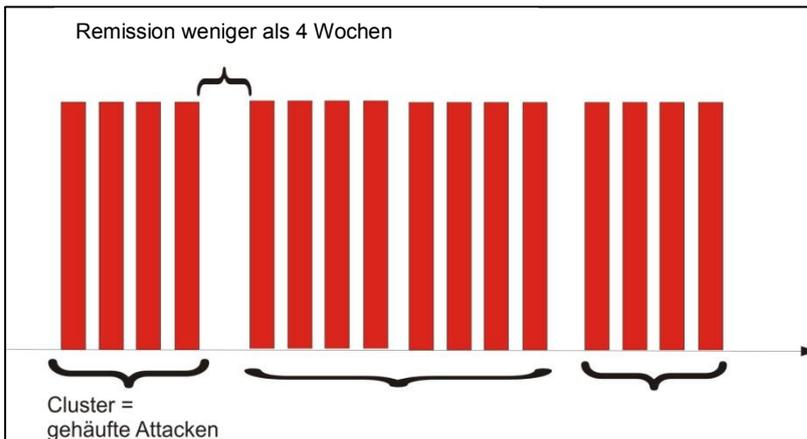
Der Clusterkopfschmerz ist ein primärer Kopfschmerz, der zusammen mit der episodischen und chronischen paroxysmalen Hemikranie sowie dem SUNCT-Syndrom zu den trigemino-autonomen Kopfschmerzen zählt. Dieser Gruppe der Kopfschmerzen ist gemeinsam, dass die einzelnen Attacken relativ kurz andauern und dass sie **obligat** von autonomen Reaktionen begleitet sind. Die obligaten Begleitsymptome sind dabei: Konjunktivale Injektion, Lakrimation, Rhinorrhoe, nasale Kongestion, Miosis, Ptosis, Lidödem und Schwitzen an Stirn und Gesicht.

Bei Clusterkopfschmerzen unterscheidet man die episodische von der chronischen Form. Bei der **episodischen Form**, die ca. 85 % der Clusterkopfschmerzen ausmacht, treten die Attacken gehäuft in einem Zeitraum von wenigen Wochen bis Monaten auf (=Cluster), wobei die Dauer einer Attacke meistens mit 60-90 Minuten angegeben wird. Zwischen den einzelnen Clustern sind attackenfreie Phasen von mindestens 4 Wochen (1 Monat) obligat.



**Abb. 2:** Episodischer Clusterkopfschmerz

Der chronische Clusterkopfschmerz macht ca. 15% aller Fälle aus und besteht aus Cluster-Perioden, die ohne eine Remission mehr als ein Jahr andauern oder deren Remissionsphasen kürzer als 4 Wochen sind.



**Abb. 3:** Chronischer Clusterkopfschmerz

Der chronische Clusterkopfschmerz kann wiederum primär als eine chronische Verlaufsform beginnen (10%) oder sich sekundär aus einer zunächst episodischen Verlaufsform entwickeln (5%). Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten liegt bei 4:1.

Für die Diagnosestellung müssen klar definierte Kriterien erfüllt werden. Diese werden von der International Headache Society festgelegt und sehen folgendermaßen aus:

Wenigstens 5 Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen

- A. Starke oder sehr starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die unbehandelt 15 bis 180 Minuten anhalten.
- B. Begleitend tritt wenigstens eines der nachfolgend angeführten Charakteristika auf:
  1. ipsilaterale konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation
  2. ipsilaterale nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe
  3. ipsilaterales Lidödem
  4. ipsilaterales Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes
  5. ipsilaterale Miosis und/oder Ptosis
  6. körperliche Unruhe oder Agitiertheit
- C. Die Attackenfrequenz liegt zwischen 1 Attacke jeden 2. Tag und 8 / Tag
- D. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen

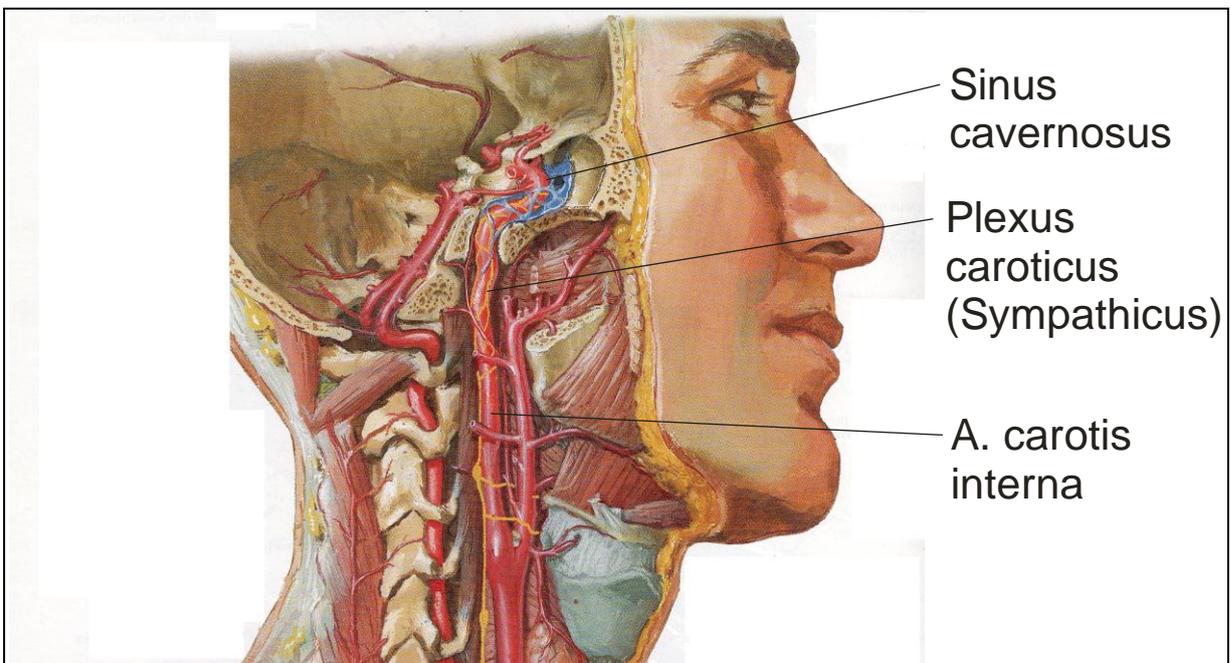
**Abb. 4:** Diagnosekriterien für Clusterkopfschmerzen nach IHS<sup>2</sup>

## 2.2. Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes

Drei Tatsachen müssen bei der Diskussion der Pathophysiologie der Clusterkopfschmerzen berücksichtigt werden:

1. Da das Maximum der Clusterkopfschmerz-Attacken meistens periorbital/frontal lokalisiert ist, sind offensichtlich die ipsilateralen nozizeptiven Trigeminasfasern in der Entstehung dieser Kopfschmerzen involviert.
2. Die autonomen Begleitsymptome während der Clusterkopfschmerz-Attacken weisen darauf hin, dass es hierbei zu einer Überaktivität des Parasympathikus (Lakrimation, Rhinorrhoe) und einer Abnahme der Aktivität des Sympathikus (Ptosis, Miosis) kommt.
3. Zentrale Mechanismen müssen zusätzlich in der Pathogenese dieser Kopfschmerzen involviert sein, da die Clusterkopfschmerz-Attacken eine auffallende zeitliche Regelmäßigkeit aufweisen.

Über längere Zeit wurde der Ursprung des Clusterkopfschmerzes im Sinus cavernosus vermutet.



**Abb. 5:** Am Clusterkopfschmerz beteiligte anatomische Strukturen

Diskutiert wurde, dass eine primäre Entzündung im Sinus cavernosus zu einer Schwellung und einer dadurch bedingten Zu- und Abflussbehinderung des arteriellen und venösen Blutes in diesem Bereich führt. Dies wiederum bewirkt einen Blutaufstau in der A. carotis interna,

die hierdurch anschwillt und in ihrem knöchernen Verlauf durch den Carotiskanal die sympathischen Fasern in ihrer eigenen Gefäßwand mechanisch irritiert. Die Funktionsbeeinträchtigung dieser sympathischen Fasern spiegelt sich wiederum im sogenannten Horner-Syndrom wider, nämlich einer Ptosis und Miosis, die für den Clusterkopfschmerz als autonome Begleitsymptome charakteristisch sind. Die konjunktivale Injektion, ebenso ein charakteristisches Merkmal des Clusterkopfschmerzens, wurde durch eine fehlende sympathisch bedingte Vasokonstriktion der orbitalen Venen erklärt (Hardebo, 1994)<sup>3</sup>.

Unterstützt wurde diese Hypothese auch durch verschiedene Publikationen zu „sekundären“ Clusterkopfschmerz-Fällen, bei denen sich ein pathologischer Prozess in der Nähe des Sinus cavernosus durch Symptome manifestierte, die denen des Clusterkopfschmerzes identisch waren.

Unter anderen wurde der Fall eines jungen männlichen Patienten beschrieben, der über 7 Jahre an Cluster-ähnlichen Attacken gelitten hatte, bis schließlich ein paraselläres Meningeom diagnostiziert wurde. Nach der operativen Versorgung desselben kam es zu einem anhaltenden und vollständigen Sistieren der einseitigen Kopfschmerz-Attacken (Hannerz, 1989)<sup>4</sup>.

Weitere Begleitsymptome des Clusterkopfschmerzes, wie Rhinorrhoe oder Lakrimation, konnten jedoch durch den erwähnten Pathomechanismus nicht ausreichend erklärt werden. Zudem wurden einige Clusterkopfschmerz-Patienten in ihrer aktiven Episode mittels kranialer Kernspintomographie untersucht, ohne dass eine pathologische Veränderung im Bereich des Sinus cavernosus zu beobachten war (Sjaastad et al, 1990)<sup>5</sup>.

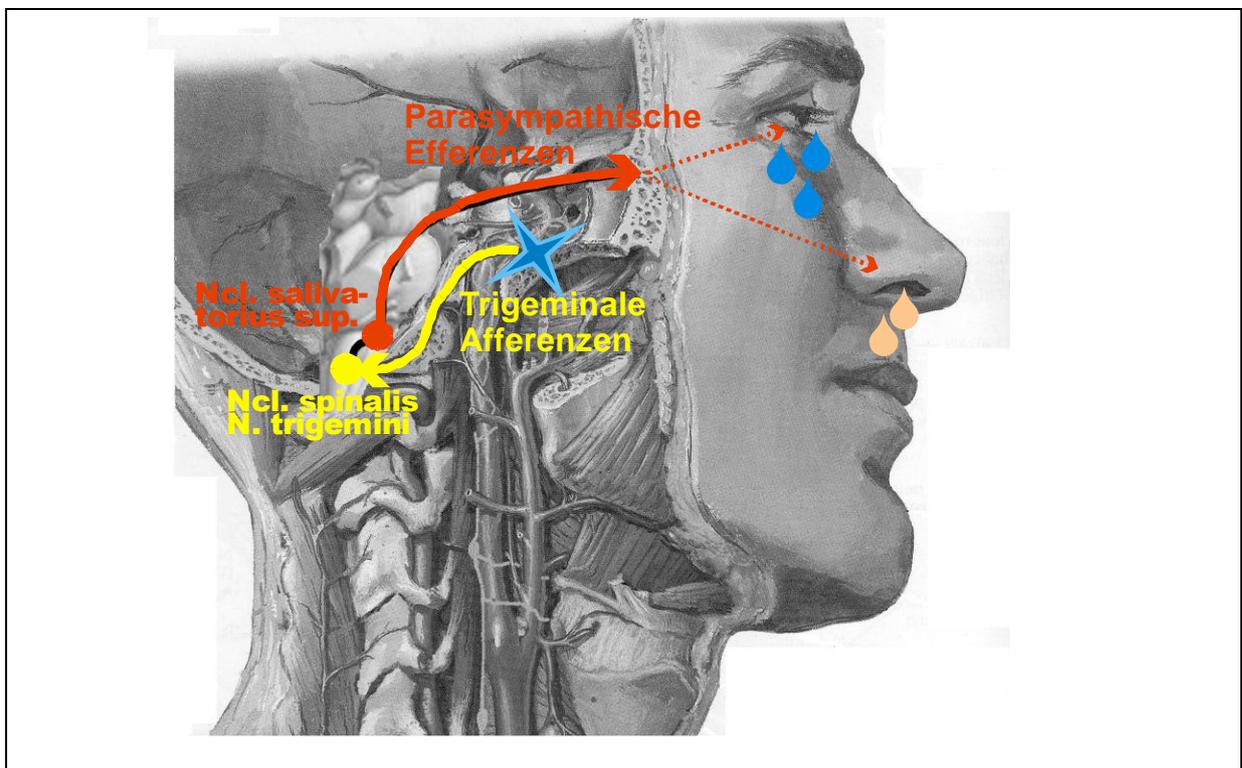
Außerdem wurde in einer Studie mittels Kernspin-Angiographie gezeigt, dass eine schmerzinduzierende Capsaicin-Injektion im Stirnbereich bei gesunden Probanden zu einer Dilatation der ipsilateralen intrakraniellen Arteria carotis interna führt. Man geht deshalb davon aus, dass die vaskulären Veränderungen bei jedem Schmerz im Bereich des N. ophthalmicus auftreten können und somit für den Clusterkopfschmerz nicht spezifisch sind (May et al, 2000)<sup>6</sup>.

Die letzte Studie kann aber als eine gute Einleitung für das sogenannte trigemino-vaskuläre System dienen, dessen Beteiligung an der Entstehung der Clusterkopfschmerzen deren weitere Symptome erklärt.

Die Versorgung der schmerzempfindlichen zentralen Strukturen, also der Dura mater und der intrakraniellen Gefäße, mit nozizeptiven Fasern erfolgt vorwiegend durch den Nervus tri-

geminus. Das Ganglion dieses Nervs, das Ganglion Gasseri, enthält dabei Zellen mit pseudo-unipolaren Fortsätzen, deren peripherer Anteil eine Verbindung mit den oben genannten Strukturen eingeht und deren zentral projizierende Fasern im kaudalen Hirnstamm oder im hohen Zervikalmark enden (May 2003)<sup>7</sup>.

Infolge der Aktivierung der trigeminalen afferenten nozizeptiven Fasern erfolgt über einen Reflexbogen im Hirnstamm die Aktivierung der parasympathischen Fasern des Nervus facialis. Die Interaktion geschieht dabei zwischen dem trigeminalen Nucleus spinalis und dem fazialen parasympathischen Nucleus salivatorius superior. Die aktivierten parasympathischen Fasern ziehen dann im Nervus petrosus superficialis profundus zum Ganglion sphenopalatinum und Ganglion oticum, um postganglionär über den autonomen Plexus cavernosus sowohl die intracraniellen Gefäße als auch die orbitalen Strukturen zu erreichen (Suzuki et al, 1991)<sup>8</sup>.



**Abb. 6:** Trigemino-vaskulärer Reflexbogen

Die Neurotransmitter des trigeminovaskulären Systems, vorwiegend die trigeminalen Substanzen Calcitonin gene-related peptide (CGRP), Substanz P und Neurokinin A sowie die Substanz parasympathischer Herkunft vasoactive-intestinal- polypeptid (VIP), sind während einer akuten Clusterkopfschmerz-Attacke im venösen Blut erhöht nachweisbar (Goadsby et al, 1994)<sup>9</sup>.

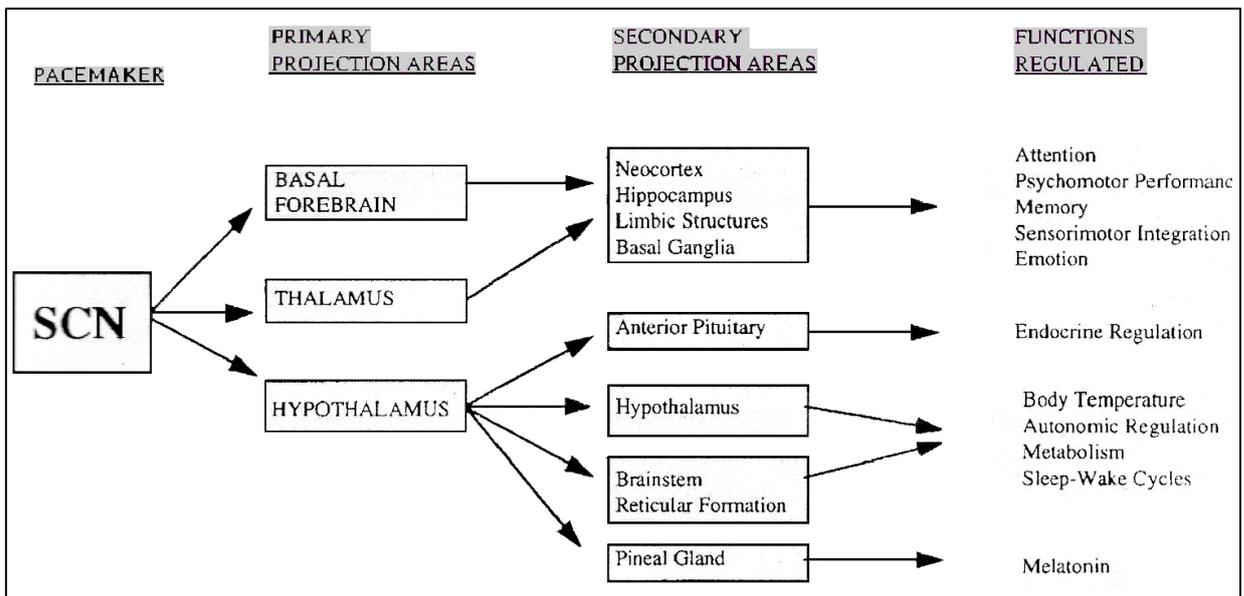
Durch spezielle Färbungen konnten alle genannten Substanzen in den trigeminalen und parasympathischen Fasern sowie deren Ganglien nachgewiesen werden (Suzuki et al, 1991)<sup>8</sup>. Die Substanz-P und das Calcitonin gene-related peptide (CGRP) sind ausgesprochen potente Vasodilatoren in der zerebralen Zirkulation, die zusätzlich die Fähigkeit besitzen, die perivaskulären Mastzellen zu degranulieren. Diese neurogen vermittelte Inflammation trägt u.a. über Histamin zusätzlich zu einer zentralen Gefäßerweiterung während der Aktivierung des trigeminovaskulären Systems bei (May 2003)<sup>7</sup>.

Das vasoactive intestinal polypeptid (VIP), das -wie erwähnt- in den vaskulären parasympathischen Fasern bzw. im parasympathischen Ganglion sphenopalatinum nachgewiesen wurde, führt ebenfalls zu einer Vasodilatation der intrakraniellen Gefäße der vorderen und mittleren Schädelgrube sowie zur Aktivierung der postganglionären parasympathischen Fasern. Die Zielstrukturen der parasympathischen Fasern sind dabei, unter anderem, Tränendrüsen (Lakrimation), nasale Gefäße und Drüsen (Kongestion und Rhinorrhoe), der intracavernöse Abschnitt der Arteria carotis interna sowie die Arteria ophthalmica mit ihren Ästen zur Bindehaut des Auges sowie zur periorbitalen und frontalen Haut (Vasodilatation mit Konjunktivierung und Rötung). Wenn sich die Erweiterung der A. carotis interna vom Sinus cavernosus in den knöchernen Carotiskanal fortsetzt, lassen sich hiermit auch die Symptome der gestörten sympathischen Funktion (Ptosis und Miosis) erklären (Hardebo et al, 1991)<sup>10</sup>.

Obwohl mit diesem neurovaskulären Wirkungskreis die Symptome des Clusterkopfschmerzes zum Teil gut nachzuvollziehen sind, wird ihre zirkadiane Rhythmik hierdurch nicht erklärt.

Mit der Einbeziehung des zirkadianen Systems und unterstützt durch die apparativen und laborchemischen Ergebnisse, wurde die Schlüsselrolle des inferioren posterioren Hypothalamus in der Pathophysiologie der Clusterkopfschmerz-Attacken erkannt.

Der Hypothalamus gehört nämlich zu den primären Projektionsorten des Schrittmachers des zirkadianen Rhythmus, des Nucleus suprachiasmaticus. Über drei Komponenten, nämlich spezialisierte Ganglienzellen der Retina, den Schrittmacher sowie die Effektorzellen (primäre und sekundäre Projektionsorte), wird der endogene Rhythmus des menschlichen Organismus aufrechterhalten.



**Abb. 7:** Zirkadianes System

Die Aufgabe des Hypothalamus in diesem Regelkreis ist, neben der Anpassung des Metabolismus und des Schlaf-Wach-Rhythmus an die Tageszeit, auch eine tagesabhängige endokrine Regulation.

Eine Studie mit Clusterkopfschmerz-Patienten, die während einer Clusterepisode untersucht wurden, zeigte im Vergleich zu gesunden Probanden einen signifikant reduzierten Melatoninspiegel in der Nacht (Chazot et al, 1984)<sup>11</sup>. Melatonin ist ein Hormon, das die Epiphyse nachts ausschüttet und so für einen physiologischen Schlafrythmus sorgt. Dieser Rhythmus steht, wie oben erwähnt, über spezielle Bahnen des Hypothalamus unter dessen Kontrolle.

Die Involvierung des Hypothalamus in der Pathogenese der Clusterkopfschmerzen wurde auch apparativ nachgewiesen. Eine Untersuchung an Patienten, die sich in einer aktiven Episode befanden, mittels Positronen-Emission-Tomographie (PET) zeigte, dass während einer akuten Clusterkopfschmerz-Attacke bei allen Patienten eine Aktivierung der grauen Substanz im Bereich des inferioren posterioren Hypothalamus stattfindet (May et al, 2000)<sup>6</sup>.

Mittels Magnetresonanz-Spektroskopie konnte zudem nachgewiesen werden, dass der außerhalb einer Schmerzattacke gemessene Gehalt an N-Acetylaspartat im Hypothalamus sowohl bei Patienten mit episodischem als auch mit chronischem Clusterkopfschmerz im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erniedrigt ist. Diese Substanz ist ein Marker für neuronales Gewebe, ihre Reduktion ist dementsprechend ein Indiz für den Verlust an Neuronen (Lodi et al, 2006)<sup>12</sup>.

Welche Prozesse zu einer Aktivierung von Hypothalamus und somit zu einer Initiierung der Clusterattacke führen, bleibt immer noch Gegenstand der Forschung.

Es ist z.B. bekannt, dass das Zytokin Interleukin 2 vermutlich über stickstoffhaltige Neuronen den Hypothalamus aktivieren kann (McCann et al, 1997)<sup>13</sup>. Hierdurch könnte sich auch erklären lassen, wieso organische NO-Donatoren wie Nitroglycerin in der aktiven Clusterepisode eine Attacke auslösen können. In klinischen, kontrollierten Studien ließ sich auch eine erhöhte Serumkonzentration der löslichen Interleukin-2-Rezeptoren bei Clusterkopfschmerz-Patienten nachweisen, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einer aktiven Episode befanden, jedoch nicht an einer akuten Attacke litten. Diese Rezeptoren werden auf den aktivierten T-Zellen exprimiert, nachdem diese nach ihrer Aktivierung u.a. auch Interleukin-2 freisetzen. Was jedoch den Reiz für eine Aktivierung der T- Zellen darstellt, ist immer noch Gegenstand der aktuellen Forschung (Empl et al, 2003)<sup>14</sup>.

### **2.3. Epidemiologie**

Es gibt nur wenige Studien, die sich mit der Inzidenz und Prävalenz der Clusterkopfschmerzen beschäftigen. Diese kamen außerdem zu ganz unterschiedlichen Ergebnissen.

In der italienischen Stadt Parma wurde eine Prävalenz von 279 Erkrankten/100.000 Einwohner ermittelt (Torelli et al, 2005)<sup>15</sup>.

In der Republik San Marino in Italien liefen 1985 und 1999 zwei epidemiologische Studien. Die Gesamtpopulation dieser Region ist wesentlich kleiner als die der Stadt Parma und die Studie wurde etwas detaillierter durchgeführt. 1985 wurde eine Prävalenz von 69 Fälle/100.000 errechnet. 1999 kamen die Autoren mit einer, durch die gleiche Methodik ermittelten Prävalenz von 56 Clusterkopfschmerzpatienten/100 000 Bewohnern zu einem ähnlichen Ergebnis (Tonon et al, 2002)<sup>16</sup>.

2003 wurde eine norwegische Studie veröffentlicht, die das Vorkommen der Clusterkopfschmerzen bei den Bewohnern der Kommune Vågå untersucht hat. Anhand der standardisierten Fragebögen sowie einer anschließenden neurologischen Untersuchung durch einen Kopfschmerz-Spezialisten wurde von insgesamt 1838 befragten Einwohnern (Altersklasse: 18- 65 Jahre) in sieben Fällen ein Clusterkopfschmerz diagnostiziert und somit eine Prävalenz von 381 Clusterkopfschmerz- Fällen pro 100 000 Einwohnern errechnet (Sjaastad et al, 2003)<sup>17</sup>.

Die erste Studie über die Prävalenz der Clusterkopfschmerzen in Deutschland lief zwischen Dezember 2003 und November 2004 in der Stadt Essen. Es wurden 6000 Einwohner dieser Stadt angeschrieben und darum gebeten, einen validierten und anhand der Clusterkopfschmerz-Kriterien der International-Headache-Society erstellten Fragebogen auszufüllen. Schließlich nahmen insgesamt 3336 Probanden an diese Studie teil, bei 4 Patienten wurde von erfahrenen Neurologen die Diagnose eines Clusterkopfschmerzes gestellt. Somit konnte eine Prävalenz von 119 Fälle/100 000 errechnet werden (Katsarava et al, 2007)<sup>18</sup>.

2005 lief die zweite deutsche epidemiologische Ermittlung, es wurden 3425 Probanden aus Dortmund randomisiert ausgewählt und zu einer epidemiologischen Studie eingeladen. Diese wurde von der deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft koordiniert. Von den schließlich 1312 untersuchten Probanden wurden Clusterkopfschmerzen in zwei Fällen diagnostiziert, womit sich eine Prävalenz von 150/100 000 ermitteln ließ (Evers et al, 2007)<sup>19</sup>. Wie schon hieraus ersichtlich, ist eine zuverlässige Einschätzung der Clusterkopfschmerz-Prävalenz anhand der präsentierten Daten kaum möglich. Aus diesem Grunde beschäftigte sich schließlich eine Arbeitsgruppe aus Münster mit der Zusammenfassung aller epidemiologischen Studien, die bis zum Jahr 2007 in wissenschaftlichen Zeitschriften oder Büchern erschienen sind. Die Informationen wurden über die umfangreiche Datenbank EMBASE, MedLine sowie Current Contents gesammelt.

Insgesamt wurden 16 Studien ausgewertet. Die Ergebnisse der Metaanalyse lieferten jedoch keine, von oben dargestellten Studien abweichenden Daten. Die Prävalenzspanne lag auch unter Einbeziehung aller zugänglichen Daten zwischen 56 und 381 Clusterkopfschmerz-Patienten pro 100.000 Personen. Nur 4 Studien, 3 hiervon wurden im Bezirk des amerikanischen Bundesstaates Minnesota Olmsted durchgeführt, befassten sich mit der Ermittlung der Inzidenz dieser Kopfschmerzform. Die metaanalytische Auswertung dieser Daten ergab eine 1-Jahres-Inzidenz von 2-10 neue Clusterkopfschmerz-Patienten (Fischer et al, 2008)<sup>20</sup>.

## **2.4. Therapie**

Bei der Therapie der Clusterkopfschmerzen wird prinzipiell zwischen einer akuten Therapie der Attacken (Abb. 8) und der prophylaktischen Therapie in der Episode (Abb. 9) unterschieden. Dabei stehen folgende Medikamente zur Verfügung:

<b>Substanz</b>	<b>Dosis</b>
Sauerstoff	Inhalation von 7l/min
Sumatriptan	6mg s.c. oder 20mg nasal
Zolmitriptan	5mg nasal oder 5-10mg oral
Lidocain	1ml 4%ige Lösung nasal

**Abb. 8:** Medikamente zur Behandlung der akuten Schmerzattacke

<b>Substanz</b>	<b>Dosis</b>
Verapamil	240-760mg retardiert
Prednison	40 -60mg/d (zur Kurzzeitprophylaxe)
Lithium	600-1500mg/d
Methysergid	4 -8mg/d
Topiramat	100-200mg/d
Valproat	600- 2000mg

**Abb. 9:** Medikamente zur Prophylaxe

### **2.4.1. Akuttherapie**

Zur Akuttherapie einer Clusterattacken kommen aufgrund einer relativ kurzen Dauer der Attacken sinnvollerweise nur die Medikamente zur Anwendung, die einen raschen Wirkungseintritt und eine hohe Effektivität gewährleisten.

Der genaue Wirkungsort und der Wirkmechanismus der einzelnen Medikamente sind zum Teil noch immer nicht vollständig erforscht.

**Triptane**, wie Sumatriptan und Zolmitriptan, sind 5-Hydroxytryptamin-Rezeptor-Agonisten, die über die  $1_{B/D}$ -Subgruppe des Rezeptors ihre Wirkung ausüben. Dabei entfalten diese Medikamente ihren guten therapeutischen Effekt über eine Inhibition der trigeminal-induzierten, zentralen Plasmaprotein-Extravasation und der Freisetzung der potent dilatatorischen Substanz CGRP in die kraniale Zirkulation (Hoskin et al, 1996)<sup>21</sup>. Ferner bewirken Triptane eine Vasokonstriktion der großen Hirngefäße sowie eine Hemmung der Aktivität des trigeminalen Kerns Nucleus spinalis nervi trigemini in seiner Transmission der Schmerzsignale (van Vliet et al, 2003)<sup>22</sup>.

