

Arne May¹ und Ulrike Bingel²¹ Institut für systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinik Hamburg² Neurologische Klinik, Universitätsklinik Hamburg

Cluster-Kopfschmerz

und andere trigemino-autonome Kopfschmerzen

Lektorat: Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Essen
 Frau Apothekerin Sonja von Häfen, Cuxhaven
 Frau Apothekerin Claudia Tillman, Klempau

Korrespondenzadresse:

Priv. Doz. Dr. med. Arne May

Institut für systemische Neurowissenschaften

Universitäts-Krankenhaus Eppendorf (UKE), Martinistraße 52 · D-20246 Hamburg

Telefon 040 / 42803 9189 und 040 / 42803 9955 · E-Mail: a.may@uke.uni-hamburg.de

Abstract: Cluster headache, paroxysmal hemicrania and SUNCT syndrome are included into the new IHS-classification as *trigemino-autonomic cephalgias* (TAC's). Clinically, they share half-sided head pain with autonomic symptoms such as lacrimation and conjunctival injection which occur ipsilateral to the pain. The management of TAC's comprises acute and prophylactic treatment. This review covers the clinical picture and therapeutic options. Although studies following the criteria of evidence based medicine (EBM) are rare, most patients can be treated sufficiently.

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

Zu den, verglichen mit der Migräne, selteneren Kopfschmerzsyndromen gehört die in der 2004 überarbeiteten Klassifikation der IHS (International Headache Society) neu definierte Gruppe der so genannten trigemino-autonomen Kopfschmerzen (TAK) (1). Diese Gruppe von Kopfschmerzen ist sehr gut definiert und zeichnet sich durch eine auffällige Gemeinsamkeit aus: die kurzdauernden lanseitigen Schmerzattacken und die fast immer vorhandenen autonomen Begleitsymptome (2). Die autonomen Begleitsymptome wie Lakrimation, conjunktivale Injektion, Rhinorrhö, nasale Kongestion und Lidschwellung treten streng ipsilateral zum Schmerz auf (3) und fehlen in nur 3% der Fälle. Zu dieser Gruppe gehören zum jetzigen Zeitpunkt:

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

Nach der neuen IHS-Klassifikation nicht zu den trigemino-autonomen Kopfschmerzformen gehörend, aber mit ihnen in vielen klinischen Merkmalen überlappend sind die Hemicrania continua (HC), der hypnische Kopfschmerz und die idiopathisch stechenden Kopfschmerzen. Sie unterscheiden sich in Dauer, Frequenz, Rhythmik und Intensität der Schmerzattacken, autonome Begleitsymptome treten mehr oder weniger stark ausgeprägt auf (2). Die pathophysiologi-

schen Zusammenhänge werden derzeit intensiv untersucht (4). Eine besondere Untergruppe der primären Kopfschmerzen spricht fast ausschließlich auf Indometacin an. Zu dieser Gruppe gehören die chronisch paroxysmale Hemikranie, die episodische paroxysmale Hemikranie, die Hemicrania continua und die primär stehenden Kopfschmerzen. Es sind dies die einzigen Kopfschmerzsyndrome, bei denen auch in den IHS-Kriterien eine Wirkung von Indometacin beschrieben wurde (1).

Im Folgenden wird auf die klinische Symptomatik, Epidemiologie, Pathophysiologie und die Therapie der einzelnen Syndrome eingegangen.

Episodischer und chronischer Cluster Kopfschmerz (IHS 3.1)

Klinisches Bild:

Synonyma des Cluster-Kopfschmerzes (CK) sind Erythropsopalgie, Histaminkopfschmerz oder Bing-Horton-Kopfschmerz. Von allen primären Kopfschmerzen ist der Cluster-Kopfschmerz am einfachsten zu diagnostizieren. Trotzdem erfolgen die Diagnosestellung meist viel zu spät und die Therapie oft halbherzig. Das Wort „Cluster“ kommt aus dem Englischen („Haufen“) und beschreibt eine der eindrucksvollsten Eigenschaften dieses Syndroms: Bei der überwiegend vorkommenden episodischen Form des CK (80%) werden symptomatische Perioden (7 Tage bis 1 Jahr, meist 4 bis 12 Wochen) von symptomfreien Zeitspannen unterschiedlicher Länge (mindestens 2 Wochen, meist wenige Monate) unterbrochen. Während der aktiven Phase treten kurze, gruppenartig gehäufte Attacken (1 bis 8-mal täglich) auf, welche durch Triggerfaktoren wie Alkohol, Nitroglycerin, Histamin oder Stress auslösbar sind. In der individuell unterschiedlich langen inaktiven Phase besteht eine komplette Beschwerdefreiheit ohne Triggerbarkeit einzelner Attacken. Bei der selteneren chronischen Verlaufsform (<20% aller Cluster-Kopfschmerzsyndrome) lassen sich keine aktiven oder inaktiven Phasen mehr abgrenzen (1).

Die Kopfschmerzen sind streng einseitig (78%) und nur sehr selten wechselnd (12%). Klassischerweise sind sie frontoorbital lokalisiert und strahlen gelegentlich zur Stirn, Kiefer, Rachen, Ohr, Nacken oder Schulter aus. Einzelne Attacken dauern zwischen 30 und 120 Minuten und im Gegensatz zur Migräne empfinden Patienten mit Cluster-Kopfschmerzen während der Schmerzattacken einen ausgeprägten Bewegungsdrang (pacing around) oder schaukeln mit dem Oberkörper (rocking). Ein Teil der Patienten berichtet innerhalb der Episode über einen zwischen den Attacken persistierenden leichten Hintergrundschmerz. Ein Schlüsselsymptom sind die obligat ipsilateral zum Schmerz auftretenden autonomen Symptome wie Lakrimation (Augentränen), Chemosis (Bindehautödem), Rhinorrhö (Nasenlaufen), ein inkomplettes Horner-Syndrom mit Miosis (enge Pupille) und Ptosis (hängendes Augenlid), konjunktivaler Injektion (gerötetes Auge) und Gesichts- oder Stirnschwitzen (siehe Abbildung 1). Ausdrücklich hervorgehoben wurde in einer Anmer-



Abbildung 1:
Horner-Syndrom auf der linken Seite kurz nach einer (linksseitigen) Cluster-Kopfschmerzattacke.

