



# Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerz, anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen, schlafgebundenem Kopfschmerz und idiopathisch stechenden Kopfschmerzen

## Überarbeitete Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft in Zusammenarbeit mit der DGN, ÖKSG, SKG

A. May<sup>1</sup>; S. Evers<sup>2</sup>; G. Brössner<sup>3</sup>; T. Jürgens<sup>4</sup>; A. R. Gantenbein<sup>5</sup>; V. Malzacher<sup>6</sup>; A. Straube<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Institut für Systemische Neurowissenschaften, Uniklinik Hamburg Eppendorf; <sup>2</sup>Klinik für Neurologie, Krankenhaus Lindenbrunn, Copenbrügge und Universitätsklinikum Münster; <sup>3</sup>Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck; <sup>4</sup>Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Rostock; <sup>5</sup>Neurorehabilitation, RehaClinic, Bad Zurzach, Schweiz; <sup>6</sup>Neurologische Praxis, Reutlingen; <sup>7</sup>Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität München Großhadern, München

### Schlüsselwörter

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

### Zusammenfassung

Nach der 2013 überarbeiteten IHS-Klassifikation werden der episodische und chronische Cluster-Kopfschmerz, die episodisch und chronisch paroxysmale Hemikranie und SUNCT-Syndrom (short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing) und das SUNA-Syndrom (short-lasting unilateral neuralgiform headache with autonomic symptoms) sowie die Hemicrania continua unter dem Begriff trigemino-autonome Kopfschmerzen (TAK) zusammengefasst. Sie unterscheiden sich in Dauer, Frequenz und Rhythmik der Schmerzattacken. Autonome Begleitsymptome wie ipsilaterale Lakrimation, konjunktivale Injek-

tion, Rhinorrhoe, nasale Kongestion, Gesichtsschwitzen, Völlegefühl im Ohr und Lidschwellung treten mehr oder weniger stark ausgeprägt auf. Ein wesentliches weiteres Unterscheidungsmerkmal liegt in dem unterschiedlichen Ansprechen auf Indometacin: Der Cluster-Kopfschmerz und das SUNCT- und SUNA-Syndrom sprechen nicht auf Indometacin an, bei den anderen TAK ist Indometacin per definitionem effektiv. Grundsätzlich unterteilt sich die Therapie der TAK in eine Akuttherapie und eine medikamentöse Prophylaxe. Aufgrund der relativen Kürze der Attacken ist bei der paroxysmalen Hemikranie und beim SUNCT/SUNA-Syndrom keine Akuttherapie möglich, beim Cluster-Kopfschmerz sind orale Substanzen in der Regel nicht ausreichend rasch wirksam. Das größte Augenmerk der Therapie liegt daher stets auf der Prophylaxe. Die Therapie der TAK erfordert eine individuell auf den Patienten zugeschnittene Kombination der ver-

schiedenen Therapieoptionen. Obwohl ausreichend gute, vergleichende Studien rar sind, kann in der Praxis in der Mehrzahl der Fälle eine positive Beeinflussung der Schmerzattacken erreicht werden. Nur in seltenen Fällen ist eine invasive Therapie nötig. Die Therapieempfehlungen stützen sich, soweit möglich, auf Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EBM).

### Keywords

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

### Summary

Following the 2013 IHS-classification, cluster headache, paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and short-lasting unilateral neuralgiform headache with autonomic symptoms (SUNA) and conjunctival injection and tearing (SUNCT) are included into the classification as trigemino-autonomic cephalgias (TAC). The similarities of these syndromes suggest a considerable shared pathophysiology. These syndromes have in common that they involve activation of tri-

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Arne May  
Institut f. Systemische Neurowissenschaften  
Universitätsklinikum Hamburg (UKE)  
Martinistr. 52, 20246 Hamburg  
Tel. 040/741059189, Fax 040/741059955  
a.may@uke.uni-hamburg.de

### Guideline for diagnostic, therapy and prophylaxis of cluster headache, as trigemino-autonomic cephalgias, sleep associated headache and idiopathic headache

Nervenheilkunde 2016; 35: 137–151  
eingegangen am: 20. Januar 2016  
angenommen am: 28. Januar 2016



geminovascular nociceptive pathways with reflex cranial autonomic activation. Clinically, this physiology predicts pain with some combination of ipsilateral lacrimation, conjunctival injection, nasal congestion, facial sweating or eyelid oedema. Broadly the management of TAC 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. In medically intractable patients promising invasive treatments have emerged.

Die Kopfschmerzsyndrome aus der Gruppe der trigemino-autonomen Kopfschmerzen (TAK) haben zwei Dinge gemeinsam:

- die meist kurzdauernden Schmerzattacken (bzw. Exazerbationen bei der Hemicrania continua) und
- die obligat vorhandenen autonomen Begleitsymptome (27).

Im Folgenden werden die nach der aktuellen IHS-Klassifikation zu den TAK zählenden Syndrome, der Cluster-Kopfschmerz (CK), die paroxysmale Hemikranie (CPH), die Hemicrania continua (HC) und das SUNA- und SUNCT-Syndrom beschrieben. Differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden die primär stechenden Kopfschmerzen (idiopathic „stabbing headache“) und der Hypnic Headache (jetzt Gruppe 4), die aufgrund ihrer immer wieder diskutierten Nähe zu den TAK in der vorliegenden Zusammenfassung gesondert beschrieben werden. Diese Leitlinie stellt eine Erweiterung und Aktualisierung früherer Leitlinien der DMKG zu Cluster-Kopfschmerzen (49) dar.

Die Therapieempfehlungen orientieren sich an den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. 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.

## Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Die TAK sind eine Gruppe von seltenen Erkrankungen, die oft nicht korrekt oder verzögert diagnostiziert werden und dadurch in der Regel unzureichend therapiert werden. Dies hat besonderes Gewicht, weil vor allem der CK aufgrund der Stärke der Schmerzattacken zu anhaltender Invalidisierung und selten zum Suizid des Patienten führen kann (44). Da die Diagnose vor allem anamnestisch gestellt wird und die Behandlung in den meisten Fällen effektiv aber häufig off-label ist, soll diese Leitlinie helfen, die individuelle Indikation für eine wirksame Therapie zu unterstützen. Diese Leitlinie ist die grundlegend überarbeitete aktuelle Version der letztmals 2004 von der DMKG in Zusammenarbeit mit DGN, ÖKSG und SKG herausgegebenen Leitlinie: „Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerzen und anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen“ (49).

Ziele der Leitlinie: Diese Leitlinie informiert über die Klinik, die Diagnostik und das therapeutische Procedere bei Patienten mit der Diagnose eines trigemino-autonomen Kopfschmerzsyndroms.

Patientenzielgruppe: Alle Personen, die an einem trigemino-autonomen Kopfschmerzsyndrom leiden und interessierte Angehörige.

Versorgungsbereich: Ambulante und stationäre Versorgung von Patienten mit Kopf- und Gesichtsschmerzen.

Adressaten der Leitlinie: Neurologen, Schmerztherapeuten, niedergelassene Allgemeinmediziner, Neurologen in Akutkliniken und Rehabilitationseinrichtungen, Gutachter.

## Definition und Klinik

In der 2013 überarbeiteten Klassifikation der Internationalen Headache Society (IHS) wird die Gruppe der TAK zusammengefasst (27). Alle Kopfschmerzsyndrome dieser Gruppe haben zwei Dinge gemeinsam: die meist kurzdauernden Schmerzattacken und die gleichzeitig auftretenden autonomen Begleitsymptome. Die obligat vorhandenen autonomen Begleitsymptome wie Lakrimation, konjunktivale Injektion, Rhinorrhoe, Völlegefühl in Ohr oder nasale Kongestion, Hyperhidrose und Lidschwellung treten streng ipsilateral zum Schmerz auf, wobei Lakrimation und konjunktivale Injektion am häufigsten sind (63) und Begleitsymptome fehlen nur in 3% der Fälle (63). Nach der aktuellen IHS-Klassifikation gehören zu den TAK:

- der episodische und chronische Cluster-Kopfschmerz (CK),
- die episodische (EPH) und chronische paroxysmale Hemikranie (CPH),
- das episodische und chronische SUNA-Syndrom (short-lasting unilateral neuralgiform headache with autonomic symptoms),
- das episodische und chronische SUNCT-Syndrom (short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing),
- die Hemicrania continua (HC).



