

Hartmut Göbel¹
Hans-Christoph Diener²
Karl-Heinz Grottemeyer³
Volker Pfaffenrath⁴

Therapie des Clusterkopfschmerzes

Der Clusterkopfschmerz ist durch schwere, einseitige orbitale, frontale und/oder temporale Schmerzattacken von 15 bis 180 Minuten Dauer gekennzeichnet. Die Attacken treten mit einer Häufigkeit von einer Attacke jeden zweiten Tag bis zu acht Attacken pro Tag auf. Die Schmerzen werden ipsilateral durch mindestens eines der folgenden Symptome begleitet: konjunktivale Injektion, Lakrimation, Kongestion der Nase, Rhinorrhö, vermehrtes Schwitzen im Bereich von Stirn und Gesicht, Miosis, Ptosis oder Lid-ödem. Als Ursache der Schmerzattacken wird eine aseptische Entzündung im Sinus cavernosus und im Bereich der Vena ophthalmica superior angenommen. Die Therapiemethode der ersten Wahl zur Kupierung einer akuten Clusterattacke ist die Inhalation von hundertprozentigem Sauerstoff.

Die effektivste pharmakologische Maßnahme zur Kupierung einer akuten Clusterattacke ist die subkutane Applikation von Sumatriptan. Die Auswahl der prophylaktischen Therapie richtet sich danach, ob es sich um einen episodischen Clusterkopfschmerz oder um einen chronischen Clusterkopfschmerz handelt. Beim episodischen Clusterkopfschmerz können Verapamil, Ergotamin, Methysergid, Kortikosteroide, Lithium oder Valproinsäure eingesetzt werden. Medikamente der ersten Wahl in der Prophylaxe des chronischen Clusterkopfschmerzes sind Verapamil und Lithium.

Schlüsselwörter: Clusterkopfschmerz, Pathophysiologie, Prophylaxe, Sumatriptan

Therapy of Cluster Headaches

Cluster headache is characterized by severe unilateral headache attacks lasting 15 to 180 minutes. The frequency of attacks varies from one attack every other day to eight attacks per day. At least one of the following accompanying symptoms is present ipsilaterally: conjunctival injection, nasal congestion, lacrimation, rhinorrhea, increased facial sweating, miosis, ptosis or lid edema. Cluster headache is presumed to be caused by an aseptic inflammatory process in the cavernous sinus and the superior ophthalmic vein. Inhalation of one hundred per cent pure oxygen is the treatment of choice. Sumatriptan s.c. is an effective pharmacological alternative. The choice of prophylactic drug therapy depends on whether the cluster headache is episodic or chronic. Verapamil, ergotamin, methysergide, steroids, lithium, and valproic acid may be used in episodic cluster headache. In chronic cluster headache drugs of first choice are verapamil and lithium.

SUMMARY

Key words: Cluster headache, pathophysiology, prophylaxis, Sumatriptan

Die Attacken des Clusterkopfschmerzes treten periodisch gehäuft auf; man spricht von einem Cluster (englisch: Haufen). Zwischengeschaltet sind Remissionszeiten unterschiedlicher Dauer. Die Klassifizierung und diagnostischen Kriterien des Clusterkopfschmerzes finden sich im *Textkasten*. Der episodische Clusterkopfschmerz tritt in Perioden von sieben Tagen bis zu einem Jahr Länge auf, die durchschnittliche Dauer beträgt 4 bis 12 Wochen. Die schmerzfreien Intervalle betragen mindestens 14 Tage. Der chronische Clusterkopfschmerz äußert sich durch das Auftreten von Clusterattacken über ein Zeitintervall von mehr als einem Jahr ohne Remission oder mit einer nur kurzfristigen Remissionsdauer von weniger als 14 Tagen. Früher verwendete Begriffe für dieses Kopfschmerzleiden, die heute nicht mehr benutzt werden sollten, sind Bingsche Erythroprosopalgie, ziliare oder mi-gränöse Neuralgie nach Harris, Erythromelalgie des Kopfes, Horton-

Syndrom, Histaminkopfschmerz, Petrosus-Neuralgie nach Gardner, Neuralgie des Ganglion sphenopalatinum, Vidianus-Neuralgie, Sluder-Neuralgie, Hemicrania periodica neuralgiformis.

Epidemiologie

Das mittlere Alter beim erstmaligen Auftreten des Clusterkopfschmerzes beträgt 28 bis 30 Jahre. Die Inzidenz des Clusterkopfschmerzes beträgt 15,6 auf 100 000 Personen pro Jahr für Männer und 4,0 auf 100 000 Personen pro Jahr für Frauen.

Die durchschnittliche Inzidenz beträgt 9,8 auf 100 000 Personen pro Jahr. Die Prävalenz des Clusterkopfschmerzes beträgt nach verschiedenen Studien zirka 0,9 Prozent. Der Clusterkopfschmerz weist als einzige Form der primären Kopfschmerzkrankungen ein deutliches Überwiegen bei Männern auf. Der Anteil der Männer unter den Patienten mit chronischem und episodischem Clusterkopfschmerz liegt zwischen 60 Prozent und 90 Prozent (6).

Klinik

Namensgebendes Charakteristikum des Clusterkopfschmerzes ist das periodisch dicht gehäufte Auftreten der Kopfschmerzattacken. Diese Perioden mit Kopfschmerzattacken werden von Phasen mit kompletter Kopfschmerzfremheit unterbrochen. Beim episodischen Clusterkopfschmerz erstrecken sich die Clusterperioden über eine Woche bis zu höchstens ei-

¹ Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. med. Hartmut Göbel), in Kooperation mit der Christian-Albrechts-Universität Kiel

² Neurologische Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener), Universität Essen

³ Klinik für Neurologie (Direktor: Prof. Dr. med. Karl-Heinz Grottemeyer), Saarbrücker Winterbergklinik

⁴ Neurologische Praxis, Leopoldstraße 59/II, 80802 München

nem Jahr, im Mittel halten sie zwischen ein und zwei Monaten an. In der Regel treten pro 24 Monate ein bis zwei Clusterphasen auf.