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

Episodischer Cluster-Kopfschmerz:

Mindestens zwei Cluster-Perioden mit der Dauer von 7 Tagen bis zu 1 Jahr, die von schmerzfreen Perioden von mindestens > 1 Monat unterbrochen sind.

Chronischer Cluster-Kopfschmerz:

Die Attacken treten über mehr als ein Jahr ohne Remissionen auf oder mit Remissionen von < 1 Monat Dauer.

Möglicher Cluster-Kopfschmerz:

Die Attacken erfüllen bis auf eines alle der Kriterien A-E.

Tabelle 1: IHS-Kriterien für den Cluster-Kopfschmerz.

kung zur Klassifikation, dass während eines Teils (aber weniger als der Hälfte) des Zeitverlaufes des Cluster-Kopfschmerzes die Attacken weniger schwer sein und/oder kürzer oder länger andauern können. Eine tabellarische Übersicht der IHS-Kriterien für den Cluster-Kopfschmerz findet sich in Tabelle 1.

Epidemiologie

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

Ätiologie und Pathogenese

In Zusammenschau klinischer und experimenteller Parameter wird eine zentrale Dysregulation im Hypothalamus als das letztlich auslösende pathophysiologische Substrat des Cluster-Kopfschmerzes diskutiert (5, 6). Hierfür spricht, dass die Attacken oft zur gleichen Tageszeit auftreten, gehäuft 1–2 Stunden nach dem Einschlafen (und/oder in der ersten REM-Phase) oder in den frühen Morgenstunden (>50%). Ein weiterer Hinweis auf das Vorliegen einer biologischen Rhythmusstörung zeigt sich in der gehäuften Frequenz von Cluster-Episoden. Eine direkte therapeutische Konsequenz folgt hieraus bisher nicht. Medikamente, die theoretisch in biologische Rhythmen eingreifen (z.B. Lithium) gehören nicht zu den Medikamenten der ersten Wahl und wirken eventuell nicht besser als Placebo (7). Gefäßerweiternde Substanzen (Alkohol, Nitroglycerin) sind verlässliche Auslöser der Attacken. Für die typische Klinik der TAKs mit Kopfschmerzen und autonomen Begleitsymptomen wird die Aktivierung des kaudalen nozizeptiven trigeminalen Kernkomplexes im Hirnstamm verantwortlich gemacht, welcher über einen trigemino-autonomen Reflexbogen und eine Schädigung sympathischer Fasern eine Erhöhung der regionalen intracerebralen Durchblutung durch Änderung des Gefäßtonus, eine Steigerung der Tränensekretion, Rhinorrhö und das meist inkomplette Horner-Syndrom mit Miosis und Ptosis verursacht. Welche Faktoren im Einzelnen zur Stimulation des trigeminalen Systems führen und diese Kaskade auslösen, ist nicht

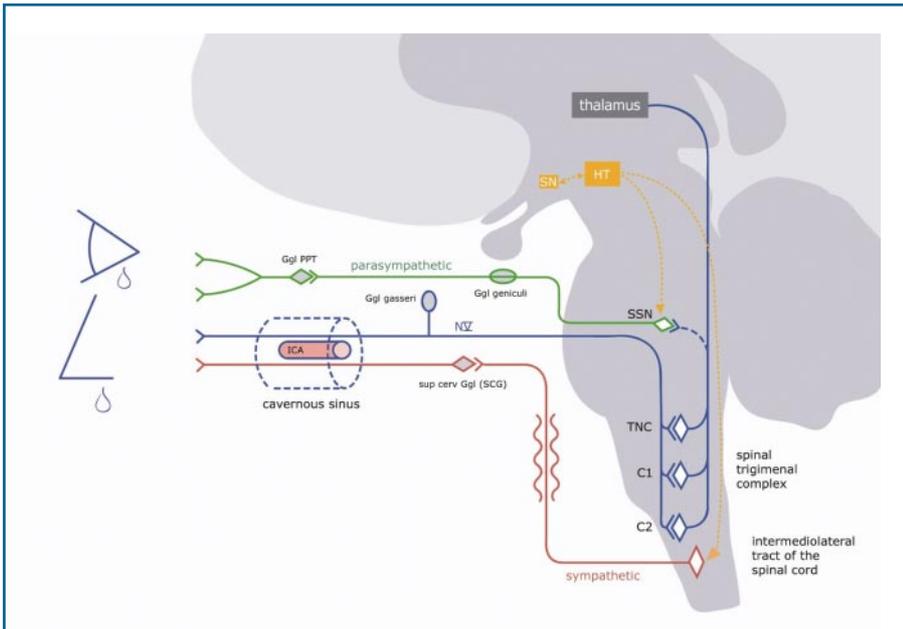


Abbildung 2:

Schema-Zeichnung der meisten, an der Klinik des Cluster-Kopfschmerzes beteiligten Strukturen. Der Schmerz wird über das trigeminovaskuläre System an den trigeminocervicalen Komplex (TNC) geleitet, projiziert dann zum Thalamus und führt zur Aktivierung von Schmerz verarbeitenden Hirnstrukturen. Der Hypothalamus hat einen direkten Einfluss auf die sympathischen und parasympathischen Kerngebiete und stellt eine Schlüsselrolle in der Abfolge der Attacken, aber auch in dem Auftreten von sympathischen Defiziten und parasympathischen Überreaktionen ipsilateral zum Schmerz dar.

