

# **Therapie und Prophylaxe von Cluster Kopfschmerzen und anderen Trigemino-Autonomen Kopfschmerzen**

- Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft -

Priv. Doz. Dr. A. May, Neurologische Universitätsklinik Regensburg, Universitätsstr. 84,  
93053 Regensburg

Priv. Doz. Dr. S. Evers, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum  
Münster, Albert-Schweizer-Str. 33, 48129 Münster

Prof. Dr. A. Straube, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität München  
(Großhadern), Marchioninstraße 15, 81377 München

Dr. V. Pfaffenrath, Neurologie, Leopoldstr. 59/II, 80802 München 40

Prof. Dr. HC. Diener, Neurologische Universitätsklinik Essen, Hufelandstr. 55,  
45122 Essen

## Korrespondenzadresse:

Priv. Doz. Dr. med. Arne May  
Neurologische Universitätsklinik Regensburg  
Universitätsstr. 84  
D-93053 Regensburg  
Tel: 0941-941 3320  
Fax: 0941-941 3005  
email: [arne.may@klinik.uni-regensburg.de](mailto:arne.may@klinik.uni-regensburg.de)

## Zusammenfassung:

Nach der neuen IHS-Klassifikation werden der episodische und chronische Clusterkopfschmerz, die episodisch und chronische paroxysmale Hemikranie und das SUNCT- Syndrom (short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing) unter dem Begriff *trigemino-autonome Kopfschmerzen* (TAK's) zusammengefaßt. Sie unterscheiden sich in Dauer, Frequenz, Rhythmik und Intensität der Schmerzattacken. Autonome Begleitsymptome wie Lakrimation, konjunktivale Injektion, Rhinorrhoe, nasaler Kongestion und Lidschwellung treten mehr oder weniger stark ausgeprägt auf. Ein wesentliches weiteres Unterscheidungsmerkmal liegt in dem unterschiedlichen Ansprechen auf Indometacin. Grundsätzlich unterteilt sich die Therapie der TAK, ähnlich wie die der Migräne, in eine Akuttherapie und eine medikamentöse Prophylaxe. Auf Grund der relativen Kürze der Attacken ist jegliche Medikation in Tablettenform nicht wirksam genug. Das größte Augenmerk der Therapie liegt auf der Prophylaxe. 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. Die Therapieempfehlungen stützen sich auf Kriterien der evidence based medicine (EBM).

## Summary

Following the new IHS-classification, cluster headache, paroxysmal hemicrania and short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT syndrome) are included into the classification as *trigemino-autonomic cephalgias* (TAC's). The similarities of these syndromes suggest a considerable shared pathophysiology. These syndromes have in common that they involve activation of trigeminovascular nociceptive pathways with reflex cranial autonomic activation. Clinically, this physiology predicts pain with some combination of lacrimation, conjunctival injection, nasal congestion, or eyelid oedema. Broadly the management of TAC's comprises acute and prophylactic treatment. Some types of trigemino-autonomic headaches, such as paroxysmal hemicrania and hemicrania continua have, unlike cluster headaches, a very robust response to Indometacin, leading to a consideration of Indometacin-sensitive headaches. 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.

### Schlüsselwörter:

Trigemino-autonome Kopfschmerzen, Cluster Kopfschmerz, Therapie, EBM-Kriterien

### Key words:

Trigemino-autonomic cephalgias, cluster headache, treatment, EBM-criteria

## Einleitung:

Während bei der Migräne in den letzten 20 Jahren große Fortschritte im pathophysiologischen Verständnis und in der Therapie erreicht werden konnten (1), gilt dies nicht im selben Umfang für die selteneren Kopfschmerzsyndrome. Zu diesen gehört die neu definierte Gruppe der Trigemino-autonomen Kopfschmerzen (TAK) (2). Alle Kopfschmerzsyndrome dieser Gruppe haben zwei Dinge gemeinsam: die meist kurzdauernden Schmerzattacken und die fakultativ vorhandenen autonomen Begleitsymptome (3). Im folgenden sollen der Clusterkopfschmerz (CK), die paroxysmale Hemikranie (CPH), und das SUNCT- Syndrom (short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing) beschrieben werden. Differentialdiagnostisch abgegrenzt hiervon werden speziell die Hemicrania continua (HC), die primär stechenden Kopfschmerzen (idiopathic „stabbing headache“) und der Hypnic Headache, die auf Grund Ihrer immer wieder diskutierten Nähe zu den TAK in der vorliegenden Zusammenfassung jedoch gesondert beschrieben werden. Diese Leitlinien stellen eine Erweiterung und Aktualisierung früherer Leitlinien der DMKG zu Cluster Kopfschmerzen (4) dar.

Die Therapieempfehlungen orientieren sich formal an den Kriterien der evidence-based medicine. Die Kategorien der Evidenz wurden von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärztekammer übernommen. Sie sind wie folgt definiert:

↑↑ Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z.B. randomisierte klinische Studien) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt.

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

↓ Negative Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z.B. randomisierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews. Negative Aussage gut belegt.

↔ Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann bedingt sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

## Definition und Klinik

In der 2003 überarbeiteten Klassifikation der IHS (International Headache Society) wird eine neu definierte Gruppe, die sogenannten Trigemino-autonomen Kopfschmerzen (TAK) zusammengefasst (2). Alle Kopfschmerzsyndrome dieser Gruppe haben zwei Dinge gemeinsam: die meist kurzdauernden Schmerzattacken und die obligat vorhandenen autonomen Begleitsymptome (3). Die autonomen Begleitsymptome wie Lakrimation, konjunktivale Injektion, Rhinorrhoe, nasale Kongestion und Lidschwellung treten streng ipsilateral zum Schmerz auf (5) und fehlen in nur 3% der Fälle.

Nach dem aktuellen Wissensstand gehören zu den trigemino-autonomen Kopfschmerzen (2, 6):

- der episodische und chronische Clusterkopfschmerz (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 (7):

- die Hemicrania continua (HC)
- der hypnische Kopfschmerz
- die idiopathisch stechenden Kopfschmerzen

Sie unterscheiden sich in Dauer, Frequenz, Rhythmik und Intensität der Schmerzattacken, autonome Begleitsymptome treten mehr oder weniger stark ausgeprägt auf (3). Die pathophysiologischen Zusammenhänge werden derzeit intensiv untersucht (8-10). Eine besondere Untergruppe der trigemino-autonomen Kopfschmerzen spricht fast ausschließlich auf Indometacin an. Zu dieser Gruppe gehören die chronisch paroxysmale Hemikranie, die episodische paroxysmale Hemikranie, die Hemicrania continua und die primär stechenden Kopfschmerzen. Es sind dies die einzigen Kopfschmerzsyndrome, bei denen auch in den IHS-Kriterien eine Wirkung von Indometacin beschrieben wurde (2).

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 4-12 Wochen), von symptomfreien Zeitspannen unterschiedlicher Länge (mindestens 2 Wochen, meist wenige Monate) unterbrochen. Während der aktiven Phase treten kurze, gruppenartig gehäufte Attacken (ein

bis achtmal 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. Clusterattacken treten hier nahezu täglich auf, Beschwerdefreiheit besteht durchgehend allenfalls weniger als 2 Wochen (2). In bis zu 12 % kann eine primär episodische in eine chronische Verlaufsform übergehen (11, 12). Weiterhin sind primär chronische Verlaufsformen in 15% beschrieben (11-13). Ein später Beginn, männliches Geschlecht und eine episodische Verlaufsform über mehr als 20 Jahre zeigen eine schlechte Prognose an (14).

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. Der Schmerzcharakter wird von Patienten häufig als wie ein „glühend heißes Messer im Auge“ oder wie ein „brennender Dorn in der Schläfe“ heftigster Intensität (VAS bis 10) beschrieben. Einzelne Attacken dauern zwischen 30 und 120 Minuten und treten häufig 1-2 Stunden nach dem Einschlafen oder in den frühen Morgenstunden auf. Im Gegensatz zur Migräne empfinden Patienten mit Clusterkopfschmerzen 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. Darüberhinaus wurde in der Literatur über Patienten mit einer visuellen Aura vor den Attacken berichtet (15, 16). Der Schmerz ist obligat von autonomen Symptomen wie Lacrimation, Chemosis, Rhinorrhoe, einem inkompletten Horner-Syndrom mit Miosis und Ptosis, konjunktivaler Injektion und Gesichts- oder Stirnschwitzen begleitet. Ausdrücklich hervorgehoben wurde in einer Anmerkung zur Klassifikation, dass während eines Teils (aber weniger als der Hälfte) des Zeitverlaufes des Clusterkopfschmerzes 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.