Classification of serotonin (5-HT) receptors <sup>a</sup>			
5HT receptor class	Second messenger	Antagonist	Comments
1	↓ Adenylate cyclase		Subclasses A, B, D, E, F
2	↑ Phosphoinositide turnover	Methysergide pizotifen	Contraction of smooth muscle Central nervous system excitation Subtypes: 2 <sub>A</sub> , 2 <sub>B</sub> , 2 <sub>C</sub>
3	K <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup> Na <sup>+</sup>	Ondansetron Granisetron	Membrane depolarisation
4	↑ Adenylate cyclase	GR113808	<sup>b</sup> GI smooth muscle relaxation Found in striato-nigral system
5		–	Subclasses A and B
6	↑ Adenylate cyclase	Ro04-6790 (Bentley et al., 1999)	Found in limbic system Atypical anti-psychotics bind
7	↑ Adenylate cyclase	SB 258719	Splice variants (Jasper et al., 1997) Vasodilator Role in circadian rhythms

**Abb. 10:** Klassifikation von 5-HT-Rezeptoren.

Classification of serotonin (5-HT)-1 receptors <sup>a</sup>			
Subtype of 5HT <sub>1</sub> receptor	Agonist	Antagonist	Function
A	8-OH-DPAT <sup>c</sup> Dihydroergotamine Sumatriptan Eletriptan Frovatriptan Naratriptan	WAY100165 <sup>b</sup>	Hypotension Behavioural (satiety)
Rat B Human B (Previously 1 <sub>DB</sub> )	CP-93,129 <sup>b</sup> Dihydroergotamine All <i>Triptans</i>	Central autoreceptor (rat) SB 216641 GR127935 <sup>b</sup>	Craniovascular receptor
D (previously 1 <sub>Da</sub> )	Dihydroergotamine All <i>Triptans</i>	BRL 15572 GR127935 <sup>b</sup>	Trigeminal neuronal receptor
E	–	–	?
F	Sumatriptan Eletriptan Frovatriptan Naratriptan Zolmitriptan LY334370 <sup>d</sup>	–	Trigeminal neuronal receptor

**Abb. 11:** Unterklassifikation von 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren

Die genaue Wirkung von **Sauerstoff** in der akuten Therapie der Clusterattacken ist nicht eindeutig klar. Angenommen wird eine vasokonstriktorische Wirkung an den zerebralen Widerstandsgefäßen sowie, zumindest im Falle einer hyperbaren Sauerstofftherapie, eine Stimulation der Serotoninsynthese und eine antiödematöse sowie eine modulatorische Wirkung bezüglich der trigeminalen Substanz P (Di Sabato et al, 1993<sup>23</sup>, Schnabel et al, 2008<sup>24</sup>).

Mit 1ml 10% **Lidocain**, einem lokalen Anästhetikum, soll die Wirkung bei einem 45° reklinierten und 30°-40° zur betroffenen Seite gedrehten Kopf über die Blockade des Ganglion sphenopalatinum erreicht werden (Förderreuther et al, 2007)<sup>25</sup>.

**Ergotderivate, Ergotamin und Dihydroergotamin**, gehören zur Gruppe der Mutterkornalkaloide. Die Wirkungsweise dieser Wirkstoffe ist komplex und nur teilweise durch eine Interaktion an den 5-HT-Rezeptoren vermittelt. Sie weisen einen potenten und längeranhaltenden vasokonstringierenden Effekt auf, der wahrscheinlich sekundär auch zu einer Inhibition der, im Rahmen der pathologischen Inflammation stattfindenden Plasmaextravasation in der Dura mater führt (Saxena et al, 1991)<sup>26</sup>.

Aufgrund eines langsamen Wirkungseintrittes wird Ergotamin vor allem bei Patienten mit zeitlich regelmäßigen Attacken verordnet, wobei der Wirkstoff hier ca. 2 Stunden vor der erwarteten Kopfschmerzattacke bevorzugt als Suppositorium angewendet wird. Das Präparat muss jedoch über die internationale Apotheke bezogen werden, in Deutschland steht nur die orale Medikation in einer Dosis von 2mg (Ergo Kranit®) zur Verfügung (May et al, 2006)<sup>27</sup>.

## **2.4.2. Prophylaxe**

### **2.4.2.1. Calciumantagonisten**

Verschiedene Zelltypen besitzen verschiedene Calciumkanäle. T-Kanäle werden erst bei negativen Membranpotentialen aktiviert und haben eine geringe Einzelkanalfähigkeit. Diese Kanäle sind bedeutsam für die Erzeugung von Aktionspotentialen in den Nerven- und Myokardzellen. Daneben existieren L-, N- und P-Kanäle, die bei positiveren Membranpotentialen geöffnet werden und v.a. in den Neuronen lokalisiert sind. Diese Kanäle sind u.a. für eine Neurotransmitterfreisetzung verantwortlich. Für **Verapamil** wird u.a. eine Blockierung mehrerer Ca<sup>2+</sup>-Kanal-Typen (T, L-, N- und P-Typ) angenommen, die im Bereich des Zentralnervensystems (ZNS) vor allem im Hypothalamus lokalisiert sind (Tfelt-Hansen et al, 2009)<sup>28</sup>.

Wie im Kapitel „Pathophysiologie der Clusterkopfschmerzen“ erwähnt, wird dem Hypothalamus eine Schlüsselrolle in der Pathogenese dieser Kopfschmerzen zugeschrieben. Die übliche Wirkung einer Calciumkanal-Blockade, nämlich eine durch die Hemmung des Calcium-Einstromes bedingte Vasodilatation, kann jedoch nicht als die primäre Wirkung der Therapie der Clusterkopfschmerzen herangezogen werden. Ein wahrscheinlicher Mechanismus scheint eine Blockade der Freisetzung von schmerzinduzierenden Faktoren zu sein (Boardia et al, 1986)<sup>29</sup>.

#### 2.4.2.2. Antiepileptika

Der nozizeptive Input der schmerzleitenden trigeminalen Afferenzen zum trigemino-vaskulären Wirkungskreis wird zum Teil über die ionotropen GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren moduliert. Wie Tierversuche beweisen, bewirkt z.B. die intravenöse Gabe von Midazolam, eines GABA<sub>A</sub>-Rezeptoragonisten, eine Abnahme der trigeminalen Reizantwort im Bereich des hohen zervikalen Rückenmarkes nach einer Aktivierung der schmerzleitenden trigeminovaskulären Afferenzen. Diese Ergebnisse dienen u.a. als Grundlage für das Verständnis der Wirkung präventiver Medikamente aus der Gruppe der Antiepileptika, denen eine Erhöhung der Transmission der hemmenden Substanz  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) im ZNS gemeinsam ist (Storer et al, 2004)<sup>30</sup>.

**Valproinsäure** ist ein Inhibitor von GABA-Aminotransferase, das Enzym katalisiert den Abbau von GABA, sowie ein Aktivator von Glutamat-Decarboxylase, über die die exzitatorische Substanz Glutamat zum hemmenden Transmitter GABA abgebaut wird.

**Topiramate**, ein Monosaccharid-Derivat, entfaltet seine Wirkung u.a. über eine verstärkte Neurotransmission von GABA, indem es die Offen-Wahrscheinlichkeit von Chloridkanälen der GABA-Rezeptoren erhöht. Zudem weist Topiramate eine inhibitorische Wirkung auf glutamat-erge AMPA- und Kainat-Rezeptoren auf (Cutrer et al, 2001)<sup>31</sup>.

#### 2.4.2.3. Lithium

**Lithiumcarbonat** wird ebenso in der Prophylaxe der Clusterkopfschmerzattacken eingesetzt. Das Medikament findet seit längerer Zeit Verwendung in der Psychiatrie, wo es zur Prophylaxe der manisch-depressiven Affektstörungen angewendet wird.

Der Wirkmechanismus dieser Substanz bei der vorbeugenden Therapie von Clusterkopfschmerzen ist jedoch weitgehend unklar. In Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass eine längere Lithiumanwendung zu einer Erhöhung der Konzentration des hemmenden Transmitters GABA in verschiedenen Hirnarealen, u.a. auch im Hypothalamus, führt (Borsook et al, 1986)<sup>32</sup>.

#### 2.4.2.4. Mutterkornalkaloide

**Methysergid** ist im Wesentlichen ein Serotoninrezeptorantagonist, der eine hohe Affinität zu 5-HT<sub>2A</sub>- und 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren aufweist. Das Medikament wurde zunächst in der prophylaktischen Therapie der Migräne angewendet, wo eine pathologische Serotoninaktivierung der 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren an den zerebralen Gefäßen mitunter über eine Vasodilatation eine

Initiierung der Migräneattacke verursacht (Göthert et al, 2005)<sup>33</sup>.

Wegen eines raschen Wirkungseintrittes (3-7 Tage) eignet sich Methysergid für die Clusterkopfschmerzpatienten mit einer kurzen Episodendauer (May et al, 2006)<sup>27</sup>. Aufgrund der Gefahr der retroperitonealen und pulmonalen Fibrosen sollte das Medikament jedoch nicht länger als 3 Monate angewendet werden.

#### 2.4.2.5. Cortison

Wie bereits in der Pathophysiologie erwähnt, scheinen Stickstoffmonoxid und Interleukine eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Clusterattacke zu spielen.

Stickstoffmonoxid ist ein kleines, kurzlebiges Messenger-Molekül, das durch eine NO-Synthase gebildet wird. Es gibt drei verschiedene NO-Synthasen, wobei zwei hiervon konstitutiv in Endothel- und Nervenzellen vorhanden sind (eNOS, nNOS). Die Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus diesen Zellen geschieht nach der Stimulation verschiedener spezieller Membranrezeptoren durch zum Beispiel Glutamat, Bradykinin, Histamin oder Substanz P. Die dritte Nitritoxid-Synthase ist induzierbar (iNOS) und Calcium-abhängig. Sie existiert nicht in größeren Mengen und wird durch verschiedene Endotoxine und Zytokine wie Interleukin 1 $\beta$  und Tumor-Nekrose-Faktor hochreguliert (Thomsen et al, 2001)<sup>34</sup>.

Klinische Studien an Clusterkopfschmerz-Patienten ergaben eine signifikant höhere Nitrit-Plasmakonzentration, eines der Stickstoffmonoxid-Abbauprodukte, im Vergleich zu gesunden Probanden (D'Amico et al, 1999)<sup>35</sup>.

Cortison gilt als der stärkste Hemmer der induzierbaren Stickstoff-Synthase. Zudem hemmt Cortison nach der intrazellulären Verbindung mit seinem, ubiquitär vorkommenden Rezeptor den sogenannten Transkriptionsfaktor NF $\kappa$ B (Nuclear factor  $\kappa$  B), der für die Aktivierung u.a. des Interleukin-2-Gens verantwortlich ist (Linnemann et al, 1999)<sup>36</sup>.

Über die antiinflammatorische Wirkung führt Cortison zudem zur Hemmung eines der pathophysiologischen Abläufe der akuten Clusterattacken, nämlich der, in der Pathophysiologie erwähnten neurogen vermittelten Inflammation (Göbel, 2004)<sup>37</sup>.

#### 2.4.2.6. Operative Maßnahmen

Wenn sich eine medikamentöse Therapie in der Prophylaxe der Clusterkopfschmerzen als ineffektiv erweist und eine sekundäre Ursache sicher ausgeschlossen wurde, kommen operative Maßnahmen als eine Therapiemöglichkeit in Betracht.

Viele dieser operativen Eingriffe sind aus der Therapie der medikamentenrefrakteren Trigeminusneuralgie seit Jahrzehnten bekannt. Dabei wurden zur Therapie der meistens chronischen Clusterkopfschmerzen folgende Methoden vorgeschlagen und angewendet:

- Applikation von Glycerol oder eines Lokalanästhetikums in die Cisterna trigeminalis des Ganglion Gasseri oder im Bereich des 1. oder 2. Trigeminusastes
- Thermo- und Elektrokoagulation des Ganglion Gasseri
- Mikrovaskuläre Dekompression
- Resektion oder Blockade des Nervus petrosus superficialis profundus oder Ganglion sphenopalatinum
- Resektion der trigeminalen dorsalen Wurzelfasern
- Gamma Knife-Bestrahlung
- Elektrostimulation des N. occipitalis major
- Tiefhirnstimulation des, zur Seite der Clusterattacken ipsilateralen posterioren inferioren Hypothalamus.



**Abb. 12:** Schematisches Beispiel der operativen Eingriffe bei der Therapie der Trigeminusneuralgie

Von den aufgeführten operativen Maßnahmen werden heute nur noch die Stimulation des N. occipitalis major bzw. des Ganglion sphenopalatinum verfolgt. Auch die Tiefhirnstimulation des posterioren Hypothalamus ist wegen der zweifelhaften Langzeiteffekte mittlerweile von den meisten Zentren wieder verlassen worden.

## 3. Methodik

---

### **3.1. Patienten**

Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand der Krankenakten der in der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Klinikums Großhadern München sowie der neurologischen Gemeinschaftspraxis Dr. Pfaffenrath/Dr. Reiter München behandelten Patienten.

Aus diesen wurden alle Patienten ausgewählt, bei denen die Diagnose eines Clusterkopfschmerzes gestellt wurde und die wegen dieser Erkrankung in diesen Versorgungszentren behandelt wurden. Alle so ausgewählten Patienten wurden zunächst schriftlich und dann telefonisch über die Studie informiert und um eine Teilnahme gebeten.

Bei Einverständnis wurde ein Termin vereinbart, an dem die Patienten telefonisch oder im persönlichen Kontakt anhand eines Fragebogens befragt wurden.

Insgesamt wurden 116 Clusterkopfschmerzen angeschrieben, von denen schließlich 93 an der Befragung teilnahmen.

### **3.2. Fragebogen**

Anhand eines Fragebogens wurden die Studienteilnehmer über ihre Clusterkopfschmerzen detailliert interviewt. Der Fragebogen wurde in Anlehnung an eine prospektive Studie von Bahra et al (2002)<sup>1</sup> entworfen. Die Fragen zu den einzelnen Themenbereichen umfassten im Detail folgende Punkte:

- I. Soziodemographische Daten wie Alter, Geschlecht, soziale Situation, Beruf.
- II. Allgemeine Krankheitsanamnese mit Fragen zu Allergien, Nikotin- und Alkoholkonsum, Medikamentenanamnese, somatischen und psychiatrischen Begleiterkrankungen, Familienanamnese.
- III. Diagnosespezifische Anamnese mit Fragen zu Verlaufsform, Dauer der Erkrankung, Periodizität, Frequenz und Dauer der Episoden und Attacken, Schmerzqualität und -intensität, Auslösefaktoren, tages- und jahreszeitliche Bindung, Begleitsymptome, Diagnosestellung und Fehldiagnosen

- IV. Bisherige Therapieversuche und deren Erfolg, wobei die Befragung in diesem Bereich durch die vorhandenen Daten in der Krankenakte unterstützt wurde
- V. Fragen zu sozialen Auswirkungen der Erkrankung, Zufriedenheit mit der bisherigen Versorgung und Eigeninformation über die Erkrankung

### **3.3. Auswertung**

Die durch insgesamt 58 Fragen erhaltenen Daten wurden in das Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Science) übertragen. Für diskrete Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Bei kontinuierlichen Variablen wurden Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen ermittelt.

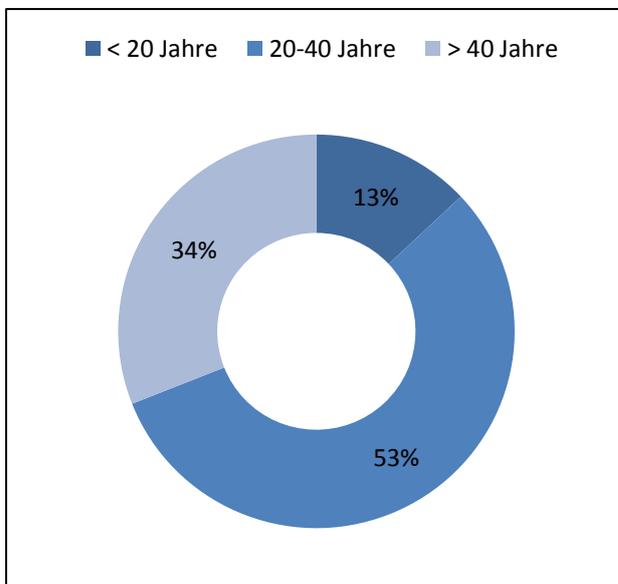
## 4. Ergebnisse

---

### 4.1. Epidemiologische Daten

Von den 93 Patienten mit gesicherter Diagnose eines Clusterkopfschmerzes, die für die Teilnahme an der Studie ausgewählt wurden, waren 79,6% Männer und 20,4% Frauen, was einer Verteilung von etwa 4:1 zugunsten des männlichen Geschlechts entspricht.

Im Mittel traten die ersten Kopfschmerz-Attacken in einem Alter von 35 Jahren auf. 53% der Patienten gaben an, die ersten Symptome seien in einem Alter zwischen 20 und 40 Jahren aufgetreten, 13% der Patienten waren bei der ersten Episode jünger als 20 Jahre und 34% älter als 40 Jahre. Die Spannweite lag insgesamt zwischen 12 und 71 Jahren.

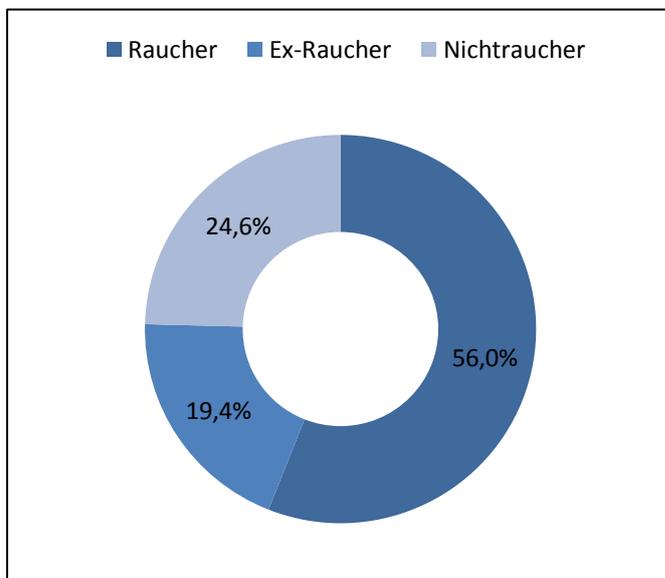


**Abb. 13:** Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Erstmanifestation des Clusterkopfschmerzes

Rund 20% der befragten Patienten gaben an, neben den Clusterkopfschmerzen zusätzlich an andersartigen Kopfschmerzen zu leiden, wobei hier am häufigsten Kopfschmerzen vom Spannungstyp angegeben wurden (ca. 14% der Clusterkopfschmerz-Patienten). Bei ca. 5% der befragten Clusterkopfschmerz-Patienten besteht zusätzlich eine Migräne. Bei ca. 17% der Befragten liegt eine Komorbidität mit einer Depression vor.

Bezüglich einer familiären Belastung berichteten 43% der Patienten, Familienangehörige litten häufiger unter Kopfschmerzen, wobei bei insgesamt 7,5% der Patienten bei einem Verwandten auch die Diagnose eines Clusterkopfschmerzes gestellt worden war.

56% der Befragten waren aktive Raucher. 19,4% gaben an, nach dem Beginn der Clusterkopfscherzen mit dem Rauchen aufgehört zu haben, so dass insgesamt bei mehr als  $\frac{3}{4}$  der Patienten zu Beginn der Erkrankung ein Nikotinkonsum vorlag.



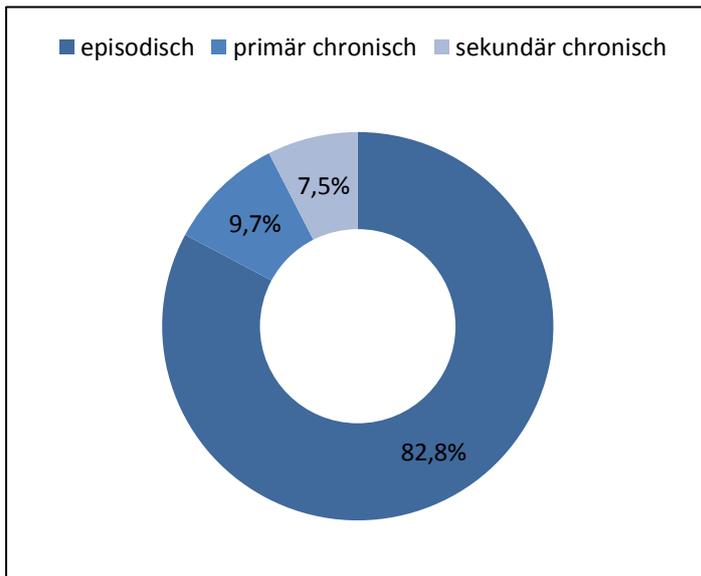
**Abb. 14:** Anteil der (ehemaligen) Raucher an den CK-Patienten

Rund ein Drittel (32,3%) der Studienteilnehmer berichteten, täglich Alkohol zu trinken, ca. 14% gaben einen gelegentlichen Alkoholkonsum an, mehr als die Hälfte der Patienten verneinte jeglichen Alkoholkonsum.

## **4.2. Verlauf und Symptomatik der Clusterkopfschmerzen**

### **4.2.1. Verlaufsform, Attackenfrequenz und Attackendauer**

Von den 93 an der Studie teilnehmenden Patienten leiden 82,8% unter episodisch auftretenden Clusterkopfschmerzen, bei 9,7% liegt eine primär-chronische und bei 7,5% eine sekundär-chronische Verlaufsform vor.



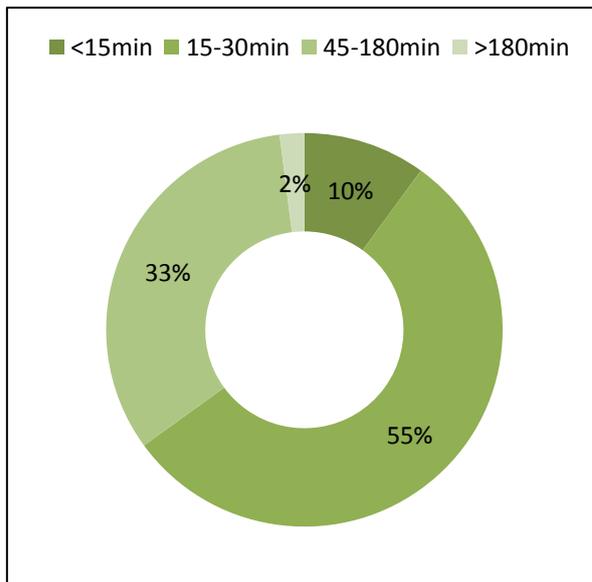
**Abb. 15:** Verlaufsform der Clusterkopfschmerzen der befragten Patienten

Die Dauer einer einzelnen Episode lag durchschnittlich zwischen 40 Tagen und 10 Wochen, wobei die diesbezüglichen Angaben eine sehr hohe Streubreite aufwiesen. Die kürzeste berichtete Episode war bereits nach einem Tag beendet, während ein Patient von einer über 40 Wochen anhaltenden Episode berichtete.

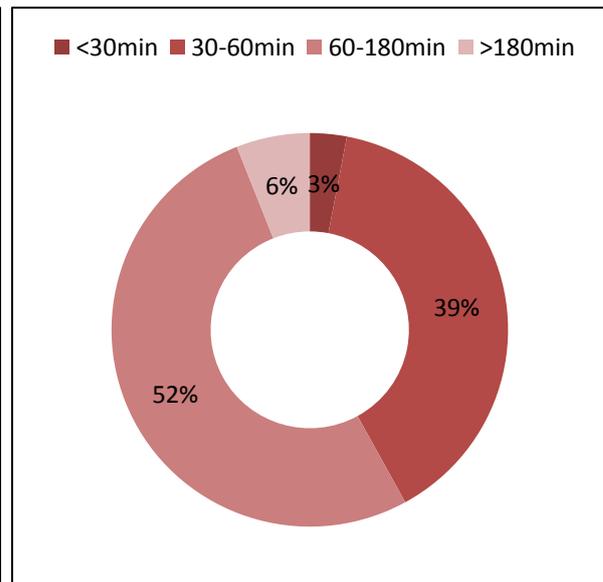
Auch die Frequenz der innerhalb einer Episode auftretenden Schmerzattacken variierte sehr stark. Fast alle Patienten (96,8%) gaben an, im Rahmen einer Episode täglich oder annähernd täglich unter Schmerzattacken zu leiden, während eine Minderheit weniger als drei Attacken pro Monat erlebe. Innerhalb eines Tages treten im Durchschnitt zwischen 1,4 und 4,3 Attacken auf, wobei es bei 8 Patienten (= 8,6%) auch zu wesentlich höheren Frequenzen von 10 bis zu 20 Attacken innerhalb von 24 Stunden komme. Eine jahreszeitliche Betonung der Symptomatik im Frühjahr und Herbst wurde jeweils von weniger als einem Drittel der Befragten beobachtet.

Auf die Frage nach einer tageszeitlichen Verteilung der Schmerzattacken gab mehr als die Hälfte der Befragten (57%) an, die Symptomatik trete überwiegend in der Nacht auf, bei 45% bestehe zudem eine Bindung zu einer bestimmten Uhrzeit in den Nachtstunden.

Bezüglich der Attackendauer berichtete mehr als die Hälfte der Patienten (54,8%), eine Attacke halte mindestens 15 bis 30 Minuten an, wobei ca. ein Drittel der Patienten (35,5%) keine Attacken von unter 45 Minuten kenne und zwei Befragte sogar eine Mindestdauer von drei Stunden angaben. Sehr kurz anhaltende Attacken, die weniger als 15 Minuten andauern, wurden von ca. 9,7% berichtet.



**Abb. 16:** Minimale Attackendauer



**Abb. 17:** Maximale Attackendauer

Die maximale Attackendauer beträgt bei ca. der Hälfte aller Patienten (51,6%) mehr als eine Stunde, jedoch maximal drei Stunden. 38,7% gaben eine Dauer zwischen 30 und 60 Minuten an. 3,2% der Befragten erlebten nur Attacken von weniger als 30 Minuten Dauer, sehr lange Attacken von mehr als drei Stunden kommen bei 6,5% der befragten Patienten vor.

#### **4.2.2. Episoden begünstigende Faktoren**

Auf die Frage nach bestimmten Faktoren, die eine Cluster-Episode begünstigten, gab die Mehrzahl der Patienten (64,5%) an, die Episoden treten stets spontan und ohne einen greifbaren Auslöser auf. Von den übrigen Befragten wurden recht unterschiedliche Auslöser berichtet.

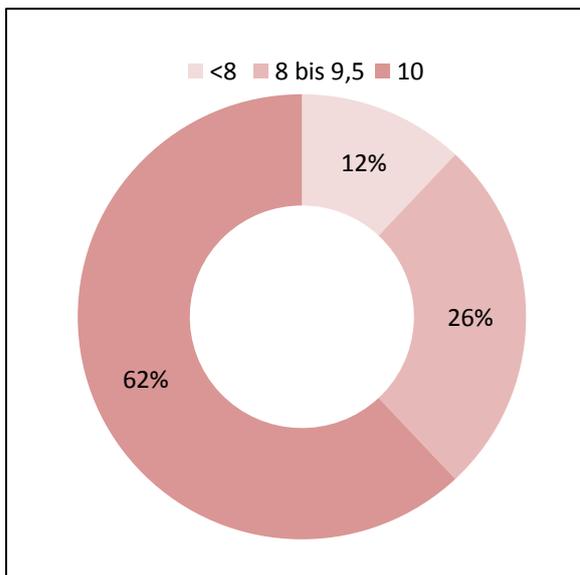
10 Patienten (10,8%) gaben an, die Episoden beginnen jeweils nach dem Genuss von Alkohol, weitere 4 Patienten (4,3%) stellten einen Zusammenhang mit bestimmten Nahrungsmitteln fest. 10 Patienten (10,8%) litten besonders im Rahmen psychischer Belastungssituationen unter den Clusterkopfschmerzen, 8 Befragte (8,6%) sahen einen Einfluss bestimmter Wetterlagen. Außerdem wurde von einer Vielzahl anderer Auslösefaktoren berichtet, die jedoch nur von sehr wenigen (1-3) Befragten angegeben wurden. Hierunter befanden sich u.a. Zigarettenkonsum, körperliche Anstrengung, bestimmte Lichtverhältnisse, Sonnenexposition, kalter Wind und der Genuss heißer Getränke oder Speisen.

#### **4.2.3. Auslösefaktoren von Schmerzattacken innerhalb einer Episode**

Die Mehrzahl der Patienten (77,4%) gab an, die Schmerzattacken seien durch bestimmte Auslöser provozierbar. Als häufigster Faktor, der eine Schmerzattacke begünstigte, wurde der Konsum von Alkohol genannt (50,5%). Außerdem komme es bei 30,1% der Patienten in Zusammenhang mit Stress und bei 17,2% bei körperlicher Anstrengung zu gehäuften Attacken innerhalb einer Episode. Bei 11,8% aller Patienten begünstige Wärme die Schmerzen, ca. jeder fünfte Patient gab an, bei Aufenthalt im Gebirge trete eine Attackenhäufung auf. Ein Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus wurde von unseren Patientinnen nicht berichtet.

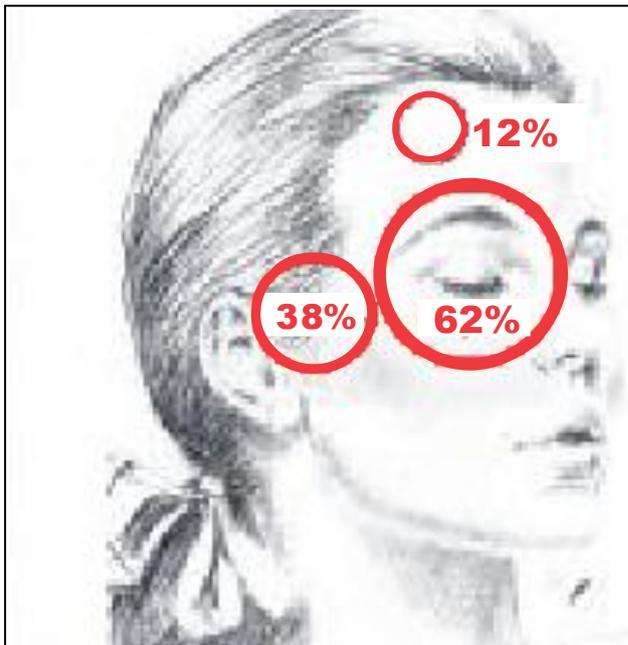
#### **4.2.4. Schmerzlokalisierung, Schmerzcharakter und -stärke**

Bezüglich der Schmerzintensität gaben fast alle befragten Patienten an, während einer Attacke unter sehr starken Schmerzen zu leiden. Lediglich 12,0% nannten eine Intensität von weniger als 8 Punkten auf der zehnteiligen visuellen Kopfschmerz-Skala (VHS), während 62,0% die maximal vorstellbare Schmerzstärke von 10 Punkten angaben.



**Abb. 18:** Intensität der Schmerzattacken auf der visuellen Kopfschmerz-Skala

Die Schmerzqualität wurde von der Mehrzahl der Befragten als stechend (57,0%) oder bohrend (25,8%) empfunden. 22,6% beobachteten einen mehr pochenden oder pulsierenden Charakter. Einige Patienten beschreiben die Schmerzen während einer Attacke auch wie mit „glühenden Nadeln“ gequält zu werden (12,9%) oder „als ob das Auge herausgedrückt“ würde (8,6%). Das Punctum maximum der Schmerzen ist meist im Bereich des Auges (62,4%) lokalisiert, relativ häufig wurde jedoch auch ein Schmerzmaximum im Schläfenbereich (37,6%) oder in der Stirn (11,8%) angegeben.