Die schmerzfreien Remissionsphasen betragen definitionsgemäß mindestens 14 Tage. Die mittlere Dauer der Remissionsphasen liegt zwischen sechs Monaten und zwei Jahren. Bei einigen Patienten lassen sich konstante Muster dieser Remissionsphasen beobachten. Allerdings gibt es bei anderen Patienten ganz unterschiedliche Phasenlängen. In Ausnahmefällen lassen sich Remissionsphasen beobachten, die länger als 20 Jahre dauern.

Halten Clusterperioden über ein Jahr an, ohne daß es zu einer kopfschmerzfreien Remissionsphase von mindestens 14 Tagen Länge gekommen ist, spricht man von einem chronischen Clusterkopfschmerz. Es ist möglich, daß ein chronischer Clusterkopfschmerz bereits von Beginn an diesen nicht durch freie Intervalle getrennten Verlauf zeigt. Man spricht dann vom sogenannten primären chronischen Clusterkopfschmerz von Beginn an ohne Remission. Besteht zunächst ein episodischer Clusterkopfschmerz mit kopfschmerzfreien Intervallen, der dann im späteren Zeitverlauf in einen chronischen Clusterkopfschmerz übergeht, spricht man von einem chronischen Clusterkopfschmerz nach primär episodischem Verlauf.

Clusterattacken haben eine spontane Dauer von 15 bis 180 Minuten. Im Mittel findet sich eine Attackendauer von 30 bis 45 Minuten. Die Attackendauer ist zu Beginn einer Clusterepisode und zum Ende der Clusterepisode kürzer als in der Mitte der Clusterepisode. Der schnelle Aufbau der Schmerzattacke zeigt sich in der Tatsache, daß bei fast allen Patienten der Gipfel der Schmerzintensität bereits nach 10 Minuten erreicht ist. Dieses Plateau wird für zirka 30 Minuten eingehalten, anschließend klingt die Attacke ab. Die Attackenfrequenz variiert zwischen einer Attacke jeden zweiten Tag und bis zu acht Attacken pro Tag. Die mittlere Attackenfrequenz während der Clusterphase beträgt zwei Attacken pro Tag. Mehr als drei bis vier Attacken pro Tag sind selten. Bei der Mehrzahl

der Patienten zeigt sich eine typische tageszeitliche Bindung des Auftretens der Clusterattacken. Am häufigsten sind die Attacken nachts zwischen 1 Uhr und 2 Uhr zu beobachten, ein zweiter Gipfel tritt zwischen 13 Uhr und 15 Uhr am Nachmittag auf und ein dritter um 21 Uhr am Abend. Eindeutig überwiegt jedoch das nächtliche Auftreten zwischen 1 Uhr und 3 Uhr. Bei über 50 Prozent der Patienten beginnen die Attacken aus dem Schlaf heraus.

Bei nahezu allen Patienten besteht ein streng seitenkonstantes Auftreten der Clusterattacken. Clusterkopfschmerz tritt praktisch immer auf derselben Seite auf und nie (!) simultan beidseitig. Nur in sehr seltenen Ausnahmen zeigt sich ein Wechsel des Auftretens von der einen zur anderen Seite zwischen den verschiedenen Clusterperioden. Bei über 90 Prozent der Patienten beginnt der Schmerz in der Augenregion, entweder hinter dem Auge, über dem Auge oder im frontotemporalen Augenbereich. Der Schmerz kann auch zur Stirn, zum Kiefer, zum Rachen, zum Ohr, zum Hinterhaupt oder in seltenen Fällen auch zum Nacken und zur Schulter ausstrahlen. Der Anstieg der Schmerzintensität ist sehr schnell. Aus dem Wohlbefinden heraus kommt es innerhalb von zehn Minuten zu einem extrem schweren, oft als vernichtend erlebten Schmerz. Die Patienten beschreiben den Schmerz als ein glühendes Messer, das in das Auge gestochen wird, oder als einen brennenden Dorn, der in die Schläfe gerammt wird.

Die Begleitstörungen treten ausschließlich auf der vom Schmerz betroffenen Seite auf. Am häufigsten findet sich in zirka 80 Prozent ein Tränenfluß am betroffenen Auge. Konjunktivale Injektion sieht man bei 50 bis 80 Prozent der Patienten. Ein inkomplettes Horner-Syndrom mit einer leichten ipsilateralen Miosis oder Ptosis kann während der Attacke bei nahezu 70 Prozent der Patienten beobachtet werden, bei längeren Verläufen kann auch während der Remissionsphase bei einigen Patienten ein inkomplettes Horner-Syndrom weiter bestehen. Bei zirka 60 bis 80 Prozent zeigt sich eine nasale Kongestion oder eine Rhinorrhö auf

der betroffenen Seite. Gesichtsschwitzen und Gesichtsröten läßt sich ebenfalls auf der betroffenen Seite finden, allerdings tritt diese Störung mit deutlich geringerer Häufigkeit als die vorgenannten Beschwerden auf. Bei einigen wenigen Patienten sind die autonomen Begleitstörungen so gering ausgeprägt, daß die Patienten ihr Auftreten nicht wahrnehmen. Solche geringgradigen autonomen Störungen sind bei weniger als drei bis fünf Prozent der Patienten zu erwarten.

Ein differentialdiagnostisch wichtiges Merkmal des Clusterkopfschmerzes in der Abgrenzung zur Migräne ist der Bewegungsdrang der Patienten während der Attacke. Im typischen Fall schildern die Patienten, daß sie während der Schmerzattacken ruhelos umherlaufen; sie schlagen schmerzgeplagt mit der Faust auf den Tisch oder mit dem Kopf gegen die Wand. Betruhe wird selten eingehalten.

Eine Reihe von Faktoren können während der Clusterperiode Clusterattacken triggern, während sich die Patienten in der Remissionsphase ohne Konsequenzen den gleichen Bedingungen aussetzen können. Der bekannteste Auslösefaktor für den Clusterkopfschmerz ist Alkohol. Wichtig ist, daß nicht der Alkohol per se die einzelnen Clusterattacken auslöst, sondern daß es auf die Menge des eingenommenen Alkohols ankommt. Kleine Mengen von Alkohol können sehr potent und zuverlässig während der Clusterperiode die Clusterattacken generieren, während größere Mengen von Alkohol teilweise sogar Clusterattacken verhindern können. Weitere Substanzen sind Histamin, Nitroglyzerin und Kalziumantagonisten, wie zum Beispiel Nifedipin. Auch Blendlicht wird als Auslösefaktor angegeben. Das zeitweise Tragen von Sonnenschutzgläsern während der Clusterepisode kann vorbeugend wirken.