Nach der IHS-Klassifikation nicht zu den TAK gehörend, aber mit ihnen in vielen klinischen Merkmalen überlappend sind:

- der primäre schlafgebundene Kopfschmerz (hypnic headache),
- der idiopathische stechende Kopfschmerz.

Sie unterscheiden sich in Dauer, Frequenz, Rhythmik und Intensität der Schmerzattacken, autonome Begleitsymptome treten mehr oder weniger stark ausgeprägt auf (44). Die pathophysiologischen Zusammenhänge werden derzeit intensiv untersucht (44, 48). Eine Untergruppe der TAK spricht fast ausschließlich auf Indometacin an. Zu dieser Gruppe gehören die PH, die HC und idiopathisch stechende Kopfschmerzen, bei denen nach aktuellen IHS-Kriterien eine Wirkung von Indometacin gefordert wird (27). 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

Nicht mehr gebräuchliche Synonyma des Cluster-Kopfschmerzes (CK) sind Erythrospopalgie, Histaminkopfschmerz oder Bing-Horton-Kopfschmerz ([www.ck-wissen.de](http://www.ck-wissen.de)). Von allen primären Kopfschmerzen ist der CK besonders charakteristisch und am einfachsten zu diagnostizieren. Trotzdem erfolgen die Diagnosestellung meist viel zu spät und die Therapie oft halbherzig (3). 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 4 Wochen, meist einige Monate) unterbrochen. Während der aktiven Phase treten die Attacken gehäuft (1–8-mal täglich) auf, spontan oder ausgelöst durch Triggerfaktoren wie Alkohol, Nitroglycerin, Aufenthalt in großer Höhe oder Histamin. In der individuell unterschiedlich langen inaktiven Phase besteht eine komplette Beschwerdefreiheit

ohne Triggerbarkeit von Attacken. Bei der selteneren primär oder sekundär chronischen Verlaufsform (< 20%) lassen sich keine aktiven oder inaktiven Phasen mehr abgrenzen. Clusterattacken treten nahezu täglich auf, Beschwerdefreiheit besteht durchgehend allenfalls weniger als 4 Wochen (27). In bis zu 12% kann eine primär episodische in eine chronische Verlaufsform übergehen (10). Weiterhin sind primär chronische Verlaufsformen in 15% beschrieben. Ein später Beginn, männliches Geschlecht und eine episodische Verlaufsform über mehr als 20 Jahre zeigen eine schlechte Prognose an (63), bei Frauen ist dies eventuell vor allem der späte Beginn (37).

Die Kopfschmerzen sind streng einseitig (78%) und nur sehr selten wechselnd (63). Klassischerweise sind sie fronto-orbital 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 (NRS bis 10/10) beschrieben. Einzelne Attacken dauern zwischen 15 und 180 Minuten und treten häufig 1–2 Stunden nach dem Einschlafen oder in den frühen Morgenstunden auf. Im Gegensatz zur Migräne empfinden Patienten mit CK während der Schmerzattacken einen ausgeprägten Bewegungsdrang (pacing around) oder schaukeln mit dem Oberkörper (rocking). Dieser Bewegungsdrang ist pathognomonisch für diese Kopfschmerzform und wurde daher in die Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft aufgenommen (27). Ein Teil der Patienten berichtet innerhalb der Episode über einen zwischen den Attacken persistierenden leichten ipsilateralen Hintergrundschmerz (4, 39), der zum Teil auch occipital sein kann und meist bei Patienten auftritt, die auch eine Migräne haben. Darüber hinaus wurde in der Literatur über einzelne Patienten mit einer visuellen Aura vor den Attacken berichtet. Auch migräneartige Symptome wie Übelkeit, Phono- und Photophobie können vorkommen (60). Der Schmerz ist obligat von mindestens einem ipsilateral auftretenden autonomen Symptomen wie Lakrimation, Chemosis, Rhinorrhoe, einem inkompletten Horner-Syndrom mit Miose und Ptose, konjunktivaler Injektion, Völlegefühl im Ohr und Gesicht- oder Stirnschwitzen begleitet. Ausdrücklich hervorgehoben wurde in einer Anmerkung zur Klassifikation, dass während eines Teils (aber weniger als der Hälfte) des Zeitverlaufes des CK die Attacken weniger schwer sein und/oder kürzer oder länger andauern können. Eine tabellarische Übersicht der IHS-Kriterien für den CK findet sich im ►Kasten.

### Epidemiologie

Die 1-Jahres-Prävalenz des CK liegt zwischen 0,1–0,2% (64). Das Verhältnis von Männern zu Frauen liegt bei 3:1. Vererbungs-faktoren sind nicht bekannt, es wird jedoch eine familiäre Belastung von ca. 2–7% angenommen.

Der Kopfschmerz beginnt im Mittel mit 28–30 Jahren, kann aber in jedem Lebens-

#### IHS-Kriterien

### Cluster-Kopfschmerz (27)

- Mindestens 5 Attacken mit den Kriterien B–D.
- Schwere unilaterale orbitale, supraorbitale und/oder temporale Schmerzen von 15–180 Minuten Dauer.
- Entweder eines oder beide der Folgenden:
  - 1. mind. 1 Symptom ipsilateral zum Schmerz:
    - a) konjunctivale Injektion und/oder Lacrimation
    - b) nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe
    - c) Ödem des Augenlides
    - d) Stirn- und Gesichtsschwitzen
    - e) Rötung von Stirn und Gesicht
    - f) Völlegefühl des Ohres
    - g) Miose und/oder Ptose
  - 2. Das Gefühl von Ruhelosigkeit oder Agitation
- Die Attacken haben (in der aktiven Phase) eine Frequenz von einer Attacke alle 2 Tage bis 8/Tag.
- Nicht besser durch andere Erkrankungen erklärbar.



alter beginnen. Im Regelfall leiden bis zu 80% der Patienten nach 15 Jahren noch immer an Clusterepisoden. Allerdings remittiert der Schmerz bei einigen Patienten in höherem Alter (44). In bis zu 12% geht eine primär episodische in eine chronische Verlaufsform über, seltener ist dies auch vice versa beschrieben.

## Ätiologie und Pathogenese

Für die typische Klinik der TAK mit Kopfschmerzen und autonomen Begleitsymptomen wird die Aktivierung des kaudalen nozizeptiven trigeminalen Kernkomplexes im Hirnstamm verantwortlich gemacht, welcher über einen trigemino-autonomen Reflexbogen das parasympathische obere salivatorische Kerngebiet stimuliert. Dies bewirkt eine Erhöhung der regionalen intra- und eventuell extrakraniellen zerebralen Durchblutung durch Änderung des Gefäßtonus, eine Steigerung der Tränensekretion, Rhinorrhoe und über eine Hemmung des Sympathikus das (meist inkomplette) Horner-Syndrom mit Miosis und Ptosis (44). Welche Faktoren im Einzelnen zur Stimulation des trigeminalen Systems führen und diese Kaskade auslösen, ist nicht bekannt. Allerdings muss ein zentraler Modulator existieren: Neben der zirkadianen Verteilung der Schmerzattacken (63) gilt als weiterer Hinweis auf das Vorliegen einer biologischen Rhythmusstörung die gehäufte Frequenz von Clusterepisoden im Frühjahr und Herbst sowie Störungen der zirkadianen Ausschüttung vieler Hormone, einschließlich Melatonin (32).