**Abb. 19:** Lokalisation des Schmerzmaximums (z.T. Mehrfachnennungen)

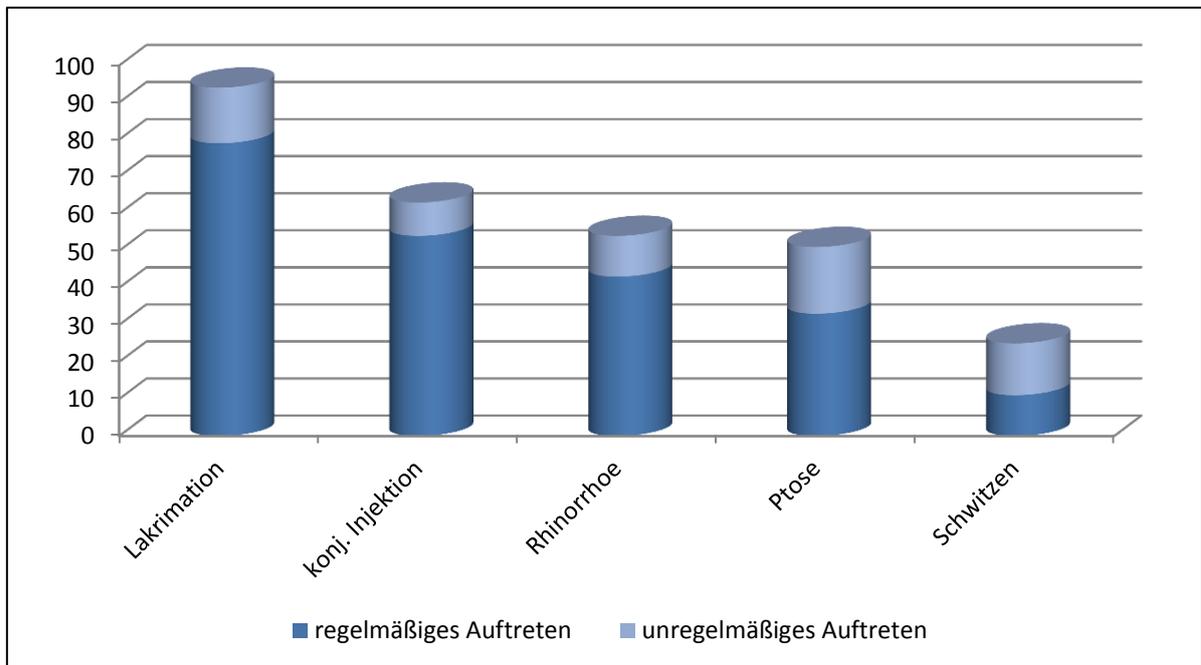
Weniger Befragte beschrieben einen Schmerz, der die gesamte Gesichtshälfte betrifft (8,6%), einzelne Patienten berichteten von anderen Lokalisationen wie Ohren, Nacken oder Hinterkopf.

#### **4.2.5. Begleitsymptomatik**

Wie bereits weiter oben erwähnt, sind autonome Begleitsymptome ein charakteristisches klinisches Merkmal des Clusterkopfschmerzes.

Das von den Befragten am häufigsten angegebene Symptom ist hierbei das Augentränen auf der vom Schmerz betroffenen Seite, das von 93,6% aller Patienten beobachtet wird, bei der Mehrzahl (78,5%) regelmäßig im Rahmen jeder Attacke. Auch bei der konjunktivalen Injektion handelt es sich um eine relativ häufig auftretende Erscheinung, die bei insgesamt 62,3% der Befragten auftritt und in der deutlichen Mehrzahl die Clusterattacken regelmäßig begleitet.

Mehr als die Hälfte aller Befragten berichteten zudem eine Rhinorrhoe (53,8%), die in den meisten Fällen regelmäßig auftritt. Ca.  $\frac{1}{4}$  der Patienten (26,9%) beobachtet immer oder manchmal auch eine verstopfte Nase während der Attacke. Eine Ptose auf der betroffenen Seite kommt bei ca. der Hälfte aller Befragten vor (50,5%), während das für Clusterkopfschmerz als charakteristisch beschriebene Schwitzen auf der betroffenen Gesichtseite nur von ca.  $\frac{1}{4}$  (24,7%) der Patienten überhaupt beobachtet wird und nur bei 10,8% regelmäßig während jeder Attacke besteht.



**Abb. 20:** Häufigkeit vegetativer Begleitsymptome [in %]

Neben den genannten, von der IHS als charakteristisch für den Clusterkopfschmerz bezeichneten vegetativen Begleiterscheinungen, gaben die Befragten eine Vielzahl weiterer während einer Attacke auftretender Symptome an, die z.T. einer Reizüberempfindlichkeit wie bei einer Migräne ähneln.

Am häufigsten wurden hierbei erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Licht (60,2%) und Lärm (52,7%) berichtet, während eine besondere Sensibilität gegenüber Gerüchen eher selten vorkommt (7,5%).

Das für eine Migräne-Aura typische Flimmerskotom wurde von keinem der befragten Patienten beobachtet und auch andere visuelle Symptome wie Gesichtsfelddefekte (1,1%), Flimmersehen (8,6%) und Schleiersehen (17,2%) treten nur relativ selten auf, wobei letzteres von den Befragten meistens als eine Folge des vermehrten Tränenflusses innerhalb der Attacke gedeutet wird.

Zu Schwindel während einer Kopfschmerzattacke komme es bei 19,4%, wobei hier ein inkonstant auftretendes, unspezifisches Schwindelgefühl im Sinne eines Benommenheitsgefühles bei weitem überwiegt und nur 2 Patienten von einem regelmäßig auftretenden Drehschwindel berichten. Übelkeit während eines Schmerzanfalls beklagte ca. 1/3 (32,3%) der Befragten, wobei sich im Rahmen dieser 21,5% auch manchmal übergeben mussten.

Eine recht häufig berichtete und für den Clusterkopfschmerz ebenso charakteristische

Beobachtung ist eine motorische Unruhe mit Bewegungsdrang, die bei mehr als der Hälfte (55,9%) der Patienten jede Schmerzattacke begleitete. 31,2% berichteten dagegen, sich während des Anfalls stets besonders ruhig zu verhalten.

Rund 1/3 (35,5%) der Betroffenen gab an, die Haut über der betroffenen Gesichtshälfte sei während der Attacke vermehrt empfindlich und schmerze bei Berührung (Allodynie), eine Gesichtsrötung oder –blässe werde dagegen nur selten beobachtet (8,6% bzw. 16,1%). Etwa jeder zehnte Patient (10,8%) gab an, während eines Schmerzanfalls trete ein erhöhter Speichelfluss auf.

Abgesehen von einem Kältegefühl während der Attacke, das 24,7% der Befragten regelmäßig oder manchmal verspürten, wurden andere vegetative Begleitsymptome jeweils nur von einzelnen Patienten angegeben.

Das Auftreten anderer motorischer oder sensibler neurologischer Defizite bzw. Symptome im Rahmen von Clusterkopfschmerz-Attacken stellt eher die Ausnahme dar und wurde von nur 14% der befragten Patienten berichtet. Drei Patienten gaben an, während der Attacke eine Hypästhesie der betroffenen Gesichts- bzw. Schädelhälfte wahrzunehmen, alle anderen Symptome wurden jeweils von nur einem einzelnen Patienten beobachtet. Die hierbei berichteten Beschwerden sind recht unspezifisch und reichen von Zuckungen der Gesichtsmuskulatur über Taubheitsgefühle und Missempfindungen an Armen und Händen bis hin zu Muskelkrämpfen und einem Schwächegefühl in den Beinen.

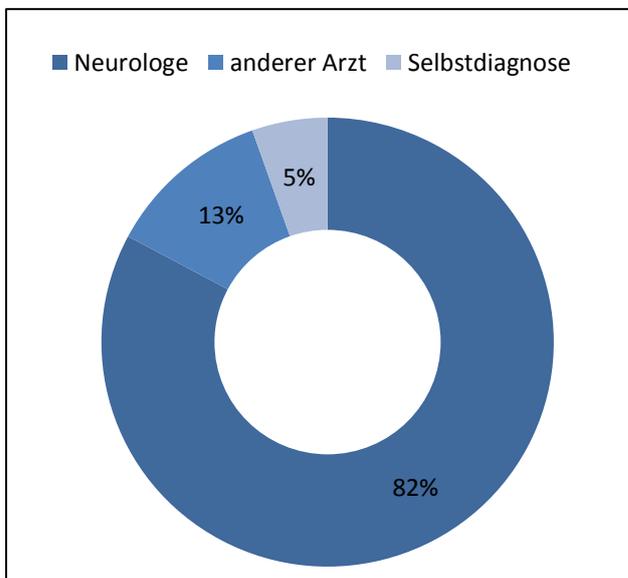
### **4.3. Daten zur Versorgungsqualität von Clusterkopfschmerz-Patienten**

#### **4.3.1. Diagnosestellung**

Nur knapp ¼ der befragten Patienten (23,7%) gab an, die Diagnose „Clusterkopfschmerz“ sei zeitnah nach dem Beginn der Symptomatik und der Konsultation eines Arztes gestellt worden. Bei den weitaus meisten Patienten sei die Ursache der Kopfschmerzen dagegen erst nach längerer Zeit, im Mittel 9,6 Jahre nach Beginn der Beschwerden, gefunden worden. Mehr als ¼ der Befragten (28,6%) musste 10 Jahre oder länger auf eine korrekte Diagnosestellung warten.

Dementsprechend gaben die meisten Patienten (58,1%) an, die Clusterkopfschmerzen seien nicht rechtzeitig erkannt worden, während nur 37,6% den Zeitraum bis zur Diagnosestellung für angemessen hielten.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (81,7%) wurde die korrekte Diagnose von einem Neurologen gestellt, bei 12,9% erkannte ein Arzt einer anderen Fachrichtung die Erkrankung und 5,4% der Patienten gaben an, die Diagnose selbst ohne Hilfe eines Arztes gestellt zu haben, z.B. durch Informationen aus dem Internet.



**Abb. 21:** Ursprung der Diagnose „Clusterkopfschmerz“

Bei 47,3% der Patienten wurden die Kopfschmerzen zunächst auf eine andere Erkrankung zurückgeführt, wobei bei 20,4% aller Befragten zunächst eine Migräne vermutet wurde. Häufig gestellte Fehldiagnosen waren auch Sinusitis (16,1%) und Trigeminusneuralgie (11,8%).

Auffällig ist auch, dass mehr als die Hälfte aller Patienten (50,5%) vor der korrekten Diagnosestellung einen Zahnarzt aufsuchte. Bei 15,1% wurden aufgrund der Beschwerden sogar ein oder mehrere Zähne entfernt.

#### **4.3.2. Therapie**

28,0% der Patienten gaben an, die Clusterkopfschmerzen seien nach der korrekten Diagnosestellung rasch und richtig therapiert worden, während sich 61,3% mit der begonnenen Behandlung unzufrieden zeigten.

Die Erfahrungen mit medikamentösen Therapiestrategien zur akuten Schmerzkupierung und Prophylaxe werden weiter unten diskutiert.

Eine große Zahl der Befragten unternahm im Verlauf der Erkrankung auch andere Behandlungsversuche. 4,3% gaben an, zur Therapie der Schmerzen sei eine Operation diskutiert worden. Hierbei wurde nach Aussage von 2 Patienten eine therapeutische Entfernung des ersten Trigeminasastes diskutiert, bei einem Patienten wurde die Verabreichung eines Anästhetikums in das Ganglion trigeminale überlegt. Nachdem bei diesen 3 Patienten eine operative therapeutische Maßnahme nur besprochen aber nicht durchgeführt wurde, erfolgte bei einem Patienten eine Trigemini-Operation nach Janetta, die bezüglich der Häufigkeit und Stärke der Clusterattacken keinen Erfolg erbrachte.

Insgesamt nahmen 46,2% der befragten Patienten alternativ-medizinische Methoden in Anspruch.

Bei 43,0% der Befragten sei Akupunktur zur Anwendung gekommen, wobei hierdurch bei  $\frac{1}{4}$  der Patienten ein teilweiser oder guter Erfolg erzielt wurde.

Homöopathische Verfahren wurden bei 21,5% der Befragten versucht, wobei von diesen Patienten nur 3 (= 15%) einen positiven Effekt angaben.

Die Patienten berichteten auch von einer Vielzahl anderer alternativer Behandlungsversuche. Drei Patienten (3,2%) erhielten Osteopathie, wobei nur ein Patient einen positiven Effekt feststellte. Ein Patient berichtete über eine Besserung durch Lymphdrainage, die er alle zwei Wochen auf eigene Kosten erhalte. Alle anderen Maßnahmen wie Psychotherapie oder physikalische Anwendungen hätten dagegen in den meisten Fällen keinen sicheren positiven Einfluss auf die Erkrankung gezeigt.

#### **4.3.3. Eigeninformation und Selbsthilfegruppen**

Die meisten befragten Patienten (64,5%) berichteten, sie hätten sich selbst in verschiedenen Medien wie Internet und Büchern über die Erkrankung informiert. 35,5% verließen sich dagegen vollständig auf die Angaben der behandelnden Ärzte.

An einer Selbsthilfegruppe nahmen nur 5,4% der Patienten aktiv teil, während die überwiegende Mehrzahl keiner derartigen Gruppe angehörte.

#### **4.3.4. Soziale Auswirkungen der Erkrankung**

Einen Berufswechsel aufgrund der Clusterkopfschmerzen unternahm lediglich einer der befragten Patienten, wobei 6 Patienten (6,5%) eine vorzeitige Rente beantragten.

## **4.4. Medikamentöse Therapie der akuten Schmerzattacke**

### **4.4.1. Ergotamin**

Ergotamin erhielten 60,2% der Clusterkopfschmerz-Patienten irgendwann zur Therapie akuter Attacken und war damit das für diese Indikation am häufigsten verordnete Medikament. Die meisten Patienten nahmen Ergotamin hierbei in Form eines Zäpfchens ein (85,7%), bei 50,0% wurde teilweise auch die orale Gabe gewählt und ein Patient (1,8%) benutzte ein Ergotamin-Nasenspray.

Bei rektaler Applikation war bei 75,0% der Patienten eine gute Schmerzreduktion zu erreichen, zusätzlich gab ein Patient zumindest einen teilweisen Erfolg an. Eine orale Einnahme des Medikaments half mit einem zufriedenstellenden Ansprechen bei 64,3% annähernd gut wie das Zäpfchen. Der eine Patient, der das Nasenspray benutzte, gab ebenfalls eine gute Wirksamkeit dieser Therapie an.

### **4.4.2. Sumatriptan**

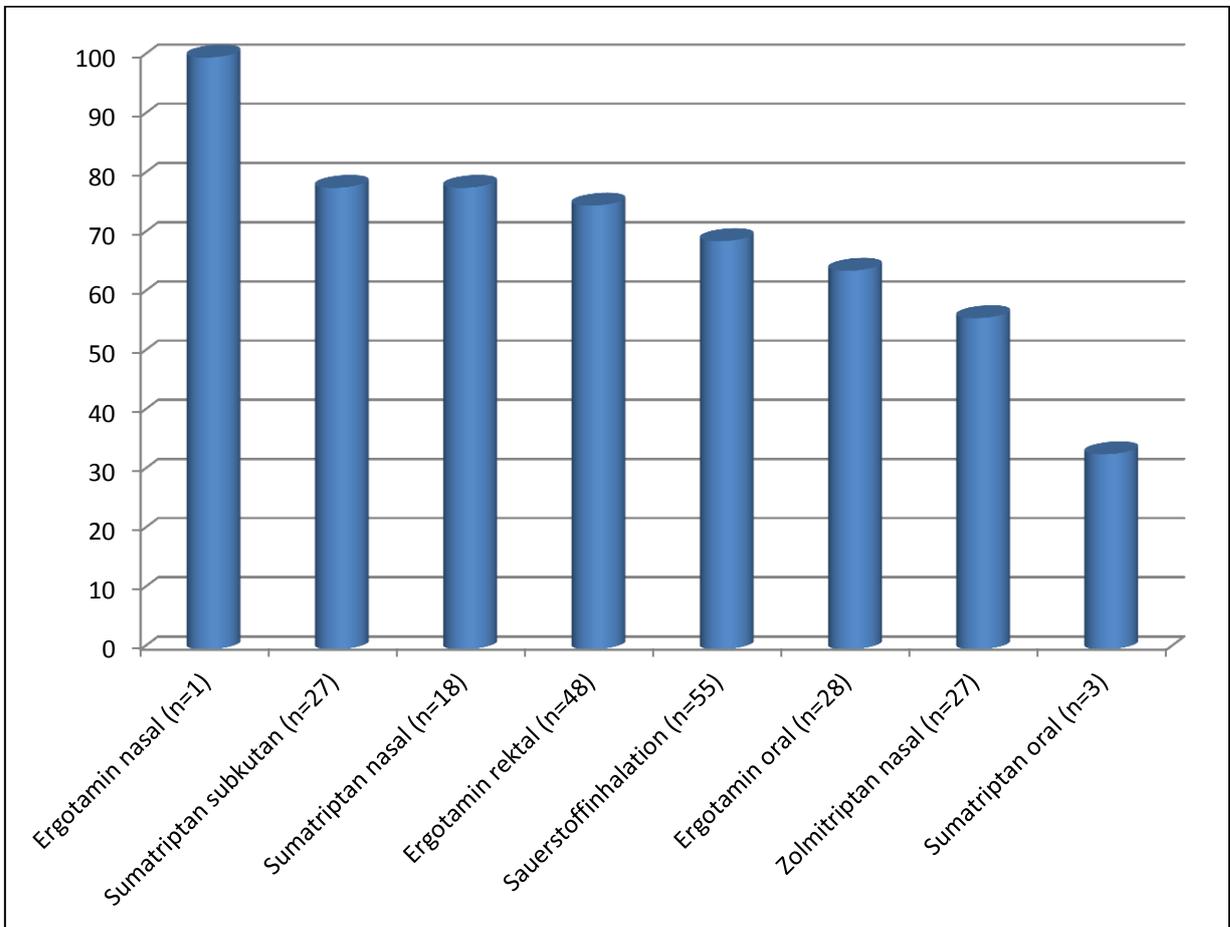
Sumatriptan wurde insgesamt bei etwas weniger als der Hälfte (42,0%) der befragten Patienten zur Kupierung akuter Clusterkopfschmerz-Attacken eingesetzt. Am häufigsten kam hierbei mit 69,2% die subkutane Applikationsform zum Einsatz, gefolgt von der Anwendung in Form eines Nasensprays (46,2%). Eine orale Gabe wurde dagegen bei lediglich 7,7% der Patienten gewählt. Während die subkutane und die nasale Anwendung mit einer Beschwerdebesserung bei jeweils 77,8% der Patienten gleich wirkungsvoll waren, gab nur einer der drei Patienten, die Sumatriptan oral einnahmen, eine eindeutige Symptomreduktion an.

### **4.4.3. Zolmitriptan**

Im Vergleich zu Sumatriptan wurde Zolmitriptan etwas seltener als Akuttherapeutikum eingesetzt, nämlich bei 30,1%, wobei bis auf einen Patienten, der das Medikament oral einnahm, die nasale Applikationsform gewählt wurde. Die Erfolgsrate blieb mit 55,6% etwas hinter der des Sumatriptan-Sprays zurück.

#### **4.4.4. Sauerstoff**

Bei der Mehrzahl der Patienten (59,1%) wurde eine Akuttherapie mittels Sauerstoffinhalation angewendet, wobei von diesen Patienten 69,1% einen guten Erfolg der Therapie angaben, während bei den übrigen Befragten lediglich eine eingeschränkte oder gar keine Symptomreduktion zu erreichen war.



**Abb. 22:** Erfolgsraten der einzelnen Akuttherapeutika und deren Applikationsformen [in %]

#### **4.5. Medikamentöse Attackenprophylaxe**

Das Ziel der prophylaktischen Langzeittherapie des Clusterkopfschmerzes ist eine Reduktion der Attackenfrequenz sowie der Symptomausprägung während einer Attacke.

Als Prophylaktika stehen hierbei im Wesentlichen sechs unterschiedliche Wirkstoffe zur Verfügung, nämlich Verapamil, Lithium, Topiramate, Valproinsäure, Prednisolon und Methysergid. Während die drei erstgenannten Präparate als Monotherapie eingesetzt werden,

spielen Valproat, Cortison hauptsächlich und Methysergid ausschließlich als Add-on-Therapeutika im Rahmen einer Kombinationstherapie eine Rolle. Im folgenden Kapitel werden die einzelnen Präparate in ihrer Rolle als Monotherapeutika bzw. ihr Einsatz im Rahmen einer Zweifachkombination besprochen. Die Ergebnisse von Kombinationen aus drei oder mehr Wirkstoffen werden der Übersichtlichkeit halber in einem gesonderten Kapitel abgehandelt.

#### **4.5.1. Dauertherapie des episodischen Clusterkopfschmerzes**

##### **4.5.1.1. Verapamil**

Verapamil ist das zur Prophylaxe am häufigsten eingesetzte Medikament, das insgesamt 79% der Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz verordnet wurde. Die Tagesdosis bewegte sich hierbei zwischen durchschnittlich 225mg und 435mg. Bei fast allen Patienten (97%) wurde Verapamil als Monotherapie eingesetzt. Diese führte in 63% der Fälle zu einem zufriedenstellenden Ergebnis, bei 5% brachte sie zumindest eine gewisse Erleichterung.

Bei ausbleibendem bzw. nachlassendem Erfolg der Monotherapie wurde Verapamil bei insgesamt 41% mit anderen Prophylaktika kombiniert, hierbei kamen am häufigsten Lithium (52%) und Prednisolon (40%) zum Einsatz. Die Erfolgsrate lag dabei für die Kombination Verapamil-Prednisolon mit 60% höher als für die Kombination Verapamil-Lithium (39%).

Drei Patienten nahmen zusätzlich zu Verapamil Valproinsäure ein, wobei hierbei zwei Patienten eine gute Symptomreduktion angaben. Von den vier Patienten, denen Topiramamat als zweites Prophylaktikum verordnet wurde, profitierten einer gut und einer teilweise. Bei einem Patienten wurde zudem Verapamil erfolgreich mit Methysergid kombiniert.

Verapamil wurde von rund 80% der Patienten problemlos und ohne nennenswerte Nebenwirkungen vertragen. Von den anderen Patienten wurden am häufigsten kardiale Nebenwirkungen beklagt (bei 7,9% aller behandelten Patienten), gefolgt von Müdigkeit (5,3%), Übelkeit und Hypotonie (je 2,6%). Jeweils ein Patient beklagte thorakale Schmerzen, orthostatischen Schwindel, Impotenz bzw. Oligomenorrhoe.

#### 4.5.1.2. Lithium

Nach Verapamil steht Lithium an zweiter Stelle der Prophylaktika bei Clusterkopfschmerz-Patienten. Es wurde bei ca. einem Drittel (34%) der befragten Patienten verordnet, bei 62% hiervon zumindest zeitweise als Monotherapie. Die mittleren Tagesdosen lagen zwischen 770mg und 1300mg. Die alleinige Einnahme von Lithium verschaffte jedem zweiten Patienten eine gute Symptomreduktion, ca. 19% profitierten zumindest teilweise von der Therapie, während ca. ein Drittel keinen positiven Effekt angab.

Bei rund der Hälfte der Patienten (54%) wurde Lithium primär oder im Verlauf mit einem anderen Prophylaktikum kombiniert, wobei hier Verapamil mit 93% mit Abstand am häufigsten zum Einsatz kam. Wie bereits beschrieben führte die genannte Kombination bei 39% zum Erfolg. Vier Patienten erhielten zusätzlich zu Lithium Valproinsäure, wobei hiervon zwei gut profitierten. Eine Kombination Lithium-Topiramat bzw. Lithium-Methysergid wurde jeweils nur einem Patienten verordnet, ein nachhaltig zufrieden stellendes Ergebnis wurde dabei nicht erreicht.

Insgesamt führte Lithium deutlich häufiger zu Nebenwirkungen als Verapamil. Ca. 60% aller Patienten, denen das Präparat verordnet wurde, gaben unerwünschte Wirkungen an. Hierbei spielte vor allem der medikamenteninduzierte Tremor eine Rolle (bei 37% der Patienten). Außerdem wurde häufiger über Benommenheit und Müdigkeit berichtet (ca. 11%), 5% litten unter optischen Halluzinationen. Je ein Patient gab als Nebenwirkung Übelkeit, Schlafstörungen, eine depressive Verstimmung, Impotenz, Obstipation und Beinödeme an.

#### 4.5.1.3. Topiramat

Topiramat fand bei insgesamt 16% aller Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz Anwendung, bei ca. 2/3 zumindest zeitweise als einziges Prophylaktikum. Als mittlere Tagesdosis wurden zwischen 50 und 160mg verordnet. Die Monotherapie mit Topiramat führte bei 63% zu einer guten Symptomkontrolle, 25% verspürten gar keinen positiven Effekt der Therapie. Im Rahmen einer Zweifachkombination wurde auch Topiramat am häufigsten mit Verapamil kombiniert (67%), wobei hiervon 25% gut profitierten, 25% zumindest teilweise. Jeweils ein Patient nahm Topiramat zusammen mit Lithium und Methysergid ein, jeweils ohne Erfolg. Die Verträglichkeit des Topiramats war insgesamt leicht besser als die des Lithiums, dennoch gaben mehr als die Hälfte der Patienten (52%) relevante Nebenwirkungen an. Je 16% der Behandelten litten unter einer Konzentrationsschwäche bzw. Sprach- oder

Sprechstörungen. Ebenfalls mehrfach genannt wurden Tremor, Gewichtsabnahme und Geschmacks- bzw. Geruchsstörungen (je in 8% der Fälle). In Einzelfällen kam es zu Schwindel, Müdigkeit und akralen Sensibilitätsstörungen.

#### 4.5.1.4. Prednisolon, Valproinsäure, Methysergid

Prednisolon wurde bei insgesamt 16% der Patienten eingesetzt, bei nur zweien als Monotherapie. Diese sei dabei in einem Fall erfolgreich gewesen, der andere Patient profitierte nicht von der Behandlung. Kombiniert wurde Prednisolon in 11 Fällen mit Verapamil, wobei die Kombination bei 64% zum Erfolg führte.

Valproinsäure und Methysergid kamen quasi nur als Add-on-Präparate in Kombination mit anderen Prophylaktika zur Anwendung, die jeweiligen Ergebnisse wurden bereits in den entsprechenden Abschnitten erläutert.

Die Verträglichkeit der genannten Präparate war insgesamt gut, unter Steroidgabe beklagten zwei Patienten eine Gewichtszunahme, je ein Patient Schlafstörungen bzw. einen Libidoverlust. Ebenfalls ein Patient erlitt während der Therapie einen Riss der Achillessehne.

### **4.5.2. Dauertherapie des chronischen Clusterkopfschmerzes:**

#### 4.5.2.1. Verapamil

Auch für die Dauertherapie des chronischen Clusterkopfschmerzes ist Verapamil das am häufigsten verordnete Medikament, das bei insgesamt 15 der 16 befragten Patienten (94%) zum Einsatz kam. In 80% dieser Fälle wurde zumindest vorübergehend eine Monotherapie versucht, wobei die Erfolgsquote hierbei mit 25% deutlich hinter der bei der episodischen Verlaufsform zurückblieb. Dementsprechend wurde Verapamil bei Patienten mit chronischen Clusterkopfschmerzen deutlich häufiger mit anderen Prophylaktika kombiniert (87%). Am häufigsten wurden hierbei Lithium und Topiramal verordnet (je 54%), wobei die Kombination Verapamil-Topiramal von den Patienten als wirksamer beschrieben wurde als die Kombination Verapamil-Lithium (57% vs. 29% mit guter Symptomreduktion). Die zusätzliche Einnahme von Valproinsäure (bei 2 Patienten = 15%) führte in keinem Fall zum Erfolg. Je ein Patient nahm zusätzlich zu Verapamil Prednisolon bzw. Methysergid ein, wobei die Wirkung der Kombination mit Prednisolon als gut, die mit Methysergid als mäßig bezeichnet wurde.

#### 4.5.2.2. Lithium

Lithium wurde bei insgesamt 75% der befragten Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz eingesetzt, bei 42% davon zeitweise als einziges Prophylaktikum. Die Monotherapie brachte bei einem Patienten (20%) eine zufrieden stellende Symptomkontrolle, während vier Patienten keinen oder einen nur vorübergehenden positiven Effekt beschrieben. Insgesamt schneidet die Monotherapie mit Lithium somit etwas schlechter ab als die mit Verapamil. Die beiden Medikamente wurden von 7 Patienten in Kombination eingenommen, wobei mit dieser Therapie – wie erwähnt- bei knapp einem Drittel ein guter Therapieerfolg zu erreichen war, während sich bei den anderen nur eine mäßige bzw. keine Erleichterung ergab. Die Kombination aus Lithium und Topiramamat wurde von je einem Patienten als gut wirksam bzw. als nicht wirksam bezeichnet. Der eine Patient, der Lithium zusammen mit Methysergid einnahm, berichtete über eine gute Symptomreduktion.

#### 4.5.2.3. Topiramamat

Topiramamat lag mit 81% an zweiter Stelle der bei chronischem Clusterkopfschmerz am häufigsten verordneten Prophylaktika. 54% davon setzten das Medikament zeitweise als Monotherapeutikum ein. Die alleinige Einnahme von Topiramamat brachte in 29% der Fälle -und damit etwas häufiger als bei Verapamil und Lithium- einen guten Therapieerfolg. Die übrigen 71% gaben jedoch gar keinen positiven Effekt an, während bei Verapamil immerhin 42% und bei Lithium 25% zumindest eine leichte oder vorübergehende Erleichterung berichteten. Im Rahmen einer Kombinationstherapie wurde Topiramamat am häufigsten mit Verapamil kombiniert, wobei hiervon –wie bereits beschrieben- 57% der Patienten gut profitierten. Die Kombination Topiramamat-Lithium wurde dagegen von nur zwei Patienten eingenommen, wobei einer einen guten Erfolg, einer keinen positiven Effekt angab.

#### 4.5.2.4. Valproinsäure, Prednisolon, Methysergid

Valproinsäure kam bei 38% der befragten Patienten zum Einsatz, bei nur einem davon als Monotherapie, wobei diese nicht ausreichend wirksam war. Auch in Kombination mit Verapamil (bei 2 Patienten) waren durch Valproinsäure keine positiven Effekte zu erzielen. Prednisolon und Methysergid wurden ausschließlich im Rahmen von Kombinationstherapien mit Verapamil und Lithium verabreicht, die entsprechenden Ergebnisse wurden oben bereits aufgeführt.