Diagnose

Zur Diagnosestellung müssen die Charakteristika der Kopfschmerzattacke genau erfragt werden (*Textkasten*). Dazu zählen in erster Linie die Zeitdauer, die Unilateralität, die

Schwere der Attacke, die typischen Begleitsymptome, die Lokalisation im Augenbereich und auch das Verhalten des Patienten während der Attacke.

Da die Patienten häufig die neurologischen Begleitsstörungen, wie insbesondere das inkomplette Horner-Syndrom, nicht selbst wahrnehmen, empfiehlt es sich, den Patienten zu bitten, während der Attacke in den Spiegel zu schauen. Bestehen trotzdem Zweifel, ob es sich um einen Clusterkopfschmerz handelt, kann während einer Clusterperiode im Rahmen der Sprechstunde eine Clusterattacke durch Gabe von sublingualem Nitroglyzerin ausgelöst werden. Für eine erfolgreiche Provokation einer sol-

chen iatrogen ausgelösten Attacke ist es erforderlich, daß innerhalb der letzten acht Stunden keine Attacke spontan generiert wurde, daß innerhalb der letzten 24 Stunden keine vasokonstriktorischen Substanzen eingenommen wurden und daß keine medikamentöse Prophylaxe betrieben wird. Nach Gabe von 1 mg Nitroglyzerin sublingual läßt sich in der Regel innerhalb von 30 bis 60 Minuten die Attacke auslösen. Der Test wird als positiv angesehen, wenn die experimentell induzierte Clusterattacke den klinisch spontanen Clusterattacken entspricht. Der Nitroglyzerintest läßt sich nicht sinnvoll einsetzen, wenn sich der Patient in einer Remissionsphase befindet.

Ein regelrechter neurologischer und allgemeiner Untersuchungsbefund ist zur Diagnosestellung erforderlich. Apparative Zusatzbefunde können derzeit keinen spezifischen Beitrag zur Diagnose bringen. Es gibt jedoch Situationen, in denen Zweifel bestehen, ob es sich um ein primäres Kopfschmerzleiden handelt. Solche Zweifel ergeben sich insbesondere dann, wenn folgende Bedingungen vorliegen:

- Erstmaliges Auftreten des Clusterkopfschmerzes bei einem sehr jungen Patienten (unter 20. Lebensjahr) oder bei Patienten jenseits des 60. Lebensjahres.

- Die Notwendigkeit einer eingehenden neurologischen Untersu-

Klassifikation der International Headache Society (IHS) und diagnostische Kriterien des Clusterkopfschmerzes

3.1. Clusterkopfschmerz

Diagnostische Kriterien:

- ① Wenigstens fünf Attacken entsprechend den unter ①–④ angeführten Bedingungen.
- ② Sehr starker einseitiger Schmerz orbital, supraorbital und/oder temporal mit einem unbehandelten Verlauf von 15 bis 180 Minuten.
- ③ In Verbindung mit dem Kopfschmerz tritt gleichzeitig wenigstens eins der nachfolgend angeführten Zeichen auf:
 1. Konjunktivale Injektion
 2. Lakrimation
 3. Kongestion der Nase
 4. Rhinorrhö
 5. Starkes Schwitzen im Bereich der Stirn und des Gesichts
 6. Miosis
 7. Ptosis
 8. Lidödem
- ④ Attackenfrequenz zwischen einer Attacke jeden zweiten Tag und acht Attacken pro Tag.
- ⑤ Wenigstens eine der nachfolgend angeführten Bedingungen:
 1. Vorgeschichte, körperliche und neurologische Untersuchung geben keinen Hinweis auf eine der Erkrankungen, die in den Gruppen 5 bis 11 der IHS-Klassifikation gegliedert sind.
 2. Vorgeschichte und/oder körperliche und/oder neurologische Untersuchung lassen an eine derartige Erkrankung denken, die aber durch ergänzende weiterführende Untersuchungen ausgeschlossen wird.
 3. Eine Erkrankung aus den Gruppen 5 bis 11 der IHS-Klassifikation liegt vor, aber der Clusterkopfschmerz ist nicht erstmalig in einer engen zeitlichen Verbindung mit dieser Erkrankung aufgetreten.

3.1.1 Clusterkopfschmerz mit noch nicht abschätzbarem Verlauf

Diagnostische Kriterien:

- ① Alle Kriterien gemäß 3.1
- ② Eine Klassifikation nach 3.1.2 oder 3.1.3 ist noch nicht möglich.

3.1.2 Episodischer Clusterkopfschmerz

Diagnostische Kriterien:

- ① Alle Kriterien gemäß 3.1
- ② Wenigstens zwei Kopfschmerzperioden (Clusterperioden) mit einer Dauer von sieben Tagen bis zu einem Jahr bei unbehandelten Patienten. Remissionen von wenigstens 14 Tagen Dauer sind zwischengeschaltet.

3.1.3 Chronischer Clusterkopfschmerz

Diagnostische Kriterien:

- ① Alle Kriterien gemäß 3.1
- ② Remissionsphasen fehlen für die Dauer eines Jahres oder länger oder dauern weniger als 14 Tage.

3.1.3.1 Chronischer Clusterkopfschmerz von Beginn an ohne Remissionen

Diagnostische Kriterien:

- ① Alle Kriterien gemäß 3.1.3
- ② Von Anfang an fehlen Remissionsphasen von 14 Tagen Dauer oder länger.

3.1.3.2 Chronischer Clusterkopfschmerz nach primär episodischem Verlauf

Diagnostische Kriterien:

- ① Alle Kriterien gemäß 3.1.3
- ② Innerhalb des ersten Jahres nach Beginn des Clusterkopfschmerzes wenigstens eine Remissionsphase von 14 Tagen Dauer oder länger mit nachfolgendem Verlauf ohne Remissionen über wenigstens ein Jahr hinweg.

nach International Headache Society, 1988, Cephalalgia 8 (Suppl. 7)

chung mit zusätzlichen bildgebenden Verfahren ist dann gegeben, wenn der Kopfschmerz einen allmählich zunehmenden Verlauf annimmt oder zusätzliche uncharakteristische Begleitstörungen auftreten, insbesondere Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Bewußtseinsstörungen, epileptische Anfälle und andere.