Hierzu passend zeigte die funktionelle Bildgebung mittels PET eine spezifische Aktivierung des Hypothalamus während der CK-Attacke (46). Es ist anzunehmen, dass diese zentralen Areale in den Schmerzprozess eher in Form eines Auslösers eingreifen, als eine Schmerzreaktion auf einen trigeminal nozizeptiven Impuls zu sein. In einer PET-Studie während des CK im Vergleich zur Ruhebedingung wurde allerdings auch eine Mehranreicherung des Tracers in den großen basisnahen Gefäßen beobachtet (47). Dies ist auf eine Vasodilatation dieser Gefäße während der Schmerzattacke zurückzuführen und repräsentiert einen (schmerzgetrig-

gerten) neuronal vermittelten gefäßerweiternden Mechanismus beim Menschen. 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. Neueste Befunde betonen die Rolle des peripheren parasympathischen Systems: So können akute Attacken durch die hochfrequente elektrische Stimulation des Ganglion sphenopalatinum gestoppt (59), aber eventuell auch durch eine niederfre-

quente elektrische Stimulation ausgelöst (61) werden. In Zusammenschau dieser klinischen und experimentellen Parameter wird eine zentrale Dysregulation im Hypothalamus als das letztlich auslösende pathophysiologische Substrat des CK diskutiert, auf dessen Boden das periphere parasympathische System die Attacken generieren kann (29).

## Diagnostik

Die Diagnose eines TAK beruht auf einer ausführlichen Anamnese und einer klinisch-neurologischen Untersuchung. Elektrophysiologische, laborchemische und Liquoruntersuchungen helfen diagnostisch meist nicht weiter. Bei der Erstmanifestation oder bei begleitenden neurologischen Ausfallserscheinungen sollte jedoch zum einen ein kraniales Computertomogramm der Schädelbasis (Knochenfenster) und eine zerebrales Kernspintomogramm mit Darstellung des kranio-zervikalen Überganges und einer MR-Angiographie durchgeführt werden (50) (►Kasten), da gerade beim CK im höheren Lebensalter auch symptomatische Ursachen vorliegen können. In der Literatur werden diesbezüglich interessanter Weise vor allem mittellinien-nahe intrakranielle Raumforderungen genannt (die frontal wie auch okzipital oder sogar im Kleinhirn liegen können). Zu diesen gehören Tumore (vor allem Hypophysentumore), arteriovenöse Malformationen, aber auch Hirninfarkte oder entzündliche Plaques. Eine mögliche Ursache für eine symptomatische Form ist auch die Dissektion der A. carotis interna nahe der Schädelbasis.

## Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind vom CK andere primäre Kopfschmerz- und Gesichtsschmerzsyndrome wie Migräne, Trigeminusneuralgie, anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz, zervikogener Kopfschmerz und vor allem die paroxysmale Hemikranie abzugrenzen. Die sehr ähnliche paroxysmale Hemikranie ist durch eine höhere Attackenfrequenz (bis zu 30 Attacken pro 24 Stunden), eine kürzere Attackendauer (5–30 Minuten) und das obligate Ansprechen auf Indometacin gekenn-

### Diagnostik

## Cluster-Kopfschmerz (50)

### Notwendig

- Neurologischer Status mit besonderer Berücksichtigung der Lokalregion und des 1. Ast des N. trigeminus.
- Nur selten Neurografie: 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 Zerebrums mit kraniozervikalem Übergang, mit MRT-Angiografie (Ausschluss mittellinien-nahe zerebrale Pathologie, Ausschluss Arteriovenöse Malformation (AVM), Dissektion (carotis interna)
- ggf. Liquoruntersuchung (Ausschluss entzündliche Erkrankungen)
- selten: Doppler/Duplex, besser MR-Angio zur DD Dissektion

### Stationäre Aufnahme ggf. erforderlich

- Ersteinstellung auf Sauerstofftherapie
- Erstdiagnose bei atypischer Klinik
- Therapierefraktärer Verlauf





Tab. 1 Attackenmedikation des Cluster-Kopfschmerzes

Name	EBM-Kriterien	Wirkung/Bemerkungen	Dosierung
Sauerstoff	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei frühzeitiger Anwendung effektive und schnell wirksame Intervention 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 60–80%</li> <li>• Vorteil nicht vorhandener KI (ausser COPD), bes. bei kardiovaskulären Risikofaktoren</li> <li>• tragbarer Sauerstoff ist in Sanitätsfachgeschäften erhältlich (Verschreibungsmuster Internetlink im Text)</li> </ul>	> 8–15 Liter 100%igen O <sub>2</sub> über 15–20 Minuten über non-rebreather Gesichtsmaske
Lidocain	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfolg etwa bei 25–30% ebenfalls innerhalb weniger Minuten</li> <li>• Ausschaltung der peripheren (parasymphatischen) Endstrecke der CKS-Symptome durch Nervenblockade</li> <li>• Versuch vor allem für Patienten mit KI für Triptane</li> </ul>	1 ml 4–10%igen Lidocain-Lsg. In das ipsilaterale Nasenloch bei 45 Grad nach hinten rekliniertem und 30–40 Grad zur ipsilateralen Seite geneigtem Kopf
Sumatriptan	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• med. Mittel der ersten Wahl zur Attackenkupierung</li> <li>• in &gt; 75% der Patienten innerhalb von 5–20 Minuten 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 Kalziumantagonisten</li> </ul>	6 mg s.c. mit Autoinjektor, bei Spritzenphobie oder starken NW 20mg als Nasenspray möglich
Zolmitriptan	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwei Studien zur Wirksamkeit</li> </ul>	5 mg als Nasenspray

zeichnet. Betroffen sind vor allem jüngere Frauen. Symptomatische Differenzialdiagnosen sind das Glaukom und die Karotisdissektion.

### Cluster-Tic-Syndrom

Es sind Patienten beschrieben worden, die sowohl Symptome eines CK als auch die einer Trigeminusneuralgie aufwiesen. Diese Patienten erhalten beide Diagnosen. Die Bedeutung 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, wird diskutiert, ob die Cluster-Migräne eine Sonderform mit fließendem Übergang dieser beiden Kopfschmerzformen ist. Unterschieden werden hier CK-Attacken, die mit der Anfallsfrequenz einer Migräne auftreten (z. B. 1–2/Woche) bzw. Migräneattacken, die die typischen Begleitsymptome einer CK-Attacke aufweisen wie ipsilaterale

Miosis, orbitale Schwellung und Lakrimation, eventuell sogar ein zyklisches Verhalten zeigen (23). Mittlerweile ist gut belegt, dass autonome Symptome bei der Migräne und vegetative Symptome sowie sensorische Überempfindlichkeit beim CK häufig sind, sodass in der diagnostischen Einordnung die zeitliche Dimension entscheidend ist und die Therapie bestimmt (19). Im Zweifelsfall führt eine probatorische Therapie zur Klärung: Betablocker sind ohne Einfluss auf den CK, Verapamil wirkt nicht bei Migräne. Normobare Sauerstoffinhalation in der akuten Attacke ist fast ausschließlich bei CK wirksam (30).

### Cluster und Medikamentenübergebrauch

An eine Chronifizierung der CK durch Übergebrauch an Akutmitteln (v. a. Triptane, eventuell auch Sauerstoff) ist in seltenen Fällen zu denken (54), vor allem, wenn die Attacken untypisch häufig und kurz werden und dann an eine paroxysmale Hemikranie erinnern. Dies gilt vor allem für Triptane, aber bei einigen Patienten auch für den Einsatz von Sauerstoff (44).

### Therapie

Prinzipiell wird zwischen der Therapie der Einzelattacke (► Tab. 1) und der Prophylaxe (► Tab. 2) unterschieden.