### **4.5.3. Mehrfache Kombinationstherapie**

Wie bereits weiter oben erwähnt, wird die prophylaktische Therapie der Clusterkopfschmerzen mittels mehrfacher Medikamentenkombinationen der Übersichtlichkeit halber in einem gesonderten Kapitel besprochen. Im Folgenden werden die Therapiestrategien und –erfolge der sieben Patienten, die mehr als zwei Prophylaktika in Kombination erhielten, einzeln aufgeführt.

#### **Patient A:**

Patient A (männlich, bei Diagnosestellung 39 Jahre alt) leidet formal unter der episodischen Form des Clusterkopfschmerzes, wobei bei dem Patienten die einzelnen Episoden mit bis zu 4 Monaten sehr lange dauerten und auch eine hohe Attackenfrequenz innerhalb der Episoden von bis zu 6 Attacken täglich berichtet wurde. Nach der korrekten Diagnosestellung wurde zur Attackenprophylaxe zunächst eine Monotherapie mit Verapamil verordnet. Hierunter ließ sich zunächst eine gewisse Besserung erreichen, wobei im Verlauf die Attackenfrequenz wieder zunahm. Von der zusätzlichen Gabe von Lithium profitierte der Patient nicht wesentlich. Die Umstellung von Verapamil auf Valproinsäure in der Kombinationstherapie mit Lithium zeigte keinen positiven Effekt, auch eine Besserung unter der Kombination Lithium/Methysergid war nur vorübergehend, so dass zunächst wieder Lithium und Verapamil verordnet wurden. Durch die zusätzliche Gabe von Topiramamat konnte über längere Zeit eine gewisse Besserung erzielt werden. Im Verlauf unternommene Versuche einer Monotherapie mit Topiramamat bzw. mit Zweifachkombinationen aus Topiramamat und Verapamil bzw. Verapamil und Lithium wurden später wieder zugunsten dieser Dreifachtherapie aufgegeben. Dennoch litt der Patient auch hierunter unter häufigen Schmerzattacken, so dass er die Wirkung der Therapie insgesamt als eher gering einstufte.

#### **Patient B:**

Bei Patient B (männlich, bei Diagnosestellung 51 Jahre alt) liegt die primär chronische Verlaufsform des Clusterkopfschmerzes vor. Eine Monotherapie mit Verapamil war zunächst recht erfolgreich, so dass über einige Jahre kaum noch Beschwerden aufgetreten seien. Im Verlauf kam es jedoch wieder zu einer Zunahme der Symptomatik, die auch durch eine Dosissteigerung des Verapamil nicht beherrscht werden konnte. Durch die zusätzliche Einnahme von Topiramamat konnte ein vorübergehender Erfolg erzielt werden, später wurde

bei weiter anhaltenden Schmerzattacken zusätzlich Valproinsäure eindosiert, was wiederum zu einer vorübergehenden Beschwerdereduktion führte. Eine kurzzeitige Cortisongabe, die bei wieder zunehmender Symptomatik versucht wurde, war nicht erfolgreich. Eine zufrieden stellende Prophylaxe konnte später jedoch durch eine Dreifachkombination aus Verapamil, Topiramat und Methysergid erreicht werden.

#### Patient C:

Patient C (männlich, Diagnostestellung mit 21 Jahren) leidet ebenfalls unter primär chronischen Clusterkopfschmerzen. Auch hier konnte unter einer Monotherapie mit Verapamil zunächst eine Symptomreduktion herbeigeführt werden, wobei der Patient weiterhin unter Kopfschmerzattacken litt. Die zusätzliche Gabe von Lithium zur Prophylaxe hatte keinen positiven Effekt, ebenso eine Dreifachkombination mit Verapamil, Lithium und Valproinsäure. Topiramat brachte weder in Kombination mit Verapamil und Lithium, noch als höherdosierte Monotherapie eine wesentliche Linderung der Beschwerden, so dass schließlich wieder auf eine Monotherapie mit Verapamil übergegangen wurde.

#### Patient D:

Bei Patientin D (weiblich, bei Diagnosestellung 13 Jahre alt) liegt eine sekundär chronische Verlaufsform vor. Einzeln zur Prophylaxe eingesetzt hatten Verapamil und Lithium nur einen geringen bzw. vorübergehenden positiven Effekt, während mit Topiramat in Monotherapie keinerlei Behandlungserfolg erreicht wurde. Auch die Zweifachkombinationen aus Lithium mit Topiramat bzw. Verapamil bewirkten keine zufriedenstellende Wirkung. Erst unter einer Dreifachkombination aus Verapamil, Lithium und Topiramat gab die Patientin einen guten Behandlungserfolg an.

#### Patient E:

Patient E (männlich, Diagnosestellung mit 34 Jahren) leidet unter primär chronischen Clusterkopfschmerzen. Zur Langzeitprophylaxe wurde zunächst Verapamil als Monotherapie eingesetzt, wobei dies keine wesentliche Besserung gebracht habe. Im Verlauf wurde zusätzlich Topiramat verordnet. Der Patient gab eine deutliche Symptomreduktion durch diese Therapie an. Außerdem profitiere er regelmäßig von Cortisongaben zur Kurzzeitprophylaxe.

Patient F:

Bei Patient F wurde im 28. Lebensjahr ein episodischer Clusterkopfschmerz diagnostiziert. Verapamil habe als Prophylaktikum in Monotherapie zunächst einen gewissen Erfolg gezeigt, durch die zusätzliche Gabe von Lithium ließ sich dagegen kein weiterer positiver Effekt erzielen. Unter einer Dreifachkombination mit Verapamil, Lithium und Topiramaten zeigte sich der Patient dagegen zufriedenstellend behandelt.

Patient G:

Patientin G leidet seit dem 60. Lebensjahr unter primär chronischen Clusterkopfschmerzen. Die Patientin gab weder eine wesentliche Wirkung der Zweifachkombinationen Verapamil/Valproinsäure noch der Dreifachkombinationen aus Verapamil, Valproinsäure und Lithium bzw. Verapamil, Valproinsäure und Topiramaten an.

## 5. Diskussion

---

### **5.1. Epidemiologie**

#### **5.1.1. Geschlechtsverteilung**

Alle in der Literatur verfügbaren epidemiologischen Studien beschreiben eine höhere Prävalenz von Clusterkopfschmerzen bei Männern als bei Frauen. Bezüglich des Ausmaßes dieser Differenz variieren die Zahlen jedoch stark, nämlich zwischen dem Faktor 1,3 (Torelli et al, 2005)<sup>38</sup> und dem Faktor 6,7 (Horton, 1956)<sup>39</sup>.

Umstritten ist auch, ob die Prädominanz des männlichen Geschlechts eine rückläufige Tendenz aufweist. Während beispielsweise Bahra et al (2002)<sup>1</sup> keine Veränderung in der Geschlechterverteilung feststellten, beschreiben Ekblom et al (2002)<sup>40</sup> und Manzoni et al (1988)<sup>41</sup> eine zunehmende Angleichung der Prävalenzraten bei Männern und Frauen.

Als Ursache für diese Entwicklung werden einerseits eine zunehmende Annäherung der Lebensstile von Frauen und Männern, andererseits jedoch auch ein verändertes Verhalten bezüglich der Häufigkeit von Arztkonsultationen von Frauen diskutiert. Eine große Metaanalyse, die die Ergebnisse von 16 epidemiologischen Studien bis 2007 zusammenfasst (Fischer et al, 2008)<sup>20</sup>, gibt ein Verhältnis der Prävalenz von Clusterkopfschmerzen bei Männern und Frauen von 4,3 zu 1 an. Bei den von uns zufällig ausgewählten Patienten betrug das Verhältnis von Männern zu Frauen in etwa 4:1. Es ist also davon auszugehen, dass es sich hierbei bezüglich der Geschlechtsverteilung um eine repräsentative Gruppe handelt.

#### **5.1.2. Alter bei Erstmanifestation**

Die Erstmanifestation der Erkrankungen findet typischerweise im jungen Erwachsenenalter statt. Der statistische Mittelwert des Alters bei Erkrankungsbeginn liegt bei 28 Jahren (Evers et al, 2002)<sup>42</sup>. Während die Inzidenz für beide Geschlechter einen Gipfel in der späten dritten Lebensdekade erreicht, kommt es für Frauen zusätzlich zu einer Häufung im fünften Lebensjahrzehnt (Ekblom et al, 2002)<sup>40</sup>.

Bei den von uns befragten Patienten traten die ersten Symptome der Erkrankung im Mittel im Alter von 35 Jahren auf, im Schnitt also wenige Jahre später als in der Literatur beschrie-

ben. Mehr als die Hälfte waren bei Erstmanifestation zwischen 20 und 40 Jahren alt, was gut mit der berichteten, hohen Inzidenz in dieser Lebensphase übereinstimmt. Die Spannweite des möglichen Erkrankungsalters ist sehr groß ist. Der jüngste in der Literatur beschriebene Patient erkrankte bereits im Alter von drei Jahren (Kudrow et al, 1980)<sup>43</sup>, der älteste Patient war bei Erstmanifestation bereits 75 Jahre alt (Evers et al, 2002)<sup>42</sup>.

Der jüngste unserer Patienten war bei Beginn der Erkrankung zwölf Jahre alt, der älteste 71 Jahre.

### **5.1.3. Familiäre Häufung**

Untersuchungen an einzelnen Familien mit gehäuftem Auftreten von Clusterkopfschmerzen in verschiedenen Generationen legten nahe, dass für einen Teil der Erkrankungen ein autosomal-dominanter Erbgang verantwortlich ist (Russell et al, 1995)<sup>44</sup>. Unabhängig davon wurde nachgewiesen, dass nahe Verwandte von Patienten ein signifikant höheres Risiko haben, ebenfalls an Clusterkopfschmerzen zu erkranken. (Leone et al, 2001<sup>45</sup>, El Amrani et al, 2002<sup>46</sup>).

Bezüglich der Steigerung des relativen Risikos im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung differieren die Angaben hierbei sehr stark. Während Russell et al von einem um den Faktor fünf erhöhten Erkrankungsrisiko ausgehen, beziffern andere Autoren die Risikosteigerung auf den Faktor 18 (El Amrani et al, 2002)<sup>46</sup> bzw. gar 39 für Verwandte ersten Grades (Leone et al, 2001)<sup>45</sup>. Diese große Divergenz wird dabei in erster Linie durch methodische Unterschiede bei der Datenerhebung erklärt. Die für die familiäre Häufung verantwortlichen Vererbungsmodi und Genlokalisierungen konnten noch nicht eindeutig nachgewiesen werden.

In den epidemiologischen Untersuchungen gaben zwischen 2 und 20% der Patienten an, dass auch Familienangehörige unter Clusterkopfschmerzen litten. In einer großen Untersuchung an 180 Clusterkopfschmerz-Patienten (Manzoni et al, 1983)<sup>47</sup> wurde ein familiäres Auftreten bei 6,7% der Befragten angegeben, in einer anderen Arbeit bei ca. 5% (Bahra et al, 2002)<sup>1</sup>. Diese Ergebnisse stehen gut im Einklang mit unseren Daten. Hier berichteten 7,5% aller befragten Patienten, dass auch bei einem nahen Verwandten die Diagnose Clusterkopfschmerz gestellt worden sei.

#### **5.1.4. Komorbidität mit anderen Erkrankungen**

Während Bahra et al (2002)<sup>1</sup> von einer Komorbidität der Clusterkopfschmerzen mit einer Migräne bei 26% der befragten Patienten berichteten, geben Manzoni et al (1983)<sup>47</sup> eine Rate von 6,7% an, wobei hier kein wesentlicher Unterschied zur Prävalenz in der Normalbevölkerung bestünde. Auch von unseren Patienten gaben lediglich 5% an, zusätzlich unter einer Migräne zu leiden. Rund 20% berichteten jedoch, neben den Clusterkopfschmerzen häufiger auch andersartige Cephalgien zu haben, wobei hier am häufigsten Spannungskopfschmerzen beschrieben wurden (bei 14%).

Bei 17% unserer Patienten wurde eine Depression diagnostiziert. Dieser Wert ist mit den Daten von Hannerz (Hannerz, 1997)<sup>48</sup> vergleichbar, der die Prävalenz depressiver Störungen bei Clusterkopfschmerz-Patientinnen mit 22 % bezifferte.

#### **5.1.5. Zusammenhang mit Substanzgebrauch**

Bereits mehrfach wurde in der Literatur ein Zusammenhang von Clusterkopfschmerzen mit Suchtverhalten beschrieben, wobei hier Nikotinkonsum im Vordergrund steht. So liegt der Anteil von Rauchern bzw. ehemaligen Rauchern unter den Clusterkopfschmerz-Patienten deutlich über dem der Allgemeinbevölkerung (67% Raucher, 17% ehemalige Raucher (Bahra et al, 2002)<sup>1</sup> bzw. 66% Raucher und 14% ehemalige Raucher (Schürks et al, 2006)<sup>49</sup>). Diskutiert wird hier einen genetischer Zusammenhang zwischen Clusterkopfschmerzen und der Neigung zu Nikotinabusus, der jedoch bislang nicht nachgewiesen werden konnte.

Auch bei den von uns befragten Patienten lag der Anteil der aktiven Raucher (56%) bzw. ehemaligen Raucher (19,4 %) deutlich über dem Bevölkerungsdurchschnitt. Den Daten des statistischen Bundesamtes Deutschland aus dem Jahr 2009<sup>50</sup> ist z.B. zu entnehmen, dass sich der Raucheranteil der Normalbevölkerung in einer Altersgruppe von 20- 40 Jahren zwischen 28,7% (35-40jährige) und 32% (25-30jährige) bewegt. Jenseits dieses Alters sinkt der Raucheranteil auf einen Minimalwert von 4,3% bei über 75%- Jährigen.

Auch scheinen Clusterkopfschmerz-Patienten überdurchschnittlich viel und häufig Alkohol zu konsumieren. So gaben in der Arbeit von Schürks et al (2006)<sup>49</sup> 83,4 % der Befragten und in der Studie von Manzoni et al (1983)<sup>47</sup> 90 % an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren. Ein größerer Anteil hiervon, der nicht genau beziffert wurde, betreibt einen pathologischen Alkoholabusus.

Von unseren Patienten gab ca. ein Drittel (32,3 %) an, täglich Alkohol zu trinken, wobei mehr als die Hälfte der Befragten jeglichen Alkoholkonsum verneinte, was im Widerspruch zu den genannten Studien steht. Auch wenn in unserer Studie die genaue Alkoholtagesmenge der Befragten nicht ermittelt sondern nur die Alkoholgewohnheiten erfragt wurden, scheint diese selbst bei Annahme einer Überschreitung der vom Bundesministerium für Gesundheit definierten tolerierbaren Alkoholzufuhrmenge beim täglichen Konsum nicht über dem Alkoholverbrauch der Normalbevölkerung zu liegen. Aus den Daten des Bundes-Ernährungssurvey aus dem Jahr 1998<sup>51</sup> geht hervor, dass 29,7% der Männer und 13,0% der Frauen zwischen 18 und 79 Jahren durchschnittliche Tagesalkoholmengen konsumieren, die über der tolerierbaren oberen Alkoholzufuhrmengen von 20g für Männer und 10g für Frauen liegen. Einschränkend ist aber zu sagen, dass es sich bei unserer Studie um eine Selbstauskunft handelte und daher auch ein Bias in Richtung erwünschter Angaben vorliegen kann. Da die Mehrheit unserer Befragten und allgemein aller Clusterkopfschmerzpatienten Männer sind, ergibt sich somit zumindest anhand unserer Daten kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alkoholkonsums im Vergleich zur Normalbevölkerung.

## **5.2. Symptomatik**

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit dem klinischen Erscheinungsbild der Clusterkopfschmerzen, wobei die Angaben der von uns befragten Patienten bezüglich Verlaufsform und Symptomatik der Erkrankung mit den Ergebnissen früherer Arbeiten verglichen werden.

### **5.2.1. Episodendauer**

Die Dauer einer Clusterepisode bewegt sich typischerweise im Bereich einiger Wochen. So geben Manzoni et al (1983)<sup>47</sup> eine durchschnittliche Episodendauer von ein bis zwei Monaten bei 78% der von ihnen befragten Patienten an. Rozen et al (2001)<sup>52</sup> stellten mit ca. 10 Wochen eine etwas längere durchschnittliche Dauer fest, Bahra et al (2002)<sup>1</sup> gehen von 8,6 Wochen aus. Auch die von uns erhobenen Daten liegen in diesem Bereich. Die meisten unserer Patienten gaben durchschnittliche Episodendauern zwischen 40 und 70 Tagen an, wobei –wie in anderen Arbeiten– auch sehr kurze Episoden von einem bis wenigen Tagen und sehr viel längere Episoden von bis zu 40 Wochen beschrieben wurden.

Das von Bahra et al beschriebene, bei 43% der Patienten bevorzugte Auftreten von Clusterepisoden im Frühjahr und Herbst wurde von weniger als 1/3 unserer Patienten beobachtet.

### **5.2.2. Dauer, Periodizität und Auslöser der Schmerzattacken**

Die Kriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) fordern eine Dauer einer einzelnen Kopfschmerzattacke zwischen 15 und 180 min, wobei in der Literatur innerhalb dieser Spannbreite eine große Variabilität der mittleren Attackendauer beschrieben wird. Die große epidemiologische Studie von Manzoni et al. (1983)<sup>47</sup> ergab jedoch, dass bei der großen Mehrzahl der Patienten eine durchschnittliche Schmerzattacke zwischen 30 und 120 min anhält (73%). 70 % unserer Patienten berichteten eine maximale Attackendauer von ein bis drei Stunden.

7,3% der 257 von Schürks et al (2006)<sup>49</sup> befragten Patienten gab eine sehr lange Attackendauer von mehr als 180 min an. Passend hierzu berichteten auch 6,5 % unserer Patienten, Schmerzattacken von mehr als 3 h Dauer, also über einen längeren Zeitraum als in der IHS-Definition festgelegt, zu kennen. Sehr kurze Attacken von weniger als 15 Minuten Dauer kommen dagegen bei knapp 10% unserer Patienten vor.

Insgesamt fügen sich die von uns erhobenen Daten bezüglich der Attackendauer gut in das Bild der bisherigen Studienlage ein.

Über die physiologischen Zusammenhänge, die die Dauer einer einzelnen Schmerzattacke bestimmen, sind bislang keine zuverlässigen Angaben erhältlich. Rozen et al (2001)<sup>52</sup> stellten anhand ihrer Daten fest, dass Männer im Vergleich zu Frauen eher unter längeren Schmerzattacken leiden, wobei auch hierfür keine schlüssige Erklärung vorliegt.

Unsere Ergebnisse zur Attackenfrequenz innerhalb einer Episode (durchschnittlich 1,4 bis 4,3 Attacken täglich) liegen im selben Bereich wie die Daten von Bahra et al (2002)<sup>1</sup>, die eine durchschnittliche Attackenzahl von bis zu 4,6/Tag berichten und von Rozen et al (2001)<sup>52</sup>, die im Mittel von 3 täglichen Attacken ausgehen.

Mehr als die Hälfte unserer Patienten gab eine Häufung der Schmerzattacken in den Nachtstunden an, von den von Bahra et al (2002)<sup>1</sup> befragten Patienten machten sogar 73% diese Beobachtung. Die tageszeitliche Bindung von Attacken bei vielen Patienten stützt die Hypothese, dass die Schrittmacher des zirkadianen Rhythmus eine Rolle bei der Entstehung der Clusterkopfschmerzen spielen.

Häufig wird die Provokation von Schmerzattacken durch Alkoholkonsum als typisches Phänomen beschrieben, das bei einem Großteil der Patienten zu beobachten sei (Bahra et al, 2002<sup>1</sup>, Schürks et al, 2006<sup>49</sup>). Hier wird ein Zusammenhang mit dem Alkoholdehydrogenase 4 (ADH4)-Gen vermutet (Rainero et al, 2010)<sup>53</sup>. Von unseren Patienten machte ca. die Hälfte

der Patienten die Beobachtung, dass Attacken durch Alkoholkonsum begünstigt werden, wobei der angegebene Alkoholkonsum in unserer Gruppe insgesamt vergleichsweise niedrig war.

### **5.2.3. Schmerzqualität und –lokalisierung**

Für die Diagnose von Clusterkopfschmerzen wird von der internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) eine starke oder sehr starke Schmerzintensität gefordert. Dementsprechend gaben rund 88 % der von uns befragten Patienten an, während einer Attacke unter Schmerzen der Stärke 8-10 auf der zehnteiligen visuellen Kopfschmerzskala zu leiden. Dieses Ergebnis unterstreicht die Schwere der individuellen Beeinträchtigung durch diese Erkrankung.

Bezüglich der Schmerzcharakteristik gab ein Großteil der Patienten eine scharfe Schmerzqualität an, wobei am häufigsten die Eigenschaften „stechend“ (57%) und „bohrend“ (26%) für am besten zutreffend erachtet wurden. Diese Beobachtungen decken sich gut mit den Ergebnissen früherer Studien zu diesem Thema. So beschrieben auch die von Schürks et al (2006)<sup>49</sup> befragten Patienten die Schmerzen größtenteils als „stechend“ (62%) und 86 % der Patienten von Friedman et al bereits 1958 untersuchten Patienten als „stechend“ oder „scharf“ (Friedman et al, 1958)<sup>54</sup>. Ekbom verglich 1970 die Beschreibungen von Clusterkopfschmerz-Patienten mit denen von Migränepatienten. Auch hier dominierten bei den Clusterkopfschmerz-Patienten helle, scharfe Schmerzqualitäten. Während 57,5 % der Migräne-Patienten pulsierende, pochende Schmerzen beschrieben, machten diese Angabe bei den Clusterkopfschmerz-Patienten lediglich 9,5 % (Ekbom et al, 1970)<sup>55</sup>. Andererseits litten in der großen Clusterkopfschmerzstudie von Manzoni et al (1983)<sup>47</sup> immerhin 41,7 % der Befragten unter pulsierenden Schmerzen. In Zusammenschau der bisherigen Ergebnisse scheinen eher scharfe, stechende Schmerzen typisch für Clusterkopfschmerzen zu sein, wobei die Schmerzqualität kein zuverlässiges Kriterium zur Unterscheidung der primären Kopfschmerztypen darstellt. Dementsprechend fand diese auch keinen Eingang in die Diagnosekriterien der IHS. Die Lokalisation wird dagegen auf die Regionen orbital, supraorbital und/oder temporal festgelegt, außerdem ist die Unilateralität der Schmerzen ein Diagnosekriterium. Dementsprechend gab auch die überwiegende Mehrzahl unserer Patienten (62%) ein Schmerzmaximum im Bereich um das Auge bzw. im Schläfenbereich (38%) an. Wenige Patienten berichteten auch von einem Punctum

maximum an der Stirn, andere Lokalisationen wurden nur von einzelnen Personen angegeben. Auch in der Arbeit von Bahra et al. (2002)<sup>1</sup> überwiegen die Regionen „retroorbital“ und „temporal“ als Hauptort der Schmerzmanifestation bei weitem. Jedoch auch hier werden vereinzelt „untypische“ Lokalisationen, die quasi über das gesamte Hemikranium vom Hinterkopf bis zum Kiefer oder sogar die Schulterregion verteilt sein können, berichtet. Charakteristisch und diagnostisch wegweisend für Cluster-Kopfschmerzen sind jedoch sicher Schmerzen im Versorgungsgebiet des 1. Trigeminusastes, wobei eine genaue Differenzierung zwischen „retroorbital“ und „temporal“ aufgrund der Nähe der Regionen in der Praxis den meisten Patienten schwer fallen dürfte und somit wenig sinnvoll erscheint.

#### **5.2.4. Begleitsymptome nach Kriterien der IHS**

Neben den bereits erwähnten Kriterien bezüglich Dauer, Periodizität und Lokalisation der Kopfschmerzen ist für die Diagnosestellung eines Clusterkopfschmerz-Leidens zusätzlich das Vorhandensein mindestens eines der Begleitsymptome obligat, die in Kapitel 2.1. aufgeführt sind. Diese „typischen“ Begleiterscheinungen treten auf der zur Schmerzlokalisierung ipsilateralen Seite auf und sind auf eine lokale Beteiligung des autonomen Nervensystems innerhalb der pathophysiologischen Mechanismen zurückzuführen.

Das am häufigsten berichtete und –sowohl für den Betroffenen als auch für Außenstehende– wohl am deutlichsten wahrnehmbare autonome Begleitsymptom ist das während der Schmerzattacke auftretende einseitige Augentränen. Fast alle der von uns befragten Patienten haben dieses Symptom bereits erlebt, die meisten davon regelmäßig während jeder Attacke. Auch in den anderen Arbeiten zu diesem Thema wird die ipsilaterale Lakrimation von der überwiegenden Mehrzahl der Patienten berichtet und stellt das häufigste autonome Begleitsymptom dar. Die Zahlen bewegen sich hier zwischen ca. 80% (Nappi et al., 1992<sup>56</sup>, Rozen et al, 2001<sup>52</sup>) und 91% (Bahra et al, 2002)<sup>1</sup>.

Mit dem Augentränen geht in vielen Fällen auch eine konjunktivale Injektion einher, die insgesamt jedoch etwas seltener vorkommt. Etwas mehr als 60% unserer Patienten kennen dieses Phänomen im Rahmen von Schmerzattacken, es scheint jedoch etwas weniger konstant aufzutreten als die Lakrimation. Die Häufigkeit wird in der Literatur zwischen 58% (Manzoni et al, 1983)<sup>47</sup> und 77% (Bahra et al, 2002)<sup>1</sup> beziffert. In den IHS-Kriterien und eini-

gen Arbeiten in der Literatur werden die Phänomene „Lakrimation und/oder konjunktivale Injektion“ zu einer Entität zusammengefasst.

Neben den genannten okulären Phänomenen gilt auch der Symptomkomplex „nasale Kongestion und/oder Rinorrhoe“ als charakteristisch für Clusterkopfschmerzen. Die Rinorrhoe wird dabei bei unseren Patienten deutlich häufiger beschrieben als eine „verstopfte Nase“, nämlich von ca. 54% gegenüber ca. 27%. In anderen Arbeiten wird dagegen von einer größeren Häufigkeit der nasalen Kongestion ausgegangen. Die Zahlen bewegen sich hier zwischen ca. 48% (Nappi et al., 1992)<sup>56</sup> und 75% (Bahra et al, 2002)<sup>1</sup> gegenüber ca. 38% bis 72% für die Rhinorrhoe. Der Grund für diese Diskrepanz bleibt unklar, da die beiden Symptome jedoch in einem Komplex zusammengefasst werden, erscheint diese weniger relevant.

Eine einseitige, ipsilaterale Ptose wurde von etwa der Hälfte unserer Patienten beschrieben, was sich gut mit den in der Literatur angegebenen Häufigkeiten dieses Symptoms deckt.

Das unilaterale Schwitzen auf der betroffenen Gesichtshälfte wird im Vergleich zu den anderen von der IHS als charakteristisch beschriebenen Begleitsymptomen deutlich seltener von Patienten berichtet (bei unseren Patienten von ca. 25%).

Neben den beschriebenen, lokalen autonomen Begleitphänomenen stellt nach der IHS-Klassifikation eine „körperliche Unruhe oder Agitiertheit“ ein diagnostisches Kriterium für Clusterkopfschmerzen dar. Ca. 56% unserer Patienten berichteten von einem regelmäßigen Bewegungsdrang während der Attacke, während nur weniger als jeder dritte sich während der Schmerzen ruhig verhalte. Ein unruhiges Verhalten zeigten ca. 68% der von Schürks et al (2006)<sup>49</sup> befragten Personen, während Manzoni et al (1983)<sup>47</sup> dieses Symptom für noch häufiger halten (80%). Das von Bahra et al (2002)<sup>1</sup> weiter gefasste Charakteristikum „Unruhe oder keine Verschlechterung bei Bewegung“ traf sogar für 93% der befragten Patienten zu.

Diagnostische Schwierigkeiten können entstehen, wenn ein Kopfschmerzsyndrom alle geforderten Kriterien für Clusterkopfschmerzen bezüglich Periodizität, Intensität und Lokalisation erfüllen, die Schmerzen jedoch nicht mit autonomen Begleitsymptomen einhergehen, eine Diagnosestellung anhand der IHS-Definition formal also nicht zulässig ist. In der Literatur finden sich Einzelfallberichte von Patienten mit „klassischen“ Clusterkopfschmerzen ohne entsprechende autonome Begleitsymptome (Vigl et al, 2001)<sup>57</sup>, jedoch auch in größeren epidemiologischen Arbeiten wird dieses Phänomen beschrieben. So fehlten

entsprechende Symptome bei 2,8% der 251 von Nappi et al (1992)<sup>56</sup> untersuchten Patienten und bei sogar 6% der 157 Patienten von Martins et al (Martins et al, 2005)<sup>58</sup>. Da auch die Schmerzintensität bei diesen Patienten signifikant geringer ist als bei Patienten mit autonomen Begleitsymptomen, wird diskutiert, ob es sich hierbei um eine mildere Verlaufsform derselben Erkrankung handelt, bei der keine ausreichende Stimulation autonomer Zentren stattfindet (Drummond, 1990)<sup>59</sup>.

Andererseits wurde vereinzelt auch das Auftreten für Clusterkopfschmerz-Attacken pathognomonischer, lokal-autonomer Symptome ohne Cephalgien berichtet (Salvesen, 2000<sup>60</sup>, Leone et al, 2002<sup>61</sup>). Diese Beobachtung wäre mit der Annahme von Drummond nicht vereinbar. Die Autoren halten deshalb das Vorhandensein zweier unabhängiger Generatoren für die Kopfschmerzen und die autonome Begleitsymptomatik für wahrscheinlich, die unabhängig voneinander aktiviert werden können.

#### **5.2.5. Andere Begleitsymptome**

Neben den beschriebenen „klassischen“ Begleitsymptomen, die in der IHS-Klassifikation als diagnostische Kriterien aufgeführt sind, leiden viele Clusterkopfschmerz-Patienten während Schmerzattacken unter weiteren Beschwerden. Häufig wird von Patienten eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Licht und/oder Lärm berichtet. 60,2 % der von uns befragten Personen gaben eine Photophobie an. Dieser Wert deckt sich gut mit den Ergebnissen von Schürks et al (2006)<sup>49</sup> (61,2%), Bahra et al (2002)<sup>1</sup> (56%) und Nappi et al (1992)<sup>56</sup> (55,8%). Vinagaite Vingen et al (1998)<sup>62</sup> gehen von einer noch größeren Häufigkeit dieses Symptoms aus. Von den 50 befragten Patienten litten mehr als 90% unter einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Licht.