In erster Linie wird bei den oben genannten Voraussetzungen als bildgebendes Verfahren ein Magnetresonanztomogramm des Hirns und ein Computertomogramm der knöchernen Schädelbasis veranlaßt. Besonders sollte auf einen möglichen Hypophysentumor oder eine Raumforderung im Bereich der Schädelbasis (zum Beispiel Metastase) geachtet werden. Nasen- und Nasennebenhöhlenprozesse müssen ebenfalls erfaßt werden. Die Differentialdiagnose des Clusterkopfschmerzes ist in *Tabelle 1* wiedergegeben.

Verlauf

Ein charakteristischer Verlauf der Clusterkopfschmerzen kann im Einzelfall nicht angegeben werden. Epidemiologische Langzeitstudien liegen nicht vor. Eine aktive Clusterkopfschmerzproduktion nach dem 75. Lebensjahr ist so gut wie nie zu beobachten. Es lassen sich sowohl Übergänge von einem episodischen in einen chronischen Clusterkopfschmerz beobachten als auch umgekehrt. Der Einfluß einer prophylaktischen Medikation auf den Spontanverlauf ist bis heute nicht bekannt. 80 Prozent der Patienten mit einem primär episodischen Clusterkopfschmerz leiden auch nach 10 Jahren noch an einem episodischen Clusterkopfschmerz, während sich bei 12 Prozent ein chronischer Clusterkopfschmerz nach primär episodischem Verlauf entwickelt. Bei über der Hälfte der von einem primär chronischen Clusterkopfschmerz Betroffenen bleibt diese chronische Verlaufsform auch nach 10 Jahren ohne länger dauernde Remissionsphasen bestehen. Nur bei zirka 10 Prozent ist eine länger anhaltende Remissionsphase von mehr als drei Jahren zu erwarten (6).

Pathophysiologie

Orbitale Phlebogramme, die bei Clusterkopfschmerzpatienten während aktiver Clusterperioden durchgeführt wurden, ergaben Hinweise auf eine aseptische Entzündung im Sinus cavernosus und im Bereich der Vena ophthalmica superior ungeklärter Genese. Auf knöchern begrenztem engstem Raum gebündelt, liegen im Bereich des Sinus cavernosus sensorische Fasern des N. ophthalmicus (1), sympathische Fasern, die ipsilateral das Augenlid, das Auge, das Gesicht, die Orbita und die retroorbitalen Gefäße versorgen (2), venöse Gefäße, die Orbita und Gesicht drainieren (3), und die Arteria carotis interna (4). Lokale entzündliche Prozesse können damit sowohl sensorische und autonome Nervenfasern als auch venöse und arterielle Gefäße beeinflussen. Eine Irritation der Nervenfasern ist dabei sowohl unmittelbar durch entzündliche Neuropeptide denkbar als auch als Folge einer mechanischen Kompression durch entzündlich erweiterte und aufgequollene Gefäße. Mit dieser Theorie lassen sich der Clusterschmerz und die vielfältigen Begleiterscheinungen erklären. Auch die Fähigkeit vasodilatierender Substanzen, Clusterattacken während aktiver Clusterperioden zu provozieren (Alkohol, Nitroglycerin, Histamin, Hypoxie), beziehungsweise die Fähigkeit vasokonstriktiver Substanzen (Sauerstoff, Sumatriptan, Ergotamin), diese schnell zu beenden, ist mit dem Modell kompatibel. Ebenfalls wird die Zunahme der Schmerzen im Liegen verständlich, weil die venöse Drainage des Sinus cavernosus schlechter ist als im Sitzen oder Stehen. Es wird angenommen, daß während aktiver Clusterperioden eine basale entzündliche Grundreaktion vorliegt, die attackenweise exazerbiert. Die oben genannten orbitalen Phlebogramme, die einen entzündlichen Prozeß nahelegten, wurden jeweils zwischen zwei Attacken während einer Clusterperiode durchgeführt. Beim chronischen Clusterkopfschmerz ist diese entzündliche Grundreaktion kontinuierlich vorhanden, bei der episodischen Form nur periodisch. Die zuverlässige Wirksamkeit ent-

zündungshemmend wirkender Kortikosteroide zur Prophylaxe von Clusterkopfschmerzen wird ebenfalls verständlich.

Therapie

Verhaltensmedizinische und nichtmedikamentöse Maßnahmen

Im Gegensatz zu anderen primären Kopfschmerzen wird der Clusterkopfschmerz nur minimal durch psychische Mechanismen beeinflusst. Entspannungsverfahren, Streßbewältigungstechniken und ähnliche Maßnahmen, die eine wichtige Rolle in der Therapie der Migräne und des Kopfschmerzes vom Spannungstyp spielen, können den Verlauf des Clusterkopfschmerzes nicht bedeutsam verändern. Der Einsatz alternativer nichtmedikamentöser Therapiemaßnahmen, wie Akupunktur, Neuraltherapie, Biofeedback, Massagen, Manualtherapie, transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) und anderes, ist beim Clusterkopfschmerz sinnlos und verzögert die Aufnahme einer effektiven Therapie. Von entscheidender Wichtigkeit ist die Information des Patienten durch den Arzt. Im Hinblick auf die mögliche Provokation von Attacken durch Alkohol, vasodilatatorische Substanzen (wie Nitrate oder Histamin) sollte der Patient angehalten werden, solche Stoffe zu vermeiden. Dazu ist auch eine genaue Medikamentenanamnese erforderlich. Bei einigen Patienten kann auch Nikotin Clusterkopfschmerzattacken provozieren. Aus diesem Grunde sollte das Rauchen beendet werden. Ernährungsfaktoren haben keinen großen Einfluß auf den Clusterkopfschmerzverlauf, weshalb diätetische Maßnahmen bei Clusterkopfschmerzen nicht erfolgversprechend sind. Anschließend sollte der Patient über die medikamentösen Therapiemöglichkeiten aufgeklärt werden. Ein Therapieschema sowohl zur Attackentherapie als auch zur Prophylaxe sollte individuell erarbeitet und dem Patienten in Form eines Behandlungsplans an die Hand gegeben werden. Der Patient sollte Informationen darüber erhalten, wie lange eine prophylaktische Behandlung

durchgeführt wird, zu welchem Zeitpunkt er ein bestimmtes Medikament einnehmen muß und welche Nebenwirkungen zu erwarten sind.