Abkürzungen: Ggl= Ganglion, HT = Hypothalamus, ICA = Carotis interna, NV = Nervus Trigemini, PPT= Ganglion pterygopalatinum, SCG = Ganglion cervicale superior, SN = Nucleus suprachiasmaticus, SSN = Nucleus salivatorius superior, TNC= trigeminaler Nucleus caudalis.

(Abbildung nach (8))

bekannt. Die manchmal diskutierte „Entzündung“ des Sinus cavernosus ist eindeutig widerlegt. Für alle TAK gilt, dass Störungen der circadianen Ausschüttung vieler Hormone als auch PET-Aktivierungsstudien das hypothalamische Grau in den Fokus aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen rückt.

Therapie

Angesichts des Fehlens eines allgemein anerkannten pathophysiologischen Konzeptes stützt sich die Therapie des Cluster-Kopfschmerzes vor allem auf empirische Daten. Prinzipiell wird zwischen der Therapie der Einzelattacke (Tabelle 3) und der Prophylaxe (Tabellen 4 und 5) unterschieden (9–11). Wichtig ist herauszustreichen, dass der Placeboeffekt bei Cluster-Kopfschmerzpatienten nicht geringer ist als bei Migränepatienten und bei 30% liegt.

Attackenkupierung

Sauerstoff

Im Gegensatz zu allen anderen Kopfschmerzformen stellt die Inhalation von >8 Litern 100% Sauerstoff/min bis zu einer Dauer von 20 Minuten in *sitzender vorn über gebeugter Haltung* bei frühzeitiger Anwendung eine effiziente Attackenkupierung dar. Die Erfolgsquote liegt bei etwa 60% (12). Üblicherweise ist eine Mund- oder Gesichtsmaske nötig, eine sog. Nasensonde ist meist nicht ausreichend. Es können (auch tragbare) Sauerstoffgeräte nach Kostenzusage verordnet und über Sanitätsfachhandlungen bezogen werden. Wenn

nicht bekannt ist, ob Sauerstoff hilft, ist es empfehlenswert, dies vor Verschreibung von Sauerstoff zu testen. Hierzu werden Patienten für 1 oder 2 Tage stationär oder teilstationär aufgenommen. Die Therapie mit hyperbarem Sauerstoff hat keinen Effekt

Sumatriptan

Der Serotoninagonist Sumatriptan führt in einer Dosis von 6 mg subcutan appliziert bei etwa 75% der Patienten innerhalb von 5–20 Minuten zur Beschwerdefreiheit (13) und ist, wenn die Kontraindikationen beachtet werden, sehr sicher. Darüber hinaus sind Sumatriptan (Imigran® s.c.) in der Akutbehandlung und Lithium (Quilonum®) für die präventive Behandlung in Deutschland die einzigen für die Indikation des Cluster-Kopfschmerzes zugelassenen Substanzen. Inzwischen gibt es eine ganze Familie an „Triptanen“, die theoretisch alle bei Cluster-Kopfschmerzattacken helfen könnten. Für nasal appliziertes Zolmitriptan wurde dies gezeigt. Da die eigentliche Attacke nur 30–120 Minuten dauert, ist eine oral zugeführte Medikation nicht indiziert.

Lidocain

Nasale Instillation ins zum Kopfschmerz ipsilaterale Nasenloch von 1ml 4%iger Lidocain-Lsg. bei um *45 Grad rekliniertem und um ca. 30–40 Grad zur betroffenen Seite rotiertem Kopf* führt bei etwa 25–30% der Patienten ebenfalls innerhalb weniger Minuten zu einer Attackenkupierung (14). Das Gleiche gilt für 10%ige Kokain-Lösung.

Prioritäten der Akutbehandlung

Mittel der ersten Wahl ist Sumatriptan als s.c. Injektion. Zusammenfassend hilft die topische Anwendung von Lokalanästhetika, wie auch die von Sauerstoff nur einem Teil der Patienten und auch nicht immer. Trotzdem sollte jeder Cluster-Kopfschmerzpatient einmal im Leben diese Therapien ausprobiert haben, da bei Wirksamkeit systemische Nebenwirkungen vermieden werden. Dies ist umso wichtiger, als die Attackenfrequenz 8-12 Attacken pro 24h umfassen kann. Handlicher für den Patienten ist ein Ergotamin Aerosol, dieses ist aber in Deutschland nicht mehr zugelassen.

Prophylaxe

Verapamil ist in der Dosierung von 3–4-mal täglich 80mg das Mittel der ersten Wahl bei episodischem und chronischem Cluster-Kopfschmerz (10, 15). In Abhängigkeit vom Therapieerfolg muss manchmal von erfahrenen Spezialisten unter kardialer Kontrolle auch höher (>720 mg) dosiert werden (10). Ein EKG und Blutbildkontrollen vor Therapiebeginn müssen veranlasst werden. Aufdosiert wird in 80 mg Schritten alle 3–4 Tage. Ab 480 mg Tagesdosis sind alle 160 mg EKG-Kontrollen und gegebenenfalls ein Herzecho zu veranlassen, bevor erneut in 80 mg-Schritten erhöht wird.

Kortikosteroide werden meist nur noch additiv, z.B. im Sinne einer überbrückenden Therapie bei langsamen Wirkungseintritt von Verapamil eingesetzt (16). Empfohlen wird folgendes Dosierungsschema: Prednison beginnend mit der morgendlichen Einzelgabe zwischen 60 mg und 100 mg für 5 Tage und dann alle 4–5 Tage um 10 mg abdosieren. Eine Wirkung ist etwa in 70–80% der Patienten zu erwarten, kontrollierte Studien zum Einsatz von Kortikosteroiden bei Cluster-Kopfschmerzen gibt es nicht.