- |  |
|--|
| <p>A. Wenigstens 5 Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen</p> <p>B. Starke oder sehr starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die unbehandelt 15 bis 180 Minuten anhalten.</p> <p>C. Begleitend tritt wenigstens eines der nachfolgend angeführten Charakteristika auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipsilaterale konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation</li> <li>• ipsilaterale nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe</li> <li>• ipsilaterales Lidödem</li> <li>• ipsilaterales Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes</li> <li>• ipsilaterale Miosis und/oder Ptosis</li> <li>• körperliche Unruhe oder Agitiertheit</li> </ul> <p>D. Die Attackenfrequenz liegt zwischen 1 Attacke jeden 2. Tag und 8 / Tag</p> <p>E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen</p> |
|--|

**Tabelle 1: IHS-Kriterien für den Cluster-Kopfschmerz (2).**

**Epidemiologie:**

Die Prävalenz des Cluster Kopfschmerzes liegt zwischen 0,1%-0,9% (17). Das Verhältnis von Männern zu Frauen liegt bei 3:1 (18). Vererbungsfaktoren sind bislang nicht bekannt, es wird jedoch eine familiäre Belastung von ca. 2-7% angenommen (19).

Der Kopfschmerz beginnt im Mittel mit 28-30 Jahren, kann aber in jedem Lebensalter beginnen. Im Regelfall leiden bis zu 80% der Patienten nach 15 Jahren noch immer an Cluster-Episoden. Allerdings remittiert der Schmerz bei einigen Patienten in höherem Alter (10). In bis zu 12% geht eine primär episodische in eine chronische Verlaufsform über, seltener ist dies auch vice versa beschrieben (5, 12).

**Ätiologie und Pathogenese**

Die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge sind derzeit noch unklar. Trotzdem sind inzwischen einige Teile des Puzzles bekannt: Für die typische Klinik der TAKs mit Kopfschmerzen und autonomen Begleitsymptomen wird die Aktivierung des kaudalen nozizeptiven trigeminalen Kernkomplexes im Hirnstamm verantwortlich gemacht (20), welcher über einen trigemino-autonomen Reflexbogen (21) die parasympathischen oberen salivatorischen Kerngebiet stimuliert. Dies bewirkt eine Erhöhung der regionalen intra- und eventuell extracraniellen cerebralen Durchblutung durch Änderung des Gefäßtonus, eine Steigerung der Tränensekretion, Rhinorrhoe und das meist inkomplette Horner-Syndrom mit Miosis und Ptosis (3). Welche Faktoren im Einzelnen zur Stimulation des trigeminalen Systems führen und diese Kaskade auslösen, ist nicht bekannt.

Neben der circadianen Verteilung der Schmerzattacken (5, 22) gilt als weiterer Hinweis auf das Vorliegen einer biologischen Rhythmusstörung die gehäufte Frequenz von Cluster Episoden im Frühjahr und Herbst (5, 22) sowie Störungen der circadianen Ausschüttung vieler Hormone einschließlich Melatonin (23-25).

Hierzu passend zeigte die funktionelle Bildgebung mittels PET eine spezifische Aktivierung des Hypothalamus während der Cluster Kopfschmerzattacke (26, 27). Neuere morphometrische Untersuchungen konnten im selben Areal eine strukturelle Veränderung nachweisen (28). Es ist anzunehmen, daß diese zentralen Areale in den Schmerzprozeß eher in Form eines Auslösers oder Triggers eingreifen, als schlicht eine Schmerzreaktion auf einen trigeminal nozizeptiven Impuls zu sein. In einer PET Studie während des Cluster Kopfschmerzes im Vergleich zur Ruhebedingung wurde allerdings auch eine Mehranreicherung des Tracers in den großen basisnahen Gefäßen beobachtet. Dies ist auf eine Vasodilatation dieser Gefäße während der Schmerzattacke zurückzuführen und repräsentiert einen (schmerzgetriggerten) neural vermittelten gefäßerweiternden Mechanismus im Menschen (21). Diese Beobachtung wurde auch in einer Studie zum experimentellen trigeminalen Schmerz gemacht und legt nahe, daß die Dilatation dieser Gefäße nicht typisch für eine bestimmte Kopfschmerzform ist, sondern durch einen trigemino-parasympathischen Reflexes vermittelt wird (29, 30).

In Zusammenschau dieser klinischen und experimentellen Parameter wird eine zentrale Dysregulation im Hypothalamus als das letztlich auslösende pathophysiologische Substrat des Cluster Kopfschmerzes diskutiert (8, 31).

**Diagnostik:**

Die Diagnose eines aus zum Formenkreis der TAKs gehörenden Kopfschmerzes beruht wie auch bei der Migräne oder dem Spannungskopfschmerz auf einer ausführlichen Anamnese und einer klinisch-neurologischen Untersuchung. Elektrophysiologische, laborchemische und Liquoruntersuchungen helfen diagnostisch meist nicht weiter. Bei der Erstdiagnose oder bei

begleitenden neurologischen Ausfallserscheinungen sollte jedoch zum einen ein cranielles Computertomogramm der Schädelbasis (Knochenfenster) und eine cerebrale Kernspintomographie mit Darstellung des cranio-cervikalen Überganges durchgeführt werden (9) (siehe Tabelle 2), da gerade beim Cluster Kopfschmerz im höheren Lebensalter nicht selten symptomatische Ursachen vorliegen. In der Literatur werden diesbezüglich interessanter Weise vor allem mittelliniennahe intrakranielle Raumforderungen genannt (32) (die frontal wie auch occipital oder sogar im Kleinhirn liegen können). Zu diesen gehören u.a. Tumore, arteriovenöse Malformationen, aber auch Hirninfarkte oder entzündliche Plaques.

***Notwendig:***

- ◆ Neurologischer Status mit besonderer Berücksichtigung der Lokalregion und des ophthalmischen Astes des N. trigeminus
- ◆ Nur selten Neurographie: Blinkreflex (bei klinischem Hinweis auf Schädigung V1, wenn pathologisch, dann weitere Diagnostik)
- ◆ ggf. Ausschluß Glaukom

***Im Einzelfall erforderlich:***

Nur beim erstmaligen Auftreten, bei auffälliger neurologischer Untersuchung, Auftreten in hohem Alter (Erstmanifestation > 60 Jahre) oder bei untypischer Symptomatik:

- ◆ CCT der Schädelbasis (Ausschluß knochendestruierende Prozesse)
- ◆ MRT des Cerebrums mit craniocervikalem Übergang, ggf. MRT-Angiographie (Ausschluß mittellinien-nahe cerebrale Pathologie, Ausschluß AVM)
- ◆ Ggf. Liquoruntersuchung (Ausschluß entzündliche Erkrankungen)

***Stationäre Aufnahme erforderlich:***

- ◆ Ersteinstellung auf Sauerstofftherapie
- ◆ Erstdiagnose eines atypischen Falles
- ◆ Versagen von zwei prophylaktischen Substanzen

***Tabelle 2: Diagnostik des Cluster-Kopfschmerzes (9)***

**Differentialdiagnose**

Differentialdiagnostisch sind vom Cluster Kopfschmerz andere primäre Kopfschmerz- und Gesichtsschmerzsyndrome, wie Migräne, Trigeminusneuralgie, atypischer Gesichtsschmerz, zervikogener Kopfschmerz und chronisch paroxysmale Hemikranie abzugrenzen. Die sehr ähnliche chronisch paroxysmale Hemikranie ist durch eine höhere Attackenfrequenz (bis zu 30 Attacken pro 24h), eine kürzere Attackendauer (5-30 Minuten) und das fast obligate Ansprechen auf Indometacin gekennzeichnet. Betroffen sind vor allem jüngere Frauen.

Cluster-Tic-Syndrom: Es sind einige Patienten beschrieben worden, die sowohl Symptome eines Clusterkopfschmerzes als auch die einer Trigeminusneuralgie aufwiesen (33-35). Diese Patienten erhalten beide Diagnosen. Die Wichtigkeit dieser Beobachtung liegt darin, dass beide Erkrankungen separat behandelt werden müssen, um Schmerzfreiheit zu erreichen.