Behandlung der akuten Schmerzattacke

Sauerstoff

Als Therapiemethode der ersten Wahl zur Kupierung einer akuten Clusterattacke gilt die Inhalation von hundertprozentigem Sauerstoff. Die einzige Limitierung dieser Therapieform besteht darin, daß die Verfügbarkeit einer Sauerstoffflasche nicht immer gewährleistet ist. Allerdings stellen Sanitätsfachhandlungen tragbare Sauerstoffgeräte zur Verfügung, die der Pa-

tient gegebenenfalls mit sich führen kann. Bei Applikation von hundertprozentigem Sauerstoff mit einem Sauerstoffgerät wird eine Dosierung von 7 l/min für 15 Minuten gewählt. Zur bequemen Applikation des Sauerstoffs wird in der Regel eine Mundmaske benutzt. Der Patient atmet mit normaler Frequenz im Sitzen bei leicht vornübergebeugtem Oberkörper. Die Inhalation muß innerhalb der ersten 15 Minuten nach Attackenbeginn erfolgen. In vergleichenden Untersuchungen zeigte sich, daß das Einatmen von reinem Sauerstoff die gleiche Wirksamkeit wie die sublinguale Applikation von Ergotamintartrat besitzt. Die Sauerstofftherapie zeichnet sich durch eine besonders gute Verträglichkeit und durch einen besonders schnellen Wirkeintritt aus (3). Bei über zwei Drittel der

Attacken kann innerhalb von sieben Minuten eine Kopfschmerzbesserung erzielt werden. Bei den übrigen Attacken kann der Wirkeintritt innerhalb der nächsten 15 Minuten erwartet werden. Von besonderer Bedeutung ist, daß die Sauerstofftherapie bei Kontraindikationen gegen Ergotamin und Sumatriptan bedenkenlos eingesetzt werden kann. Insbesondere bestehen keine Kontraindikationen seitens des kardiovaskulären Systems. Es wird angenommen, daß der Wirkmechanismus der Sauerstofftherapie durch einen akuten aktiven vasokonstriktorischen Effekt erzielt wird. In Einzelfallbeobachtungen zeigte sich, daß die Anwendung von hyperbarem Sauerstoff einen präventiven Effekt bei Clusterkopfschmerz haben kann, auch wenn andere Therapien erfolglos geblieben sind.

Tabelle 1

Differentialdiagnose des Clusterkopfschmerzes

Diagnose	Attackendauer	Begleitsymptome	Besonderheiten
Migräne	4 – 72 Stunden	Übelkeit, Erbrechen, Phono-, Photophobie	Keine feste Seitenlokalisation, Ausbreitungstendenz des Schmerzes
chronische paroxysmale Hemikranie	15 – 30 Minuten; mittlere Attackenfrequenz 14 pro Tag	gleiche neurologische autonome Begleitstörungen wie bei Clusterkopfschmerz	sicheres Ansprechen auf Indometacin
Trigeminusneuralgie	Sekundenbruchteile bis max. 2 Minuten	neurologische Begleitstörungen wie bei Clusterkopfschmerz sind nicht zu beobachten	Auslösung durch externe Reize, wie z. B. Kauen, Sprechen etc., Ansprechen auf Carbamazepin
SUNCT-Syndrom („shortlasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating, and rhinorrhea“)	Schmerzepisoden von 15 bis 60 Sekunden; große Attackenfrequenz von 5 bis 30 Attacken pro Stunde	Periorbitales Auftreten, Begleitsymptome wie bei Clusterkopfschmerz	Triggerung durch Kaumanöver, kein Ansprechen auf Indometacin oder Carbamazepin
Nasennebenhöhlenprozesse	in aller Regel Dauerschmerz	neurologische Begleitstörungen wie bei Clusterkopfschmerzen sind nicht zu beobachten	Attackenweises Auftreten und Provokation durch Nitroglyzerin oder Alkohol fehlen
Glaukom	Kein zeitliches Auftretensmuster des Clusterkopfschmerzes	konjunktivale Injektion vorhanden, typische Begleitstörungen wie bei Clusterkopfschmerz fehlen jedoch	reduzierte Sehfähigkeit (bei Clusterkopfschmerz normal); keine Ptosis, keine Miosis
posttraumatische oder postoperative Cornealäsionen	Kein zeitliches Auftretensmuster des Clusterkopfschmerzes	konjunktivale Injektion vorhanden, typische Begleitstörungen wie bei Clusterkopfschmerz fehlen jedoch	Anamnese und augenärztlicher Befund; reduzierte Sehfähigkeit (bei Clusterkopfschmerz normal)