### Attackenkupierung

Sauerstoff: Die Inhalation von > 8 Litern 100% Sauerstoff/min (in Einzelfällen mehr als 10 Liter/Minute) bis zu einer Dauer von 20 Minuten unter Benutzung einer Gesichtsmaske mit Reservoirbeutel ohne Rückatmung (non-rebreather Maske) stellt eine nebenwirkungsfreie und bei frühzeitiger Anwendung effiziente Attackenkupierung dar (9). Es wird empfohlen, mit einer Flussrate von mind. 12 Liter/Minute zu starten und dann ggf. die Dosis zu reduzieren, um zu verhindern, dass die Sauerstoffinhalation fälschlicherweise als unwirksam eingeordnet wird. Es bestehen keine Kontraindikationen seitens des kardiovaskulären Systems, sodass diese Therapie auch eingesetzt werden kann, wenn Ergotamin oder Triptane kontraindiziert sind. Eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) kann eine Kontraindikation



darstellen. Eine non-rebreather Maske ist nötig, eine Nasensonde oder Nasenbrille ist meist nicht ausreichend. Es können (auch tragbare) Sauerstoffflaschen verordnet und über Sanitätsfachhandlungen bezogen werden. Die Kosten für die Behandlung von

CK-Attacken mit Sauerstoff in Druckgasflaschen/Flüssigsauerstoffflaschen werden in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen (Heilmittelrezept mit Nennung der Diagnose). Es gibt in Österreich und der Schweiz Ausnahmen. Eine

Attestvorlage und eine Musterverordnung sind, falls nötig, unter [www.dmkg.de/no-de/118](http://www.dmkg.de/no-de/118) zum Herunterladen und/oder Ausdrucken verfügbar. Wenn nicht bekannt ist, ob Sauerstoff hilft, ist es empfehlenswert, dies vor Verschreibung von Sauerstoff zu

**Tab. 2** Prophylaktische Medikation 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 (1–2 mg als Supp. abds.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg oral (1–1–1) täglich, zunächst Zieldosis bis 360 mg/d</li> <li>unter Ausschluss von KI bis 720 mg/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>600–1 500 mg retard oral (Beginn mit 400mg, entspricht 2x10,8 mmol)</li> <li>nach 4 d steigern auf 2x 400 mg, usf</li> <li>regelmäßige Spiegelkontrollen morgens nüchtern nach 12 Stunden 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> </ul>
Ergotamintartrat	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erfolgsraten bei ca. 70%</li> <li>ggf. begleitend Antiemetika</li> <li>ebenfalls gut geeignet als Kurzzeitprophylaxe zur Überbrückung 5 d vor Beginn der Wirksamkeitsentfaltung von Verapamil</li> <li>auch bei Patienten mit nächtlichen Attacken vor dem Schlafgehen</li> <li>Behandlungszeitraum nach Möglichkeit auf max. 4 Wochen begrenzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2–4 mg/d p.o.</li> <li>am besten 2 mg 1–0–1</li> <li>bei Auftreten der Attacken in der Nacht: 2 mg oral zum Schlafbeginn</li> <li>nicht mit Triptanen kombinieren</li> </ul>
Kortikoide	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>additiv zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt von Verapamil</li> <li>Erfolg bei ca. 70–80% der Fälle zu erwarten, beim chron. CKS nur ca. 40%</li> <li>begleitend Magenschutz geben</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>initial morgens 250 oder 500 mg i.v. oder 60–100 mg p.o. über 5 d, dann alle 4 d um 10 mg reduzieren</li> <li>Schwellendosis von 10–20 mg/d</li> </ul>
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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>initial 5–10 mg/kg KG, dann alle 4 d um 5 mg erhöhen (bis 20 mg/kg KG) bei Erwachsenen etwa 1 200 mg (3x400 mg) täglich</li> </ul>
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> <li>mindestens 1 Monat Pause nach Verwendung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>initial 1 mg/d dann erhöhen auf 8–12 mg/d (1–0–1 oder 1–1–1)</li> <li>Momentan nicht lieferbar</li> </ul>
Topiramat	↔	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine valide Studien, jedoch positive offene Fallserien</li> <li>Wirkungseintritt nach 2–3 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>langsame Aufdosierung mit 25 mg / Woche bis zum Erreichen der Wirksamkeit oder NW-Grenze</li> </ul>
Frovatriptan	↔	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kann als Add-on-Therapie für einen begrenzten Zeitraum gute prophylaktische Wirkung haben</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>meist 2,5 mg abends</li> </ul>



testen. Hierzu können Patienten für 1 oder 2 Tage stationär aufgenommen werden. Die Erfolgsquote scheint vom CK-Typ und vom Alter abhängig zu sein und liegt bei etwa 78% (9). Die Therapie mit hyperbarem Sauerstoff hat keinen präventiven Effekt auf CK (5). Anzumerken ist, dass die Inhalation von Sauerstoff bei manchen Patienten die Attacken nicht kupiert, sondern nur für 10–15 Minuten hilft und damit nur aufschiebt, die Attackenfrequenz nimmt dann scheinbar zu.

**Sumatriptan und Zolmitriptan:** Der Serotoninagonist Sumatriptan führt in einer Dosis von 6 mg subkutan appliziert bei etwa 75% der Patienten innerhalb von 5–20 Minuten zur Beschwerdefreiheit (12, 13) und ist, wenn die Kontraindikationen (Schlaganfall, Herzinfarkt, Raynaud-Syndrom, schwere Hypertonie) beachtet werden, sehr sicher. In einer Studie ist eine Wirksamkeit auch für 20 mg Sumatriptan als Nasenspray beschrieben. Für nasal appliziertes Zolmitriptan (5 mg) wurde eine Wirksamkeit gezeigt (7), die Nebenwirkungen sind vergleichbar zu Sumatriptan. Im Vergleich ist subkutan verabreichtes Sumatriptan allerdings deutlich wirksamer als nasales Zolmitriptan bei einer NNT von 12 für 5 mg Zolmitriptan nasal und 2,4 für Sumatriptan 6 mg s.c. (31). Es gibt eine ganze Familie an Triptanen, die alle bei CK-Attacken helfen könnten. Orale Formulierungen waren jedoch in einer Metaanalyse nicht wirksam (31), was auch daran liegt, dass die eigentliche Attacke nur 15 bis 180 Minuten dauert und orale Applikationsformen einen späteren Wirkbeginn haben. Im klinischen Alltag sind Sumatriptan 6 mg s.c. und Zolmitriptan 5 mg nasal Mittel der ersten Wahl in der akuten Attacke.

**Lidocain:** Nasale Instillation von 1 ml 4–10%iger Lidocain-Lösung in das zum Kopfschmerz ipsilaterale Nasenloch bei um 45 Grad reklinierten und um ca. 30–40 Grad zur betroffenen Seite rotierten Kopf führt bei etwa 25–30% der Patienten ebenfalls innerhalb weniger Minuten zu einer Attackenkupierung (38). Möglicherweise kann die Wirksamkeit durch spezielle Katheder, die erlauben, das Ganglion sphenopalatinum gezielter zu erreichen, erhöht werden. Zusammenfassend ist jedoch zu verzeichnen, dass die topische Anwendung

von Lokalanästhetika, wie auch die von Sauerstoff nur einem Teil der Patienten und auch nicht immer hilft. Trotzdem sollte jeder CK-Patient diese Therapien ausprobiert haben, da bei Wirksamkeit systemische Nebenwirkungen vermieden werden. Dies ist umso wichtiger, als die Attackenfrequenz 8–12 Attacken pro 24 Stunden umfassen kann.