Cluster und Migräne: Neben der Tatsache, dass ein CK und eine Migräne parallel bestehen können (16), wird diskutiert, ob die sogenannte Cluster-Migräne eine Sonderform mit fließendem Übergang dieser beiden Kopfschmerzformen ist. Unterschieden werden hier CK-Attacken, die mit der Anfallsfrequenz einer Migräne auftreten (zB. 1-2/Woche) bzw. Migräneattacken die die typischen Begleitsymptome einer Cluster-Kopfschmerz-Attacke

aufweisen wie ipsilaterale Miosis, orbitale Schwellung und Lakrimation, eventuell sogar ein zyklisches Verhalten zeigen. Die Therapie richtet sich nach der jeweils vorherrschenden Komponente. Im Zweifelsfall führt eine probatorische Therapie zur Klärung: Betablocker sind ohne Einfluß auf den Cluster-Kopfschmerz, Verapamil wirkt nicht bei Migräne.

## Therapie

Angesichts des Fehlens eines allgemein anerkannten pathophysiologischen Konzeptes stützt sich die Therapie des Cluster-Kopfschmerzes vor allem auf empirische Daten (10, 36). Prinzipiell wird zwischen der Therapie der Einzelattacke (Tab.3) und der Prophylaxe (Tab.4) (4, 9, 37) unterschieden. Wichtig ist herauszustreichen, dass der Placeboeffekt bei Cluster Kopfschmerzpatienten nicht geringer ist als bei Migränepatienten (38).

### Attackenkupierung

**Sauerstoff** Die Inhalation von >8 Litern 100% Sauerstoff/min (in Einzelfällen mehr als 10 Liter/Min) bis zu einer Dauer von 20 Minuten in *sitzender vornübergebeugter Haltung* stellt eine nebenwirkungsfreie und bei frühzeitiger Anwendung effiziente Attackenkupierung da (39). Insbesondere bestehen keine Kontraindikationen seitens des kardiovaskulären Systemes, so daß diese Therapie auch eingesetzt werden kann, wenn Ergotamin oder Triptane kontraindiziert sind. 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 (Ein Attest und eine Verordnung sind als Muster unter [www.dmkg.de](http://www.dmkg.de) zum herunterladen oder ausdrucken verfügbar). 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 aufgenommen. Die Erfolgsquote scheint vom Cluster-Kopfschmerz-Typ und vom Alter abhängig zu sein und liegt bei etwa 60% (40, 41). Die Therapie mit hyperbarem Sauerstoff hat keinen präventiven Effekt auf Cluster Kopfschmerzen (42).

**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 (43-45). Zusammenfassend ist jedoch zu verzeichnen, daß im Schnitt die topische Anwendung von Lokalanästhetika, wie auch die von Sauerstoff nur einem Teil der Patienten und auch nicht immer hilft. Trotzdem sollte jeder Cluster-Kopfschmerzpatient einmal im Leben diese Therapien ausprobieren, da bei Wirksamkeit systemische Nebenwirkungen vermieden werden. Dies ist umso wichtiger, als die Attackenfrequenz 8-12 Attacken pro 24h umfassen kann.

**Sumatriptan** Der Serotoninagonist Sumatriptan führt in einer Dosis von 6mg subcutan appliziert bei etwa 75% der Patienten innerhalb von 5-20 Minuten zur Beschwerdefreiheit (46-48) und ist, wenn die Kontraindikationen beachtet werden, sehr sicher (49, 50). Darüberhinaus sind Sumatriptan (Imigran ® s.c.) in der Akutbehandlung und Lithium (Quilonum ®) für die präventive Behandlung in Deutschland die einzigen für die Indikation Cluster Kopfschmerz zugelassenen Substanzen. Nach Erfahrung der Autoren wirken bei vielen Patienten schon 3mg Sumatriptan s.c.. In einer einzelnen Studie ist eine Wirksamkeit auch für Sumatriptan Nasenspray beschrieben (51). Inzwischen gibt es eine ganze Familie an „Triptanen“, die theoretisch alle bei Cluster Kopfschmerzattacken helfen könnten. Für Zolmitriptan wurde dies gezeigt (52, 53). Möglicherweise sind Nasensprays den Tabletten überlegen. Im klinischen Alltag ist Sumatriptan 6mg s.c. jedoch Mittel der ersten Wahl in der



akuten Attacke. Der Grund liegt in der schnellen Bioverfügbarkeit der parenteral zugeführten Medikation. Da die eigentliche Attacke nur 30 bis 120 Minuten dauert, ist eine oral zugeführte Medikation nicht indiziert.

**Ergotamin** Aufgrund des rasch nachweisbaren Plasma-Ergotaminspiegels wurde früher Ergotamin als Aerosol Spray empfohlen (54). Hierbei wird zu Attackenbeginn insgesamt 2-3 mal je ein Aerosol-Stoß (à 0,35mg) bei gleichzeitiger tiefer Inhalation verwendet. Hierunter sind etwa 75% der Patienten innerhalb von 30 Minuten schmerzfrei. Dieser Ergotamin Medihaler wurde in Deutschland vom Markt genommen und ist nur über die internationale Apotheke (Österreich & Schweiz) zu beziehen. Ergotamin-suppositorien haben einen zu langsamen Wirkungseintritt. Sie wirken aber in der Kurz-Prophylaxe (d.h. 1 oder 2mg für kurze Zeit eingesetzt, bis eine andere prophylaktische Therapie greift), abends eingesetzt, für Patienten die vor allem unter nächtlichen Attacken leiden. Zur intramuskulären Anwendung von Ergotaminen liegen nur offene Studien vor. Dihydroergotamin (auch nur über die internationale Apotheke (belgisches Präparat) kann als i.m. Injektion in der Dosierung von 1mg eine rasche Kupierung der Attacke herbeiführen, ist aber häufig von Übelkeit begleitet.

**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 konstant. 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 bis zu 12 Attacken pro 24h umfassen kann. Handlicher für den Patienten ist ein Ergotamin Aerosol, dieses ist aber nur über die internationale Apotheke zu erlangen.

### Prophylaxe

**Verapamil** ist in der Dosierung von 3-4 mal täglich 80mg das Mittel der ersten Wahl bei episodischem und chronischem Cluster-Kopfschmerz (31, 37). In Abhängigkeit vom Therapieerfolg muß manchmal von erfahrenen Spezialisten unter cardialer Kontrolle auch höher (>720mg) dosiert werden (37, 55). Ein EKG und Blutbildkontrollen vor Therapiebeginn müssen veranlasst werden. Aufdosiert wird in 80mg Schritten alle 3-4 Tage. Ab 480mg Tagesdosis sind alle 160mg EKG-Kontrollen und ggfls ein Herzecho zu veranlassen, bevor erneut in 80mg-Schritten erhöht wird. Verapamil eignet sich auf Grund seiner relativ guten Verträglichkeit als Dauertherapie. Wegen der eventuellen Notwendigkeit sehr hohe Dosen zu erreichen, wird die Wirkung durchschnittlich erst nach 14-21 Tagen erzielt, nur bei manchen Patienten früher. Somit eignet sich diese Substanz nicht bei Patienten mit episodischem Cluster-Kopfschmerz und aktiven Phasen unter 3 Monaten. In diesem Falle wären Cortison oder Methysergid aufgrund des raschen Wirkungseintrittes vorzuziehen. Wenn man sich entschließt Verapamil einzusetzen, kann zur Überbrückung der Zeit bis zum Wirkungseintritt Prednison bei häufigen Attacken (s.u.) oder Ergotamintartrat (2mg oral oder supp.) bei vorwiegend nachts auftretenden Attacken (s.o.) eingesetzt werden. Sehr selten wird Ergotamin auch als Dauermedikation (1-2 Monate beim episodischen Cluster und kurzen bouts) eingesetzt.