Sumatriptan subkutan

Die effektivste pharmakologische Maßnahme zur Kupierung einer akuten Clusterkopfschmerzattacke ist die subkutane Applikation von Sumatriptan (2, 5). Durch Gabe von 6 mg Sumatriptan s.c. werden innerhalb von 15 Minuten über 74 Prozent der behandelten Attacken beendet. Die Patienten können die Substanz jederzeit eigenständig mit einem Autoinjektor applizieren und sind damit unabhängig von einem unhandlichen Sauerstoffgerät. Höhere Dosierungen als 6 mg zeigen keine bessere Effektivität. In Langzeitstudien ergeben sich keine Hinweise dafür, daß die große Effektivität von Sumatriptan zur Kupierung der akuten Clusterattacke im Laufe der Zeit nachläßt oder daß das Nebenwirkungsprofil sich verändert. Die Frage, wie häufig Sumatriptan in der Kupierung der Clusterattacke eingesetzt werden kann, ist bisher noch nicht abschließend geklärt. Es kann sein, daß während der Einstellungsphase einer prophylaktischen Therapie noch eine große Attackenfrequenz (bis zu acht Attacken täglich) besteht. In dieser Situation ist zu bedenken, daß der Clusterkopfschmerz eine außerordentlich große Behinderung der Patienten bedeutet und in aller Regel mit schwersten Schmerzen einhergeht. In Langzeituntersuchungen wurde von einzelnen Patienten die normalerweise empfohlene Maximalapplikation von zweimal 6 mg pro Tag Sumatriptan um ein Vielfaches überschritten. Komplikationen sind dabei nicht aufgetreten. Im Ausnahmefall muß also erwogen werden, ob im Hinblick auf mangelnde Therapiealternativen bis zum Eintreten der Wirksamkeit einer prophylaktischen Therapie eine Überschreitung der maximalen Tagesapplikation verantwortet werden kann. Dies kann jedoch immer nur im Einzelfall entschieden werden. Während der ersten fünf bis sieben Tage bis zur Wirksamkeit der Prophylaxe ist Sumatriptan s.c. zur Attackenkupierung als Überbrückungsmöglichkeit geeignet. Grundsätzlich ist zu beachten, daß Sumatriptan keinesfalls parallel zu einer prophylaktischen Therapie mit Ergotamintartrat oder Methysergid eingesetzt werden darf. Unproblematisch ist die Gabe von Sumatriptan in Verbindung mit Korti-

kosteroiden, Lithium und Kalziumantagonisten. In jedem Fall ist primär eine optimale prophylaktische Therapie anzustreben. Mit den heutigen Möglichkeiten sollte es in aller Regel möglich sein, in kürzester Zeit eine deutliche Reduktion der Attackenfrequenz oder gar ein Sistieren herbeizuführen.

Ergotalkaloide und andere Akutmaßnahmen

Bei oraler oder rektaler Applikation von Ergotamintartrat ist die Zeit bis zum Wirkeintritt in der Regel unzumutbar lang; nicht selten kommt es vorher zu einer Spontanremission der Attacke. Eine schnelle Applikationsform ist die intramuskuläre Applikation von Dihydroergotamin. Zu diesen Applikationswegen liegen jedoch im wesentlichen nur offene Studien vor. Darin werden Erfolgsraten von zirka 60 bis 70 Prozent kupierten Clusterkopfschmerzattacken nach 30 Minuten beschrieben.

In der klinischen Anwendung erwiesen sich andere Akutmaßnahmen als unbefriedigend. Dazu zählen die intranasale Applikation von Kokain oder Lidokain. Nonopioidanalgetika oder Opioidanalgetika sollten nicht eingesetzt werden. Sie sind einerseits ineffektiv, andererseits führen sie zu Nebenwirkungen und können zur Abhängigkeit führen.

Medikamentöse Prophylaxe

Aufgrund der hohen Attackenhäufigkeit während einer aktiven Clusterperiode gilt die Regel, daß eine prophylaktische Therapie generell angezeigt ist. Die Wahl des Prophylaktikums richtet sich danach, ob es sich um einen episodischen Clusterkopfschmerz oder um einen chronischen Clusterkopfschmerz handelt. Zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes werden verschiedene Substanzen eingesetzt. Für viele dieser Substanzen und noch mehr für die Dosierungen ist die Wirksamkeit eher durch empirische Traditionen als durch wissenschaftliche Studien belegt. Neben der Wirksamkeit stehen bei der Auswahl der Substanzen die Verträglichkeit, die Dauer der Anwendbarkeit, die Einfachheit der Anwendung und auch die Kombi-

nierbarkeit mit der Akutmedikation im Vordergrund. Es werden deshalb zunächst die wirksamen Substanzen mit ihren Vor- und Nachteilen aufgeführt. Sistieren die Attacken unter der prophylaktischen Therapie, sollte sie noch 14 Tage über die letzte Attacke hinaus fortgeführt werden. Bei mangelnder Wirksamkeit einzelner Substanzen können auch Kombinationen zweier oder auch dreier Medikamente eingesetzt werden. Der Einsatz dieser Kombinationen sollte jedoch nur durch erfahrene Therapeuten erfolgen.

Prophylaktische Therapie des episodischen Clusterkopfschmerzes

Verapamil

Aufgrund der guten Verträglichkeit und problemlosen Kombinierbarkeit mit einer Akuttherapie mit Sauerstoff oder mit Sumatriptan wird Verapamil vielfach als Substanz der ersten Wahl angesehen. Verapamil kann mit gutem Erfolg bei episodischem Clusterkopfschmerz eingesetzt werden. Verapamil gehört zur Gruppe der Kalziumantagonisten und eignet sich insbesondere auch zur Dauertherapie bei chronischem Clusterkopfschmerz. Oft stellt sich aber unter Verapamil kein komplettes Sistieren der aktiven Clusterkopfschmerzphase ein (1, 4). Die Dosierung beginnt mit dreimal 80 mg pro Tag. In Abhängigkeit vom Therapieerfolg kann bis auf Dosierungen von 360 mg pro Tag erhöht werden. Im Einzelfall können von erfahrenen Spezialisten nach echokardiographischen Kontrollen auch höhere Dosierungen eingesetzt werden. Ein EKG vor Therapiebeginn und regelmäßige Blutdruckkontrollen sollen immer veranlaßt werden.

Ergotamintartrat

Ebenfalls als eine prophylaktische Behandlung der ersten Wahl bei episodischem Clusterkopfschmerz kann nach wie vor Ergotamintartrat angesehen werden. Es können damit Erfolgsraten im Sinne eines Sistierens der aktiven Clusterperiode von über 70 Prozent erwartet werden. Wenn die Kontraindikationen dieser vasoaktiven

Substanz beachtet werden, sind die Nebenwirkungen häufig bemerkenswert gering. Ein Teil der Patienten kann initial mit Übelkeit oder Erbrechen reagieren. Wenn dies der Fall ist, kann in den ersten drei Tagen Metoclopramid dreimal 20 Tropfen zusätzlich verabreicht werden. Die Dosierung von Ergotamin tartrat erfolgt oral oder als Suppositorium in einer Menge von 3 bis 4 mg pro Tag, auf zwei Dosen (2 mg – 0 – 2 mg) verteilt.