Abbildung: A. May

Lithiumkarbonat wird in Dosen zwischen 600 bis 1500 mg eingesetzt. Es ist die einzige in Deutschland für diese Indikation (Prophylaxe der Cluster-Kopfschmerzen) zugelassene Substanz (Quilolum®). Der Plasmaspiegel von 1,2 mmol/l sollte nicht überschritten werden, ein Serumspegel von mindestens 0,4 mmol/l scheint für eine effektive Therapie nötig zu sein, ideal sind 0,6-0,8 mmol/l. Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb einer Woche (17). Vor Therapiebeginn muss eine Überprüfung der Elektrolyte, der Nierenwerte, der Schilddrüsenfunktion und des EKG erfolgen.

Valproinsäure: In nur wenigen, meist offenen Studien wurde Valproinsäure eingesetzt. Die Ergebnisse waren heterogen (18). Valproinsäure wird initial mit 5–10mg/kg Körpergewicht begonnen und sukzessive bis 20 mg/kg Körpergewicht gesteigert. Der Wirkungseintritt kann bis zu 4 Wochen brauchen.

Methysergid war in der retardierten Form in Deutschland bislang beim episodischen Cluster-Kopfschmerz Mittel der zweiten Wahl. Allerdings ist Methysergid in Deutschland nicht mehr erhältlich. Die Dosierung beginnt mit 1mg/die und sukzessiver Aufdosierung bis auf 9mg/die in 2–3 Einzeldosen pro Tag (16). Die Wirkung wird durchschnittlich nach 3–7 Tagen erzielt. Wegen der Gefahr retroperitonealer und pulmonaler Fibrosen (Inzidenz etwa 1:20000) sollte es nicht länger als 3 Monate gegeben werden. Beim episodischen Cluster-Kopfschmerz ist jedoch diese Gefahr wegen des begrenzten Einnahmezeitraumes kaum gegeben. Grundsätzlich gilt, dass Methysergid wegen des raschen Wirkungseintrittes und der nur begrenzten zeitlichen Einsatzmöglichkeit vorwiegend Patienten zugute kommen sollte, die unter kurzdauernden episodischem Cluster-Kopfschmerz leiden (in der Regel < als 3 Monate pro aktiver Phase). Bei längeren aktiven Phasen oder nur kurzen Remissionsphasen kommt bevorzugt Verapamil in Frage. Auf Grund der vasokonstriktorischen Eigenschaften von Methysergid sollte es nicht mit Triptanen oder Ergotaminen kombiniert werden.

Topiramamat hat in einigen offenen Fallstudien einen signifikant besseren Erfolg als Placebo gezeigt (19). Große und valide Studien feh-

len bislang. Nach Erfahrungen der Autoren sind recht gute Ergebnisse zu erwarten, falls das Medikament vertragen wird (häufigste Nebenwirkung sind kognitive Defizite). Die Nebenwirkungsrate kann durch eine langsame Aufdosierung (25mg/Woche) deutlich verringert werden.

Operativ

Erst nach Versagen aller medikamentösen Maßnahmen und sicherem Ausschluss eines symptomatischen CK sind in absoluten Ausnahmefällen operative Verfahren zu erwägen. Der Grund liegt darin, dass sie offenbar nicht immer und nicht dauerhaft eine Besserung der Symptomatik bewirken, jedoch die Gefahr einer zusätzlich und dann iatrogen hervorgerufenen Neuralgie des N. trigeminus oder einer Anaesthesia dolorosa bergen. In einigen (wenigen) Fällen ist die unspezifische Blockade des N. occipitalis major erfolgreich und daher auf jeden Fall vor einer operativen Therapie zu versuchen. Eine sehr neue und Erfolg versprechende Methode ist die Applikation eines permanenten Occipitalisstimulators bei chron. Kopfschmerzen, dies könnte auch beim Cluster-Kopfschmerz Erfolg versprechend sein (20).

Neuerdings wird, basierend auf PET und morphometrischen (VBM) Arbeiten, in therapierefraktären Fällen eine Tiefenhirnstimulation des posterioren, inferioren Hypothalamus diskutiert. Erste hoffnungsvolle Erfahrungen liegen vor (21).

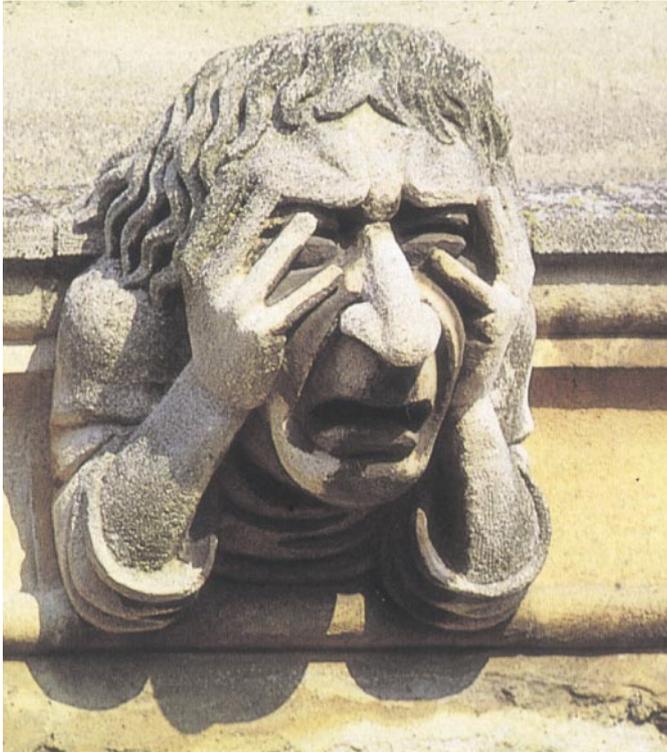
Prioritäten der Prophylaktischen Behandlung