**Kortikosteroide** werden meist nur noch additiv, z.B. im Sinne einer überbrückenden Therapie bei langsamen Wirkungseintritt von Verapamil eingesetzt (56, 57). Es gibt aber auch Patienten, die ausschließlich unter Kortison schmerzfrei werden und dies sogar als Dauermedikation einsetzen müssen. Empfohlen wird folgendes Dosierungsschema: Prednison beginnend mit der morgendlichen Einzelgabe zwischen 60mg und 100mg für 5 Tage und

dann alle 4-5 Tage um 10mg abdosieren. Nach Erfahrung der Autoren sind Dosen bis 500mg i.v. in der Initialphase schneller erfolgreich. Beim Unterschreiten einer Schwellendosis von 10-20 mg (individuell auch höher) kann es zu erneuten CK-Attacken kommen, in diesem Fall muß die Dosis wieder erhöht werden. Eine Wirkung ist etwa in 70-80% der Patienten zu erwarten, kontrollierte Studien zum Einsatz von Kortikosteroiden bei Cluster-Kopfschmerzen gibt es nicht. Prednison sollte nicht als Dauertherapie eingesetzt werden.

**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 (Quilonum ®). Der Plasmaspiegel von 1,2 mmol/l sollte nicht überschritten werden, ein Serumspiegel 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 (58). Vor Therapiebeginn muß eine Überprüfung der Elektrolyte, der Nierenwerte, der Schilddrüsenfunktion und des EKG erfolgen. Hauptproblem sind die häufig beobachteten Nebenwirkungen. Der weithin übliche Einsatz von Lithium stützt sich auf relativ alte und kleine Studien. Kürzlich konnte in einer sehr sorgsam durchgeführten Studie beim episodischen Cluster-Kopfschmerz nur eine dem Placeboeffekt vergleichbare Wirksamkeit von Lithium gezeigt werden (59). Dies in Verbindung mit der Nebenwirkungsträchtigkeit führt dazu, daß Lithium bevorzugt bei chronischen Cluster Patienten eingesetzt werden sollte, bei denen die anderen Therapieformen versagt haben oder ungenügend sind.

**Pizotifen** in einer Dosierung von 1,5-3mg/die wird versuchsweise bei Versagen einer konventionellen Therapie empfohlen (60). Nach Erfahrungen der Autoren ist kein durchschlagender Erfolg zu erwarten. Pizotifen ist in Deutschland nicht mehr für die Indikation Kopfschmerz zugelassen.

**Valproinsäure:** In nur wenigen, meist offenen Studien wurde Valproinsäure eingesetzt. Die Ergebnisse waren heterogen (61-63). Nach Erfahrungen der Autoren kann dieser Therapieversuch bei Wirkungslosigkeit der anderen Optionen im Einzelfall unternommen werden. Valproinsäure wird initial mit 5-10mg/kg Körpergewicht begonnen und sukzessive bis 20mg/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 nur noch in der nicht-retardierten Form über die internationale Apotheke zu beziehen. Die Dosierung beginnt mit 1mg/die und sukzessiver Aufdosierung bis auf 9mg/die in 2-3 Einzeldosen pro Tag (56, 57, 64-66). 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 (67). 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.

**Topiramate** hat in einigen offenen Fallstudien eine signifikant besseren Erfolg als Placebo gezeigt (68-70). Große und valide Studien fehlen 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 medikamentöser 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 wenigen Einzelfallstudien wurde ein Effekt durch die Applikation von Glycerol oder Lokalanästhetika in die Cisterna trigeminalis bzw. des Ganglion Gasseri (71), durch Hochfrequenz-Rhizotomien des Ggl. Gasseri (72), vaskuläre Dekompressionen (73), Radiation der Eintrittszone des N. trigeminus (74) oder Resektionen des N. petrosus superficialis major (75) oder des Ganglion sphenopalatinum (76) beschrieben. Es existieren jedoch auch diverse Fallstudien mit negativem, oder sogar verschlechtertem Ausgang (77-79). In einigen (wenigen) Fällen ist die unspezifische Blockade des N. occipitalis major erfolgreich (80) und daher auf jeden Fall vor einer operativen Therapie zu versuchen. Eine sehr neue und erfolgversprechende Methode ist die Applikation eines permanenten Occipitalisstimulators bei chron. Kopfschmerzen, dies könnte auch beim Cluster Kopfschmerz erfolgversprechend sein (81).

Neuerdings wird, basierend auf PET und morphometrischen (VBM) Arbeiten, in therapierefraktären Fällen eine Tiefenhirnstimulation des posterioren, inferioren Hypothalamus diskutiert. Erste hoffnungsvolle Erfahrungen liegen vor (82, 83).

**Prioritäten der prophylaktischen Behandlung:**

Zusammenfassend sollten Patienten mit chronischem und relativ langdauernden episodischem Cluster-Kopfschmerzphasen primär mit Verapamil behandelt werden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintrittes können zur Überbrückung vorübergehend Prednison oder Ergotamin zum Einsatz kommen. Bei relativ kurzdauernden Cluster Episoden (< 2 Monate) ist Methysergid oder Prednisolon Mittel der ersten Wahl. Bei Unverträglichkeit/fehlender Wirkung einer Substanz kommt alternativ die jeweils andere Substanz in Frage. Grundsätzlich gilt, daß bei Versagen der Einzelsubstanzen Kombinationen versucht werden sollten und daß dann auch Valproinsäure und Lithium zum Einsatz kommen. Kortikosteroide finden meist nur kurzfristig und als Kombinationstherapie Verwendung finden.

Name	EBM-Kriterien	Wirkung/Bemerkungen	DOSIERUNG
Sauerstoff	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bei frühzeitiger Anwendung effektive und schnelle Maßnahme zur Attackenkupierung</li> <li>- ist vorbeugend nicht wirksam</li> <li>- Wirkung zu Attackenbeginn am größten</li> <li>- Erfolg u.a. vom Alter des Patienten abhängig, insgesamt etwa 60%</li> <li>- Vorteil nicht vorhandener KI, bes. bei kardiovaskulären Risikofaktoren</li> <li>- tragbarer Sauerstoff ist in Sanitätsfachgeschäften erhältlich. (Verschreibungsmuster im Anhang)</li> <li>-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;8 Liter 100%igen O<sub>2</sub> über 15-20 Minuten über Gesichtsmaske (!) in sitzender, vorne über geneigter Position</li> </ul>
Lidocain	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erfolg etwa bei 25-30% ebenfalls innerhalb weniger Minuten</li> <li>- Ausschaltung der peripheren Endstrecke der CKS-Symptome durch Nervenblockade</li> <li>- Versuch vor allem für Patienten mit KI für Triptane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 ml 4%igen Lidocain-Lsg. in das ipsilaterale Nasenloch bei 45 Grad nach hinten rekliniertem und 30-40 Grad zur ipsilateralen Seite geneigtem Kopf</li> </ul>
Sumatriptan	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>- med. Mittel der ersten Wahl zur Attackenkupierung</li> <li>- in &gt;75% der Patienten innerhalb von 5-20min sicher Beschwerdefreiheit</li> <li>- orale Medikationen wirken zu spät (meist erst nach der Attacke)</li> <li>- in Langzeitstudien keine nachlassende Wirksamkeit bei häufiger Gabe</li> <li>- unproblematisch in Kombination mit Lithium, Kortikoiden oder Ca-Antagonisten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 6mg s.c. mit Autoinjektor, bei Spritzenphobie oder starken NW 20mg als Nasenspray möglich</li> </ul>
Zolmitriptan	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>- eine Studie zur Wirksamkeit</li> <li>- geeignet für Patienten mit moderaten, langandauernden Attacken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5mg p.o.; besser 5mg als Nasenspray</li> </ul>