Treten die Clusterattacken ausschließlich nachts auf, kann die Gabe eines Suppositoriums mit 2 mg Ergotamin zur Nacht ausreichend sein. Bei nächtlichen Attacken kann unter stationären Bedingungen die intramuskuläre Injektion von 0,25 bis 0,5 mg

sen Langzeitwirkungen der Ergotamineinnahme, insbesondere ein Ergotismus, nicht befürchtet werden. Allerdings ist es erforderlich, daß die Einnahmedauer und Dosierung streng limitiert wird. Wird Ergotamin tartrat zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes eingesetzt, darf Sumatriptan nicht zur Attackentherapie angewandt werden.

Methysergid

Der Serotonin-Antagonist Methysergid gehört zu den wirksamen prophylaktischen Medikamenten in der Therapie des episodischen Clusterkopfschmerzes. Während Methysergid bei der Migräne häufig sehr zurückhaltend eingesetzt wird, da die

Ein Erfolg kann bei ungefähr 70 Prozent der Patienten erwartet werden. Ebenso wie die prophylaktische Therapie mit Ergotamin kann auch der Einsatz von Methysergid bei wiederholten aktiven Clusterperioden an Wirksamkeit verlieren. Die Dosierung kann langsam aufgebaut werden, bis sich ein ausreichender klinischer Erfolg einstellt. Man beginnt zunächst mit dreimal 1 mg Methysergid pro Tag und steigert bis maximal dreimal 2 mg pro Tag.

Kortikosteroide

Der Einsatz von Kortikosteroiden zur Prophylaxe von Clusterkopfschmerzattacken wird oft und mit zuverlässigem Erfolg vorgenommen, obwohl kontrollierte Studien zu dieser Therapieform fehlen. Im Hinblick auf die pathophysiologische Modellvorstellung mit einer entzündlichen Veränderung im Bereich des Sinus cavernosus ist eine begründete Rationale für den Einsatz von Kortikosteroiden gegeben.

Hinsichtlich der Dosierung und der zeitlichen Ausgestaltung bei der Gabe von Kortikosteroiden in der Prophylaxe von Clusterkopfschmerzattacken kann nur auf Erfahrungswerte, nicht jedoch auf kontrollierte Studien zurückgegriffen werden. Eine Wirksamkeit beim episodischen Clusterkopfschmerz kann bei 50 bis 70 Prozent erwartet werden, dagegen ist bei chronischem Clusterkopfschmerz nur bei zirka 40 Prozent eine Wirkung zu erzielen. Zuverlässige Vergleichsstudien mit anderen prophylaktischen Medikamenten liegen nicht vor.

Initial kann 100 mg Prednison oder Prednisolon in zwei über den Tag verteilten Dosen gegeben werden. Diese Dosierung wird für drei Tage aufrechterhalten. Am vierten Tag erfolgt eine Dosisreduktion, zunächst unter Einschränkung der am Abend eingenommenen Dosis um 10 mg. Oft ist bereits initial nach dem ersten bis fünften Tag eine deutliche Reduktion oder sogar eine komplette Remission der Attacken zu beobachten. Jeden weiteren vierten Tag wird dann um zusätzliche 10 mg reduziert. Diese Reduktion wird so lange vorgenommen, bis man bei 0 mg angekommen ist. Prinzipiell sollte die Prednisongabe nach den Mahlzeiten, vornehmlich nach

Tabelle 2		
Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes		
	Episodischer Clusterkopfschmerz	Chronischer Clusterkopfschmerz
1. Wahl	Verapamil (A) oder Ergotamin (B)	Verapamil (B) oder Lithium (B)
2. Wahl	Methysergid (C) oder Kortikosteroide (C) oder Lithium (C)	Kortikosteroide (C)
3. Wahl	Valproinat (C)	Methysergid (C) oder Valproinat (C)

Die Substanzen sind unter Berücksichtigung von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Handhabbarkeit in Klassen der 1., 2. oder 3. Wahl eingeteilt. Bei Einsatz von Substanzen der 2. und 3. Wahl sind Anwendungsbeschränkungen bei Langzeittherapie zu beachten. Die Auswahl innerhalb einer Wahlklasse muß individuell entschieden werden. Dosierungen siehe Text. Die Buchstaben in Klammern geben den Umfang klinischer Studien an: (A) Anerkannt und durch klinische Studien erwiesen; (B) zwar kontrollierte Studien, aber nicht in notwendigem Umfang; (C) nicht oder durch Studien nur unzureichend belegt.

Dihydroergotamin beim Schlafengehen das Ausbrechen der nächtlichen Clusterattacke verhindern.

Der Behandlungszeitraum sollte auf maximal vier Wochen festgesetzt werden. Ein Rebound-Effekt ist nicht zu erwarten. Tritt nach Abbruch der Ergotamingabe erneut eine aktive Clusterperiode auf, kann die Behandlung weitergeführt werden. Möglich ist auch die initiale Therapieeinleitung mit Ergotamin über fünf Tage und die simultane Aufdosierung von Verapamil. Bei Eintritt der Wirksamkeit können dann Ergotamin wieder abgesetzt und Verapamil weitergeführt werden. Da bei episodischem Clusterkopfschmerz die Therapie zeitlich begrenzt ist, müs-

Langzeitanwendung mit der Gefahr einer retroperitonealen oder pulmonalen Fibrose verbunden sein kann (Inzidenz zirka 1 : 20 000), ist diese Problematik beim episodischen Clusterkopfschmerz wegen des zeitlich begrenzten Einsatzes weniger von Bedeutung. Aus diesem Grunde ist die prophylaktische Therapie mit Methysergid in jedem Fall auf drei bis maximal sechs Monate zu limitieren. Erst nach einer einmonatigen Mindestpause kann dann eine erneute Therapie mit Methysergid, falls erforderlich, eingeleitet werden. An Nebenwirkungen können Übelkeit, Muskelschmerzen, Mißempfindungen, Kopfdruck und Fußödeme in einzelnen Fällen auftreten.

dem Frühstück, erfolgen. Aufgrund von Langzeitnebenwirkungen müssen Kortikosteroide bei chronischen Clusterkopfschmerzen mit Restriktion eingesetzt werden. Kortikosteroide sind Substanzen der zweiten Wahl.