Zusammenfassend sollten Patienten mit chronischem und relativ langdauernden episodischen Cluster-Kopfschmerzphasen primär mit Verapamil behandelt werden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintrittes können zur Überbrückung vorübergehend Prednison oder Ergotamine/Triptane mit langer HWZ zum Einsatz kommen. Bei relativ kurzdauernden Cluster-Episoden (< 3 Monate) ist Methysergid Mittel der ersten Wahl. Bei Unverträglichkeit/fehlender Wirkung einer Substanz kommt alternativ die jeweils andere Substanz in Frage.

	Cluster-Kopfschmerz	Paroxysmale Hemicranie	SUNCT Syndrom	Hemicrania continua	Hypnic headache
Länge der Attacken	15 – 120 min.	2 – 45 min.	5 – 250 sec.	fluktuierend, konstant, mit zus. Attacken	30 – 120 min.
Frequenz der Attacken	1 – 8/Tag	1 – 40/Tag	1/Tag bis 30/h		1 – 2/Tag
Autonome Symptome	++	++	+	(+)	–
Triggerbarkeit durch Alkoholkonsum	++	(+)	(–)	–	–
Therapie	<i>akut:</i>	<i>akut:</i>	<i>akut:</i>	<i>akut:</i>	<i>akut:</i>
Mittel der Wahl	100% oxygen, 15 l/min intranasal Lidocain Sumatriptan s.c.	acetylsalicylic acid (naproxen and diclofenac)	None	Diclofenac	Coffeine
	<i>prophylaktisch:</i>	<i>prophylaktisch:</i>	<i>prophylaktisch:</i>	<i>prophylaktisch:</i>	<i>prophylaktisch:</i>
	Verapamil, Lithium, Cortikosteroide, Topiramamat, Methysergid	Indomethacin	Lamotrigen	Indomethacin	Verapamil, Lithium
Mittel der 2. Wahl und Fallberichte	Valproinsäure, Ergotamin, Melatonin, Pizotifen, Indomethacin	Cortikosteroide, Verapamil, Azetazolamid, Coxibe	Gabapentin, Carbamazepin, Valproinsäure, Topiramamat	Naproxen, Coffein, Cortikosteroide	Flunarizin, Atenolol, Indomethacin

Tabelle 2: Gegenüberstellung von Cluster-Kopfschmerz und verwandten Kopfschmerzen.

SUNCT = short-lasting unilateral neuralgiform pain with Conjunctival injection an tearing; min = Minuten; sek = Sekunden; h = Stunden; modifiziert nach Busch & May, Kopf- und Gesichtsschmerzen, Urban & Fischer Verlag, 2002



Grundsätzlich gilt, dass bei Versagen der Einzelsubstanzen Kombinationen versucht werden sollten und dass dann auch Valproinsäure und Lithium zum Einsatz kommen. Kortikosteroide sollten nur kurzfristig und als Kombinationstherapie Verwendung finden.

Unwirksam oder obsolet

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

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

Klinik

Das plötzliche Auftreten von attackenartigen Schmerzepisoden (paroxysmal), der Schmerzcharakter (messerstichartig-schneidend

oder pulsierend), die Intensität (vernichtend) und die Lokalisation (frontoorbital oder hemikraniell) sind bei der chronisch paroxysmalen Hemikranie dem Cluster-Kopfschmerz sehr ähnlich. Wichtige Unterschiede zum Cluster-Kopfschmerz sind dagegen die kürzere Dauer einzelner Attacken (2-30 Minuten) und die höhere Häufigkeit (5 bis 40, durchschnittlich 10 Attacken täglich). Darüber hinaus sind die autonomen Begleitsymptome oftmals weniger stark ausgeprägt. Ebenso berichten einige Patienten über die Auslösbarkeit der Schmerzepisoden durch Kopfwendung oder Druck auf die zervikalen Segmente 2 und 3.

Ein entscheidendes Unterscheidungsmerkmal zum Cluster-Kopfschmerz ist die Behandelbarkeit mit Indometacin (22). Das sichere Ansprechen der Patienten auf diese Substanz ist diagnostisch wegweisend für die CPH oder die Hemicrania continua. Bereits nach einer Woche (oft innerhalb von 3 Tagen) ist unter der Medikation mit einem deutlichen Rückgang der Beschwerden zu rechnen.

Epidemiologie

Die erste Beschreibung dieses Syndroms findet sich 1976. Man schätzt den relativen Anteil der Patienten mit einer CPH an allen TAKs mit etwa 3-6%. Ähnlich dem Cluster-Kopfschmerz beginnt die Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Frauen überwiegen im Verhältnis zu Männern von 3:1.

Therapie

Indometacin (z.B. Indometacin AL50®): 3x50mg täglich, ggf. erhöhen auf 200mg, evtl. unter Magenschutz. Für gewöhnlich wird nach Sistieren der Schmerzen die Dosis reduziert bis es zu einem Wiederauftreten der Schmerzen kommt. Alternativ können andere NSAIDs z.B. Naproxen oder Diclofenac versucht werden. In der Literatur existieren darüber hinaus Berichte über die vereinzelt Wirkung von Verapamil und Acetazolamid.