Eine gesteigerte Lärmempfindlichkeit war bei unseren Patienten mit 52,7% etwas seltener, was auch von anderen Autoren so festgestellt wurde (Bahra et al, 2002<sup>1</sup>, Rozen et al, 2001<sup>52</sup>).

Rund ein Drittel unserer Patienten leidet während der Attacke unter Übelkeit, die Häufigkeit dieses Symptoms wird in früheren Arbeiten mit Werten zwischen rund 28% (Schürks et al, 2006)<sup>49</sup> und 50% (Bahra et al, 2002)<sup>1</sup> beziffert. Rozen et al (2001)<sup>52</sup> stellten fest, dass Übelkeit bei Frauen mit Clusterkopfschmerzen häufiger auftritt als bei betroffenen Männern und dass es bei ihnen signifikant häufiger zu Erbrechen während der Attacke kommt (46,9% vs. 17,4%). Ein in der Literatur ebenfalls mehrfach beschriebenes Phänomen ist eine

schmerzhafte Überempfindlichkeit der Haut auf der von den Schmerzen betroffenen Gesichtshälfte. Die Prävalenz dieser Allodynie liege nach Ashkenazi et al (2004)<sup>63</sup> bei 40%, in einer anderen Studie der gleichen Arbeitsgruppe wird die Häufigkeit mit 49% angegeben (Marmura et al, 2009)<sup>64</sup>. Von unseren Patienten berichteten ca. 35% von einer Überempfindlichkeit der Haut. Die Daten lassen sich insofern jedoch nicht zuverlässig vergleichen, da unsere Ergebnisse einerseits auf subjektiven Patientenangaben beruhen und sich andererseits auf die Zeit während einer Kopfschmerzattacke beziehen, während bei den beiden zitierten Arbeiten Patienten gezielt und systematisch auf dieses Symptom hin untersucht wurden und zwar zwischen und nicht während akuter Attacken. Interessanterweise wurde nachgewiesen, dass die Schwelle für die Wahrnehmung sensibler Modalitäten bei Clusterkopfschmerz-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen nicht etwa reduziert, sondern sogar gesteigert ist (Ladda et al, 2006)<sup>65</sup>. Dieser Effekt wird auf ein Zusammenspiel zwischen dem Hypothalamus und dem antinozizeptiven System im Hirnstamm zurückgeführt. Die Allodynie während Schmerzattacken könnte dagegen in einer Sensibilisierung nozizeptiver Neurone im Trigemuskernbereich begründet liegen (Riederer et al, 2009)<sup>66</sup>. Silberstein et al (2000)<sup>67</sup> fanden in einer retrospektiven Untersuchung an 101 Patientenakten das Auftreten von Aura-Symptomen vor den Schmerzattacken bei insgesamt 6 Patienten, wobei es sich bei 5 Patienten um eine visuelle und bei einem Patienten um eine olfaktorische Aura handelte. Hieraus wurde geschlossen, dass es bei den betroffenen Personen im Rahmen der pathophysiologischen Vorgänge zu einer Mitbeteiligung anderer Hirnregionen als dem Hypothalamus, nämlich der visuellen bzw. olfaktorischen Rinde kommen müsse. Visuelle oder olfaktorische Symptome traten bei unseren Patienten nur vereinzelt auf. Keiner unserer Patienten berichtete von einer Aura und nur ca. 9% gaben ein Flimmersehen bzw. 1,1% Gesichtsfelddefekt im Sinne von Aura-ähnlichen Symptomen an. Siow et al (2002)<sup>68</sup> berichten in einer Fallbeschreibung von vier Patienten von einer die Clusterkopfschmerzen begleitenden, vorübergehenden Halbseitenparese, die an die familiäre hemiplegische Migräne erinnerte und möglicherweise ebenfalls auf eine Kalziumkanalerkrankung zurückzuführen sei.

### **5.3. Diagnostik und diagnostische Verzögerungen**

Die klinischen Kriterien für das Vorliegen von Clusterkopfschmerzen sind in der IHS-Klassifikation klar festgelegt. Dennoch kann eine korrekte Diagnosestellung erschwert sein, wenn einerseits autonome Begleitsymptome teilweise oder ganz fehlen und/oder vegetative Beschwerden (wie Übelkeit, Licht- und Geräuschempfindlichkeit) mit den Kopfschmerzen einhergehen. Insbesondere ein Auftreten der unter 5.2.5. aufgeführten Beschwerden kann eine Abgrenzung gegenüber einer Migräne schwierig machen. Erschwerend kommt hinzu, dass die Migräne mit unterschiedlicher Häufigkeit auch mit autonomen Symptomen einhergehen kann. So stellten Barbanati et al (2002)<sup>69</sup> autonome okuläre und nasale Begleitsymptome bei 45,8% ihrer Migränepatienten fest.

Es gilt hier die Expertenmeinung, dass die Photo- und Phonophobie allgemein bei trigemino-autonomen Kopfschmerzen insgesamt häufiger uni- und ipsilateral zu den Kopfschmerzen auftreten, wohingegen diese Symptome bei den meisten Migränepatienten bilateral vorhanden sind (Irima et al, 2008)<sup>70</sup>. Auch wenn die Lateralisation dieser Symptome von großer Bedeutung zur Differenzierung dieser zwei Kopfschmerzentitäten ist, bleiben Zweifel bestehen, in wieweit z.B. eine Geräuschempfindlichkeit an nur einem Ohr außerhalb der akuten Attacke zuverlässig zu eruieren ist.

Kopfschmerzexperten aus Italien (Torelli et al, 2005)<sup>71</sup> befassten sich mit der Fragestellung, welche Merkmale der Kopfschmerzen geeignet sind, um die Cluster- von anderen primären Kopfschmerzen zu unterscheiden. Diese Arbeitsgruppe ermittelte anhand eines Fragebogens die Charakteristika der Cephalgien unter Migräne-, Spannungskopfschmerz- sowie Clusterkopfschmerz-Patienten. Sie kam zum Ergebnis, dass vor allem die kurze Dauer der Kopfschmerzen sowie eine ausgeprägte motorische Unruhe während der Attacken die zuverlässigsten Parameter zur Identifikation eines Clusterkopfschmerzes darstellen. Die starke Intensität der Clusterattacken, ihre Unilateralität und Lokalisation wiesen zwar eine 100%ige Sensitivität auf, die Spezifität dieser Fragen lag jedoch im mittleren Bereich.

Ca. jeder fünfte Befragte unserer Studie wurde initial als Migränepatient verkannt. Der Grund hierfür mag darin gelegen haben, dass die meisten Patienten aus dieser Gruppe auch eine Lärm- und Lichtempfindlichkeit während ihrer Kopfschmerzen angaben. Da sich die Kopfschmerzen jedoch in einem Zeitrahmen abspielten, der gegen eine Migräneattacke sprach und auch eine motorische Unruhe kein Charakteristikum des Migräneleidens darstellt, muss

von einer Unkenntnis der grundlegenden Unterschiede zwischen diesen primären Kopfschmerzen in der klinischen Praxis ausgegangen werden.

Die Tabelle in Abb. 23 fasst nochmals die wichtigsten Daten der initial als Migräne verkannten Patienten zusammen.

	<b>Dauer (Min.)</b>	<b>Nächtliche Attacke</b>	<b>Lokalisation der Kopfschmerzen</b>	<b>„Migräne“- Symptome</b>	<b>Autonome Symptome</b>	<b>Verhalten während Attacke</b>
<b>Pat.1</b>	30-180	Ja	Auge	Photo-/Phono- phobie	Konj. Injektion/ Lakrimation	Ruhig
<b>Pat.2</b>	45-180	Ja	Auge	Photophobie/ Übelkeit	Lakrimation/nasale Kongestion	Unruhig
<b>Pat.3</b>	30	Nein	Auge	Übelkeit	Lakrimation/nasale Kongestion	Abwechselnd
<b>Pat.4</b>	20-45	Ja	Auge/Gesichts- hälfte	Flimmersehen	Konj. Injektion/ Lakrimation/ nasale Kongestion	Unruhig
<b>Pat.5</b>	30-120	Ja	Auge/ temporal / Ausstrahlung zum Oberkiefer	Photo- /Phonophobie/ Flimmersehen	Ptosis/ Lakrimation/ nasale Kongestion	Unruhig
<b>Pat.6</b>	15-120	Ja	Auge	Photo- /Phonophobie/ Übelkeit/ Flimmersehen	Konj. Injektion/ Lakrimation/ Rhinorrhoe	Unruhig
<b>Pat.7</b>	60-300	Ja	Auge/ temporal	Photo- /Phonophobie	Konj. Injektion/ Lakrimation/ Rhinorrhoe	Unruhig
<b>Pat.8</b>	60-90	Nein	Auge/temporal	Photo- /Phonophobie/ Übelkeit	Ptosis/ Lakrimation/ Rhinorrhoe	Unruhig
<b>Pat.9</b>	10-45	Ja	Auge/occipital	Photo- /Phonophobie/ Erbrechen	Ptosis/ Lakrimation/ Rhinorrhoe	Unruhig
<b>Pat.10</b>	120-180	Nein	temporal	Photo- /Phonophobie/ Übelkeit	Ptosis/ Lakrimation/ Rhinorrhoe	Unruhig

<b>Pat.11</b>	60-90	Nein	temporal	Photo- /Phonophobie	Lakrimation	Unruhig
<b>Pat.12</b>	15-60	Nein	temporal/ Gesichts- hälfte	Photophobie	Konj. Injektion/ Lakrimation/ nasale Kongestion	Keine Auffälligkeiten
<b>Pat.13</b>	45	Ja	Auge	Übelkeit	-	Unruhig
<b>Pat.14</b>	20-60	Nein	temporal/parietal	-	Ptosis/ Lakrimation/ nasale Kongestion	Unruhig
<b>Pat.15</b>	30-120	Ja	Auge/temporal	Übelkeit	Konj. Injektion/ Lakrimation/ nasale Kongestion	Keine Auffälligkeiten
<b>Pat.16</b>	15-30	Ja	temporal	-	Lakrimation/ nasale Kongestion	Ruhig
<b>Pat.17</b>	5-20	Ja	Auge	-	Lakrimation	Ruhig
<b>Pat.18</b>	30-60	Ja	Auge	Photo- /Phonophobie	Konj. Injektion/ Lakrimation/ nasale Kongestion/ Ptosis	Unruhig
<b>Pat.19</b>	20-40	Nein	Temporal		Konj. Injektion/ Lakrimation/ nasale	Unruhig

**Abb. 23:** Klinische Symptomatik der primär als Migräne fehldiagnostizierten Clusterkopfschmerzpatienten

Die zweit- bzw. dritthäufigste Fehldiagnose waren in unserer Befragung eine Sinusitis (16,1%) und eine Trigeminusneuralgie (11,8%). Der Studienlage zufolge stellt dieses Ergebnis keine Ausnahme dar.

Eine amerikanische Arbeitsgruppe aus Denver/Colorado führt ebenso Migräne, Sinusitis und Trigeminusneuralgie als Erkrankungen an, die ihrer Erfahrung nach am häufigsten bei Clusterkopfschmerzpatienten fehldiagnostiziert wurden (Klapper et al, 2000)<sup>72</sup>.

Der Schmerz bei einer Sinusitis kann lediglich eine ähnliche Lokalisation und einen ähnlichen Schmerzcharakter wie bei Clusterkopfschmerzen aufweisen, in keiner weiteren Eigenschaft hat diese Erkrankung mit dem primären Kopfschmerz eine Ähnlichkeit.

Die extrem kurze Dauer einer Trigeminusneuralgie sowie das Fehlen von autonomen Symptomen stellen die Hauptunterscheidungskriterien dieser Erkrankung dar, die mit einem Clusterkopfschmerz eigentlich nicht zu verwechseln ist.

Die Fehldiagnose der Clusterkopfschmerzen hat fatale Folgen für die darunter Leidenden. Häufig werden die Patienten über mehrere Jahre nicht adäquat therapiert und erleben so wiederholt heftigste Schmerzattacken ohne adäquate Akuttherapie.

Die Studien zeigen, dass ähnlich wie bei unseren Befragten, durchschnittlich mehrere Jahre vergehen, bis man die Clusterkopfschmerzen korrekt diagnostiziert und demnach behandelt. Die oben erwähnte Arbeitsgruppe aus Denver ermittelte eine durchschnittliche Dauer von 6,6 Jahren bis zur korrekten Diagnose, eine weitere Arbeitsgruppe aus Holland eine von 3 Jahren (Van Vliet et al, 2003)<sup>73</sup>. Bei den von uns befragten Patienten lag die mittlere Zeitspanne zwischen Beginn der Symptome und einer korrekten Diagnosestellung mit 9,6 Jahren sogar noch über den in der Literatur berichteten Angaben.

Entsprechend dieser Datenlage zeigte sich die Mehrheit unserer Probanden (58%) mit der ärztlichen Erkennung ihrer Kopfschmerzen unzufrieden.

Relativ häufiger Gebrauch von Internetdaten verhalf sogar einem Teil unserer Befragten, die Diagnose ihres Leidens selbst zu stellen, wonach dann die Betroffenen häufig auf eigene Initiative erst einen Kopfschmerzspezialisten aufsuchten. Es zeigt sich dadurch, dass trotz langjähriger Aufklärungsbemühungen das Wissen über primäre Kopfschmerzen noch nicht ausreichend in der hausärztlichen Versorgung etabliert ist, wobei aber zu bedenken ist, dass es sich bei unseren Daten um retrospektive Daten handelt und der Zeitpunkt der Diagnosestellung zum Teil Jahrzehnte zurücklag.

Zusammenfassend ist also festzustellen, dass auch hierzulande die Clusterkopfschmerzen oft zu spät erkannt werden. Die häufige Präsenz von Photo- (60,2%)- und Phonophobie (52,7%), aber auch von Übelkeit (32,3%) während der Clusterattacken unserer Befragten stellt einen typischen Risikofaktor für eine Verkennung der Erkrankung als Migräne dar.

Interessanterweise fand sich ein Flimmerskotom, welches in etwa 5-10 % der Cluster-Patienten vorhanden sein soll (Silberstein et al., 2000)<sup>67</sup>, bei keinem unseren Patienten.

Die Clusterkopfschmerzen und Migräne stellen wie erwähnt zwei unterschiedliche Entitäten unter den primären Cephalgien dar, die sich in ihrer Manifestation sowohl zeitlich (Clusterkopfschmerz: 15 bis 180 min. vs. Migräne: 4h bis 3 Tage) als auch durch ihre Begleit-

symptome (Clusterkopfschmerz: vordergründig autonome Symptome vs. Migräne: vordergründig vegetative Symptome) im Regelfall voneinander unterscheiden.

Die Grenzfälle, wie zum Beispiel eine relativ kurze Migräneattacke mit zusätzlichen autonomen Begleitsymptomen oder ein, über 3 h andauernder Clusterkopfschmerz ohne autonome Symptomatik, stellen eher seltene Ausnahmefälle dar und bedürfen wie die beiden Kopfschmerzformen selbst einer fachspezifischen Beurteilung. Des Weiteren zeigt sich, dass klassische Auslöser von Clusterattacken wie Alkoholkonsum in unserem Kollektiv von nur etwa der Hälfte der Patienten berichtet wurden und damit nicht zuverlässig als ein diagnostisches Kriterium herangezogen werden können.

Dass z.B. Hausärzte keine Detailkenntnisse über jede primäre Kopfschmerzform besitzen, muss hingenommen werden, dies darf jedoch nicht als Grund für eine Verzögerung der Patientenvorstellung in das sekundäre bzw. tertiäre Versorgungszentrum gelten.

## **5.4. Therapie**

### **5.4.1. Therapie der akuten Schmerzattacke**

#### **5.4.1.1. Sumatriptan**

Die subkutane Gabe von 6mg Sumatriptan gilt entsprechend den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) als Mittel der ersten Wahl zur Akutbehandlung einer Clusterkopfschmerz-Attacke. Eine hohe Effektivität dieser Behandlung wurde bereits in zahlreichen Studien belegt. Hier werden Erfolgsraten, d.h. eine Reduktion der Schmerzen von „schwerer“ zu „leichter“ Intensität oder Schmerzfreiheit innerhalb von 15 Minuten, von 88% bis hin zu 96% berichtet Ekbom et al, 1995<sup>74</sup>.

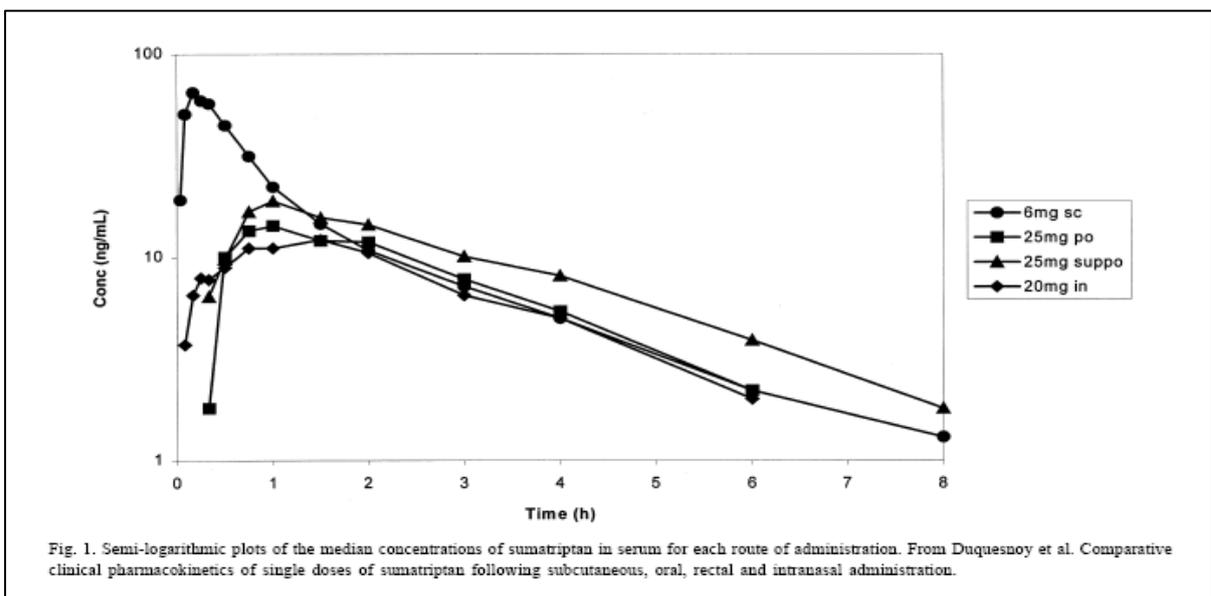
Insgesamt scheint der Effekt bei Patienten, die unter der chronischen Form der Clusterkopfschmerzen leiden, etwas geringer zu sein (Göbel et al, 1998)<sup>75</sup>.

Alternativ zur subkutanen Injektion wird Sumatriptan auch in Form eines Nasensprays verwendet. In einer Studie an 26 Patienten war hiermit allerdings bei 27 von 52 behandelten Attacken keine Linderung innerhalb von 15 Minuten erzielbar, bei 13 Attacken kam es immerhin noch zu einem später einsetzenden Effekt (Hardebo et al, 1998)<sup>76</sup>.

In einer anderen Arbeit wird eine Effektivität der Therapie von 57% angegeben, wobei als Therapieerfolg ein Ansprechen der Schmerzen innerhalb von 30min nach intranasaler Applikation gewertet wurde (Van Vliet et al, 2003)<sup>22</sup>.

Der in der Literatur beschriebenen, im Vergleich zu anderen Applikationsformen besseren Wirksamkeit der subkutanen Injektion liegen in erster Linie pharmakokinetische Grundlagen zugrunde. Während die Bioverfügbarkeit von Sumatriptan nach subkutaner Injektion bei 100% liegt, ist diese bei anderen Einnahmeformen deutlich geringer (15,8% bei nasaler und nur 14,3% bei oraler Applikation) (Duguesnoy et al, 1998)<sup>77</sup>.

Dieser Faktor kann prinzipiell durch eine Anpassung der jeweiligen Dosierung ausgeglichen werden, ein entscheidender Vorteil der subkutanen Gabe liegt jedoch zusätzlich im deutlich rascheren Erreichen einer wirksamen Serumkonzentration. Der maximale Wirkstoffspiegel wird nach einer s.c.-Injektion bereits nach ca. 10min erreicht, während dieser bei den anderen Applikationsformen (nasal und oral) erst wesentlich später vorliegt.



**Abb 24:** Wirkstoffkonzentrationen im Serum nach Gabe von Sumatriptan über verschiedene Applikationsformen

Dementsprechend erscheint der Einsatz von Sumatriptan als Nasenspray oder in Tablettenform nur bei Patienten mit sehr langer Attackendauer sinnvoll.

Unsere Studienteilnehmer gaben im Vergleich zu den oben erwähnten Ergebnissen früherer Arbeiten insgesamt seltener (78%) eine ausreichende Wirksamkeit von subkutan appliziertem Sumatriptan an. Im Gegensatz dazu lag die von unseren Patienten berichtete Erfolgsrate von Sumatriptan-Nasenspray mit ebenfalls ca. 78% deutlich über den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen und war der Wirkung der subkutanen Gabe ebenbürtig. Die guten Resultate der intranasalen Therapie können teilweise dadurch erklärt werden, dass

in unserer Studie der Zeitpunkt der Schmerzlinderung nicht berücksichtigt wurde und so auch ein später als 30 Minuten nach Applikation eintretender Effekt als Therapieerfolg vom Patienten gewertet wurde.

Die Ursache der im Vergleich zur Literatur niedrigen Ansprechrate der subkutanen Sumatriptan-Therapie bleibt dagegen unklar. Eine Aussage zur Wirksamkeit einer oralen Sumatriptan-Gabe ist aus unseren Daten nicht zuverlässig möglich, da diese Applikationsform bei lediglich drei Patienten gewählt wurde. Außerdem handelt es sich hierbei derzeit nicht um eine etablierte Therapieform.

Insgesamt erscheint ein Therapieversuch mit Sumatriptan-Nasenspray besonders bei länger andauernden Kopfschmerzattacken sinnvoll, zumal diese in der Praxis für den Patienten einfacher handhabbar und etwas kostengünstiger als die subkutane Injektion ist. Unseren Daten zufolge ist auch die Effektivität dieser Anwendungsform der subkutanen gleichwertig, wobei diese Ergebnisse im Widerspruch zu früheren, methodisch mehr auf diese Fragestellung ausgelegten Studien stehen. Dementsprechend ist bei ausbleibendem Erfolg der intranasalen Anwendung sicher ein Therapieversuch mit subkutanem Sumatriptan empfehlenswert.

#### 5.4.1.2. Zolmitriptan

Zolmitriptan stellt einen weiteren Vertreter aus der Wirkstoffgruppe der Triptane dar, der zur Akutbehandlung von Clusterkopfschmerz-Attacken eingesetzt wird. Im Gegensatz zu Sumatriptan ist hier keine subkutane Applikationsform verfügbar, in der Praxis wird das Medikament fast ausschließlich als Nasenspray eingesetzt. Als theoretischer pharmakologischer Vorteil von Zolmitriptan gegenüber Sumatriptan kann eine Wirksamkeit auch an zentralen Endigungen des trigeminovaskulären Systems und damit ein zusätzlicher Mechanismus der Inhibition von Schmerzafferenzen angenommen werden (Martin et al, 1997)<sup>78</sup>.

In zwei großen, unabhängig voneinander durchgeführten Studien wurde die klinische Wirksamkeit verschiedener Dosierungen gegenüber Placebo untersucht. Als Therapieerfolg wurde hierbei jeweils eine Linderung von starken Schmerzen hin zu leichten Schmerzen oder Schmerzfreiheit innerhalb von 30 Minuten nach Anwendung des Nasensprays gewertet.

Die Erfolgsraten für die 5mg-Dosierung werden hierbei mit 42% (Cittadini et al, 2006)<sup>79</sup> bzw. 50% (Rapoport et al, 2007)<sup>80</sup> und für die 10mg-Dosierung mit 61% bzw. 63,3% angegeben. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den oben erwähnten Resultaten für die intranasale

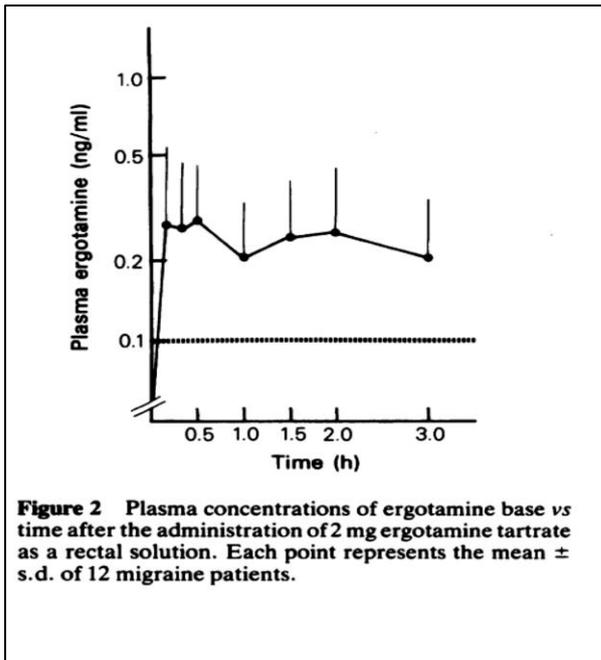
Applikation von 20mg Sumatriptan (van Vliet et al, 2003)<sup>22</sup>, ist Zolmitriptan in der höheren Dosierung etwas effektiver und in der niedrigen Dosierung etwas weniger wirksam.

Bei den von uns befragten Patienten, die Zolmitriptan-Nasenspray in einer Dosierung von 5mg zur Akuttherapie einsetzten, lag die Erfolgsquote bei ca. 56%. Dieser Wert liegt etwa in der Größenordnung der oben erwähnten Resultate. Verglichen mit der in unserer Arbeit retrospektiv ermittelten Effektivität von Sumatriptan schnitt Zolmitriptan schlechter ab, wobei dies sowohl den Resultaten aus den oben erwähnten prospektiven Studien als auch den theoretischen pharmakologischen Überlegungen widerspricht.

#### 5.4.1.3. Ergotamin

Die pharmakologischen Studien, die sich mit der Resorptionsrate sowie Bioverfügbarkeit von Ergotamin beschäftigten, kamen zum Ergebnis, dass eine orale Einnahme von 2mg dieses Medikamentes in mehreren aufeinander folgenden Messungen zu keinen messbaren Medikamenten-Plasmaspiegeln führte.

Dahingegen führte eine Ergotamin-Verabreichung in Form eines Suppositoriums zu niedrigen und variablen Plasmakonzentrationen.



**Abb. 25:** Plasmakonzentration von Ergotamin nach rektaler Applikation

Die Bioverfügbarkeit des Medikamentes nach seiner rektalen Verabreichung betrug 0,9-10,8%, wobei bei ca. Hälfte der untersuchten Patienten eine maximale Plasmakonzentration nach 20-60 min erreicht wurde (Ibraheem et al, 1983)<sup>81</sup>.

Auf diesen pharmakologischen Daten basiert auch die Empfehlung zur Anwendung des Wirkstoffes: Aufgrund einer insgesamt schlechten Bioverfügbarkeit sowie einer längeren Dauer bis zum Einsetzen der Wirkung eignet sich Ergotamin nur zur Therapie von Clusterattacken, die eine zeitliche Regelmäßigkeit aufweisen. In diesem Falle ist es möglich, das Medikament ca. 1 Stunde vor der erwarteten Attacke anzuwenden. Insgesamt ist die rektale Anwendungsform der oralen vorzuziehen.

Mit 60,2% unserer befragten Patienten fand Ergotamin relativ häufig Anwendung. Unter Berücksichtigung der pharmakologischen Daten wurde bei den meisten Patienten ein Ergotamin-Suppositorium gewählt, dessen Anwendung bei 75% der Patienten eine zufriedenstellende Schmerzreduktion bewirkte. Immerhin wurde bei der Hälfte der befragten Probanden zusätzlich oder alternativ eine orale Ergotamin-Therapie verschrieben, die wider Erwarten in der Mehrzahl der Fälle (64.3%) einen guten Erfolg brachte.

Ein einziger Patient erhielt Ergotamin in Form von Aerosol, dessen orale Inhalation einen ebenso guten Effekt zeigte.

Bezüglich der Wirksamkeit von Ergotamin sind in der Literatur leider kaum zuverlässige Informationen erhältlich, so dass ein Vergleich unserer Ergebnisse mit Erfahrungen anderer Anwender nicht möglich ist.

#### 5.4.1.4. Sauerstoff

Die Inhalation von Sauerstoff gilt als eine der etabliertesten und am häufigsten angewendeten Methoden zur Akutbehandlung von Clusterkopfschmerz-Attacken. Wider Erwarten sind hierzu in der Literatur relativ wenige Studien verfügbar. In einer Cochrane-Review aus dem Jahr 2008 (Schnabel et al, 2008)<sup>82</sup> wird aus den beiden bis dahin verfügbaren Berichten (Fogan et al, 1985<sup>83</sup>, Kudrow et al 1981<sup>84</sup>) eine Effektivität der normobaren Sauerstoffinhalation von 76% angegeben. Als wirksam galt die Therapie demnach, wenn die Patienten während oder nach einer 15minütigen Sauerstoffinhalation innerhalb von maximal 30 Minuten eine deutliche Schmerzreduktion oder Schmerzfreiheit erfuhren. Eine jüngere Studie (Cohen et al, 2009)<sup>85</sup> kam mit einer Erfolgsrate von 78% zu einem sehr ähnlichen Resultat.

Auch in der Mehrzahl der von uns befragten Patienten kam die Sauerstoffinhalation im Rahmen der Akutbehandlung zum Einsatz (59,1%). Ca. 2/3 von ihnen gaben dabei einen guten Erfolg der Therapie an, was etwas unter den Resultaten der erwähnten Arbeiten liegt.

Neben der in der klinischen Praxis sehr häufig angewandten normobaren Sauerstoffinhalation wurde auch die Wirksamkeit einer hyperbaren Sauerstofftherapie (2facher Atmosphärendruck) untersucht. In der Studie von Di Sabato et al (1993)<sup>86</sup> wurden 6 von 7 Patienten (86%) innerhalb von 20 Minuten schmerzfrei. Zusätzlich erwähnenswert ist hierbei, dass alle Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, für mindestens 48 Stunden keine weitere Schmerzattacke erlitten, wobei bei 3 Patienten sogar eine vollständige Terminierung der Episode erreicht wurde. Diese längerfristigen Effekte wurden einerseits auf eine anhaltende Vasokonstriktion und antiödematöse Wirkung der hyperbaren Sauerstofftherapie, andererseits auf eine Stimulation der Serotonin-Synthese im ZNS zurückgeführt.