**Tab3: Attackenmedikation des Cluster Kopfschmerzes**

NAME	EBM-Kriterien	Wirkungsweise	Dosierung
Verapamil	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittel der ersten Wahl bei episodischem und chronischem CKS zur Prophylaxe</li> <li>- Wirkungseintritt abhängig von der Dosis nach ca. 2-3 Wochen</li> <li>- oft kein komplettes Sistieren der Anfälle</li> <li>- zur Überbrückung bis Wirkeintritt Prednison oder Ergotamintartrat (1-2mg als Supp. abds.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 80mg oral (1-1-1) täglich, zunächst Zieldosis bis 360mg/d</li> <li>- unter Ausschluss von KI bis 720mg/die und in Einzelfällen höher möglich (BB- und EKG-Kontrolle)</li> </ul>
Lithium	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wirksamkeit wahrscheinlich überschätzt; einige Studien geben eine dem Verapamil vergleichbare Wirkung von 70% an.</li> <li>- daher und aufgrund zahlreicher NW bevorzugt bei chron. CKS, bei denen andere Optionen versagen</li> <li>- Wirkungseintritt bereits innerhalb einer Woche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 600-1500mg retard oral (Beginn mit 400mg, entspricht 2x10,8 mmol)</li> <li>- nach 4d steigern auf 2x 400mg, usf</li> <li>- regelmäßige Spiegelkontrollen morgens nüchtern nach 12 Std. Karenz</li> <li>- enges therapeutisches Fenster: Lithiumspiegel darf 1,2 mmol/l nicht überschreiten, 0,4 mmol/l sind wahrscheinlich schon ausreichend, 0,6-0,8 mmol/l sind optimal</li> <li>-</li> </ul>
Ergotamin-tartrat	↑	<p>Erfolgsraten bei ca. 70% Ausschliesslich bei episodischem CKS Ggf. begleitend Antiemetika Ebenfalls gut geeignet als Kurzzeitprophylaxe zur Überbrückung 5d vor Beginn der Wirksamkeitsentfaltung von Verapamil Auch bei Patienten mit nächtlichen Attacken vor dem Schlafengehen Behandlungszeitraum nach Möglichkeit auf max. 4 Wo begrenzen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2-4mg/d</li> <li>- am besten 2mg 1-0-1</li> <li>- bei Auftreten der Attacken in der Nacht: 2 mg oral zum Schlafbeginn</li> </ul>
Kortikoide	↑↑	<p>Additiv zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt von Verapamil Erfolg bei ca. 70-80% der Fälle zu erwarten, beim chron. CKS nur ca. 40% begleitend Magenschutz geben</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- initial morgens 250 oder 500mg i.v. oder 60-100 mg p.o. über 5d, dann alle 4d um 10mg reduzieren</li> <li>- Schwellendosis von 10-20mg/d</li> </ul>
Pizotifen	↔	<p>kein wesentlicher Erfolg Versuchsweise bei Versagen der konventionellen Therapie möglich</p>	<p>1,5-3mg oral pro Tag versuchsweise über 5 Wochen</p>
Valproinsäure	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>- erst eine einzige Studie zeigte effektive Wirksamkeit der Substanz in der Prophylaxe</li> <li>- versuchsweise bei Versagen anderer Therapieoptionen indiziert (jedoch immer Mittel dritter Wahl)</li> <li>- konnte im Tierversuch zirkadiane Rhythmen beeinflussen; außerdem GABAerge Dämpfung</li> <li>- Wirkungseintritt evtl erst nach 4 Wochen</li> </ul>	<p>initial 5-10mg/kg KG, dann alle 4d um 5mg erhöhen (bis 20mg/kg KG) bei Erwachsenen etwa 1200mg (3x400mg) täglich</p>
Methysergid	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittel zweiter Wahl beim episodischen, dritter Wahl beim chronischen CKS (wegen der Gefahr der Retro- und Pulmonalfibrosen bei Langzeiteinnahme)</li> <li>- Wirkungseintritt nach 3-7 Tagen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- initial 1mg/d</li> <li>- dann erhöhen auf 8-12mg/d (1-0-1 oder 1-1-1)</li> <li>- nur über die internationale Apotheke!</li> </ul>

		- mindestens 1 Monat Pausierung nach Verwendung	
Topiramate	↔	- keine valide Studien, jedoch positive offene Fallserien - Wirkungseintritt nach 2-3 Wochen	langsame Aufdosierung mit 25mg / Woche bis zum Erreichen der Wirksamkeit oder NW-Grenze

**Tab 4: Prophylaktische Medikation des Cluster Kopfschmerzes**

### **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 Kopfschmerzerkrankungen. 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](http://www.dmkg.de) neben den evidenz basierten Leitlinien auch valide Publikationslisten für die einzelnen Indikationen publiziert werden, um gerade niedergelassenen Kollegen Argumentationshilfen an die Hand geben zu können.

### **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 Clusterkopfschmerz sehr ähnlich (84). Ebenso lassen sich einzelne Schmerzepisoden nicht selten durch Triggerfaktoren wie Alkohol auslösen und werden von Lacrimation oder Injektion der Konjunktiva begleitet (85).

Wichtige Unterschiede zum Clusterkopfschmerz sind dagegen die kürzere Dauer einzelner Attacken (2-45 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 Segmente C2 / C3.

Die für den Clusterpatienten so typische Unterteilung in aktive und inaktive Phasen findet sich auch bei der paroxysmalen Hemikranie (2). Ein letztes, aber entscheidendes Unterscheidungsmerkmal zum Clusterkopfschmerz ist die Behandelbarkeit mit Indometacin (86). Das sicher Ansprechen der Patienten auf diese Substanz ist diagnostisch wegweisend für die CPH oder die Hemicrania continua (87). 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 (88). Die Prävalenz ist sehr niedrig. Man schätzt den relativen Anteil der Patienten mit einer CPH an allen trigemino-autonomen

Kopfschmerzpatienten mit etwa 3-6%. Ähnlich dem Clusterkopfschmerz beginnt die Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Auffallend ist jedoch die umgekehrte Geschlechterverteilung. Frauen überwiegen im Verhältnis zu Männern von 3:1.

### **Therapie:**

Indometacin (z.B. Indometacin AL50®) : 3x50mg täglich, ggf erhöhen auf 200mg, evtl unter Magenschutz

Indometacin wird auf drei Tagesdosen, nach den Mahlzeiten eingenommen, verteilt. Selten benötigen einige Patienten höhere Dosierungen bis zu 300mg/d (wegen der kurzen Halbwertszeit (4 Stunden) häufig und kleinere Dosen einsetzen. Magenempfindliche Patienten sollten insbesondere aufgrund der häufig erforderlichen Dauertherapie einen Magenschutz mit Protonenpumpenhemmern kombinieren. Für gewöhnlich wird nach Sistieren der Schmerzen die Dosis reduziert bis es zu einem Wiederauftreten der Schmerzen kommt, so kann eine sog. Erhaltungsdosis gefunden werden. Alternativ können andere NSAID's z.B. Naproxen oder Diclofenac (89) versucht werden, In der Literatur existieren darüber hinaus Berichte über die vereinzelte Wirkung von Verapamil (90) und Acetazolamid (91). Als Alternative kann Celecoxib oder Rofecoxib versucht werden

### **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 (92). Patienten mit der Diagnose eines SUNCT klagen über extrem kurzdauernde (15 sec bis 2 min) einschliessende Attacken neuralgiformen Schmerzcharakters heftigster und nicht selten vernichtender Intensität (93). Die Attacken treten durchschnittlich bis zu 60mal täglich auf (gelegentlich sogar bis zu 200mal täglich) und sind streng einseitig periorbital. Wie alle TAKs geht das SUNCT mit autonomen Begleitsymptomen einher, jedoch beschränken sie sich im allgemeinen auf die konjunktivale Injektion und die obligatorisch ausgeprägte Lacrimation (84). Auch beim SUNCT-Syndrom gibt es eine episodische und eine chronische Verlaufsform.

Der Unterschied zum Clusterkopfschmerz 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 Begleitsymptome 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 (92).

**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 Lamotrigen (37), Gabapentin (94, 95), und Topiramate (96), z.T. in Kombination. In letzter Zeit häufen sich Einzelfallbeschreibungen zur Wirksamkeit von Lamotrigen (37, 97, 98), so daß ein Therapieversuch mit dieser Substanz vielversprechend erscheint. Operative Verfahren sind berichtet worden, ohne dass eine abschließende Beurteilung möglich ist (99).

**Hemicrania continua (HC) (IHS 4.7):****Klinik:**

Die Hemicrania continua wird nach der neuen Klassifikation in der Gruppe 4 : „andere primäre Kopfschmerzen“ geführt. Jedoch besitzt sie viele Gemeinsamkeiten mit der Gruppe 3: „Trigemino-autonome Kopfschmerzen“.