Short lasting uniform neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT) (IHS 3.3):

Klinik

Die Bezeichnung dieses Kopfschmerzsyndroms beschreibt bereits die wesentlichen klinischen Charakteristika. Patienten mit der Diagnose eines SUNCT klagen über extrem kurzdauernde (5 sec bis 240 sec) einschließende Attacken neuralgiformen Schmerzcharakters heftigster und nicht selten vernichtender Intensität (23). Die Attacken treten durchschnittlich bis zu 60-mal täglich auf (gelegentlich sogar bis zu 200-mal täglich) und sind streng einseitig periorbital. Wie alle TAKs geht das SUNCT mit autonomen Begleitsymptomen einher, jedoch beschränken sie sich im allgemeinen auf die kon-

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

Tabelle 3: Attackenmedikation des Cluster-Kopfschmerzes

Name	Wirkung/Bemerkung	Dosierung
Verapamil	<ul style="list-style-type: none"> Mittel der ersten Wahl bei episodischem und chronischem CK zur Prophylaxe Wirkungseintritt abhängig von der Dosis nach ca. 2-3 Wochen zur Überbrückung bis Wirkeintritt Prednison oder Ergotamintartrat (1-2mg als Supp. abds.) 	<ul style="list-style-type: none"> 80mg oral (1-1-1) täglich, zunächst Zieldosis bis 360mg/d unter Ausschluss von KI bis 720mg/die und in Einzelfällen höher möglich (BB- und EKG-Kontrolle)
Lithium	<ul style="list-style-type: none"> Einige Studien geben eine dem Verapamil vergleichbare Wirkung von 70% an. daher und aufgrund zahlreicher NW bevorzugt bei chron. CKS, bei denen andere Optionen versagen 	<ul style="list-style-type: none"> 600-1500mg retard oral (Beginn mit 400mg, entspricht 2x10,8 mmol) nach 4d steigern auf 2x 400mg, usf regelmäßige Spiegelkontrollen
Kortikoide	Additiv zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt von Verapamil Begleitend Magenschutz geben	initial morgens 250 oder 500mg i.v. oder 60-100 mg p.o. über 5d, dann alle 4d um 10mg reduzieren
Valproinsäure	<ul style="list-style-type: none"> versuchsweise bei Versagen anderer Therapieoptionen indiziert (jedoch immer Mittel dritter Wahl) Wirkungseintritt evtl. erst nach 4 Wochen 	initial 5-10mg/kg KG, dann alle 4d um 5mg erhöhen (bis 20mg/kg KG) bei Erwachsenen etwa 1200mg/die
Methysergid	Mittel zweiter Wahl Wirkungseintritt nach 3-7 Tagen mindestens 1 Monat Pausierung nach Verwendung	initial 1mg/d dann erhöhen auf 8-12mg/d nur international erhältlich
Topiramate	Wirkungseintritt nach 2-3 Wochen	Aufdosierung mit 25mg / Woche bis 200mg/die

Tabelle 4: Prophylaktische Medikation des Cluster-Kopfschmerzes

junktivale Injektion und die obligatorisch ausgeprägte Lakrimation. Auch beim SUNCT-Syndrom gibt es eine episodische und eine chronische Verlaufsform.

Der Unterschied zum Cluster-Kopfschmerz ist die wesentlich höhere Attackenfrequenz, die kürzere Dauer einzelner Schmerzattacken und der neuralgiforme Charakter der Schmerzen. Bei der klassischen Trigeminusneuralgie, die differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden muss, ist die Attackenfrequenz der ebenfalls elektrisierend einschließenden Schmerzepisoden in der Regel noch höher (bis zu mehreren Hundert mal täglich) und es fehlen die autonomen Begleit-

symptome und die Triggerung durch Kauen, Sprechen oder Kälte. Im Gegensatz zum SUNCT-Syndrom betrifft die Trigeminusneuralgie bevorzugt den zweiten und dritten trigeminalen Ast allein oder in Kombination.

Epidemiologie

Daten zur Prävalenz und zur geschlechtlichen Verteilung für dieses Syndrom zu erheben gestaltet sich bei der niedrigen Fallzahl von Patienten als äußerst schwierig. Es handelt sich um eine extrem seltene Kopfschmerzkrankung. Das Verhältnis Frauen zu Männern wird mit 1:17 geschätzt.

Therapie

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

Weitere Differentialdiagnosen zu den TAK

Die Hemicrania continua und der Hypnic headache werden nach der neuen Klassifikation in der Gruppe 4: „andere primäre Kopfschmerzen“ geführt. Jedoch besitzen sie viele Gemeinsamkeiten mit der Gruppe 3. Im Gegensatz zum Cluster-Kopfschmerz klagen Patienten mit einer Hemicrania continua über einen kontinuierlich vorhandenen Schmerz, auf den einzelne Schmerzattacken unterschiedlicher Länge aufgefropft sind, die dann häufig mit autonomen Begleitsymptomen einhergehen. Darüber hinaus ist die Intensität in der Regel etwas milder und die autonome Mitbeteiligung schwächer ausgeprägt. Ebenso wie bei der CPH ist eine Indometacinversuch das entscheidende diagnostische Kriterium und zugleich die einzig sicher wirksame Therapie (24).

Der hypnische Kopfschmerz weist nicht die typischen autonomen Begleitsymptome auf (1). Den TAKs ähnlich ist jedoch das attackenartige Auftreten der Schmerzen, die oftmals auch einen der CPH oder der HC ähnlichen Schmerzcharakter besitzen, außerdem die zirkadianen Eigenschaften dieses Kopfschmerz in Form von streng nächtlichem Auftreten der Attacken, oftmals zu einer bestimmten Uhrzeit oder aus den REM-Schlafphasen heraus (25). Unterschiedlich ist dagegen das bereits erwähnte Fehlen autonomer Symptome, die mittlere Intensität und die häufig bifrontale Lokalisation der Schmerzen. Die Dauer der Episoden liegt bei 30 bis 120 Minuten. Als wirksam und hoch spezifisch hat sich das Trinken von Kaffee erwiesen (26). Medikamentös ist die Gabe von Lithium oder Verapamil Mittel der ersten Wahl. Kontrollierte Studien existieren nicht. Indometacin ist nur in 20-30% der Patienten wirksam.