**Ergotamin:** Aufgrund des rasch nachweisbaren Plasmaergotaminspiegels wurde früher Ergotamin als Aerosol-Spray empfohlen (1). Hierbei wird zu Attackenbeginn insgesamt 2–3-mal je ein Aerosol-Stoß (à 0,35 mg) bei gleichzeitiger tiefer Inhalation verwendet. Hierunter werden etwa 75% der Patienten innerhalb von 30 Minuten schmerzfrei (44). Dieser Ergotamin-Medihaler wurde in Deutschland vom Markt genommen, ein Dihydroergotamin Medihaler soll aber eventuell in der nächsten Zeit wieder eingeführt werden und ist in Österreich als Dihydroergotamin-Mesilat Nasenspray (Migranal®) zugelassen. Ergotamin-suppositorien haben einen zu langsamen Wirkungseintritt. Sie wirken aber in der Kurzzeitprophylaxe.

### Sonstige Verfahren

Das in Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht zugelassene Dihydroergotamin-Injektionspräparat (internationale Apotheke) kann bei schweren Attacken i.v. gegeben werden. Alternativ wurde für Octreotid 100 µg s.c. gezeigt, dass es ebenfalls in der akuten Attacke wirksam sein kann (43).

### Prioritäten der Akutbehandlung

Mittel der ersten Wahl ist Sumatriptan als subkutane Injektion, und falls wirksam, alternativ Zolmitriptan 5 mg nasal. Zusammenfassend hilft die topische Anwendung von Lokalanästhetika, wie auch die von Sauerstoff nur einem Teil der Patienten und auch nicht immer konstant. Da oft eine Attackenfrequenz von mehr als 2 Attacken/Tag besteht, die oberhalb der empfohlenen Triptantagesdosis liegen, kann im klinischen Alltag eine Kombination aus Triptanen für schwerere Attacken und Sauerstoff bzw. Lidocain alleine oder in Kombination hilfreich sein.

### Prophylaxe

Verapamil ist in der Dosierung von mindestens 3- bis 4-mal täglich 80 mg das Mittel der ersten Wahl bei episodischem und chronischem CK. In Abhängigkeit vom Therapieerfolg muss manchmal von erfahrenen Spezialisten unter kardialer Kontrolle auch höher (> 720 mg) dosiert werden (41). Ein EKG vor Therapiebeginn und bei relevanten Dosiserhöhungen muss veranlasst werden. Aufdosiert wird in 80 mg Schritten alle 3–4 Tage. Ab 480-mg-Tagesdosis sind bei weiterer Aufdosierung alle 160 mg EKG-Kontrollen (8) und ggf. eine Echokardiografie zu veranlassen, bevor erneut in 80-mg-Schritten erhöht wird. Verapamil eignet sich aufgrund seiner relativ guten Verträglichkeit als Dauertherapie. Als relevante kardiale Nebenwirkungen treten Bradykardien (in der Regel nicht dosisabhängig) (8), Obstipation und Ödeme auf. Auf relevante Interaktionen mit Beta-blockern (Bradykardie), Statinen (erhöhtes Rhabdomyolyserisiko) oder Grapefruitsaft (Erhöhung der Verapamil-Dosis durch Hemmung des Abbaus) muss geachtet werden. 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 CK, die aktive Phasen unter 1–2 Monaten haben. In diesem Falle wären Kortison oder Methysergid (momentan nicht erhältlich) aufgrund des raschen Wirkungseintrittes vorzuziehen. Wenn man sich entschließt Verapamil einzusetzen, kann zur Überbrückung der Zeit bis zum Wirkungseintritt Prednison bei häufigen Attacken oder Ergotamintartrat (2 mg oral oder supp.) bei vorwiegend nachts auftretenden Attacken eingesetzt werden. Sehr selten wird Ergotamin (2–4 mg) auch als Dauermedikation (1–2 Monate beim episodischen CK und kurzen bouts) eingesetzt. Alternativ kann auch ein orales Triptan mit einer langen Halbwertszeit wie Frovatriptan 2,5–5 mg zur Nacht gegeben werden, sofern die Attacken im Wesentlichen nachts auftreten (22, 55).

Kortikosteroide werden meist additiv, z. B. als überbrückende Therapie bei langsamem Wirkungseintritt von Verapamil



eingesetzt (44). 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 Einzeldosis zwischen 60 mg und 100 mg für 5 Tage und dann alle 4–5 Tage um 10 mg abdosieren. Nach Erfahrung der Autoren sind Dosen bis 500 mg i.v. in der Initialphase schneller erfolgreich. Beim Unterschreiten einer Schwellendosis von 10–20 mg (individuell auch höher) kann es zu erneuten CK-Anfällen 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 CK gibt es nicht, eine solche Studie wird in Deutschland durchgeführt. Prednison sollte wegen der Langzeitnebenwirkungen nicht als Dauertherapie eingesetzt werden. Ein begleitender medikamentöser Magenschutz ist obligat, über Nebenwirkungen wie (auch bei kurzzeitiger Gabe möglicher) Hüftkopfnarkose, akutem Glaukom und bei Langzeitgabe Cushing-Syndrom, Hypertonus, Diabetes und Osteoporose muss aufgeklärt werden.

Lithiumkarbonat wird in Dosen zwischen 600 bis 1500 mg eingesetzt. Der Plasmaspiegel von 1,2 mmol/l darf 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 (11). Vor Therapiebeginn muss eine Überprüfung der Elektrolyte, der Nierenwerte, der Schilddrüsenwerte und des EKG erfolgen. Hauptproblem sind die häufig beobachteten Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Muskelschmerzen und Koordinationsstörungen. Lithium wirkt bei Überdosierungen toxisch, was vor allem bei Niereninsuffizienz zu beachten ist. Der weithin übliche Einsatz von Lithium stützt sich auf relativ alte und kleine Studien. Dies in Verbindung mit dem Nebenwirkungsprofil führt dazu, dass Lithium bevorzugt beim chronischen CK-Patienten eingesetzt werden sollte, wenn die anderen Therapieformen versagt haben. Eine jüngere Fallserie legt eine Wirksamkeit auch bei der episodischen Verlaufsform nahe (66).

Methysergid war in der retardierten Form in Deutschland beim episodischen CK Mittel der zweiten Wahl. Methysergid ist bis 12 mg/die aufgrund einer möglichen Retroperitonelafibrose bei längerer Einnahme zeitlich begrenzt eingesetzt (max. 4–6 Monate) sehr wirkungsvoll. Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung hat die EMA das Medikament weiter für diese Indikation bestätigt, allerdings ist es zurzeit nicht verfügbar.

Topiramamat hat in einigen offenen Fallstudien einen guten Erfolg gezeigt (51). Große und valide Studien fehlen bislang. Nach Erfahrungen der Autoren sind recht gute Ergebnisse zu erwarten, falls das Medikament vertragen wird (häufigste klinisch relevante Nebenwirkung sind kognitive Defizite und depressive Verstimmung). Die Nebenwirkungsrate zumindest für Parästhesien und Geschmacksveränderungen kann durch eine langsame Aufdosierung (25 mg/Woche) verringert werden. Angestrebt werden sollten 100–200 mg/die, die Maximaldosis liegt bei 300–400 mg/die.

Ergotamine und Triptane können additiv (nie in der Kombination) zu den obigen Medikamenten eingesetzt sehr wirksam sein. Früher wurden Ergotamine (ohne Koffein als Zusatz) 1 oder 2 mg abends für kurze Zeit eingesetzt, um vor allem nächtliche Anfälle zu verhindern. Auf dieser Erfahrung aufbauend, wurden auch Triptane mit langer Halbwertszeit abends gegeben erfolgreich eingesetzt. Allerdings werden damit die nächtlichen Anfälle manchmal nur in den Tag „verschoben“. Zur intramuskulären Anwendung von Ergotaminen liegen nur offene Studien vor (44). Dihydroergotamin (nur über die internationale Apotheke) kann als i.m.-Injektion in der Dosierung von 1 mg eine rasche Kupierung der Attacke herbeiführen, ist aber häufig von Übelkeit begleitet. Wichtiger ist der Einsatz von intravenösem DHE (62) mittels Perfusor über 3 Tage (bis 8 mg) oder 5 Tage (bis 11 mg) unter stationären Bedingungen, hierunter remittieren viele refraktäre Patienten erfolgreich (52).