Im Gegensatz zum Clusterkopfschmerz klagen Patienten mit einer Hemicrania continua über einen kontinuierlich vorhandenen Schmerz, auf den einzelne Schmerzattacken unterschiedlicher Länge aufgepropft sind (84), die dann häufig mit autonomen Begleitsymptomen einhergehen. Ca. 50% der Patienten beschreiben eine Zunahme der Schmerzen nachts. Darüber hinaus ist die Intensität in der Regel etwas milder und die autonome Mitbeteiligung schwächer ausgeprägt. Über 50% der Patienten mit einer HC leiden von Beginn an unter einem chronischen Verlauf. Nur wenige (<15%) erfahren einen episodischen Verlauf mit alternierenden aktiven und inaktiven Phasen.

Ebenso wie bei der CPH ist eine Indometacinversuch das entscheidende diagnostische Kriterium und zugleich die einzig sicher wirksame Therapie (100). In der Anamnese ist hier wie bei anderen Dauerkopfschmerzen eine genaue Analgetikaanamnese notwendig, da die Klinik nicht selten durch einen Analgetikamißbrauch verschleiert werden kann.

**Epidemiologie:**

Das Syndrom wurde erstmals 1984 beschrieben (5). Die Prävalenz ist unbekannt, die Erkrankung wird jedoch wahrscheinlich unterdiagnostiziert. Im Gegensatz zum Clusterkopfschmerz überwiegen wie auch bei der CPH die Frauen gegenüber den Männern mit 2:1. Die Erkrankung beginnt in der Regel im 3. Lebensjahrzehnt. Es wurden jedoch auch Fälle beobachtet, in denen die Erkrankung schon ab einem Alter von 11 Jahren oder erst mit 58 Jahren ihren Beginn nahm.

**Therapie:**

Indometacin (Indometacin AL50®) : 3x50mg täglich, ggf erhöhen auf 200mg, evtl unter Magenschutz.

Auch diese Kopfschmerzen sind wie die paroxysmalen Hemikranien Indometacin-sensibel. Das Ansprechen auf Indometacin ist spezifisch (auch in den IHS-Kriterien genannt) und meist prompt innerhalb 30min bis zu 48h. Die Therapie sollte mit 75mg Indometacin auf 3 Tagesdosen verteilt begonnen werden und bei Nichtansprechen jeden 3. Tag bis auf maximal 200mg/d erhöht werden (87).

In der Literatur existieren darüber hinaus Einzelfallberichte über die positive Wirksamkeit von Naproxen, Coffein oder Kortikoiden.



## **Hypnic Headache (Primär schlafgebundener Kopfschmerz) (IHS 4.5):**

### **Klinik:**

Wie bereits erwähnt, gehört auch der hypnische Kopfschmerz in strengem Sinne nicht zu den trigemino-autonomen Kopfschmerzen, denn er weist nicht die typischen autonomen Begleitsymptome auf (2). Jedoch berichten Patienten, die unter dieser Art von Kopfschmerzen leiden, Symptome, die eine gewisse klinische Überlappung mit den TAKs zeigen, weswegen er phänomenologisch gerne in diesem Zusammenhang genannt wird und eine genaue differentialdiagnostische Abklärung zu den klassischen trigemino-autonomen Kopfschmerzerkrankungen erforderlich ist.

Den TAKs ähnlich ist 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 (101, 102). 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 (101). Auch das sichere Ansprechen auf Indometacin findet sich beim hypnischen Kopfschmerz nicht. Aus all diesen Gründen wird der hypnische Kopfschmerz in der neuen IHS-Klassifikation (2) unter der Gruppe 4: „andere primäre Kopfschmerzen“ geführt.

### **Epidemiologie:**

Eine erste Beschreibung dieses Syndroms erfolgte 1988 . Das Verhältnis Frauen zu Männern schätzt man mit 1,8:1 ein. Auffallend ist, das im Gegensatz zu den meisten TAKs, bei denen die Inzidenz vor allem zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr am größten ist, beim hypnischen Kopfschmerz vor allem ältere Menschen betroffen sind (40-70 Jahre). Inwieweit verminderter Sauerstoffpartialdruck eine Rolle in der Pathophysiologie spielt, ist nicht geklärt. Insgesamt ist diese Kopfschmerzform zu selten, um bislang Patienten in größeren kontrollierten Studien zu untersuchen.

### **Therapie:**

Als wirksam und hoch spezifisch hat sich das Trinken von Kaffee erwiesen (103). 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.

- Kaffee: in der akuten Schmerzattacke 1 oder 2 Tassen in der Regel ausreichend, eventuell prophylaktischer Effekt spät abends vor dem Zubettgehen
- Lithium in retardierter Form zur Nacht

Therapie der zweiten Wahl:

- Verapamil (Isoptin ®): häufig bereits 40-80mg als Einmaldosis hilfreich, sonst bis 3x80mg täglich
- Indomethacin 50-150mg/die

## **Primär stechende Kopfschmerzen (IHS 4.1):**

### **Klinik:**

Ebenfalls abzugrenzen von den trigemino-autonomen Kopfschmerzen, jedoch differentialdiagnostisch wichtig sind die primär stechenden Kopfschmerzen (idiopathic stabbing headaches). Bei dieser eigenständigen Gruppe, die früher auch „flüchtig stechender Kopfschmerz“ genannt wurde, 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, häufig nicht größer als ein Cent oder eine 2-Euro-Münze. Vorzugsweise liegen sie im Versorgungsgebiet des ersten Trigeminasastes (frontal, orbital, parietal, temporal). 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. Einzelne Schmerzattacken dauern Sekunden bis wenige Minuten. Gehäuft treten diese Schmerzen bei Patienten mit einem zugrundeliegenden primären Kopfschmerzsyndrom wie der Migräne, dem Clusterkopfschmerz und Spannungskopfschmerzen spontan auf oder sind triggerbar (kaltes Eis/Getränke). 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) subsummiert. Definitionsgemäß treten diese Schmerzen ohne faßbare organische Grunderkrankung spontan auf. Autonome Begleitsymptome fehlen meist. Aufgrund der neuralgiformen Schmerzkomponente ist es naheliegend, pathophysiologisch von paroxysmalen neuronalen Entladungen auszugehen. Die Ätiologie dieser Entladungen ist jedoch nicht klar. Bei hoher und beeinträchtigender Attackenzahl kann bei allen primär stechenden Kopfschmerzen Indometacin mit zum Teil ausgezeichnetem Erfolg eingesetzt werden.

### **Epidmiologie:**

Der Kopfschmerz wird häufig bei Patienten mit einem schon präexistenten Kopfschmerz wie Migräne, Spannungskopfschmerz oder Cluster diagnostiziert. Hier liegt die Prävalenz bei ca. 2%, wobei eine neuere Studie sogar von bis zu 35% ausgeht (104, 105). Da jedoch das alleinige Auftreten idiopathisch stechender Kopfschmerzen in der Regel keinen größeren Leidensdruck verursacht, dürfte die wirkliche Prävalenz weit höher liegen. Das Geschlechterverhältnis ist in etwa ausgeglichen. Betroffen sind Menschen jeden Alters.

### **Therapie:**

In der Regel ist dieser Art von Kopfschmerz nicht behandlungsbedürftig. Bei hoher Attackenfrequenz und starker Intensität der Schmerzen mit Beeinträchtigung im beruflichen oder privaten Leben ist die Gabe von Indometacin indiziert.

Indometacin (Indometacin AL50®) : meist sind 2x25mg bis 2x 50mg täglich ausreichend, evtl. Magenschutz. Geklärt werden muss noch, ob möglicherweise Melantonin eine wirksame Alternative darstellt (106).