Diese guten Wirkungen der hyperbaren Sauerstofftherapie können realistisch kaum genutzt werden, da die kurzfristige Verfügbarkeit einer Druckkammer –wie sie zur hyperbaren Sauerstofftherapie einer akuten Schmerzattacke notwendig wäre- in der Praxis kaum gewährleistet werden kann.

Trotz der relativ begrenzten Studienlage wird die Anwendung von normobarer Sauerstoffinhalation als Therapie der ersten Wahl empfohlen, da diese erfahrungsgemäß häufig zu guten Erfolgen führt und andererseits kostengünstig und auch bei Patienten mit Nebendiagnosen, die dem Einsatz anderer Akuttherapeutika entgegenstehen, bedenkenlos anwendbar ist.

## **5.4.2. Prophylaktische Therapie**

### **5.4.2.1. Verapamil**

Die Calcium-Kanal-Blocker werden überwiegend in der Therapie der Erkrankungen aus dem kardiovaskulären Kreis eingesetzt.

Verapamil, ein Medikament aus dieser Wirkstoffklasse, wird im Rahmen einer Off-label-Anwendung auch zur Prophylaxe von Clusterkopfschmerz-Attacken angewendet. Hierfür gilt es sogar als Medikament der ersten Wahl.

Nachdem die Verapamil-Tagesdosen für Indikationen aus dem kardiovaskulären Bereich üblicherweise 240mg nicht überschreiten und nur in seltenen Fällen die maximale Tagesdosis von 480mg/d verordnet wird, werden zur Therapie der Clusterkopfschmerzen im Durchschnitt wesentlich höhere Dosen eingesetzt.

Dabei wird dieses Medikament je nach Ansprechen individuell dosiert, wobei die Tagesdosen zwischen 240-920 mg/d liegen (Tfelt-Hansen, 2009)<sup>87</sup>.

Dass manchmal ganz unterschiedliche Dosierungen der Substanz zum Erzielen eines gleich wirksamen Effektes angewendet werden müssen, erklärt sich aus den Daten einiger pharmakologischer Studien. Die orale Anwendung von 240mg Verapamil führte z.B. zu variablen maximalen Plasmakonzentrationen, die sich bis zum Faktor 9 voneinander unterschieden.

Der Grund für eine insgesamt wesentlich höhere Dosierung des Medikamentes in der Clusterkopfschmerz-Therapie liegt in der Pharmakokinetik. Als eine lipophile Substanz kann Verapamil sehr leicht die Blut-Hirn-Schranke passieren. Die Substanz ist aber das Substrat des, in dieser Schranke lokalisierten Efflux-Transporters P-Glycoprotein. Dieser Transporter führt zu einer reduzierten Verapamil-Netto-Aufnahme im ZNS, indem er das Medikament rasch aus dem Gehirn wieder ausschleust. Hierdurch lässt sich auch die Tatsache erklären, dass eine Verapamil-Überdosierung zu keinen primär zentralen Nebenwirkungen führt.

Eine neurologische Arbeitsgruppe aus Kopenhagen befasste sich mit einer allgemeinen Empfehlung zur Verapamil-Dosierung in der Therapie der Clusterkopfschmerz- Patienten und empfahl die aus Abb. 26 zu entnehmende Vorgehensweise (Tfelt-Hansen, 2009)<sup>87</sup>.

Starting dose	360 mg daily
Increase of dose depending on effect and side effect	Increments with 80 mg every 2 weeks with ECG control
Usual maximum dose	720 mg <sup>†</sup> daily-960 mg <sup>†</sup> (increments from 720 mg with 40 mg weekly with ECG control)
Unusual supra-maximum doses	1200 mg <sup>†</sup> daily (increments from 960 mg with 40 mg weekly with ECG control)

**Abb. 26:** *Empfohlene Dosen von Verapamil zur Prophylaxe von Clusterkopfschmerzen*

In der von Leone et al. 2000<sup>88</sup> doppelblind und Plazebo-kontrolliert durchgeführten Studie wurde eine deutliche Überlegenheit von Verapamil im Vergleich zu Plazebo nachgewiesen. Mit insgesamt 360mg Verapamil/d gelang hier eine statistisch signifikante Reduktion einerseits der Anzahl der täglichen Clusterkopfschmerz-Attacken und andererseits der Notwendigkeit einer Akuttherapie. Insgesamt 80% der Patienten aus der Verumgruppe sprachen auf die Therapie gut an. Die aufgetretenen Nebenwirkungen, von denen in der Verapamil-Gruppe am häufigsten eine Obstipation benannt wurde, wurden insgesamt als mild bezeichnet und führten zu keinem Abbruch der Therapie.

Eine Arbeitsgruppe aus der Migräne-Klinik in London berichtete 2004 über ihre Erfahrung mit Verapamil in der Prophylaxe der Clusterkopfschmerzen (Blau et al, 2004)<sup>89</sup>. Es wurden prospektiv insgesamt 70 Patienten verfolgt (52 mit einer episodischen und 18 Patienten mit einer chronischen Verlaufsform), bei denen in dieser Klinik die Diagnose eines Clusterkopfschmerzes erstmalig gestellt worden war und die vom Anfang ihrer Kopfschmerzen an mit Verapamil behandelt wurden.

Bei insgesamt 94% der Patienten mit episodischem Verlauf gelang eine komplette Remission ihrer Attacken, wobei bei den meisten Patienten eine Dosierung von 240- 480 mg Verapamil/d benötigt wurde. Eine höhere Dosierung von 960mg/d war bei nur 2 der 52 Patienten notwendig.

Bei Patienten mit chronischer Verlaufsform fiel der Erfolg erwartungsgemäß deutlich schwächer aus. Etwa die Hälfte dieser Patienten erfuhr ein Sistieren ihrer Attacke. Dies wurde überraschenderweise mit einer in etwa gleichen Dosisverteilung des Medikamentes erreicht wie in der Patientengruppe mit dem episodischen Verlauf. Bei den restlichen Patienten, insgesamt 45%, war jedoch die Anwendung eines zusätzlichen Prophylaktikums notwendig.

Die Nebenwirkungen, die während einer Verapamil-Therapie auftreten können, beinhalten Obstipation, Schwindel, allgemeine Schwäche, Schwellung der Gelenke, Bradykardie sowie abdominelle Krämpfe.

Eine Arbeitsgruppe aus dem Queen-Square-Institut in London befasste sich speziell mit EKG-Veränderung während der Verapamil-Therapie (Cohen et al, 2007)<sup>90</sup>.

Erstaunlicherweise hatten insgesamt 41% der, in einem Zeitraum von 4 Jahren mit Verapamil behandelten Patienten bis dahin keine EKG-Kontrollen erhalten, obwohl die mittlere Medikamentendosis bei 381mg Verapamil/d lag. Die Autoren kamen dann zum Ergebnis, dass fast jeder fünfte Patient pathologische EKG-Veränderungen in Form eines AV-Blocks unterschiedlichen Grades aufwies. Die mittlere Verapamildosis bei pathologischen EKG-Veränderungen betrug 567 +/- 290mg/d, wobei das mittlere Alter bei hiervon betroffenen Patienten bei 45 +/- 12 Jahren lag. Eine Bradykardie, hier als eine Herzfrequenz <60/Minute definiert, wurde bei 36% der Probanden verzeichnet, wobei in nur wenigen Fällen das Medikament aus diesem Grunde abgesetzt werden musste.

Da pathologische EKG-Veränderungen in seltenen Fällen erst im längeren Verlauf der Therapie auftreten können, die Autoren berichten hier einen erstmaligen AV-Block I° nach 16

Monaten Verapamil-Anwendung, werden regelmäßige EKG-Kontrollen unter dieser Medikation ausdrücklich empfohlen. Dies gilt insbesondere für chronische Clusterkopfschmerz-Patienten, die oft relativ hohe Dosen erhalten.

Verglichen mit der Erfahrung der Arbeitsgruppe der Migräne-Klinik in London fiel der Erfolg der Verapamil-Monotherapie bei unseren Patienten mit der episodischen Clusterform mit 63% deutlich geringer aus. Etwa die Hälfte unserer Patienten bedurfte eines zweiten Prophylaktikums, um ihre Episode beenden zu können.

Die durchschnittliche Tagesdosis des Medikamentes bewegte sich bei unseren Probanden etwa im gleichen Bereich wie bei den Patienten von Blau et al (2004)<sup>89</sup>.

Die Erfolgsquote der Verapamil-Monotherapie in unserem Patientenkollektiv mit chronischen Clusterkopfschmerzen lag mit 25% deutlich unter den von Blau et al angegebenen Werten.

Wie im Kapitel 2.1. erwähnt, treten die Clusterattacken bei der chronischen Verlaufsform definitionsgemäß länger als ein Jahr ohne eine Remission auf oder ihre Remissionsphasen dauern kürzer als 4 Wochen an. Bei einer unklaren Beobachtungszeit sowie fehlenden Information über die Dauer der Attackenfreiheit verbleiben jedoch Unklarheiten, wie die Autoren der Migräne-Klinik bei einem erheblichen Anteil ihrer chronischen Clusterkopfschmerzpatienten (55%) mit einer Verapamil-Monotherapie eine vollständige Remission bewirkten.

Bekanntermaßen stellt die zufriedenstellende Therapie dieser Patientengruppe eine therapeutische Herausforderung dar, die realistischerweise längere Zeit in Anspruch nimmt und aus eigener Erfahrung mehrfacher Medikamentenkombinationen bedarf.

Somit lässt sich auch eine Unzufriedenheit dieser Patienten vor allem mit einer Monotherapie erklären, die sich auch anhand der Ergebnisse unserer Befragung ableiten lässt.

Mit einer mittleren Tagesdosis von 280-540mg Verapamil/d unterschied sich auch bei unseren chronischen Clusterkopfschmerz-Patienten die Dosierung des Medikamentes nicht wesentlich von der episodischen Clusterkopfschmerz-Gruppe.

#### 5.4.2.2. Lithium

Die erste publizierte Studie zur Wirksamkeit von Lithium in der Clusterkopfschmerz-Therapie stammt aus dem Jahr 1978. Mathew untersuchte damals 31 Patienten mit episodischer und chronischer Verlaufsform, wobei als Maß des Therapieerfolges ein Rückgang des Kopfschmerz-Index (Zahl der Attacken multipliziert mit der Intensität der Schmerzen) herangezogen wurde (Mathew et al, 1978)<sup>91</sup>. Bei mehr als der Hälfte der Patienten (55%)

konnte eine Index-Reduktion um mehr als 90% erreicht werden, bei 10% eine Reduktion um 60-90% und bei 15% um 25-60%. 20% der Patienten gaben keine Besserung des Krankheitsbildes an. Eine ähnliche Studie an 21 Patienten ergab wenig später ähnliche Ergebnisse mit einem guten Therapieerfolg bei rund der Hälfte der behandelten Patienten (52%), während 24% nicht von der Therapie profitierten (Damasio et al, 1980)<sup>92</sup>.

Im selben Jahr untersuchten Manzoni et al 6 Patienten mit chronischen Clusterkopfschmerzen, die je nach Ansprechen zwischen 300 und 900mg Lithium täglich erhielten (Manzoni et al, 1980)<sup>93</sup>. Mit einer individuell angepassten Dosis erreichten dabei alle Patienten eine Besserung der Symptome um mindestens 90%. Bei einem Patienten hielt der Therapieerfolg auch nach Absetzen des Medikaments dauerhaft an. Die Verträglichkeit wurde als insgesamt recht gut bezeichnet, ein Therapieabbruch wurde bei keinem der Patienten erforderlich. Die häufigste Nebenwirkung war ein medikamenteninduzierter Tremor, der bei 2 Patienten zu beobachten war.

Von der gleichen Arbeitsgruppe folgte 1983 die bislang größte Studie zur Wirksamkeit von Lithium bei Clusterkopfschmerz, die insgesamt 90 Patienten einschloss (Manzoni et al, 1983)<sup>94</sup>. Hierbei wurden die Kurzzeit- und Langzeiterfolge bei 22 Patienten mit der chronischen und 78 Patienten mit der episodischen Verlaufsform ausgewertet. Innerhalb von 2 Wochen war bei den Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz in 82% der Fälle eine Reduktion des Kopfschmerzindex um mindestens 90% zu erreichen, wobei diese Patienten größtenteils auch im langfristigen Verlauf gut von der Therapie profitierten. Wesentlich weniger gut fielen die Ergebnisse für die 68 unter der episodischen Verlaufsform leidenden Patienten aus: Hier erreichten lediglich je 38% eine Symptomreduktion um mehr als 90% bzw. zwischen 60 und 90%, während die Therapie bei 24% nicht ansprach. Die Dauer der Cluster-Episoden wurde durch die Einnahme von Lithium nicht signifikant verkürzt. Bezüglich der Verträglichkeit entstand auch in dieser Arbeit ein eher positives Bild: Ein Therapieabbruch wurde im kurzfristigen Verlauf bei keinem Patienten notwendig. Die häufigsten Nebenwirkungen waren auch hier Tremor, abdominelle Beschwerden und Schlafstörungen. In der Langzeit-Anwendung kam es bei zwei Patienten zu einer euthyreoten Struma.

Die in der Literatur erwähnten, größtenteils recht positiven Ergebnisse spiegeln sich in den Erfahrungen der von uns befragten Patienten nicht in dieser Form wider. Bei den Patienten mit episodischen Clusterkopfschmerzen lag die Erfolgsrate bei rund 50%, 31% verspürten dagegen gar keinen positiven Effekt. Anders als in der Studie von Manzoni, in der eine

bessere Wirksamkeit bei der chronischen Verlaufsform beschrieben wurde, lag die Ansprechrate bei unseren chronischen Clusterkopfschmerz-Patienten mit nur 20% nochmals deutlich unter der an der episodischen Form leidenden. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass nur 5 chronische Clusterkopfschmerz-Patienten Lithium als Monotherapie erhielten und somit kaum ein aussagekräftiges Ergebnis angegeben werden kann.

Bezüglich Nebenwirkungen schnitt Lithium im Vergleich zu Verapamil und Topiramamat ebenfalls schlechter ab. Auch bei unseren Patienten kam es dabei am häufigsten zu einem medikamenteninduzierten Tremor. Außerdem wurden mehrmals Müdigkeit bzw. Benommenheit und optische Halluzinationen angegeben.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das in der Literatur beschriebene, recht positive Bild der Wirksamkeit von Lithium, insbesondere bei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz, anhand unserer Daten so nicht nachvollzogen werden konnte. Dieses Ergebnis muss jedoch aufgrund der sehr niedrigen Fallzahl in unserer Studie sicher unter Vorbehalt gesehen werden.

Gerade aufgrund des zusätzlich ungünstigen Nebenwirkungsprofils kommt Lithium jedoch unserer Ansicht nach eher als zweite oder dritte Wahl zur prophylaktischen Therapie von Clusterkopfschmerzen in Betracht.

Eine vergleichende Einordnung unserer Resultate zur Kombinationstherapie mit anderen Prophylaktika ist aufgrund fehlender Daten in der Literatur leider nicht möglich.

#### 5.4.2.3. Topiramamat

Neben Valproinsäure ist Topiramamat ein weiterer, primär als Antiepileptikum entwickelter Wirkstoff, der auch zur prophylaktischen Dauertherapie von Clusterkopfschmerzen zum Einsatz kommt.

In einer ersten klinischen Studie zur Wirksamkeit von Topiramamat bei diesen Kopfschmerzen (Wheeler et al, 1999)<sup>95</sup> wurden vielversprechende Ergebnisse berichtet: Bei 6 von 7 Patienten mit episodischer Verlaufsform kam es innerhalb von 1-3 Wochen zu einer Remission der Episode und auch bei den beiden eingeschlossenen Patienten mit chronischer Verlaufsform wurden bereits mit relativ geringen Tagesdosen (100 bzw. 125mg) gute Therapieerfolge beobachtet. Die aus der Epilepsitherapie bekannten Nebenwirkungen (Benommenheit, Sprachstörungen, Parästhesien) seien dabei jeweils nur milde ausgeprägt gewesen.

Eine spätere Untersuchung an insgesamt 5 Patienten (Förderreuther et al, 2002)<sup>96</sup> zeigte bezüglich Nebenwirkungen ein negativeres Bild. Während 2 der 3 Patienten mit episodischem und einer der beiden Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz gut von Topiramat profitierten, musste die Therapie bei den beiden anderen Patienten aufgrund schwerer, nicht tolerabler Nebenwirkungen (kognitive Defizite, Sprachstörungen bzw. psychiatrische Symptome wie Angstzustände, Halluzinationen) abgebrochen werden.

Die bislang größte Studie zu diesem Thema (Láinez et al, 2003)<sup>97</sup> schloss 26 Patienten ein, davon 12 mit episodischem Clusterkopfschmerz und 14 mit chronischer Verlaufsform. Insgesamt konnte bei 15 Patienten (58%) innerhalb eines Monats ein Therapieerfolg erzielt werden, während die Ansprechrate interessanterweise bei der –in dieser Arbeit überrepräsentierten- Gruppe der chronischen Clusterkopfschmerz-Patienten mit 64% sogar höher lag als bei den Patienten mit episodischer Verlaufsform (50%). Erwähnenswert ist dabei auch, dass alle Patienten mit chronischem Kopfschmerzverlauf, die auf die Topiramat-Monotherapie gut ansprachen, zuvor mit anderen Prophylaktika nicht zufriedenstellend therapiert werden konnten. Die Therapieabbruchrate aufgrund intolerabler Nebenwirkungen lag bei 26%.

In der open label-Studie über die Wirksamkeit einer Topiramat-Monotherapie von Leone et al (2003)<sup>98</sup> konnte das primäre Therapieziel, nämlich eine Reduktion der täglichen Clusterkopfschmerz-Attacken um mindestens 50%, mit Dosen von 50 bis 250mg Topiramat täglich nur bei 21% der Patienten erreicht werden. Bis auf einen Patienten litten alle Probanden, die auf die Topiramat-Monotherapie gut ansprachen, an der episodischen Verlaufsform.

Demgegenüber beschreiben Huang et al (2010)<sup>99</sup> eine Remission bei 75% der mit Topiramat behandelten, an episodischem Clusterkopfschmerz leidenden, taiwanesischen Patienten, wobei die Mehrzahl der Behandelten auch nach Absetzen des Medikamentes über mindestens 3 Monate einen anhaltenden Therapieerfolg zeigte. Im Vergleich zu den früheren Studien lag die mittlere Topiramat-Tagesdosis mit 273mg recht hoch. Mehr oder weniger ausgeprägte Nebenwirkungen traten recht häufig auf (Parästhesien bei 84%, Sprechstörungen bei 54%, Benommenheit bei 46%), ein Therapieabbruch war jedoch nur bei 2 der 12 Patienten notwendig.

Insgesamt ergibt sich somit in der bisherigen Literatur ein recht uneinheitliches Bild bezüglich der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils von Topiramat zur Behandlung von Clusterkopfschmerzen. Angesichts einer eher geringeren Patientenzahl in den dargestellten

Studien und eines vorwiegenden open label-Studiendesigns sind offensichtlich plazebo-kontrollierte Studien mit einer längeren Beobachtungsdauer notwendig, um eine eindeutige Aussage über die Topiramat- Wirksamkeit in der präventiven Therapie treffen zu können.

Die in unserer Patientenbefragung ermittelte Erfolgsrate einer prophylaktischen Monotherapie mit Topiramat lag bei den Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz bei 63%, wobei hier Tagesdosen zwischen 50 und 160mg zum Einsatz kamen. Verglichen mit den anderen Prophylaktika lag die Erfolgsquote von Topiramat bei den von uns befragten Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz neben der von Verapamil am höchsten. Auffällig war dabei jedoch eine deutlich geringere Zufriedenheit der Patienten mit der chronischen Verlaufsform, von denen lediglich 29% eine zufriedenstellende Wirkung des Medikaments beschrieben. Diese große Diskrepanz zwischen den beiden Untergruppen wurde in früheren Arbeiten nicht beobachtet. Möglicherweise ist dieser Effekt darauf zurückzuführen, dass Topiramat bei unseren chronischen Clusterkopfschmerz-Patienten meist nicht als First-Line-Medikament zum Einsatz kam, sondern erst nach mehreren anderen Therapieversuchen, so dass es sich möglicherweise um eine Negativ-Auswahl handelt.

Unter relevanten Nebenwirkungen hatten von unseren Patienten 52% zu leiden, wobei hier Konzentrations- und Sprachstörungen die Hauptrolle spielten.

In Zusammenschau der beschriebenen Ergebnisse aus unserer Arbeit und früheren Studien lässt sich festhalten, dass Topiramat wahrscheinlich eines der potentesten Medikamente zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes darstellt. Aufgrund des ungünstigeren Nebenwirkungsprofils kommt ihm jedoch eher eine Rolle als Medikament der zweiten Wahl nach Versagen besser verträglicher Medikamente –vor allem Verapamil- zu.

#### 5.4.2.4. Valproat:

Valproinsäure gilt als Medikament der zweiten Wahl in der Behandlung der Clusterkopfschmerzen, die Substanz wird meistens in therapieresistenten Verläufen eingesetzt.

In einer der ersten Studien über die Wirksamkeit des Medikamentes, die 1989 durch eine Arbeitsgruppe aus Oslo publiziert wurde, wurde ein guter Erfolg der Substanz als Monotherapie berichtet (Hering et al, 1989)<sup>100</sup>.

Die Valproinsäure wurde hierbei bei 15 Patienten in einer Dosierung von 600-2000mg/d in zwei Tagesgaben verabreicht (13 mit episodischer und 2 mit chronischer Verlaufsform).

73,3% der untersuchten Patienten sprachen auf die Therapie gut an, wobei 9 von diesen 11 Patienten eine komplette Remission erfuhren. Die Zeit bis zum Ansprechen des Medikamentes betrug 1-14 Tage, bis auf Übelkeit wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen berichtet. Zudem beschreiben die Autoren eine fehlende Korrelation zwischen Wirkung der Substanz und deren maximalen Plasmakonzentration, wobei in der Studie darauf nicht näher eingegangen wurde.

Bei einer vergleichbaren Erfolgsquote der Therapie wurden bei einer Untersuchung an einer größeren Patientengruppe mehr Nebenwirkungen berichtet (Gallagher et al, 2002)<sup>101</sup>. 22% der insgesamt 49 Befragten litten u.a. an Übelkeit, Gewichtszunahme, Somnolenz, Alopezie oder einem Exanthem. Die Dosis des Medikamentes betrug 500-1500mg/d und wurde entweder als eine Mono- (13 Patienten) oder als eine Add-on-Therapie (36 Patienten) angewendet. Der Erfolg dieser retrospektiven Studien wurde jedoch nicht näher definiert, ebenso wurde die Zeit bis zum Ansprechen des Medikamentes nicht angegeben.

In einer größeren, doppel-blinden und Plazebo-kontrollierten Studie (El Amrani et al, 2002)<sup>102</sup> ließ sich überraschenderweise die bisher berichtete, gute Wirksamkeit von Valproinsäure in der Therapie der Clusterkopfschmerzen nicht bestätigen.

96 Patienten mit episodischer und chronischer Verlaufsform wurden in die Studie aufgenommen, 50 Patienten befanden sich in der mit 1000-2000mg Valproinsäure/d behandelten Verumgruppe und 46 Patienten in der Plazebogruppe. Nach einer therapiefreien Beobachtungswoche wurden die Probanden dann über zwei Wochen behandelt.

Das primäre Ziel dieser Studie, definiert als eine Reduktion der Attackenanzahl um mind. 50%/ Woche, wurde bei 50% der Untersuchten aus der Verum- und bei 62% der Patienten aus der Plazebogruppe beobachtet. Auch bei sekundären Fragestellungen (Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der Attackenanzahl/Woche um mehr al 75%, Anteil der attackenfreien Tage in der Beobachtungszeit, mittlere Schmerzintensität auf der visuellen Schmerzskala, mittlere Attackendauer sowie Häufigkeit der zusätzlichen Anwendung der akuten Therapie) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (s. Abb. 27).

	Sodium valproate (n=50) Run-in/last week	Placebo (n=45) Run-in/last week	P-value
Mean (SD) percentage of attack-free days	18.3 (17.4)/45.4 (33.4)	12.2 (5.15)/50.2 (35.5)	P=0.4960
Mean (SD) pain intensity per week	5.7 (1.6)/4.9 (2.2)	5.8 (1.4)/5.3 (1.8)	P=0.2680
Mean (SD) duration of attacks (hh:mn)	1.50 (1.42)/2.13 (2.3)	2.21 (2.19)/1.38 (1.36)	P=0.9613
Percentage of patients using rescue medication			
Sumatriptan	44%/35.5%	54%/51.6%	P=0.31
Oxygen	12%/12.9%	30%/32.3%	P=0.13

**Abb. 27**

Nur ein geringer Teil der von uns befragten Patienten erhielt Valproinsäure in der Prävention ihrer Clusterkopfschmerzen, lediglich 15,1% machte Erfahrung mit dieser Substanz. In der Gruppe der chronischen Verlaufsform wurde das Medikament mit insgesamt 37,5% der Patienten wesentlich häufiger verordnet als bei den Patienten mit episodischen Clusterkopfschmerzen (10,4%). Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich in einem insgesamt größeren Bedarf an mehrfachen medikamentösen Kombinationen in der komplizierten Therapie der chronischen Verlaufsform. Unterstützt wird dies auch durch die Tatsache, dass bei Patienten mit chronischem Verlauf auch höhere Dosierungen notwendig waren. In dieser Gruppe wurde Valproinsäure bis 3000mg/d verordnet, die maximale Tagesdosis bei Patienten mit episodischem Verlauf lag bei 1800mg.

Eine eindeutige Schlussfolgerung über die Wirksamkeit des Medikamentes bei unseren Patienten gestaltet sich aus dem Grunde schwierig, dass bis auf zwei alle Patienten die Substanz nur im Rahmen einer Kombinationstherapie erhielten.

Festhalten kann man jedoch, dass eine mehrfache Kombinationstherapie durch Zugabe von Valproinsäure bei Patienten mit einer chronischen Verlaufsform keinen durchgreifenden Effekt erbrachte. Dies war jedoch bei episodischer Verlaufsform zumindest teilweise der Fall. Eingeräumt werden muss hierbei, dass das Medikament bei unseren Patienten mit dem chronischen Verlauf meist im späteren Verlauf zum Einsatz kam, so dass das negative Ergebnis sicherlich unter Vorbehalt gesehen werden muss. Durch Valproinsäure verursachte Nebenwirkungen wurden von unseren Patienten nicht berichtet.

#### 5.4.2.5. Corticosteroide

Zur Wirksamkeit von Kortikosteroiden in der prophylaktischen Therapie des Clusterkopfschmerzes ist in der Literatur eine relativ begrenzte Anzahl von Studien verfügbar. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeiten wird dadurch erschwert, dass sich die jeweiligen Therapieschemata bezüglich der eingesetzten Präparate, der Applikationsform und der Dosierungen teilweise stark voneinander unterscheiden. Die unten stehende Tabelle gibt einen Überblick über die bisherige Studienlage.

<b>Studie</b>	<b>Dosis/ Applikationsform</b>	<b>Ergebnis</b>
Horton, 1952 <sup>103</sup>	100mg Cortison i.m. über 3-5 Tage	Besserung der Symptome bei 4 von 21 Patienten
Jammes, 1975 <sup>104</sup>	30mg Prednison p.o. über 7 Tage	Signifikante Besserung der Attacken- häufigkeit bei 17 von 19 Patienten (89%)
Kudrow, 1978 <sup>105</sup>	40mg Prednison p.o. für 5 Tage, anschließendes Aus- schleichen über 3 Wochen	Reduktion des Kopfschmerz-Index um mindestens 75% bei 59 von 77 (77%) Pat. mit episod. und bei 6 von 15 (40%) Pat. mit chronischem Clusterkopfschmerz
Couch et al, 1978 <sup>106</sup>	10-80mg Prednison p.o.	Schmerzfreiheit bei 11 von 19 Pat. (58%), mind. 50% Reduktion des Index bei 74%
Prusinski et al, 1987 <sup>107</sup>	16mg Dexamethason i.v. an Tag 1, 8mg Dexamethason i.v. an Tag 2	9 von 9 Patienten (100%) ab dem 2. Tag schmerzfrei
De Carolis et al, 1988 <sup>108</sup>	50mg Prednison p.o.	15 von 26 Pat. (58%) schmerzfrei innerhalb einer Woche
Relja et al, 1998 <sup>109</sup>	16mg Dexamethason i.v., danach Ausschleichen über 15 Tage	17 von 18 Patienten (94%) mit gutem Ansprechen

Mira et al, 2003 <sup>110</sup>	250mg Prednisolon i.v. für 3 Tage, danach 90mg Prednison p.o. für 10 Tage	Rückgang der Attackenhäufigkeit, Reduktion des Kopfschmerz-Index auf 10% im Vgl. zu früheren Episoden
Antonaci et al, 2005 <sup>111</sup>	30mg Prednisolon pro kg Körpergewicht i.v.	3 von 13 Pat. (23%) mit rascher und kompletter Remission, innerhalb einer Woche Remission bei 100%

In drei aus den 1970er Jahren stammenden Arbeiten wurde die Effizienz von oral appliziertem Prednison untersucht, wobei hier Dosierungen zwischen 10 und 80mg zum Einsatz kamen. Bei etwas unterschiedlich festgelegten Erfolgskriterien wird hierbei eine Effizienz (Rückgang der Attackenhäufigkeit bzw. des Kopfschmerz-Index) zwischen 74 und 89% angegeben, wobei in der Arbeit von Kudrow et al (1978)<sup>105</sup> eine geringere Wirksamkeit bei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz festgestellt wurde. In den von De Carolis 1988 untersuchten Patienten wurde durch die Verordnung von 50mg Prednison oral innerhalb einer Woche bei 58% Schmerzfreiheit erreicht, wobei von einer nachlassenden Wirksamkeit bei späteren Cluster-Episoden berichtet wurde (De Carolis et al, 1988)<sup>108</sup>.

Prusinski et al (1987)<sup>107</sup> sowie Relja et al (1998)<sup>109</sup> untersuchten die Wirkung von hochdosiertem, intravenös appliziertem Dexamethason und erreichten dabei bei 100% bzw. 94% eine gute Symptomreduktion. Auch das von Mira et al (2003)<sup>110</sup> verwendete Schema mit zunächst hochdosierter intravenöser und anschließender oraler Gabe von Prednisolon bzw. Prednison führte zu einer deutlichen Reduktion des Kopfschmerz-Index auf ein Zehntel im Vergleich zu vorherigen, mit anderen Prophylaktika behandelten Episoden. Bei Antonaci et al (2005)<sup>111</sup> wurden durch hochdosiertes, intravenös verabreichtes Prednisolon innerhalb einer Woche alle Patienten beschwerdefrei.