Valproinsäure: In nur wenigen, meist offenen Studien wurde Valproinsäure eingesetzt. Die Ergebnisse waren heterogen (18). Nach Erfahrungen der Autoren kann dieser Therapieversuch bei Wirkungslosigkeit

der anderen Optionen im Einzelfall unternommen werden. Valproinsäure wird initial mit 5–10 mg/kg Körpergewicht begonnen und sukzessive bis 20 mg/kg Körpergewicht gesteigert. Der Wirkungseintritt kann bis zu 4 Wochen brauchen.

Candesartan: Eine einzelne kontrollierte Studie zeigte, allerdings nur in der Posthoc-Analyse, einen möglichen Effekt des Angiotensin-II-Antagonisten Candesartan (67).

Melatonin: Es gibt Einzelfallberichte, die von einer Wirksamkeit von 3–12 mg Melatonin täglich berichten (57), allerdings auch Berichte über die Unwirksamkeit (58) und valide Studien fehlen.

Okzipitale Nervenblockade: In einer jüngeren doppelblinden Studie wurde zudem die prophylaktische Wirksamkeit eines dreimalig im Abstand von 2–3 Tagen subokzipital injiziertes Kortikoids (ipsilateral zur Schmerzseite) mit langer Halbwertszeit belegt (35). In vorangegangenen kleineren Studien und Fallserien war sowohl die Gabe eines lokalen Anästhetikums, eines Kortikoids als auch die Kombination aus beidem hilfreich. Für den klinischen Alltag empfiehlt sich daher die Gabe eines lokalen Anästhetikums wie 4 ml 1% Lidocain in Kombination mit 4 mg Dexamethason oder kristallinem Triamcinolon, welches in die Nähe des Hauptastes des N. occipitalis major subcutan injiziert wird.

Nicht invasive Vagusstimulation: Der lokale Einsatz eines externen Stimulators zur transkutanen Stimulation des N. vagus ist sowohl in der Attackenkupierung als auch in der Prävention von Anfällen vielversprechend (20, 53). Die prophylaktische Wirksamkeit konnte in einer randomisierten Studie als Add-on-Therapie gegenüber einer Standardbehandlung in 40% der behandelten Patienten gezeigt werden (20).

## Operative Therapieverfahren

Erst nach Versagen aller medikamentösen Maßnahmen und sicherem Ausschluss eines symptomatischen CK sind beim chronischen Cluster operative Verfahren zu erwägen. Der Grund liegt darin, dass sie offenbar nicht bei allen Patienten und nicht immer anhaltend eine Besserung der Symptomatik bewirken, jedoch bei Operationen, die im Bereich des Ganglion Gasse-





ri durchgeführt werden, die Gefahr einer zusätzlich und dann iatrogen hervorgerufenen Neuralgie des N. trigeminus oder einer Anaesthesia dolorosa besteht. In wenigen Einzelfallstudien wurde ein Effekt beschrieben durch die Applikation von Glycerol oder Lokalanästhetika in die Cisterna trigeminalis bzw. das Ganglion Gasseri, durch Hochfrequenz-Rhizotomien des Ganglion Gasseri, vaskuläre Dekompressionen, Bestrahlung der Eintrittszone des N. trigeminus (Gamma Knife) oder Resektionen des N. petrosus superficialis major oder des Ganglion sphenopalatinum. Es gibt jedoch auch diverse Fallstudien mit negativem oder sogar verschlechtertem Ausgang. Die Blockade des N. occipitalis major kann erfolgreich sein und ist daher auf jeden Fall vor einer operativen Therapie zu versuchen. Dies hat zwar keinen prädiktiven Wert für den Erfolg einer event. geplanten Occipitalisstimulation, kann diese aber unnötig machen. Von neurodestruierenden Verfahren wird generell abgeraten.

Basierend auf PET und morphometrischen Arbeiten wurde in therapierefraktären Fällen eine tiefe Hirnstimulation des posterioren, inferioren Hypothalamus diskutiert. Positive Erfahrungen auch im Langzeitverlauf liegen in einer Studie auch doppelblind, vor (16, 17, 33, 34). Sekundäre Verschlechterungen nach initialer Besserung sind beschrieben worden. Aufgrund der Invasivität wurde dieses Verfahren allerdings wieder verlassen.

Ähnlich effektiv ist die bilaterale Stimulation des N. occipitalis major (6, 36). Es wurden zahlreiche kleinere Fallberichte und -serien über eine Anwendung der occipitalen Nervenstimulation (ONS) bei Patienten mit CK (36) und Einzelfallberichte zur Wirksamkeit bei SUNCT- bzw. SUNA-Syndrom oder der HC publiziert. Allerdings hat die ONS eine recht hohe Nebenwirkungsrate, die Reoperationen nötig macht. Zusammenfassend haben sowohl die DBS als auch die ONS eine etwa 50%ige Chance eine signifikante Besserung der Klinik zu erreichen.

Die Neurostimulation des Ganglion sphenopalatinum (29, 59) stellt einen weiteren vielversprechenden alternativen Stimulationsort dar, zumal gerade beim CK ein autonom initiiertes und unterhaltener

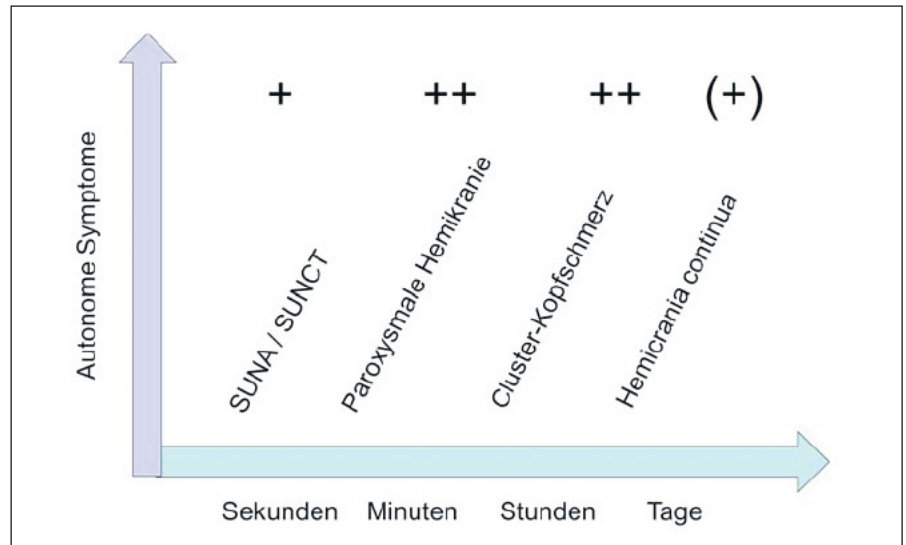


Abb. Verhältnis der Attackendauer zu den autonomen Symptomen bei den trigemino-autonomen Kopfschmerzen

Schmerz diskutiert wird. Im Gegensatz zu den genannten Stimulationsarten wird bei der SPG-Stimulation nicht dauernd, sondern nur während der Attacke bzw. intermittierend mit prophylaktischem Ansatz stimuliert. In einer multizentrischen, randomisierten Studie (28 Patienten) zeigten über 70% der Patienten entweder eine abortive Wirkung auf die Attacken oder die Attackenfrequenz sank signifikant oder beides (59). Fast alle Patienten erlebten Nebenwirkungen durch die Operation (leichte bis mäßige Hypaesthesie im Ausbreitungsgebiet des Nervus maxillaris für bis zu 3 Monate Dauer) (59). Die Langzeitergebnisse über 18 Monate bestätigten an einer größeren Anzahl der Patienten diese Daten und zeigen, dass, wenn diese Methode primär erfolgreich ist, ein positives Ansprechen anhaltend ist. Inzwischen sind europaweit über 100 Patienten operiert worden.