	<b>Cluster Kopfschmerz</b>	<b>Paroxysmale Hemikranie</b>	<b>SUNCT Syndrom</b>	<b>Hemicrania continua</b>	<b>Hypnischer Kopfschmerz</b>	<b>Idiopathisch stechender Kopfschmerz</b>
<b>Epidemiologie</b> - Geschlechterverteilung <b>Männer:Frauen</b> - Prävalenz - Alter	3:1 0,1-0,9% 28-30	1:3 0,02% 20-40	17:1 extrem selten 20-50	1:1,8 sehr selten 20-30	1,8:1 sehr selten 40-70	ca. 1:1 2%, wahrsch. höher jedes Alter
<b>Schmerz</b> -Charakter -Intensität -Lokalisation - Attackendauer - Attackenfrequenz	bohrend, stechend extrem hoch periorbital 30-120 min 1-8/d	stechend sehr hoch orbital, temporal 2-45 min 1-40/d	stechend mäßig bis hoch orbital, temporal 5-250 sec 1/d bis 30/h	ständig mäßig einseitig,ausstrahlen d andauernd 5-12/d	bohrend, drückend mäßig bifrontal, median 30-120 min 1-2/d	Neuralgiform leicht bis mäßig 1.trigemin. Ast Sek. bis wenige min 1/Jahr bis 100/d
<b>autonome Symptome</b>	++	++	+	(+)	-	-
<b>Therapie:</b> - Mittel der Wahl	<i>akut:</i> Sauerstoff Lidocain Sumatriptan s.c.  <i>prophylaktisch:</i> Verapamil Kortikoide Lithium Methysergid	Indometacin	derzeit keine wirksame Therapie bekannt	Indometacin	Kaffee Lithium	Indometacin
<b>- andere therapeutische. Optionen und Einzelfall- beschreibungen</b>	Valproinsäure Ergotamin Pizotifen	Verapamil Acetazolamid Celecoxib Rofecoxib	Lamotrigin Gabapentin Valproinsäure Topiramant	Beta-Cyclodextrin Naproxen Coffein Kortikoide	Flunarizin Atenolol Indometacin	in der Regel nicht notwendig

## **Conflict of interest**

A.May:

- 1.) Bezahlung: BKR Regensburg
- 2.) Grant: DFG, BMBF
- 3.) Sponsoring klinischer Studien und persönliche Honorare für Vorträge: GSK (Glaxo), BayerVital, Astra-Zeneca, MSD, Berlin Chemie, Pfizer, Almirall, Bristol-Meyers-Squibb

S.Evers:

- 1.) Bezahlung: Land NRW über Universitätsklinik Münster
- 2.) Grants: Bertelsmann-Stiftung, IMF
- 3.) Sponsoring klinischer und wiss. Studien und persönliche Honorare für Vorträge und Beratertätigkeit in den letzten 2 Jahren: GSK, AstraZeneca, Berlin Chemie, Almirall, Pharm Allergan, Merz Pharmaceuticals, MSD, Institut du Recherche Pierre Fabre, Ipsen Pharma, Pfizer, Novartis, Boehringer Ingelheim, Janssen Cilag

A. Straube:

- 1.) Bezahlung: Universität München
- 2.) Grant: DFG, BMBF, Krebshilfe
- 3.) Sponsoring: Sponsoring klinischer Studien und persönliche Honorare für Vorträge: GSK (Glaxo), BayerVital, Astra-Zeneca, MSD, Berlin Chemie, Pfizer, Almirall, Ipsen-Pharma

V Pfaffenrath

- 1.) Bezahlung: selbständig
- 2.) Sponsoring: Bezahlte klinische Studien und Vortragshonorare von Böhlinger Ingelheim, MSD, PFIZER, Berlin Chemie und Almirall

HC. Diener

- 1.) Bezahlung: Land NRW über Universitätsklinikum Essen
- 2.) Sponsoring: Astra/Zeneca, Parke-Davis, Glaxo SmithKline (GSK), MSD, Pfizer, Lilly, Böhlinger Ingelheim, Asta Medica, BASF Knoll, Bayer Vital, Bristol-Myers Squibb, Fresenius, Grünenthal, Janssen Cilag, 3M Medica, Novartis, Pharmacia & Upjohn, Sanofi-Synthelabo, Schering, Allergan, Almiral, Schaper and Brümmer, Johnson & Johnson, La Roche, Servier, Abbott

**Literatur:**

1. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346(4):257-70.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24:1-160.
3. Goadsby PJ. Short-lasting primary headaches: focus on trigeminal autonomic cephalgias and indomethacin-sensitive headaches. *Curr Opin Neurol* 1999;12(3):273-7.
4. Göbel H, Diener H, Grotemeyer K, Pfaffenrath V. Therapie des Clusterkopfschmerzes. *Deutsches Ärzteblatt* 1998;95(44):2760 -2769.
5. Sjaastad O, editor. Cluster Headache Syndrome. London: W B Saunders Company Ltd; 1992.
6. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997;120(Pt 1):193-209.
7. Lance JW, Goadsby PJ. Mechanism and Management of Headache. 6 ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 1998.
8. 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.
9. May A, Evers S, Limmroth V, Straube A. DGN-Leitlinien. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/awmf-frs.htm> 2003.
10. May A, Leone M. Update on cluster headache. *Curr Opin Neurol* 2003;16(3):333-40.
11. Rasmussen BK. Epidemiology of cluster headache. In: Olesen J, Goadsby P, editors. Cluster headache and related conditions. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 23-26.
12. Ekbohm K, Svensson DA, Traff H, Waldenlind E. Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades. *Cephalalgia* 2002;22(2):94-100.
13. Torelli P, Cologno D, Cademartiri C, Manzoni GC. Primary and secondary chronic cluster headache: two separate entities? *Cephalalgia* 2000;20(9):826-9.
14. Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, Micieli G, Martucci N, Nappi G. Cluster headache--clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia* 1983;3(1):21-30.
15. Silberstein SD, Niknam R, Rozen TD, Young WB. Cluster headache with aura. *Neurology* 2000;54(1):219-21.
16. Bahra A, May A, Goadsby P. Diagnostic patterns in cluster headache. New York: Oxford University Press; 1999.
17. Sjaastad O, Bakkevig LS. Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003;23(7):528-33.
18. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: A prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002;58(3):354-61.
19. Leone M, Russell MB, Rigamonti A, Attanasio A, Grazi L, D'Amico D, et al. Increased familial risk of cluster headache. *Neurology* 2001;56(9):1233-6.
20. Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalgias (TACs). *Acta Neurol Belg* 2001;101(1):10-9.
21. May A, Buchel C, Turner R, Goadsby PJ. Magnetic resonance angiography in facial and other pain: neurovascular mechanisms of trigeminal sensation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21(10):1171-6.

22. Hardebo JE, Moskowitz MA. Synthesis of Cluster Headache Pathophysiology. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. *The Headaches*. New York: Raven Press; 1993. p. 569-576.
23. Chazot G, Claustrat B, Brun J, Jordan D, Sassolas G, Schott B. A chronobiological study of melatonin, cortisol, growth hormone and prolactin secretion in cluster headache. *Cephalalgia* 1984;4:213-220.
24. Leone M, Lucini V, D'Amico D, Moschiano F, Maltempo C, Frascini F, et al. Twenty-four-hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache. *Cephalalgia* 1995;15(3):224-9.
25. Leone M, Attanasio A, Croci D, D'Amico D, Grazi L, Ferraris A, et al. Neuroendocrinology of cluster headache. *Ital J Neurol Sci* 1999;20(7):S18-S20.
26. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Hypothalamic Activation in Cluster Headache Attacks. *Lancet* 1998;352:275-278.
27. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak R, Goadsby P. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology* 2000;55:1328-1335.
28. May A, Ashburner J, Buchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999;5(7):836-8.
29. May A. Das trigeminovaskuläre System des Menschen: Zerebraler Blutfluss, funktionelle Bildgebung und primäre Kopfschmerzen. *Nervenarzt* 2003;74(12):1067-77.
30. May A, Büchel C, Bahra A, Goadsby PJ, Frackowiak RSJ. Intra-cranial vessels in trigeminal transmitted pain: a PET study. *Neuroimage* 1999; 9:453-460.
31. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K. *The Headaches*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
32. Sjaastad O. Cluster headache: the possible significance of midline structures. *Cephalalgia* 1988;8(4):229-36.
33. Monzillo PH, Sanvito WL, Da Costa AR. Cluster-tic syndrome: report of five new cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58(2B):518-21.
34. Mulleners WM, Verhagen WI. Cluster-tic syndrome. *Neurology* 1996;47(1):302.
35. Pascual J, Berciano J. Relief of cluster-tic syndrome by the combination of lithium and carbamazepine. *Cephalalgia* 1993;13(3):205-6.
36. May A. Headaches with (ipsilateral) autonomic symptoms. *J Neurol* 2003;250(11):1273-8.
37. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs* 2003;63(16):1637-77.
38. Nilsson Remahl AI, Laudon Meyer E, Cordonnier C, Goadsby PJ. Placebo response in cluster headache trials: a review. *Cephalalgia* 2003;23(7):504-10.
39. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol* 1985;42(4):362-3.
40. Ekbom K. Treatment of cluster headache: clinical trials, design and results. *Cephalalgia* 1995;15:33-6.
41. Gallagher RM, Mueller L, Ciervo CA. Analgesic use in cluster headache. *Headache* 1996;36(2):105-7.
42. Nilsson Remahl AI, Ansjon R, Lind F, Waldenlind E. Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Cephalalgia* 2002;22(9):730-9.
43. Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache [see comments]. *Headache* 1995;35(2):83-4.
44. Mills TM, Scoggin JA. Intranasal lidocaine for migraine and cluster headaches. *Ann Pharmacother* 1997;31(7-8):914-5.