Trotz dieser häufig vielversprechenden Ergebnisse ist die dauerhafte Gabe von Steroiden zur Prophylaxe von Clusterkopfschmerzen nicht etabliert, da bei längerfristiger Anwendung mit allen Nebenwirkungen einer Langzeit-Steroidtherapie zu rechnen ist.

Eine wichtige Rolle spielen die Kortikosteroide jedoch in der Kurzzeitprophylaxe bzw. als Add-on-Medikament in der überbrückenden Therapie bis zum Einsetzen der Effizienz anderer Prophylaktika mit langsamerem Wirkungseintritt wie z.B. Verapamil.

In den Leitlinien der DGN wird hierzu die Gabe von 100-250mg Prednisolon für 2-5 Tage mit anschließendem Ausschleichen empfohlen (May et al, 2008)<sup>112</sup>.

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen und der Tatsache, dass Cortison bei den von uns befragten Patienten fast ausschließlich in Kombination mit anderen angewendet wurde, sind unsere Daten mit den Ergebnissen in der Literatur nicht zuverlässig vergleichbar.

#### 5.4.2.6. Methysergid

Über die Wirksamkeit des Serotoninrezeptorantagonisten Methysergid in der Therapie der Clusterkopfschmerzen existieren wenige klinische Studien. Eine von diesen ist eine Arbeit aus Kopenhagen, publiziert 1989 (Krabbe, 1989)<sup>113</sup>.

Die Autorin fand heraus, dass in der Universitätsklinik dieser Stadt in den vergangenen 13 Jahren insgesamt 164 Patienten mit Methysergid behandelt wurden. Dies entsprach 56% aller in diesem Zeitraum dort behandelten Clusterkopfschmerz-Patienten, was einen relativ häufigen Einsatz der Substanz darstellt. Ein zufriedenstellender Erfolg war jedoch, retrospektiv ermittelt, nur bei 26% der Behandelten zu erreichen.

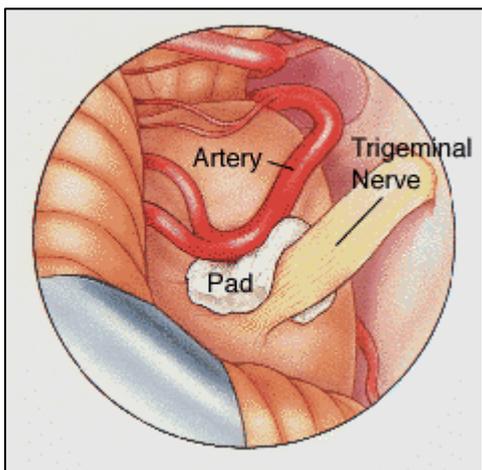
Anhand einer daraufhin initiierten, klinisch-prospektiven Studie, die sich mit der Effektivität von Methysergid bei episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzen befasste, kam die Autorin dann zu sehr ähnlichen Ergebnissen. Nur ein Drittel der Befragten erfuhr einen guten bis sehr guten prophylaktischen Effekt des Medikamentes. Nachdem 2 Patienten aus der Responder-Gruppe wegen nicht tolerablen Nebenwirkungen die Therapie abbrechen mussten, ergab sich eine Erfolgsrate von lediglich 26%.

Die Anzahl unserer Patienten, die Methysergid in der Therapie erfahren haben, ist zu klein, um eine zuverlässige Aussage über die Wirksamkeit dieser Substanz treffen zu können. Lediglich 6,4% unserer Befragten nahmen das Medikament ein, meistens in der Kombination mit anderen Prophylaktika. Erwähnenswert ist, dass ein Patient mit primär-chronischen Clusterkopfschmerzen mit der Deseril retard-Therapie so zufrieden war, dass er sie entgegen der ärztlichen Empfehlung über mehrere Jahre ohne Unterbrechung einnahm. Eine zu befürchtende retroperitoneale Fibrose blieb hierbei aus.

### 5.4.3. Operative Maßnahmen:

Nur bei einem der befragten Patienten, bei dem die episodischen Clusterkopfschmerzen jahrelang als eine „medikamentenresistente Trigeminalneuralgie“ verkannt wurden, wurde zur Therapie der rezidivierenden, orbitalen Schmerzen mit Ausstrahlung in den Oberkiefer eine mikrovaskuläre Dekompression nach Janetta durchgeführt.

Diese Methode, wie übrigens die meisten operativen Maßnahmen in der Versorgung der therapierefraktären Clusterkopfschmerzen, wird häufig erfolgreich bei Patienten mit Trigeminalneuralgie eingesetzt.



**Abb. 28:** Schematische Darstellung der Operation nach Janetta, Interponat

Da bei Clusterkopfschmerzen jedoch kein pathologischer Gefäß-Nerv-Kontakt vorliegt, wie dies bei einem Teil der Trigeminalneuralgien der Fall ist, sind theoretisch durch dieses Verfahren keine Therapieerfolge zu erwarten

Auch bei unserem Patienten brachte diese operative Maßnahme in keiner Hinsicht eine Besserung seiner Kopfschmerzen.

Dennoch wurden bei Clusterkopfschmerz-Patienten in den letzten Jahrzehnten, als der Stellenwert des Hypothalamus in der Pathophysiologie noch nicht bekannt war, eine mikrovaskuläre Dekompression vielerorts angewendet. Diese operative Methode wurde öfters mit einer Durchtrennung des parasympathischen Nervus intermedius kombiniert.

Einige Autoren schlugen damals diese Methode als operatives Verfahren der ersten Wahl für alle chronischen Patienten vor, die auf eine medikamentöse Therapie nicht ansprachen. Jedoch selbst ihre eigene Erfahrung sprach nicht für einen zufriedenstellenden Erfolg dieser Therapie, die im Langzeitverlauf bei weniger als der Hälfte der Behandelten eine deutliche Linderung der Beschwerden bewirkte (Lovely et al, 1998)<sup>114</sup>.

Basierend auf den neuen Erkenntnissen über die Pathophysiologie wird zunehmend in den therapierefrakteren Fällen eine Tiefenhirnstimulation des posterioren, inferioren Hypothalamus eingesetzt. Es gibt jedoch bislang wenig Erkenntnisse über die analgetischen Wirkmechanismen dieser Methode. Aus experimentellen Studien ist aber bekannt, dass der posteriore Hypothalamus über eine monosynaptische Verbindung die Aktivität des trigeminalen Nucleus sowohl verstärken als auch dämpfen kann. Der, der aktuellen Studienlage nach, gute Erfolg dieser Therapie tritt jedoch erst nach Wochen bis Monaten auf (May et al, 2006)<sup>115</sup>.

#### **5.4.4. Alternativmedizinische Methoden**

Es besteht keine Evidenz über die Sicherheit und Wirksamkeit der sogenannten alternativmedizinischen Maßnahmen in der Therapie der Clusterkopfschmerzen. Die Intensität dieser Schmerzen erfordert eine effektive, rasche und evidenzbasierte Therapie, die für die alternativen Therapien nicht ausreichend gesichert ist.

Dennoch sollten einige Punkte in der Bewertung der sogenannten alternativmedizinischen Therapieansätze in Erwägung gezogen werden. So ist festzustellen, dass auch die Wirksamkeit von als etabliert geltenden, von Fachärzten verordneten Therapeutika zum Teil nicht durch eine eindeutige Studienlage gesichert ist, es sich also auch dabei nicht immer um evidenzbasierte Maßnahmen handelt. Außerdem ist die Lebensqualität vieler Betroffener trotz einer adäquaten Therapie durch die Erkrankung deutlich eingeschränkt, woraus geschlossen werden kann, dass auch eine kunstgerechte medizinische Versorgung dem Leiden der Erkrankten nicht immer gerecht wird. Dementsprechend sollten die Therapieziele möglicherweise über die reine Schmerzreduktion hinaus etwas weiter gefasst werden. Ein weiteres Argument für die Beschäftigung mit alternativmedizinischen Methoden ist, dass diese bei den Patienten eine zunehmende Popularität erfahren, was teilweise auch auf eine aktive Bewerbung, z.B. auf Informationsseiten im Internet, zurückzuführen ist. Dadurch ist damit zu rechnen, dass auch Fachärzte zunehmend mit dieser Thematik konfrontiert sein werden und von ihnen eine kompetente Stellungnahme erwartet werden wird.

Die ernüchternden Daten beweisen jedoch, dass eine Ausweitung der therapeutischen Strategien ohne eine gründliche, wissenschaftlich fundierte Auseinandersetzung mit der

Erkrankung nicht zu einem „Wunder“ führen kann.

Eine italienische, multizentrische Studie befasste sich 2005 mit insgesamt 100 Clusterkopfschmerz-Patienten, mit dem Ziel, die Häufigkeit und Effektivität der Anwendung alternativer Maßnahmen im Rahmen der Therapie zu ermitteln (Rossi et al, 2005)<sup>116</sup>. Insgesamt 29 von 100 Befragten hatten Erfahrung mit verschiedenen, alternativ-therapeutischen Methoden, am häufigsten wurde Akupunktur eingesetzt, gefolgt von Homöopathie. Die Zufriedenheit mit den angewendeten Maßnahmen hielt sich jedoch in Grenzen (s. Abb 29).

Self-perceived efficacy of CAM treatment on CH (50 treatments)	
Effective	4 (8)
Quite effective	14 (28)
Not effective	29 (58)
Headache worsened	3 (6)

**Abb. 29**

Die Anwendung der alternativmedizinischen Maßnahmen ist allgemein in der Medizin weit verbreitet. Es wurde z.B. berichtet, dass 37% aller erwachsenen amerikanischen Bürger diese unkonventionelle Form der Gesundheitsversorgung aus verschiedenen gesundheitlichen Gründen in Anspruch nehmen.

Table 3.—Most Frequently Used Alternative Therapies for Specific Health Problems

Health Problems	Most Frequently Used Alternatives (No.)
Chronic pain	Exercise (12) Chiropractic (7) Massage (6)
Anxiety	Relaxation (11) Exercise (8) Herbs (3) Art/music therapy (3) Massage (3)
Chronic fatigue syndrome	Massage (3) Exercise (3) Self-help group (2) Megavitamins (2)
Sprains/muscle strains	Chiropractic (38) Exercise (22) Massage (10) Relaxation (6) Herbs (6) Psychotherapy (2) Self-help groups (2)
Arthritis or rheumatism	Exercise (17) Chiropractic (12) Homeopathy (5) Herbs (5) Other (5)
Severe headaches	Chiropractic (20) Massage (5) Exercise (5) Relaxation (4)
Depression	Relaxation (9) Exercise (5) Herbs (4)
Digestive problems	Lifestyle diet (7) Other (6) Relaxation (6) Herbs (5) Chiropractic (5)
Diabetes	Lifestyle diet (8) Exercise (7) Other (2)

**Abb. 30:** Anwendung alternativer Methoden für verschiedene Indikationen

Welche Gründe bewegen die Menschen dazu, sich für alternative Therapie zu entscheiden? Mit dieser Fragestellung beschäftigte sich eine amerikanische Arbeitsgruppe aus dem Bundesstaat Kalifornien, die die potentiellen Anwender verschiedener alternativer Maßnahmen (siehe Tabelle) anhand der Ergebnisse einer Studie an 1035 zufällig ausgewählten Probanden folgendermaßen charakterisierte (Astin et al, 1998)<sup>117</sup>:

- Die Anwender der Alternativmedizin weisen eher einen höheren Bildungsstand und neigen dazu, eine holistische Gesundheitsorientierung zu pflegen
- Die Befürworter alternativer Maßnahmen hatten eine einschneidende Lebenserfahrung hinter sich gehabt, die sie dazu bewegte, ihre Weltanschauung grundsätzlich zu ändern
- Die Anwendung der alternativmedizinischen Maßnahmen steigt mit dem Anstieg gesundheitlicher Probleme.

Rossi et al (2005)<sup>116</sup> kamen dagegen zu dem Schluss, dass eher Angehörige niedrigerer Bildungsschichten und mit geringerem Einkommen dazu bereit sind, nicht-schulmedizinische Therapieansätze zu versuchen (s. Abb. 31)

Variable	All (100) N and %	CAM non-users (71) N (%)	CAM users (29) N (%)	Statistics
Age (years, mean ± S.D.)	40.9 ± 10.8	40.1 ± 11.1	43.1 ± 9.5	NS
Male sex	80	59 (83)	21 (72)	NS
Marital status				
Married	56	42 (59)	14 (48.3)	NS
Single or divorced	44	29 (41)	15 (51.7)	
Level of education				
University or post-graduate degree	15	10 (14.1)	5 (17.4)	NS
Secondary school	33	25 (35.2)	8 (27.5)	
Primary or middle school	52	36 (50.7)	16 (55.1)	
Employment status				
Yes	87	61 (86)	24 (82.7)	NS
No/retired	13	10 (14)	5 (17.3)	
Mean household annual income				
<€36,000	87	65 (91.5)	22 (75)	p < 0.01*
≥€36,000	13	6 (8.5)	7 (25)	

\*This variable remained significantly related to CAM use on logistic regression analysis (see text for details).

**Abb. 31**

Außerdem ist auffällig, dass von den von uns befragten Patienten eher diejenigen alternativmedizinische Methoden in Anspruch nahmen, die neben dem Cluster-Kopfschmerz unter keinen oder wenigen Begleiterkrankungen litten, deren allgemeiner Gesundheitszustand somit eher als besser einzustufen ist. Anhand der vorliegenden Daten ist es kaum möglich, verlässliche Prädiktoren für die Bereitschaft zur Anwendung von Alternativmethoden

festzulegen. Insgesamt liegt der Anteil unserer Patienten, die Hilfe außerhalb der Schulmedizin suchten, mit 46,2% im mittleren Bereich der in Literatur vorhandenen Daten (63% bei Bahra et al, 2002<sup>1</sup> bzw. 29% bei Rossi et al 2005<sup>116</sup>).

## **5.5. Lebensqualität und soziale Auswirkungen**

Die starke Intensität der Clusterkopfschmerzen stellt nicht nur ein akutes Problem dar, das Leiden beeinträchtigt auch nachhaltig das soziale und berufliche Leben in erheblichem Maße.

Innerhalb einer Episode besteht eine Rückzugstendenz, der Beruf und die Familie der Betroffenen leiden mit.

Insgesamt 78% der Befragten einer Kopenhagener Studie, die sich speziell mit der Lebensqualität der Clusterkopfschmerz-Patienten befasste (Jensen et al, 2007)<sup>118</sup>, berichtete eine erhebliche Einschränkung in ihren alltäglichen Aktivitäten während einer aktiven Episode. Weitere 13% empfand diese auch in Remissionsphasen.

General ability to do:	Housework (n = 85)	Job (n = 77)	Social activities (n = 85)	Family life (n = 85)
No influence	34.1	18.2	27.1	38.8
Reduced up to 1/3	25.9	25.9	25.9	21.2
From 1/3 to 2/3 reduction	15.3	15.6	8.2	12.9
More than 2/3 reduction	24.7	40.3	38.8	27.1

Values are presented as percentage values.

**Abb. 32:** Behinderung im Alltag durch Clusterkopfschmerzen

Fast alle Patienten gaben an, ihre Lebensführung in den letzten Jahren aufgrund der Clusterattacken geändert haben zu müssen. Den größten Einfluss schienen die Attacken auf die Schlafgewohnheiten und den Alkoholkonsum ausgeübt zu haben.

Trotz der nächtlichen Betonung der Clusterkopfschmerzen, die zu einem gestörten Schlafrhythmus führen, versucht die große Mehrheit ihrem Berufsleben unverändert nachzugehen. Nur ein geringer Teil hiervon fühlt sich jedoch in der aktiven Episode arbeitsfähig. Was die Krankschreibung anbelangt, nehmen die Clusterkopfschmerzen diese signifikant häufiger als die Patienten in Anspruch, die an anderen Kopfschmerzen leiden.

	Cluster patients (n = 54)	General population (n = 604)
For headache		
Proportion with absences, last year	29.6%***	12.3%
Number of absence days, last year, median (range)	0 (0–150)***	0 (0–41)
All causes		
Proportion with absences, last year	66.7% (NS)	53.6%
Number of absence days, last year, median (range)	4.5 (0–150) (NS)	4 (0–99)

\*\*\*P < 0.001. NS, Not significant.

**Abb. 33:** Krankschreibungen aufgrund der Clusterkopfschmerzen

Die Autoren berichten ferner, dass 16% ihrer Befragten in den letzten Jahren ihre Arbeitsstelle verloren und weitere 8% eine frühzeitige Rente beantragt haben. Auf die Einzelheiten über die Gründe hierfür wurde jedoch in der Studie nicht eingegangen.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelang auch unsere Befragung. Speziell wegen des Clusterkopfschmerzes beantragten insgesamt 6% der Patienten eine frühzeitige Rente.

Wenn man die Tatsache berücksichtigt, dass auch eine Inanspruchnahme medizinischer und nichtmedizinischer Leistungen unter Clusterkopfschmerz-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant höher ausfällt, wird die sozioökonomische Auswirkung dieser Erkrankung deutlich.

		Males		Females		All	
		Cluster patients (n = 56)	General population (n = 422)†	Cluster patients (n = 29)	General population (n = 426)†	Cluster patients (n = 85)	General population (n = 848)†
General practitioner	Last year	42.9***	4.0	44.8***	14.3	43.5***	9.2
	Ever	100***	19.7	89.7***	42.7	96.4***	31.3
Specialists	Last year	39.2***	1.4	44.8***	5.2	43.5***	3.3
	Ever	100***	9.5	100***	20.0	100***	14.7
Hospital admissions	Last year	1.8**	0.0	0.0 NS	0.7	1.2 NS	0.3
	Ever	48.2***	1.7	37.9***	3.8	44.7***	2.7
Off-hour service	Last year	10.7***	0.7	10.3 NS	3.9	10.6***	2.4

Values are presented as percentage values.  
 \*\*P < 0.01; \*\*\*P < 0.001. NS, Not significant.  
 †In the general population, use of medical services is for any type of headache, as only one subject had cluster headache.

**Abb. 34:** Inanspruchnahme medizinischer Leistungen durch Clusterkopfschmerz-Patienten

## 6. Zusammenfassung

---

Bei Clusterkopfschmerzen handelt es sich um primäre Kopfschmerzen aus dem sogenannten trigemino-autonomen Kreis, die durch ihre Dauer, klinische Manifestation sowie medikamentöses Ansprechen klar definiert sind.

Die vorliegende, klinisch-retrospektive Arbeit beschäftigt sich mit den klinischen Charakteristika dieser Kopfschmerzform sowie mit der Versorgungsqualität einer Gruppe von ambulant versorgten Patienten mit einem Clusterkopfschmerz. Durch die erhobenen Daten können u.a. Aussagen über die Klinik dieser Patienten, den therapeutischen Gewinn sowie die Zufriedenheit der Befragten mit der medizinischen Versorgung gemacht werden.

Für diese Studie wurden insgesamt 93 Patienten anhand eines Fragebogens, der in Anlehnung an die Befragung in einer anderen klinischen Studie entworfen wurde, über die klinischen Symptome, Begleitsymptome und Auslöser ihrer Clusterkopfschmerzen, die bisherige medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie sowie insgesamt die Auswirkung der Erkrankung auf das soziale Leben befragt.

Epidemiologische Daten: Die große Mehrheit unserer Befragten litt an einer episodischen Verlaufsform (ca. 83%). Ca. 17% hatten chronische Clusterkopfschmerzen, bei ca. 8% hiervon entwickelten sich diese nach einem zunächst episodischen Verlauf.

Klinische Charakteristika: Bezüglich der ermittelten Symptomatik ergab sich ein, für diese Erkrankung relativ charakteristisches Krankheitsbild mit starken, stechend-bohrenden, periorbital-temporal lokalisierten und unilateralen Schmerzen. Begleitend traten bei der großen Mehrheit der Befragten typische autonome Symptome, wie Lakrimation (ca. 94%), konjunktivale Injektion (ca. 62%) und Rhinorrhoe (ca. 54%), auf. Wir sahen keine Patienten mit begleitender Aura oder mit komplett fehlenden autonomen Zeichen, ebenso war in unserem Kollektiv auch kein Patient mit attackenartig auftretenden autonomen Symptomen ohne begleitende Kopfschmerzen. Relativ häufig wurden eine Photo- (ca. 60%) bzw. Phonophobie (ca. 53%), aber auch Übelkeit (ca. 32%) zusätzlich berichtet, die die Hauptursache der initialen Fehldiagnose der Kopfschmerzen als Migräne darstellten. Mehr als die Hälfte der Patienten (ca. 57%) litt an nächtlichen Attacken mit einem, für den Clusterkopfschmerz charakteristischen Bewegungsdrang. Bei der Mehrzahl dieser Patienten (ca. 80%) traten die nächtlichen Attacken immer zur gleichen Uhrzeit auf. Während einer aktiven Episode, die

durchschnittlich zwischen 40 Tagen und 10 Wochen andauerte, erfuhren fast alle Patienten tägliche, bis zu drei Stunden anhaltende Attacken. Innerhalb eines Tages traten wiederum im Durchschnitt zwischen 1,4 und 4,3 Attacken auf, eine Minderheit (ca. 9%) erfuhr jedoch auch eine wesentlich höhere Attacken-Anzahl (10-20 Attacken/Tag). Ca. 50% unserer Patienten gaben an, Schmerzattacken würden durch Alkoholkonsum provoziert. Eine jahreszeitliche Betonung der Symptomatik im Frühjahr und Herbst wurde jeweils von ca. einem Drittel der Befragten beobachtet.

Akute Therapie: Mit den 5-HT<sub>1B/D</sub>-Agonisten Sumatriptan und Zolmitriptan, die als Substanzen der ersten Wahl in der akuten Therapie der Clusterkopfschmerzen gelten, gelang bei der großen Mehrheit unserer Patienten eine erfolgreiche Attackenkupierung. Als eine weitere akute Therapiemöglichkeit bietet sich die Inhalation von 100%igem Sauerstoff (7l/Minute) an, die in unserem Patientenkollektiv in ca. 2/3 der Fälle erfolgreich war.

Ein hoher Anteil der Ergotamin-Anwendung im akuten Management einer Clusterattacke geht in dieser Studie auf die häufige Verschreibung dieser Substanz in den '90er Jahren zurück. Die positive Erfahrung unserer Patienten mit einer rektalen Anwendung dieses Medikamentes unterscheidet sich jedoch nicht wesentlich von der Erfolgsrate anderer akuter Substanzen innerhalb desselben Patientengutes (Erfolgsrate Ergotamin rektal 75% vs. Sumatriptan subkutan/nasal ca. 78% vs. Sauerstoff ca. 69%).

Prophylaxe: Als Mittel der ersten Wahl in der Prophylaxe der Clusterkopfschmerzen gelten Verapamil sowie eine kurzzeitige additive Cortisontherapie.

Bei unseren Patienten wurde als Monotherapie am häufigsten Verapamil verordnet (in 82% der Fälle). Erwartungsgemäß fiel die Erfolgsquote des Medikamentes bei der episodischen Verlaufsform deutlich höher aus als bei der chronischen (63% vs. 25%). Da die Substanz für einen zufriedenstellenden Effekt in deutlich höheren Dosen angesetzt werden musste (durchschnittlich 225 mg bis 540 mg, in vereinzelt Fällen bis 720mg Tagesdosis) als bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen, traten in manchen Fällen (insgesamt ca. 20%) nicht tolerable Nebenwirkungen auf. Am häufigsten wurden bradykarde Herzrhythmusstörungen berichtet (ca. 8%), gefolgt von einer starken Müdigkeit (ca. 5%) und Hypotonie (ca. 3%).

Im Falle einer kurzen Episode oder zur Überbrückung bei einem langsamen Wirkungseintritt von Verapamil kommt Prednisolon zum Einsatz. Bei zwei Drittel der Befragten mit einer episodischen Verlaufsform erbrachte Cortison in Kombination mit Verapamil einen guten Erfolg,

wobei das Medikament als Monotherapie nur selten verordnet wurde. Bei Patienten mit chronischen Clusterkopfschmerzen wurde das Medikament auch additiv kaum eingesetzt.

Mit 41% wurde Lithium bei unseren Patienten am zweithäufigsten verordnet. Auch hier erbrachte die Substanz deutlich häufiger einen positiven Effekt beim Einsatz in der episodischen als in der chronischen Patientengruppe. Der theoretische Vorteil, die Therapie mit Lithium anhand der Serumspiegel gut überwachen zu können, wird durch relativ häufig berichtete (ca. 60% aller Befragten), alltagsrelevante Nebenwirkungen relativiert. Am häufigsten wurden hier Tremor (ca. 37%) gefolgt von optischen Halluzinationen (ca. 5%) und Benommenheit bzw. Müdigkeit (je ca. 5%) beklagt. Bei vorwiegend jüngeren, berufstätigen Menschen sind es eben diese, nicht tolerablen unerwünschten Wirkungen der Substanz, die zu ihrer eingeschränkten Anwendung führen.

Topiramate wurde insgesamt seltener angewendet (bei 27% aller Patienten). In ca. Hälfte der Fälle mit der episodischen Verlaufsform, in denen die Substanz als Monotherapie zum Einsatz kam, erbrachte sie einen guten Erfolg. Ca. jeder dritte Patient mit der chronischen Verlaufsform profitierte zumindest zeitlang von einer Topiramate-Monotherapie. Die Verträglichkeit des Medikamentes war insgesamt etwas besser als die des Lithiums, jedoch auch bei der Anwendung dieser Substanz gab mehr als die Hälfte der Patienten (52 %) relevante Nebenwirkungen wie Konzentrations- (16%) und Sprachstörungen (16%) an.

Valproinsäure und Methysergid, weitere Vertreter der Prophylaktika der zweiten Wahl, kamen fast nur als add-on-Medikamente zum Einsatz und erbrachten in ihrer Kombination recht unterschiedliche Erfolge.

Insgesamt erwies sich eine prophylaktische Kombinationstherapie bei Patienten mit einer episodischen Clusterkopfschmerz-Verlaufsform insgesamt als effektiver als bei Patienten mit einem chronischen Verlauf der Erkrankung.

Alternative Therapie: Ca. 46% unserer Patienten nahmen alternativ-medizinische Maßnahmen in Anspruch. Diese beinhalteten u.a. Akupunktur (43%), Homöopathie (ca. 22%) sowie osteopathische Anwendungen (ca. 3%). Nur ein geringer Anteil dieser Patienten beurteilte diese Behandlungsmethoden jedoch als effektiv.

Versorgungsqualität der Clusterkopfschmerz-Patienten in Deutschland: Die erhobenen Daten weisen darauf hin, dass in Deutschland die Diagnose der Clusterkopfschmerzes erst mit einer Verzögerung (im Mittel 9,6 Jahre) gestellt wird. Mehr als ¼ unserer Befragten musste sogar 10 Jahre oder länger auf eine korrekte Diagnose warten. Dementsprechend zeigte sich die

Mehrheit der befragten Patienten mit der ärztlichen Versorgung, die die Diagnoseerkennung sowie rasche Therapie der Beschwerden beinhaltet, unzufrieden. Eine relativ häufige Inanspruchnahme alternativmedizinischer Maßnahmen sowie die Tatsache, dass 60% unserer Patienten zusätzliche Information über die Erkrankung und Therapie im Internet und verschiedenen Büchern suchte, spiegeln indirekt ein Misstrauen der Patienten in das ärztliche Management ihrer Erkrankung wider.

Die in unserer Arbeit erhobenen Daten stehen in den meisten Punkten im Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien, z.B. der Arbeit von Bahra et al (2002)<sup>1</sup> aus England und der von van Vliet et al. (2003)<sup>73</sup> aus den Niederlanden. Bemerkenswert ist hierbei vor allem die meist lange Verzögerung zwischen dem Beginn der Symptome und deren korrekten diagnostischen Einordnung. Aufgrund der häufig begleitenden vegetativen Symptome wie Photo- und Phonophobie sowie Übelkeit stellt die Migräne die häufigste Fehldiagnose dar. Bemerkenswert ist, dass wir keinen Patienten mit einer Aura-ähnlichen Klinik finden konnten, was einen wesentlichen Unterschied zu den Befunden von Silberstein et al (2000)<sup>67</sup> darstellt. Darüber hinaus fand sich eine relativ hohe Inanspruchnahme von alternativmedizinischen Verfahren, ohne dass deren Nutzen von den Patienten eindeutig erlebt wurde. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Patienten mit den angebotenen Erklärungsmodellen der Erkrankung und auch der bisher zur Verfügung stehenden Therapie teilweise unzufrieden sind.