Zudem stehen zunehmend nicht-invasive Verfahren der peripheren Nervenstimulation (N. supraorbitalis und N. Vagus) zur Verfügung, deren Wirksamkeit allerdings noch in kontrollierten Studien nachgewiesen werden muss.

### Prioritäten der prophylaktischen Behandlung

Zusammenfassend sollten Patienten mit chronischen und relativ langdauernden episodischen CK-Episoden primär mit Ve-

rapamil behandelt werden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintrittes können zur Überbrückung vorübergehend Prednison oder Ergotamin, im klinischen Alltag zunehmend auch orale Triptane mit langer Halbwertszeit, zum Einsatz kommen. Bei relativ kurzdauernden CK-Episoden (< 2 Monate) sind Methysergid (aktuell nicht verfügbar) 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 Topiramid und Lithium zum Einsatz kommen. Überbrückend und bei akuten Exazerbationen kann eine okzipitale Nervenblockade oder die systemische Gabe eines Kortikosteroids versucht werden. Kortikosteroide finden meist nur kurzfristig und als Kombinationstherapie Verwendung. Bei therapieresistenten Patienten kann ein invasives Verfahren diskutiert werden, es existieren hierzu aktuelle europäische Consensus-Empfehlungen, ob und wann Patienten für welche Stimulationsmethode in Betracht zu ziehen sind (29, 40). Die Autoren empfehlen sich an die Diagnosekriterien für refraktäre Patienten zu halten (26) und ggf. die SPG-Stimulation mit den Patienten zu besprechen.



## Off-label-Problematik

In zunehmendem Maß haben niedergelassene Ärzte, aber auch Spezialambulanzen Regressforderungen bei gesetzlich versicherten Patienten wegen zulassungsüberschreitender Verschreibung zu befürchten. Dies gilt insbesondere für die Behandlung seltener primärer Kopfschmerzkrankungen. Für den CK sind nur Sumatriptan in der parenteralen (s.c. Spritze) Applikationsform, Zolmitriptan-Nasenspray und Lithium (hier nur Quilonum®, in Österreich Quilonorm®) zugelassen. Alle anderen Medikamente der ersten Wahl (Verapamil, Topiramat und Methysergid, in der Schweiz auch Lithium) haben keine Zulassung für diese Indikation und bei ihrer Verschreibung bei gesetzlich versicherten Patienten handelt es sich um eine Off-label-Anwendung. Verapamil kann jedoch nach einem Beschluss des GBA zu Lasten der GKV verordnet werden, ohne dass haftungsrechtliche Probleme für den verordnenden Arzt entstehen. ([www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1551/](http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1551/)). Dihydroergotamin i.v. und Methysergid sind in Deutschland und Österreich nicht mehr zugelassen und nur noch als Importarzneimittel zu beziehen. Zuvor sollte die Kostenübernahme mit dem zuständigen Kostenträger geklärt werden. Methysergid wird momentan vom Lizenzhalter nicht hergestellt, obwohl seine Wirksamkeit bei der EMA bestätigt wurde.

Für die anderen TAK ist in Deutschland kein Medikament zugelassen. Unter [www.dmk.de](http://www.dmk.de) werden neben den evidenzbasierten Leitlinien auch valide Publikationslisten für die einzelnen Indikationen publiziert, um gerade niedergelassenen Kollegen Argumentationshilfen im Falle eines Regresses an die Hand geben zu können.

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

### Klinik

In der Kombination aus dem plötzlichen Auftreten der Schmerzparoxysmen, dem Schmerzcharakter (messerstichartig-schneidend oder pulsierend), die Intensität (vernichtend) und die Lokalisation (fron-

toorbital halbseitig) sind sich die paroxysmale Hemikranie und der CK sehr ähnlich (27). Stärkere Schmerzattacken werden von Lakrimation oder Injektion der Konjunktiven begleitet. Die Attacken treten anders als Clusterattacken ohne tageszeitliche oder saisonale Bindung auf, sprechen nicht auf Sauerstoffinhalation an und können nicht durch Alkohol getriggert werden.

Wichtige Unterschiede zum CK sind zudem die kürzere Dauer einzelner Attacken (2–45 Minuten) und die höhere Häufigkeit (5–40, durchschnittlich 10 Attacken täglich). Darüber hinaus sind die autonomen Begleitsymptome oftmals weniger stark ausgeprägt und die Geschlechterverteilung bei der CPH umgekehrt zu CK (F:M 7:1). Ebenso berichten einige Patienten über die Auslösbarkeit der Schmerzepisoden durch Kopfwendung oder Druck auf die Segmente C2 / C3.

Die für den CK-Patienten so typische Verlauf in aktiven und inaktiven Phasen findet sich auch bei der PH, ebenso die Unterteilung in episodische und chronische Verlaufsformen. Ein letztes, aber entscheidendes Unterscheidungsmerkmal zum CK ist die Behandelbarkeit mit Indometacin (2, 45). Das sichere Ansprechen der Patienten auf diese Substanz ist diagnostisch obligat wegweisend für die PH oder die HC (27). Bereits nach einer Woche (oft innerhalb von 3 Tagen) ist unter ausreichender Medikation mit einem deutlichen Rückgang der Beschwerden zu rechnen.

### Epidemiologie

Die erste Beschreibung dieses Syndroms findet sich 1976. Die Prävalenz ist sehr niedrig. Man schätzt den relativen Anteil der Patienten mit einer PH an allen TAK mit etwa 3–6%. Ähnlich dem CK beginnt die Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Auffallend ist jedoch die umgekehrte Geschlechterverteilung, Frauen überwiegen im Verhältnis zu Männern von 7:1.

### Therapie

Aufgrund der Kürze der Attacken kann nur prophylaktisch behandelt werden. Indometacin 3x50 mg täglich, beginnend mit 3x25 mg unter Magenschutz und sukzessive Aufdosierung, ggf. erhöhen auf 200 max.

300 mg. Indometacin wird auf 3 Tagesdosen, nach den Mahlzeiten eingenommen, verteilt. Selten benötigen einige Patienten höhere Dosierungen über 300 mg/d (wegen der kurzen Halbwertszeit von 4 Stunden häufig und kleinere Dosen einsetzen). Alle Patienten sollten insbesondere aufgrund der häufig erforderlichen Dauertherapie einen Magenschutz mit Protonenpumpenhemmern kombinieren. Ödeme können auftreten und bei Niereninsuffizienz ist diese Medikation kontraindiziert. Für gewöhnlich wird nach Sistieren der Schmerzen die Dosis reduziert bis es zu einem Wiederauftreten der Schmerzen kommt, so kann eine Erhaltungsdosis gefunden werden. Alternativ – gerade bei Unverträglichkeit – können andere NSAIDs z. B. Naproxen oder Diclofenac, aber auch Coxibe z. B. Celecoxib oder Etoricoxib (Dosierung jeweils individuell) versucht werden. In der Literatur existieren darüber hinaus Berichte über die vereinzelt Wirkung von Verapamil, Topiramat und Acetazolamid (68).

## 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 (42). Patienten mit der Diagnose eines SUNCT klagen über extrem kurzdauernde (15 Sekunden bis 2 Minuten) einschließende Attacken neuralgiformen Schmerzcharakters heftigster und nicht selten vernichtender Intensität. Die Attacken treten durchschnittlich bis zu 60-mal täglich auf (gelegentlich sogar bis zu 200-mal täglich) und sind streng einseitig periorbital. Sie treten spontan, teilweise aber wie bei der Trigeminusneuralgie (TN) getriggert z. B. durch Berührungen auf. Anders als bei der TN können Attacken ohne Refraktärperiode immer und immer wieder getriggert werden. Wie alle TAK geht das SUNCT mit autonomen Begleitsymptomen einher, jedoch beschränken sie sich ausschließlich auf die konjunktivale Injektion und die obligato-



risch ausgeprägte Lakrimation. Auch beim SUNCT-Syndrom gibt es eine episodische und eine chronische Verlaufsform.