Lithium

Es können Verbesserungsraten bei bis zu 70 Prozent der behandelten Patienten erwartet werden. Es wird angenommen, daß bei chronischem Clusterkopfschmerz eine bessere Wirksamkeit als bei episodischem Clusterkopfschmerz erzielt werden kann. Dabei ist von Interesse, daß nach einer Lithiumbehandlung eine chronische Verlaufsform wieder in eine episodische Verlaufsform mit freien Intervallen zurückgeführt werden kann. Die Wirkungsweise von Lithium in der Therapie des Clusterkopfschmerzes ist nicht geklärt (1). In Vergleichsstudien zwischen Lithium und Verapamil zeigt sich, daß beide Substanzen weitgehend ähnliche Wirksamkeitsraten aufweisen. Verapamil ist jedoch hinsichtlich der Nebenwirkungen dem Lithium überlegen. Darüber hinaus zeigt sich auch ein schnellerer Wirkungseintritt nach Verapamilgabe. Lithium ist als Therapeutikum der zweiten Wahl anzusehen. Eine Kombination mit Verapamil ist möglich.

Aufgrund des engen therapeutischen Fensters von Lithium sollte bei der Entscheidung für eine Lithiumtherapie die Einleitung durch einen mit dieser Therapieform erfahrenen Neurologen durchgeführt werden. Während der Therapie müssen auch Serumspiegel-Kontrollen vorgenommen werden. Der Serumspiegel wird am Morgen nüchtern bestimmt, noch bevor die morgendliche Dosis eingenommen wurde. Ein zwölfstündiges Intervall zur letzten Dosis sollte eingehalten werden. Der therapeutische Bereich liegt bei einem Serumspiegel zwischen 0,4 mmol/l und 1,2 mmol/l. Normalerweise wird eine Dosis von zweimal 400 mg retardiertes Lithium benötigt, das entspricht einer Menge von zweimal 10,8 mmol Lithium. Die Therapieeinleitung erfolgt vom ersten bis zum dritten Tag mit täglich einer Tablette zu 400 mg am Morgen. Ab dem vierten Tag erhöht man dann auf täglich zwei Tabletten zu 400 mg retard.

Valproinsäure

In Studien ergeben sich Hinweise darauf, daß auch Valproinsäure zur Prophylaxe eingesetzt werden kann (7). Bei Wirkungslosigkeit anderer Therapiemethoden kann der Einsatz von Valproinsäure im Einzelfall versuchsweise erwogen werden. Dabei empfiehlt sich eine einschleichende Dosierung mit stufenweisem Aufbau der optimal wirksamen Dosis. Die Initialdosis beträgt dabei in der Regel 5 bis 10 mg/kg Körpergewicht, die alle vier bis sieben Tage um etwa 5 mg/kg erhöht werden sollte. Die mittlere Tagesdosis beträgt für Erwachsene im allgemeinen 20 mg/kg Körpergewicht. Eine Effektivität kann teilweise erst nach zwei bis vier Wochen beobachtet werden. Deshalb sollten eine langsame Dosisanpassung erfolgen und der Therapieerfolg im Einzelfall abgewartet werden. Bei Erwachsenen werden in der Regel Tagesdosen von 1 200 mg, verteilt auf drei Einzeldosen, verabreicht. Der Einsatz erfordert regelmäßige klinisch-neurologische Kontrolluntersuchungen durch einen mit der Substanz erfahrenen Neurologen einschließlich Kontrolle von Laborparametern.

Prophylaktische Therapie des chronischen Clusterkopfschmerzes

Medikamente der ersten Wahl zur Prophylaxe des chronischen Clusterkopfschmerzes sind Verapamil und Lithium. Für den Einsatz von Verapamil sprechen die deutlich bessere Nebenwirkungsrate und die bessere Steuerbarkeit der Therapie. Der Vorteil von Lithium ist die etwas bessere Effektivität. In einzelnen Fällen kann auch eine Kombination beider Therapiestrategien erwogen werden. Substanzen der zweiten und dritten Wahl sind Kortikosteroide, Valproat und die Serotonin-Antagonisten und Methysergid. Auf Anwendungsbeschränkungen einer Dauertherapie ist hier unbedingt zu achten. Ergotamin darf aufgrund der problematischen Langzeitverträglichkeit nicht angewendet werden.

Das Manuskript wurde als Empfehlung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft erarbeitet.

Unwirksame oder obsoletere Therapieverfahren

Übliche Analgetika, seien es Opioid- oder Nichtopioid-Analgetika, sind in der Therapie der akuten Clusterattacke wirkungslos. Da Clusterattacken nach dreißig bis sechzig Minuten spontan abklingen können, wird von vielen Patienten irrtümlicherweise angenommen, daß dieses Abklingen durch die Applikation eines Analgetikums erzielt wird. Die Folge ist, daß über Jahre oder Jahrzehnte unnötigerweise ineffektive und nebenwirkungs-trächtige Medikamente eingenommen werden. Ohne Wirksamkeit sind auch Carbamazepin, Phenytoin, Beta-blocker, Antidepressiva, MAO-Hemmer, Histaminantagonisten, Biofeedback, Akupunktur, Neuraltherapie, Lokalanästhetika, physikalische Therapie, operative Maßnahmen und jegliche Form der Psychotherapie.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Ärztebl 1998; 95: A-2760-2769
[Heft 44]

Literatur

1. Bussone G, Leone M, Peccarisi C et al.: Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990; 30: 411-417.
2. Ekblom K, Krabbe A, Micelli G et al.: Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). Sumatriptan Cluster Headache Long-term Study Group. *Cephalalgia* 1995; 15: 230-236.
3. Fogan L: Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen versus air inhalation. *Arch Neurol* 1985; 42: 363-363.
4. Gabai JJ, Spierings EL: Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989; 29: 167-168.
5. Goadsby PJ: The clinical profile of sumatriptan: cluster headache. *Eur Neurol J* 1994; 34 Suppl 2: 35-39.
6. Göbel H: Die Kopfschmerzen. Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer, 1997; 1-901.
7. Hering R, Kuritzky A: Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia* 1989; 9: 195-198.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych.
Hartmut Göbel
Neurologisch-verhaltensmedizinische
Schmerzambulanz in Kooperation
mit der Universität Kiel
Heikendorfer Weg 9-27 · 24149 Kiel