## 7. Anhang

---

### **7.1. Literaturverzeichnis**

- 1 Bahra A, May A, Goadsby PJ (2002): Cluster headache: A prospective clinical study with diagnostic Implications. *Neurology* 58: 354-361
- 2 www.ihs-classification.de, Schmerzlinik Kiel GmbH & Co KG, Stand 26.10.2010
- 3 Hardebo JE (1994): How Cluster is explained as an intracavernous inflammatory process, lesioning sympathetic fibers. *Headache* 34: 125-131
- 4 Hannerz J (1989): A case of parasellar meningioma mimicking cluster headache. *Cephalalgia* 9: 265-269
- 5 Sjaastad O, Rinck P (1990): Cluster headache: MRI studies of the sinus cavernosus and the base of the brain. *Headache* 30: 350-351
- 6 May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ (2000): PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology* 55: 1328- 1335
- 7 May A (2003): Das trigeminovaskuläre System des Menschen. *Nervenarzt* 74: 1067-1077
- 8 Suzuki N, Hardebo JE (1991): Anatomical basis for a parasympathetic and sensory innervation of the intracranial segment of the internal carotid artery in man. *Journal of the Neurological Science* 104: 19-31.
- 9 Goadsby PJ Edvinsson L(1994): Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. *Brain* 117: 427-434
- 10 Hardebo JE (1991): Activation of pain fibers to the internal carotid artery intracranially may cause the pain and local signs of reduced symathtic and enhanced parasympathetic activity in cluster headache. *Headache* 31: 314-320
- 11 Chazot G, Claustrat B, Brun J, Jordan D, Sassolas G, Schott B (1984): A chronobiological study of melatonin, cortisol growth hormone and prolactin secretion in cluster headache. *Cephalalgia* 4: 213-220
- 12 Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, Cevoli S, Testa C, Bivona G, Magnifico F, Cortelli P, Montagna P, Barbiroli B (2006): Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology* 66: 1264-1266
- 13 McCann SM, Kimura M, Karanth S, Yu WH, Rettori V (1997): Nitric oxide controls the hypo- thalamic-pituitary response to cytokines. *Neuroimmunomodulation* 4(2): 98-106
- 14 Empl M, Förderreuther S, Schwarz M, Müller N, Straube A 2003): Soluble Interleukin-2 Receptors Increase During the Active Periods in Cluster Headache. *Headache* 43: 63-68
- 15 Torelli P, Beghi E, Manzoni GC (2005): Cluster headache prevalence in the Italian general population. *Neurology* 64: 469-474
- 16 Tonon C, Guttman S, Volpini M, Naccarato S, Cortelli P, D´Alessandro R (2002): Prevalence and incidence of cluster headache in the Republic of San Marino. *Neurology* 58: 1407-1409
- 17 Sjaastad O, Bakketeig LS (2003): Cluster headache prevalence. Vågå study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 23: 528-533

- 18 Katsarava Z, Obermann M, Yoon MS, Dommès P, Kuznetsova J, Weimar C, Diener HC (2007): Prevalence of cluster headache in population-based sample in Germany. *Cephalalgia* 27: 1014-1019
- 19 Evers S, May A, Berger K (2007): Prevalence of cluster headache in Germany: results of the epidemiological DMKG study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 1289-1290.
- 20 Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S (2008): The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 28: 614-618
- 21 Hoskin K, Kaube H, Goadsby PJ (1996): Sumatriptan can inhibit trigeminal afferents by an exclusively neural mechanism. *Brain* 119: 1419-1428
- 22 van Vliet JA, Bahra A, Martin V, Ramadan N, Aurora SK, Mathew NT, Ferrari MD, Goadsby PJ (2003): Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 25; 60(4): 630-633
- 23 Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, Giacobuzzo M (1993): Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain*. 52: 243-5
- 24 Schnabel A, Bennet M, Schuster F, Roewer N, Kranke P (2008): Hyper- or normobaric oxygen therapy to treat migraine and cluster headache pain. *Cochrane review*. *Schmerz* 22(2): 129-32
- 25 Förderreuther S, Schürks M, Brandt T (2007): Clusterkopfschmerz, trigemino-autonome und andere primäre Kopfschmerzkrankungen. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.): *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. 5. Aufl., Kohlhammer, Stuttgart
- 26 Saxena PR, Den Boer MO (1991): Pharmacology of antimigraine drugs. *J Neurol* 238 Suppl 1: 28-35
- 27 May A (2006): Cluster-Kopfschmerz. In: Keidel M (Hrsg.): *Kopfschmerz-Management in der Praxis*. Thieme, Stuttgart
- 28 Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J (2009): Verapamil for cluster headache. *Clinical pharmacology and possible mode of action*. *Headache* 49(1): 117-25.
- 29 Boiardi A, Gemma M, Porta E, Peccarisi C, Bussone G (1986): Calcium entry blocker: treatment in acute pain in cluster headache patients. *Ital J Neurol Sci*. 7(5): 531-4
- 30 Storer RJ, Akerman S, Shields KG, Goadsby PJ (2004): GABA<sub>A</sub> receptor modulation of trigeminovascular nociceptive neurotransmission by midazolam is antagonized by flumazenil. *Brain Res*. 9;1013(2): 188-93
- 31 Cutrer FM (2001): Antiepileptic drugs: how they work in headache. *Headache*. 41 Suppl 1: 3-10
- 32 Borsook D, Richardson GS, Moore-Ede MC, Brennan MJ (1986): GABA and circadian timekeeping: implications for manic-depression and sleep disorders. *Med Hypotheses* 19(2): 185-98
- 33 Göthert M, Starke K (2005): Pharmakologie des Serotonins – Pharmakotherapie primärer Kopfschmerzen. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Aufl. Elsevier, München
- 34 Thomsen LL, Olesen J (2001): Nitric oxide in primary headaches. *Curr Opin Neurol* 4(3): 315-321
- 35 D'Amico D, Leone M, Ferraris A, Catania A, Carlin A, Grazzi L, Bussone G (1999): Role of nitric oxide in cluster headache. *Ital J Neurol Sci* 20(2 Suppl): 25-27.

- 36 Linnemann M, Kühl M (Hrsg.)(1999): Biochemie für Mediziner. 5. Aufl., Vieweg, Braunschweig/Wiesbaden
- 37 Göbel H (Hrsg.)(2004): Die Kopfschmerzen. 2. Aufl. Springer, Berlin
- 38 Torelli P, Beghi E, Manzoni GC: Cluster Headache in the Italian general population. *Neurology* 2005, 64: 469-74
- 39 Horton BT: Histaminic cephalgia: differential diagnosis and treatment. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956, 31: 325-333
- 40 Ekbom K, Svensson DA, Träff H, Waldenlind E: Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades. *Cephalalgia* 2002, 22: 94-100
- 41 Manzoni GC: Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia* 1988, 18; 138-142
- 42 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, 162
- 43 Kudrow: Cluster Headache: Mechanism and Management. Oxford: Oxford University Press, 1980
- 44 Russell MB, Andersson PG, Thomsen LL, Iselius L: Cluster headache is an autosomal dominantly inherited disorder in some families: a complex segregation analysis. *J Clin Genet* 1995, 32: 954-956
- 45 Leone M, Russell MB, Rigamonti A: Increased familial risk of cluster headache. *Neurology* 2001, 56; 1233-1236
- 46 El Amrani M, Ducros A, Boulan P: Familial cluster headache: a series of 186 index patients. *Headache* 2002, 42; 974-977
- 47 Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, Micieli G, Martucci N, Nappi G: Cluster headache – clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia* 1983, 3: 21-30
- 48 Hannerz J: Symptoms and diseases and smoking habits in female episodic cluster headache and migraine patients. *Cephalalgia* 1997, 17; 499-500
- 49 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: 1246-1254
- 50 Statistisches Bundesamt Deutschland (2009): Mikrozensus 2009 Gesundheits-relevantes Verhalten
- 51 www.rki.de. Robert-Koch-Institut, Berlin. Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie. Gesundheitsverhalten. Stand 02.03.2011
- 52 Rozen TD, Niknam RM, Shechter AL, Young WB, Silberstein SD (2001): Cluster headache in women: clinical characteristics and comparison with cluster headache in men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 613-617
- 53 Rainero I, Rubino E, Gallone S, Fenoglio P, Negro E, De Martino P, Savi L, Pinessi L (2010): Cluster headache is associated with the alcohol dehydrogenase 4 (ADH4) gene. *Headache* 50(1): 92-8
- 54 Friedman AP, Mikropoulos HE (1958): Cluster headaches. *Neurology* 8: 653-663
- 55 Ekbom K (1970): A clinical comparison of cluster headache and migraine. *Acta Neurol Scand* 46 Suppl 41: 1-48
- 56 Nappi G, Micieli G, Cavallini A, Zanferrari C, Sandrini G, Manzoni GC (1992): Accompanying symptoms of cluster attacks: their relevance to the diagnostic criteria. *Cephalalgia* 12: 165-68.

- 57 Vigl M, Zebenholzer K, Wessely P (2001): Cluster headache without autonomic symptoms? *Cephalalgia* 21: 926-927
- 58 Martins IP, Gouveia RG, Parreira E (2005): Cluster Headache Without Autonomic Symptoms: Why is it different? *Headache* 45: 190-195
- 59 Drummond PD (1990): Dissociation between pain and autonomic disturbances in cluster headache. *Headache* 30: 505-508
- 60 Salvesen R (2000): Cluster headache sine headache: Case report. *Neurology* 55(3):451
- 61 Leone M, Rigamonti A, Bussone G (2002): Cluster headache sine headache: two new cases in one family. *Cephalalgia* 22(1): 12-14
- 62 Vanagaite Vingen J, Pareja JA, Stovner LJ (1998): Quantitative evaluation of photophobia and phonophobia in cluster headache. *Cephalalgia* 18: 250-256.
- 63 Ashkenazi A, Young BW (2004): Dynamic mechanical (brush) allodynia in cluster headache. *Headache* 44, 10: 1010-1012
- 64 Marmura MJ, Abbas M, Ashkenazi A (2009): Dynamic mechanical (brush) allodynia in cluster headache: a prevalence study in a tertiary headache clinic. *J Headache Pain* 10: 255-258.
- 65 Ladda J, Straube A, Förderreuther S, Krause P, Eggert T (2006): Quantitative sensory testing in cluster headache: increased sensory thresholds. *Cephalalgia* 26(9): 1043-1050
- 66 Riederer F, Selekler HM, Sandor PS, Wöber C (2009): Cutaneous allodynia during cluster headache attacks. *Cephalalgia* 29: 796-798
- 67 Silberstein SD, Niknam R, Rozen TD, Young WB (2000): Cluster headache with aura. *Neurology* 54: 219-221
- 68 Siow HC, Young WB, Peres MFP, Rozen TD, Silberstein SD (2002): Hemiplegic Cluster. *Headache* 42: 136-139
- 69 Barbanti P, Fabbrini G, Pesare M, Vanacore N, Cerbo R (2002): Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. *Cephalalgia*.22(4): 256-259
- 70 Irimia P, Cittadini E, Paemeleire K, Cohen AS, Goadsby PJ (2008): Unilateral photophobia or phonophobia in migraine compared with trigeminal autonomic cephalalgias. *Cephalalgia* 28(6): 626-630
- 71 Torelli P, Beghi E, Manzoni GC (2005): Validation of a Questionnaire for the Detection of Cluster Headache. *Headache* 45: 644-652
- 72 Klapper JA, Klapper A, Voss T (2000): The misdiagnosis of cluster headache: a nonclinic, population-based, Internet survey. *Headache* 40(9): 730-735
- 73 van Vliet JA, Eekers PJE, Haan J, Ferrari MD, Dutch RUSSH Study Group (2003): Features involved in the diagnostic delay of cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1123–1125
- 74 Ekbom K, Krabbe A, Micieli G, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D, Micelli G [corrected to Micieli G.] (1995): Cluster headache attacks treated for up three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). *Cephalalgia* 15: 230-236
- 75 Göbel H, Lindner V, Pfaffenrath V, Ribbat M, Heinze A (1998): Akuttherapie des episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzes mit Sumatriptan s.c.. *Nervenarzt* 69(4): 320–329
- 76 Hardebo JE, Dahlöf C (1998): Sumatriptan nasal spray (20 mg/dose) in the acute treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 18: 487-489
- 77 Duquesnoy C, Mamet JP, Sumner D, Fuseau E (1998): Comparative clinical pharmacokinetics of single doses of sumatriptan following subcutaneous, oral, rectal and intranasal administration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 6: 99–104

- 78 Martin GR, Robertson AD, MacLennan SJ, Prentice DJ, Barrett VJ, Buckingham J, Honey AC, Giles H, Moncada S (1997): Receptor specificity and trigemino-vascular inhibitory actions of a novel 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor partial agonist, 311C90 (zolmitriptan). *Br J Pharmacol.* 121(2): 157-164
- 79 Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ (2006): Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol.* 63(11): 1537-1542
- 80 Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, Dodick D, Tepper SJ, Sheftell FD, Bigal ME (2007): Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. *Neurology* 28, 69(9): 821-826
- 81 Ibraheem JJ, Paalzow L, Tfelt-Hansen P (1983): Low bioavailability of ergotamine tartrate after oral and rectal administration in migraine sufferers. *Br J Clin Pharmacol.* 16(6):695-699
- 82 Schnabel A, Bennet M, Schuster F, Roewer N, Kranke P (2008): Hyper- or normobaric oxygen therapy to treat migraine and cluster headache pain. *Cochrane review.* *Schmerz* 22(2): 129-32, 134-6.
- 83 Fogan L (1985): Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol.* 42(4): 362-363
- 84 Kudrow L (1981): Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 21(1): 1-4.
- 85 Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ (2009): High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA* 9;302(22): 2451-2457
- 86 Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, Giacobozzo M (1993): Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain* 52(2): 243-245
- 87 Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J (2009): Verapamil for cluster headache. *Clinical pharmacology and possible mode of action.* *Headache* 49(1): 117-125.
- 88 Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A, Bussone G (2000): Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 28;54(6): 1382-1385
- 89 Blau JN, Engel HO (2004): Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. *Headache* 44(10): 1013-1018
- 90 Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ (2007): Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology.* 14,69(7): 668-675
- 91 Mathew NT (1978): Clinical subtypes of cluster headache and response to lithium therapy. *Headache* 18(1): 27-29
- 92 Damasio H, Lyon L (1980): Lithium carbonate in the treatment of cluster headaches. *J Neurol.* 224(1): 1-8
- 93 Manzoni GC, Terzano MG (1980): Lithium carbonate in chronic cluster headache: Assesment of therapeutic efficacy and possible mechanism of action. *Italian J.Neurol.Sci* 3, 149-154
- 94 Manzoni GC, Bono G, Lanfranchi M, Micieli G, Terzano MG, Nappi G (1983): Lithium carbonate in cluster headache: assesment of its short and long-term therapeutic efficacy. *Cephalalgia* 3: 109-114
- 95 Wheeler SD, Carrazana EJ (1999): Topiramate-treated cluster headache. *Neurology,* 53(1): 234
- 96 Förderreuther S, Mayer M, Straube A (2002): Treatment of cluster headache with topiramate: effects and side-effects in five patients. *Cephalalgia,* 22: 186–189

- 97 Láinez MJ, Pascual J, Pascual AM, Santonja JM, Ponz A, Salvador A (2003): Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache* 43(7): 784-789
- 98 Leone M, Dodick D, Rigamonti A (2003): Topiramate in cluster headache prophylaxis: An open trial. *Cephalalgia* 23: 1001-1002
- 99 Huang WY, Lo MC, Wang SJ, Tsai JJ, Wu HM (1989): Topiramate in prevention of cluster headache in the Taiwanese. *Neurol India*. 58(2):284-287
- 100 Hering R, Kuritzky A (1989): Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia* 9(3): 195-198
- 101 Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG (2002): Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches. *J Am Osteopath Assoc*. 22: 205-208
- 102 El Amrani M, Massiou H, Bousser MG (2002): A negative trial of sodium valproate in cluster headache: Methodological issues. *Cephalalgia* 22: 205-208
- 103 Horton BT (1952): Histaminic cephalgia. *J Lancet* 72(2): 92-98
- 104 Jammes JL (1975): The treatment of cluster headaches with prednisone. *Dis Nerv Syst* 36(7): 375-376
- 105 Kudrow L (1978): Comparative results of prednisone, methysergide and lithium therapy in cluster headache. In: *Current Concepts in Migraine Research*. R Greene (Hrsg.) Raven Press, New York 1978, pp 159-163
- 106 Couch JR, Ziegler DK (1978): Prednisone therapy for cluster headache. *Headache* 18(4): 219-221
- 107 Prusinski A, Kozubski W, Szulc-Kuberska J (1987): Steroid treatment in the interruption of clusters in cluster headache patients. *Cephalgia* 7 (Suppl 6): 332-333
- 108 De Carolis P, de Capoa D, Agati R, Baldrati A, Sacquegna T (1988): Episodic cluster headache: short and long term results of prophylactic treatment. *Headache* 28(7): 475-476
- 109 Relja G, Nider G, Koscica N (1998): Dexamethasone in the treatment of episodic cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64(3): 418
- 110 Mira P, Alberca R, Navarro A, Montes F, Martinez F, Franco F, Cayuela A, Lozano P (2003): Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of methylprednisolone. *Neurol Sci* 24(5): 318-321
- 111 Antonaci F, Costa A, Candeloro F, Sjaastad O, Nappi G (2005): Single high-dose steroid treatment in episodic cluster headache. *Cephalgia* 25(4): 290-295
- 112 May A (2008): Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen. In: Diener HC, Putzki N (Hrsg.): *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
- 113 Krabbe A (1989): Limited efficacy of methysergide in cluster headache. A clinical experience. *Cephalalgia* 404-405
- 114 Lovely TJ, Kotsiakis X, Jannetta PJ (1998): The surgical management of chronic cluster headache. *Headache*. 38(8): 590-594
- 115 May A, Leone M, Boecker H, Sprenger T, Juergens T, Bussone G, Tolle TR (2006): Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography. *J Neurosci*. 29;26(13): 3589-3593
- 116 Rossi P, Torelli P, Di Lorenzo C, Sances G, Manzoni GC, Tassorelli C, Nappi G (2008): Use of complementary and alternative medicine by patients with cluster headache: results of a multi-centre headache clinic survey. *Complement Ther Med* 16(4): 220-227

- 117 Astin JA (1998): Why patients use alternative medicine: results of a national study. JAMA 20,279(19): 1548-1553
- 118 Jensen RM, Lyngberg A, Jensen RH (2007): Burden of cluster headache. Cephalalgia 27(6): 535-541

## **7.2. Bildquellen**

- Abb. 4 [www.ihs-classification.de](http://www.ihs-classification.de), Schmerzlinik Kiel GmbH & Co KG, Stand 26.10.2010
- Abb. 5, 6 modifiziert nach: Netter FH (1999): Atlas der Anatomie des Menschen. 2. Ausgabe. Thieme, Stuttgart. Tafel 130
- Abb. 7 Moore RY (1997): Circadian Rhythms: Basic Neurobiology and Clinical Applications. Annu. Rev. Med. 48: 253-266
- Abb. 8, 9 modifiziert nach: Keidel M (2006): Kopfschmerz-Management in der Praxis. Thieme, Stuttgart sowie Förderreuther S, Schürks M, Brandt T (2007): Clusterkopfschmerz, trigemino-autonome und andere primäre Kopfschmerz-erkrankungen. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. 5. Aufl., Kohlhammer, Stuttgart.
- Abb. 10, 11 Goadsby PJ (2000): The pharmacology of headache. Progress in Neurobiology. 62: 509-525
- Abb. 12 Penzholz H (1976): Die neurochirurgische Behandlung der Trigeminusneuralgie (Rückschau und Ausblick). Langenbecks Arch Chir 342: 117-125
- Abb. 24 Duquesnoy C, Mamet JP, Sumner D, Fuseau E (1998): Comparative clinical pharmaco-kinetics of single doses of sumatriptan following subcutaneous, oral, rectal and intranasal administration. European Journal of Pharmaceutical Sciences 6: 99–104
- Abb. 25 Ibraheem JJ, Paalzow L, Tfelt-Hansen P (1983): Low bioavailability of ergotamine tartrate after oral and rectal administration in migraine sufferers. Br J Clin Pharmacol. 16(6):695-699
- Abb. 26 Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J (2009): Verapamil for cluster headache. Clinical pharmacology and possible mode of action. Headache 49(1): 117-125.
- Abb. 27 El Amrani M, Massiou H, Bousser MG (2002): A negative trial of sodium valproate in cluster headache: Methodological issues. Cephalalgia 22: 205-208
- Abb. 28 Stemer P (2005): Operative Eingriffe bei Trigeminusneuralgie. [www.stemer.de](http://www.stemer.de)
- Abb. 29, 31 Rossi P, Torelli P, Di Lorenzo C, Sances G, Manzoni GC, Tassorelli C, Nappi G (2008): Use of complementary and alternative medicine by patients with cluster headache: results of a multi-centre headache clinic survey. Complement Ther Med 16(4): 220-227
- Abb. 30 Astin JA (1998): Why patients use alternative medicine: results of a national study. JAMA 20,279(19): 1548-1553
- Abb. 32-34 Jensen RM, Lyngberg A, Jensen RH (2007): Burden of cluster headache. Cephalalgia 27(6): 535-541

Alle anderen Abbildungen aus eigener Arbeit.

## 7.3. Fragebogen

### I. Soziodemographische Daten

1. Name, Vorname:	.....
2. Geburtsdatum:	.....
3. Geschlecht	<input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w
4. Altersgruppe:	unter 20    20-29    30-39    40-49    50-60    über 60 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5. Was machen Sie beruflich?	<input type="checkbox"/> Selbständig <input type="checkbox"/> Angestellter <input type="checkbox"/> Beamter <input type="checkbox"/> Ausbildung <input type="checkbox"/> Hausfrau/-mann <input type="checkbox"/> Arbeitslos <input type="checkbox"/> Rente      seit wann: .....
6. Machen Sie Schichtarbeit?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
7. Familiärer Zustand: Haben Sie Kinder? Wenn ja, wie viele?	<input type="checkbox"/> ledig <input type="checkbox"/> verheiratet <input type="checkbox"/> geschieden <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein .....



<p>7. Sind psychiatrische Erkrankungen bei Ihnen bekannt? Wenn ja, welche?</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja    <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>.....</p>										
<p>8. Sind psychiatrische Erkrankungen bei Ihrer Familie bekannt? Wenn ja, welche?</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja    <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>.....</p>										
<p>9. Kommen bei Familienmitgliedern Kopfschmerzen vor? Wenn Ja, bei wem? Welche Diagnose wurde dabei gestellt? (Migrane mit/ohne Aura, Spannungskopfschmerz, Cluster-KS...)</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja    <input type="checkbox"/> Nein</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Familienmitglied</th> <th style="text-align: left;">Diagnose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1).....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>2).....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>3).....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>4).....</td> <td>.....</td> </tr> </tbody> </table>	Familienmitglied	Diagnose	1).....	.....	2).....	.....	3).....	.....	4).....	.....
Familienmitglied	Diagnose										
1).....	.....										
2).....	.....										
3).....	.....										
4).....	.....										
<p>10. Nehmen Sie Medikamente gegen Ihren akuten Kopfschmerz ein (Attackentherapie)? Wenn ja, welche?</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja    <input type="checkbox"/> Nein</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Name</th> <th style="text-align: left;">Dosierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1).....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>2).....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>3).....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>4).....</td> <td>.....</td> </tr> </tbody> </table>	Name	Dosierung	1).....	.....	2).....	.....	3).....	.....	4).....	.....
Name	Dosierung										
1).....	.....										
2).....	.....										
3).....	.....										
4).....	.....										
<p>11. Nehmen Sie täglich Medikamente als Prophylaxe gegen Ihren Kopfschmerz ein? Wenn Ja, welche?</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja    <input type="checkbox"/> Nein</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Name</th> <th style="text-align: left;">Dosierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1).....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>2).....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>3).....</td> <td>.....</td> </tr> <tr> <td>4).....</td> <td>.....</td> </tr> </tbody> </table>	Name	Dosierung	1).....	.....	2).....	.....	3).....	.....	4).....	.....
Name	Dosierung										
1).....	.....										
2).....	.....										
3).....	.....										
4).....	.....										

### III. Diagnosespezifische Anamnese

1. Um welche Cluster- Kopfschmerzen handelt es sich bei Ihnen?	<input type="checkbox"/> Episodisch <input type="checkbox"/> Chronisch (Primär) <input type="checkbox"/> Chronisch (Sekundär)
2. Befinden Sie sich zur Zeit in einer Cluster-Episode?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
3. Beginn der Erkrankung (Tag/Monat/Jahr):	.....
4. Dauer der Erkrankung (Tage/Monate/Jahre):	.....
5. Wann wurde die richtige Diagnose gestellt?	.....
6. Jahreszeitliche Betonung:	<input type="checkbox"/> Frühjahr <input type="checkbox"/> Herbst <input type="checkbox"/> keine
7. Dauer der Episoden in Tagen/ Wochen/ Monate: (durchschnittlich von min.-max.)	Von..... Bis.....
8. Was war/ist aus Ihrer Sicht der Auslöser der einzelnen Episode?	.....
9. Geschätzte Zahl der Episoden seit Erkrankungsbeginn:	.....
10. Zahl der Kopfschmerzattacken in den Episoden:	<input type="checkbox"/> täglich <input type="checkbox"/> fast täglich <input type="checkbox"/> weniger als 3/Monat
11. Durchschnittliche Frequenz der Attacken/24 Stunden:	Minimale Anzahl..... Maximale Anzahl.....
12. Dauer der einzelnen Attacke in Minuten:	von..... bis.....
13. Durchschnittliche Intensität der Attacke (0: keine -10: am stärksten):	0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 

14. Treten die Schmerzen besonders nachts auf?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
15. Treten die Schmerzen unabhängig von der Tageszeit auf?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
16. Welche Fehl- Diagnosen wurden bei Ihnen gestellt?	1) ..... 2) ..... 3) ..... 4) .....
17. Welche Ärzte (Fachrichtungen) wurden von Ihnen wegen den Kopfschmerzen aufgesucht?  Haben Sie diesbezüglich einen Zahnarzt besucht?	1) ..... 2) ..... 3) ..... 4) .....  <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
18. Durch wen wurde die richtige Diagnose gemacht?	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> Neurologe/ Nervenarzt <input type="checkbox"/> Facharzt: .....
19. Erfolgte die erste erfolgreiche Therapie durch:	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> Neurologe/ Nervenarzt <input type="checkbox"/> Facharzt: .....
20. Was löst bei Ihnen den Kopfschmerz aus?	<input type="checkbox"/> Alkohol <input type="checkbox"/> Höhe/ Gebirge <input type="checkbox"/> Körperliche Anstrengung <input type="checkbox"/> Stress <input type="checkbox"/> Wechsel des Schlaf-/Wachrhythmus <input type="checkbox"/> Lärm <input type="checkbox"/> Licht <input type="checkbox"/> Gerüche <input type="checkbox"/> Kopfbewegungen <input type="checkbox"/> Husten/ Niesen/ Pressen <input type="checkbox"/> Bei Frauen Menstruation

21. Welche Begleitsymptome treten bei Ihnen auf?	Regelmäßig	Gelegentlich	Dauer
Lärmempfindlichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Lichtempfindlichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Geruchsüberempfindlichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Sehstörungen			
▪ Schleiersehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
▪ Flimmersehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
▪ Flimmerskotom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
▪ Hemianopsie/ Gesichtsfelddefekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Schwindel			
▪ Inkonstant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
▪ Drehschwindel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Kälte- und Friergefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Brechreiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Konjunktivale Injektion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Ptose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Lakrimation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Nasenlaufen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Nasenverstopfung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Herumlaufen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Hinlegen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Wackeln auf der Stuhl / Bettkante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Gesichtsblässe			
Gesichtsrötung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Schmerzhafte Berührungsüberempfindlichkeit des Gesichtes auf der betroffenen Seite während der Angriffe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
andere (bitte angeben)			
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
22. Leiden Sie neben Ihren Cluster-Kopfschmerzen noch unter anderen Kopfschmerzen?	<input type="checkbox"/> Migräne mit Aura <input type="checkbox"/> Migräne ohne Aura <input type="checkbox"/> Spannungskopfschmerz <input type="checkbox"/> andere bitte angeben		



3. Welche Medikamente wurden bei Ihnen zur Attackenbehandlung eingesetzt?	<input type="checkbox"/> Analgetika ..... <input type="checkbox"/> Triptane ..... Applikationsformen ..... <input type="checkbox"/> Opiate ..... <input type="checkbox"/> Antirheumatika ..... <input type="checkbox"/> Ergotamintartrat ..... Applikationsform: ..... <input type="checkbox"/> andere .....
4. Welche davon haben gewirkt?	1)..... 2)..... 3).....
5. Was hat diese Therapie Ihrem Gefühl nach beeinflusst?	<input type="checkbox"/> Frequenz der Episode <input type="checkbox"/> Frequenz einzelnen Attacke <input type="checkbox"/> Dauer der der einzelnen Attacke <input type="checkbox"/> Intensität der einzelnen Attacke

6. Welche Prophylaktika haben Sie eingenommen? Bitte kreuzen Sie zutreffendes an!

Prophylaktika	Dosis		Erfolg			
	von	bis	Ja	gering	nein	Weiss nicht
A. Verapamil	.....	.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Lithium	.....	.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Valproat	.....	.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Topamax	.....	.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E. Ergotamintartrat	.....	.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
andere F).....	.....	.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G).....	.....	.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falls Sie diese Medikamente kombiniert haben, nennen Sie bitte die entsprechende Kombination? (z.B. A+ B + F) Kombination von: ..... Kombination von: ..... Kombination von: .....			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Sind wegen Ihres Cluster-Kopfschmerzes bei Ihnen Operationen vorgeschlagen worden? Bitte kreuzen Sie dazu, ob sie durchgeführt und dabei erfolgreich war!				
Vorgeschlagene Operationen	Durchgeführt	Mit Erfolg		
1) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
8. Sind bei Ihnen nichtmedikamentöse Maßnahmen durchgeführt worden? Mit welchem Erfolg?				
Maßnahmen	<b>Erfolg</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Gering</b>	<b>nein</b>	<b>Weiss nicht</b>
<input type="checkbox"/> Akupunktur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Homöopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Psychotherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Verhaltenstherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Physikalische Medizin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Zahnarzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> andere 1).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Haben Sie unabhängig von der Versorgung durch Ihre Krankenkasse/Privatkrankenkasse selbst Maßnahmen zur Linderung ihrer Beschwerden veranlasst? Wenn ja, welche? Mit welchem Erfolg?		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein  ..... .....		

## V. Sonstiges

<p>1. Wenn Sie heute auf Ihre Krankheitsgeschichte zurückblicken, glauben Sie, dass Ihre Krankheit rechtzeitig...</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erkannt?</li> <li>▪ richtig und rasch therapiert wurde?</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Ja    <input type="checkbox"/> Nein  <input type="checkbox"/> Ja    <input type="checkbox"/> Nein</p>
<p>2. Haben Sie sich im Internet über Ihre Krankheit informiert?</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja    <input type="checkbox"/> Nein</p>
<p>3. Haben Sie die Diagnose eines Cluster-Kopfschmerzes selbst gestellt?</p> <p>Wenn ja, woher haben Sie die Informationen?</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja    <input type="checkbox"/> Nein</p> <p><input type="checkbox"/> Internet                      <input type="checkbox"/> Selbsthilfegruppen  <input type="checkbox"/> Patientenliteratur    <input type="checkbox"/> andere: .....</p>
<p>4. Haben Sie wegen der Kopfschmerzen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einen Schwerbeschädigten-Ausweis?</li> <li>▪ eine Rente?</li> <li>▪ einen Berufswechsel vorgenommen?</li> </ul>	<p><input type="checkbox"/> Ja    <input type="checkbox"/> Nein    Behinderungsgrad: .....  <input type="checkbox"/> Ja    <input type="checkbox"/> Nein  <input type="checkbox"/> Ja    <input type="checkbox"/> Nein</p>
<p>5. Sind Sie in einer Selbsthilfegruppe?</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja    <input type="checkbox"/> Nein</p>

## **7.4. Lebenslauf**

### **Dragana Milanković-Eberl, geb. Milanković**

03.08.1979	geboren in Prnjavor / Bosnien und Herzegowina
1986-1994	Besuch der Grundschule „Branko Copic“, Prnjavor
1994-1998	Besuch des Gymnasiums „Rada Vranjesevic“, Prnjavor
1998	Aufnahmeprüfung für das Studium der Medizin an der medizinischen Universität Banja Luka
1999	Sprachkurs der deutschen Sprache und abschließende Prüfung für den Hochschulzugang an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1999-2007	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
11/2007	Bestehen der Ärztlichen Prüfung
seit 03/2008	Assistenzärztin an der Neurologischen Klinik des Klinikums Traunstein, Chefarzt Dr. med. Thomas Freudenberger