Ebenfalls abzugrenzen von den trigemino-autonomen Kopfschmerzen, jedoch differentialdiagnostisch wichtig sind die primär ste-

chenden Kopfschmerzen (idiopathic stabbing headaches). Bei dieser eigenständigen Gruppe handelt es sich um paroxysmal auftretende, nur wenige Sekundenbruchteile bis Sekunden andauernde Schmerzattacken, die einzeln oder in Serien auftreten und umschriebene Areale am Kopf betreffen. Der Schmerzcharakter wird als stechend (stabbing) und mit Bezug zur Intensität als leicht bis mittelgradig beschrieben. Er tritt 1x/Jahr bis 100x/d auf und wiederholt sich in unregelmäßigen Zeitabständen. Gehäuft treten diese Schmerzen bei Patienten mit einem zugrunde liegenden primären Kopfschmerzsyndrom auf. Unter diese Kopfschmerzform werden das häufige „Jabs and Jolts Syndrom“ (randomisiert auftretende, räumlich eng begrenzte, stechende Kopfschmerzen), die „Icepick-like pains“ (auch auslösbar durch Kälte) und die „Ophthalmodynie“ (sekundenandauernde, lanzierende Schmerzen im Augenwinkel) subsumiert. Autonome Begleitsymptome fehlen meist. Bei hoher und beeinträchtigender Attackenzahl kann bei allen primär stechenden Kopfschmerzen Indometacin mit zum Teil ausgezeichnetem Erfolg eingesetzt werden.

Off-Label Problematik

In zunehmendem Masse haben niedergelassene Ärzte, aber auch Spezialambulanzen Regressforderungen wegen indikationsüberschreitender Verschreibung zu befürchten. Dies gilt insbesondere für die Behandlung primärer Kopfschmerzkrankungen. Für die Behandlung von Kopfschmerzen bei Kindern sind in Deutschland nur Akutmedikamente zugelassen. Für den Cluster-Kopfschmerz sind nur Sumatriptan in der parenteralen (subcutan Spritze) Applikationsform und Lithium (hier nur Quilonum®) zugelassen. Eine der wichtigsten Medikationen, retardiertes Methysergid, ist im Laufe der Löschlisten des BfArM ganz vom Markt genommen worden. Für die anderen trigemino autonomen Kopfschmerzformen ist in Deutschland kein Medikament zugelassen. In Zukunft werden unter www.dmkg.de neben den evidenzbasierten Leitlinien auch valide Publikationslisten für die einzelnen Indikationen publiziert werden, um gerade niedergelassenen Kollegen Argumentationshilfen an die Hand geben zu können.

Literatur

- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004;24(Supplement 1):1-160.
- Goadsby PJ. Short-lasting primary headaches: focus on trigeminal automatic cephalgias and indomethacin-sensitive headaches. Curr Opin Neurol 1999;12(3):273-7.
- Sjaastad O, editor. Cluster Headache Syndrome. London: W B Saunders Company Ltd; 1992.
- May A, Leone M. Update on cluster headache. Curr Opin Neurol 2003;16(3):333-40.
- Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K. The Headaches. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
- May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiological implications for primary headache syndromes of the neural influences of the cerebral circulation. J Cereb Blood Flow Metab 1999;19:115-127.
- Steiner TJ, Hering R, Couturier EGM, Davies PTG, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. Cephalalgia 1997;17:673-675.
- May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. Lancet 2005;366(9488):843-55.
- May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener H. Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerzen und anderen Trigemino-Autonomen Kopfschmerzen. Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. Nervenheilkunde 2004;23:478-490.
- Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. Drugs 2003;63(16):1637-77.
- Busch V, May A. Kopf- und Gesichtsschmerzen. München: Urban & Fischer; 2002.
- Ekblom K. Treatment of cluster headache: clinical trials, design and results. Cephalalgia 1995;15:33-6.
- The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. N Engl J Med 1991;325(5):322-6.
- Markley HG. Topical agents in the treatment of cluster headache. Curr Pain Headache Rep 2003;7(2):139-43.
- May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener H. Therapie und Prophylaxe von Cluster Kopfschmerzen und anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen. Nervenheilkunde 2004;in press.
- Dodick DW, Capobianco DJ. Treatment and management of cluster headache. Curr Pain Headache Rep 2001;5(1):83-91.
- Ekblom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. Headache 1981;21(4):132-9.
- Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG. Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches. J Am Osteopath Assoc 2002;102(2):92-4.
- Förderreuther S, Mayer M, Straube A. Treatment of cluster headache with topiramate: effects and side-effects in five patients. Cephalalgia 2002;22(3):186-9.
- Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. Brain 2004;127(Pt 1):220-30.
- Franzini A, Ferrolli P, Leone M, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. Neurosurgery 2003;52(5):1095-101.
- Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. Headache 1989;29(10):648-56.
- Schwaag S, Frese A, Husstedt IW, Evers S. SUNCT syndrome: the first German case series. Cephalalgia 2003;23(5):398-400.
- Pareja JA, Vincent M, Antonaci F, Sjaastad O. Hemicrania continua: diagnostic criteria and nosologic status. Cephalalgia 2001;21(9):874-7.
- Evers S, Rahmann A, Schwaag S, Ludemann P, Husstedt IW. Hypnic headache - the first German cases including polysomnography. Cephalalgia 2003;23(1):20-3.
- Raskin NH. The cough headache syndrome: treatment. Neurology 1995;45(9):1784.