45. Markley HG. Topical agents in the treatment of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7(2):139-43.
46. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325(5):322-6.
47. Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *Acta Neurol Scand* 1993;88(1):63-9.
48. Stovner LJ, Sjaastad O. Treatment of cluster headache and its variants. *Curr Opin Neurol* 1995;8(3):243-7.
49. Wilkinson M, Pfaffenrath V, Schoenen J, Diener HC, Steiner TJ. Migraine and cluster headache--their management with sumatriptan: a critical review of the current clinical experience. *Cephalalgia* 1995;15(5):337-57.
50. Ekbom K, Krabbe A, Micelli G, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, 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(3):230-6.
51. Van Vliet JA, Bahra A, Martin V, Ramadan N, Aurora SK, Mathew NT, et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache: Randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003;60(4):630-3.
52. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000;54(9):1832-9.
53. Bernstein W. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000;55(8):1239.
54. Ekbom K, Krabbe AE, Paalzow G, Paalzow L, Tfelt-Hansen P, Waldenlind E. Optimal routes of administration of ergotamine tartrate in cluster headache patients. A pharmacokinetic study. *Cephalalgia* 1983;3(1):15-20.
55. Gabai IJ, Spierings EL. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989;29(3):167-8.
56. Dodick DW, Capobianco DJ. Treatment and management of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001;5(1):83-91.
57. Ekbom K, Hardebo JE. Cluster headache: aetiology, diagnosis and management. *Drugs* 2002;62(1):61-9.
58. Ekbom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 1981;21(4):132-9.
59. 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.
60. Ekbom K. Prophylactic treatment of cluster headache with a new serotonin antagonist, BC 105. *Acta Neurol Scand* 1969;45(5):601-10.
61. 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.
62. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia* 1989;9(3):195-8.
63. El Amrani M, Massiou H, Bousser MG. A negative trial of sodium valproate in cluster headache: methodological issues. *Cephalalgia* 2002;22(3):205-8.
64. Campbell JK. Diagnosis and treatment of cluster headache. *J Pain Symptom Manage* 1993;8(3):155-64.
65. Brandt T, Paulus W, Pöhlmann W. Cluster headache and chronic paroxysmal hemicrania: current therapy. *Nervenarzt* 1991;62(6):329-39.
66. Liano H, Lopez-Zuazo I. [Prophylactic treatment of episodic forms of cluster headache]. *Rev Neurol* 1995;23(Suppl 4):S525-9.



67. Muller R, Weller P, Chemaissani A. [Pleural fibrosis as a side effect of years-long methysergide therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 1991;116(38):1433-6.
68. McGeeney BE. Topiramate in the treatment of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7(2):135-8.
69. 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.
70. Rozen TD. Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia. *Headache* 2001;41 Suppl 1:25-33.
71. Ekblom K, Lindgren L, Nilsson BY, Hardebo JE, Waldenlind E. Retro-Gasserian glycerol injection in the treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia* 1987;7(1):21-7.
72. Taha JM, Tew JM, Jr. Long-term results of radiofrequency rhizotomy in the treatment of cluster headache. *Headache* 1995;35(4):193-6.
73. Lovely TJ, Kotsiakis X, Jannetta PJ. The surgical management of chronic cluster headache. *Headache* 1998;38(8):590-4.
74. Ford RG, Ford KT, Swaid S, Young P, Jennelle R. Gamma knife treatment of refractory cluster headache. *Headache* 1998;38(1):3-9.
75. Onofrio BM, Campbell JK. Surgical treatment of chronic cluster headache. *Mayo Clin Proc* 1986;61(7):537-44.
76. Sanders M, Zuurmond WW. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-month follow-up evaluation. *J Neurosurg* 1997;87(6):876-80.
77. Matharu MS, Goadsby PJ. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain* 2002;125(Pt 5):976-84.
78. Black D, Dodick DW. Two cases of medically and surgically intractable SUNCT: a reason for caution and an argument for a central mechanism. *Cephalalgia* 2002;3:201-204.
79. Jarrar RG, Black DF, Dodick DW, Davis DH. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology* 2003;60(8):1360-2.
80. Anthony M. Arrest of attacks of cluster headache by local steroid injection of the occipital nerve. In: Rose C, editor. *Migraine*. Basel: Karger; 1985. p. 169-173.
81. 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.
82. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 2001;345(19):1428-9.
83. Franzini A, Ferroli 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.
84. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(7):1-96.
85. Sjaastad O, Apfelbaum R, Caskey W, Christoffersen B, Diamond S, Graham J, et al. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH). The clinical manifestations. A review. *Ups J Med Sci Suppl* 1980;31:27-33.
86. Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. *Headache* 1989;29(10):648-56.
87. Sjaastad O, Stovner LJ, Stolt Nielsen A, Antonaci F, Fredriksen TA. CPH and hemicrania continua: requirements of high indomethacin dosages--an ominous sign? *Headache* 1995;35(6):363-7.
88. Sjaastad O, Dale I. A new (?) Clinical headache entity "chronic paroxysmal hemicrania". *Acta Neurol Scand* 1976;54(2):140-59.

89. Evers S, Husstedt IW. Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1996;36(7):429-32.
90. Shabbir N, McAbee G. Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil monotherapy. *Headache* 1994;34(4):209-10.
91. Warner JS, Wamil AW, McLean MJ. Acetazolamide for the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1994;34(10):597-9.
92. Matharu MS, Cohen AS, Boes CJ, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing syndrome: a review. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7(4):308-18.
93. Schwaag S, Frese A, Husstedt IW, Evers S. SUNCT syndrome: the first German case series. *Cephalalgia* 2003;23(5):398-400.
94. Porta-Etessam J, Benito-Leon J, Martinez-Salio A, Berbel A. Gabapentin in the treatment of SUNCT syndrome. *Headache* 2002;42(6):523-4.
95. Hunt CH, Dodick DW, Bosch EP. SUNCT responsive to gabapentin. *Headache* 2002;42(6):525-6.
96. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. SUNCT syndrome: prolonged attacks, refractoriness and response to topiramate. *Neurology* 2002;58(8):1307.
97. Chakravarty A, Mukherjee A. SUNCT syndrome responsive to lamotrigine: documentation of the first Indian case. *Cephalalgia* 2003;23(6):474-5.
98. Piovesan EJ, Siow C, Kowacs PA, Werneck LC. Influence of lamotrigine over the SUNCT syndrome: one patient follow-up for two years. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(3A):691-4.
99. Hannerz J, Linderoth B. Neurosurgical treatment of short-lasting, unilateral, neuralgiform hemicrania with conjunctival injection and tearing. *Br J Neurosurg* 2002;16(1):55-8.
100. Pareja JA, Vincent M, Antonaci F, Sjaastad O. Hemicrania continua: diagnostic criteria and nosologic status. *Cephalalgia* 2001;21(9):874-7.
101. Evers S, Goadsby PJ. Hypnic headache: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurology* 2003;60(6):905-9.
102. Evers S, Rahmann A, Schwaag S, Ludemann P, Husstedt IW. Hypnic headache - the first German cases including polysomnography. *Cephalalgia* 2003;23(1):20-3.
103. Raskin NH. The cough headache syndrome: treatment. *Neurology* 1995;45(9):1784.
104. Sjaastad O, Pettersen H, Bakketeig LS. The Vaga study; epidemiology of headache I: the prevalence of ultrashort paroxysms. *Cephalalgia* 2001;21(3):207-15.
105. Sjaastad O, Pettersen H, Bakketeig LS. The Vaga study of headache epidemiology II. Jabs: clinical manifestations. *Acta Neurol Scand* 2002;105(1):25-31.
106. Rozen TD. Melatonin as treatment for idiopathic stabbing headache. *Neurology* 2003;61(6):865-6.