Fortbildungs-Fragebogen 11/2005

Hier finden Sie 8 Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Sie erhalten den Fortbildungspunkt für die Kategorie „Bearbeiten von Lektionen“ (zertifiziert durch die Apothekerkammer Niedersachsen, Veranstaltungs-Nr. 3064). Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. **Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift und Ihre Telefon-Nummer (für evtl. Rückfragen) in das Faxformblatt ein!** Die Faxnummer lautet: 02 11 / 81-1 47 81.

1. Eine 43-jährige Patientin berichtet in der neurologischen Ambulanz seit 2 1/2 Jahren einen streng rechtsseitigen, attackenartigen, heftigen Kopfschmerz mit Punctum Maximum retroribital und Ausstrahlung zum Ohr und zum Unterkiefer für 120 Minuten Dauer etwa 2-mal pro Tag zu erleben. Vegetative Begleitsymptome werden verneint. Es besteht eine Lakrimation und Rhinorrhö ipsilateral zum Schmerz. Ein CCT und NMR sind ohne pathologischen Befund. Um welche Erkrankung handelt es sich?

- A) Trigemineuralgie B) Glossopharyngeusneuralgie
C) Cluster-Kopfschmerz D) Atypischer Gesichtsschmerz
E) Nasen-Nebenhöhlen-Infektion

2. Diesen Schmerz würden Sie folgerichtig wie behandeln:

- A) Verapamil B) Carbamazepin und Gabapentin
C) Amitriptylin und Gabapentin D) Augen-Konsil
E) Solche Schmerzen kann man nicht behandeln

3. Typische Symptome der trigemino-automen Kopfschmerzen sind

- 1) relativ kurze Kopfschmerzattacke
2) visuelle Aura, selten auch Sprechstörungen
3) Ansprechen auf Indometacin und Diclofenac
4) einseitige autonome Symptome 5) beidseitige autonome Symptome
A) 1,2 und 4 richtig B) 1 und 2 richtig
C) 1, 3 und 4 richtig D) 1 und 4 richtig
E) alle richtig

4. Zum Formenkreis der trigemino-automen Kopfschmerzen gehören

- 1) Migräne mit komplizierter Aura 2) episodischer Cluster-Kopfschmerz
3) SUNCT-Syndrom 4) chronische paroxysmale Hemikranie
5) Trigemineuralgie
A) alle richtig B) 2,3,4,5 richtig
C) 2,3,4 richtig D) 2 und 5 richtig E) nur 5 richtig

5. Wenn Cluster-Kopfschmerzen mit Verapamil behandelt werden, muss 1.) dies unter EKG-Kontrolle erfolgen, weil

2.) Verapamil Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des chronischen Cluster-Kopfschmerzes ist.

- A) Nur die erste Aussage ist richtig
B) Nur die zweite Aussage ist richtig
C) Beide Aussagen sind richtig, die Verknüpfung ist falsch
D) Beide Aussagen und die Verknüpfung sind richtig
E) Alles ist falsch

6. Geeignet zur Behandlung der akuten Cluster-Kopfschmerzattacke sind

- 1) Sumatriptan s.c. 2) Ergotamine
3) NSAR 4) Lidocain intranasal
5) Inhalation von Sauerstoff

- A) nur 1 richtig B) 1,2,4, und 5 richtig
C) 1 und 4 richtig D) 1 und 2 richtig
E) alle richtig

7. Welche der folgenden Aussagen treffen zu?

- 1) Das Ansprechen auf Indometacin ist typisch für alle trigemino-autonomen Kopfschmerzen
2) Beim episodischen Cluster-Kopfschmerz treten die Episoden gehäuft im Sommer auf
3) Die Chronifizierungsrate des episodischen Clusterkopfschmerzes beträgt ca. 80%
4) Für das SUNCT-Syndrom wird derzeit Lamictal eingesetzt
5) Die Inhalation von 100% Sauerstoff kann Cluster-Attacken lindern/beenden
A) 1, 2, und 3 richtig B) 4 und 5 richtig
C) 1,3 und 5 richtig D) 1,2 und 5 richtig E) alle richtig

8. Welche Aussage trifft nicht zu?

- A) Methysergid sollte nicht länger als 4 Monate eingenommen werden.
B) Methysergid ist Reservetherapie bei Migräne und Cluster-Kopfschmerz.
C) Methysergid kann Retroperitonelfibrosen zur Folge haben.
D) Methysergid muss importiert werden.
E) Methysergid kann mit NSAID und Triptanen kombiniert werden.



02 11 / 81-1 47 81



Berufsbezeichnung: Apotheker/in PTA

Fax-Formblatt mit Ihrem Anliegen

BITTE UNBEDINGT IHRE POST-ANSCHRIFT HIER EINTRAGEN!

Apothekenstempel

Ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,- EUR (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden.

Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland.
Gebr. Storck GmbH & Co. Verlags oHG · Bebelstraße 102 · 46049 Oberhausen
Telefon 02 08-8 48 02 24 · Fax 02 08-8 48 02 42

Name, Vorname

Ich möchte den Arzneimittelpass für Schwangere bestellen

Ich bestelle den Arzneimittelpass für Schwangere zum Preis von 10,00 EUR (Einheit mit 50 Stück incl. MWST) plus Versand/Porto (Inland: 2,50 EUR).

Profile - zertifizierte Fortbildung, Gotening 33, 50679 Köln
profile-fortbildung@t-online.de, Telefon 0172-20 69 667, Fax 01805 060 348 871 35

Straße / Haus-Nr. / PLZ / Ort

Datum / Unterschrift