Der Unterschied zum CK ist die wesentlich höhere Attackenfrequenz, die kürzere Dauer einzelner Schmerzattacken und der neuralgiforme Charakter der Schmerzen. Bei der klassischen Trigeminusneuralgie, die differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden muss, ist die Attackenfrequenz der ebenfalls elektrisierend einschießenden Schmerzepisoden in der Regel noch höher (bis zu mehreren 100-mal täglich) und bis auf seltene Ausnahmen fehlen die autonomen Begleitsymptome, dafür besteht eine Triggerung durch Kauen, Sprechen oder Kälte mit anschließender Refraktärperiode. 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 Geschlechtsverteilung für dieses Syndrom liegen nicht vor, da es sich um eine extrem seltene Kopfschmerzkrankung handelt. Das Verhältnis Frauen zu Männern ist unbekannt (25).

### Therapie

Die Behandlung ist oft schwierig, die Literatur besteht aus Kasuistiken und Fallserien, sodass man keine Einzelsubstanz mit gesichert hoher Ansprechrate empfehlen kann. Die bei der PH oder HC erfolgreich angewandte Substanz Indometacin ist nicht wirksam. Studien zur Behandelbarkeit existieren nicht, lediglich einzelne Fallberichte in der Literatur berichten vereinzelte prophylaktische Erfolge. In einer Fallserie bei 81 Patienten (15) zeigte Lamotrigin eine Ansprechrate von 64%, wobei Dosierungen bis 400 mg/Tag nötig waren, und sollte daher als 1. Präparat versucht werden. Alternativ kann Gabapentin, Topiram, Carbamazepin und Oxcarbazepin versucht werden.

In Fallserien war auch die akute intravenöse Gabe von Lidocain ( $\leftrightarrow$ ) erfolgreich in der Behandlung des SUNCT, dies sollte allerdings nur unter stationären Bedingungen mit einer Dosis von 1–4 mg/kg KG/h für max. 7 Tage versucht werden. Alternativ

war Methylprednisolon 1 000 mg i.v. sowie eine i.v.-Aufsättigung mit Phenytoin in Einzelfällen wirksam. Ebenfalls wirksam war in Einzelfällen die okzipitale Nervenblockade. Operative Verfahren wie die vasculäre Dekompression des N. trigeminus nach Jannetta sind in Einzelfällen erfolgreich eingesetzt worden (15), was die klinische Nähe zur Trigeminusneuralgie demonstriert. Als neuromodulierende Verfahren wurden die hypothalamische tiefe Hirnstimulation sowie die okzipitale Nervenstimulation mit ebenfalls guter Wirksamkeit bei einzelnen Patienten eingesetzt.

## Short lasting uniform neuralgiform headache with autonomic symptoms (SUNA) (IHS 3.3.2)

### Epidemiologie

Aufgrund der Seltenheit dieses Syndroms sind Daten zur Prävalenz und Geschlechtsverteilung nicht vorhanden. Es handelt sich um eine extrem seltene Kopfschmerzkrankung.

### Klinik

Die Kopfschmerzattacken sind moderat oder schwer, strikt einseitig ohne Seitenwechsel und dauern Sekunden bis wenige Minuten, treten mindestens einmal pro Tag auf und sind üblicherweise mit ausgeprägten kranialen autonomen Symptomen vergesellschaftet. Prinzipiell gibt es 2 Arten: entweder ausschließlich mit Lakrimation und gerötetem Auge ipsilateral zum Schmerz, oder eines der beiden Symptome fehlt. Wenn diese beiden autonomen Symptome (Lakrimation und gerötetes Auge ipsilateral zum Schmerz) und keine anderen autonomen Symptome vorhanden sind, handelt es sich um ein SUNCT-Syndrom, ansonsten wird es SUNA (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms) genannt. Das SUNCT könnte also eine Unterform des SUNA sein, hierzu sind weitere Studien erforderlich. Bis dahin wird jedes Syndrom als eigene Subform angesehen. SUNCT und SUNA gehören zu den seltensten idiopathischen Kopfschmerzformen und zeichnen

sich neben der Kürze der Attacken durch eine hohe Attackenzahl aus: So können ohne weiteres bis zu 200 Attacken/Tag auftreten.

Trotz der klaren differenziellen klinischen Eigenschaften wie Frequenz und Dauer der Attacken sowie unterschiedlichem Ansprechen auf Medikamente werden doch viele der basalen Eigenschaften von SUNCT und SUNA (das Auftreten in Episoden, begleitende autonome Symptome und Einseitigkeit) von anderen Kopfschmerzarten inklusive CK und PH geteilt. Die Schmerzparoxysmen dauern allerdings üblicherweise 5–250 Sekunden, obwohl längere, dumpfere, interiktale Restschmerzen beschrieben wurden. Es können bis zu 30 Attacken pro Stunde auftreten, üblicherweise sind es jedoch nicht mehr als 5–6 pro Stunde, dies kann von aktiver Periode zu aktiver Periode schwanken.

Eine EBM-Empfehlung zur Behandlung existiert aufgrund der Seltenheit des Syndroms nicht. Indometacin hat keinen Effekt und im Gegensatz zum CK haben Sauerstoff Inhalation, Sumatriptan und Verapamil keinen durchschlagenden Effekt. Aus rein pragmatischen/diagnostischen Gründen sollte bei allen kurzdauernden Kopfschmerzattacken zunächst Indometacin versucht werden, bevor versuchsweise auch beim SUNA-Syndrom Lamotrigin oder Carbamazepin eingesetzt werden. Gabapentin wurde in Einzelfällen als effektiv beschrieben. Wie beim SUNCT kann pragmatisch eine okzipitale Nervenblockade versucht werden und in frustranen Fällen auf neuromodulierende Verfahren wie beim SUNCT-Syndrom ausgewichen werden.

## Hemicrania continua (HC) (IHS 3.4)

### Klinik

Im Gegensatz zum CK klagten Patienten mit einer HC über einen kontinuierlich vorhandenen Schmerz, auf den einzelne Schmerzattacken unterschiedlicher Länge aufgepfropft sind (27), die dann häufig mit autonomen Begleitsymptomen einhergehen. Ca. 50% der Patienten beschreiben eine Zunahme der Schmerzen bei Nacht. 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 anhaltenden episodischen Verlauf mit alternierenden aktiven und inaktiven Phasen. Die IHS-Definition setzt voraus, dass der Kopfschmerz „side-locked“, d. h. streng einseitig ist und nie die Seite wechselt. Normaler Weise bestehen auch milde autonome Symptome wie Lakrimation, konjunktivale Injektion, nasale Symptome und Ptose/Miose, zumindest in den stärkeren Schmerzphasen. Das Syndrom spricht immer auf Indometacin an, d. h. das komplette Sistieren der Symptome unter Indometacin ist Bedingung für diese Diagnose.

Die HC wird nicht selten als halbseitiger Kopfschmerz vom Spannungstyp oder chronische Migräne fehlagnostiziert. Es besteht vermutlich eine nicht unerhebliche Dunkelziffer, aber das absolute Ansprechen auf Indometacin hilft, dieses Syndrom gegen andere Differenzialdiagnosen abzugrenzen. Allerdings wurden bilaterale Fälle beschrieben (24) und selten können Migränesymptome wie Übelkeit, Licht- oder Lärmempfindlichkeit bei Verstärkung der Schmerzen auftreten. Als Faustregel ist es wichtig zu wissen, dass der Hintergrundschmerz der HC stärker ist als der manchmal auftretende interparoxysmale Schmerz der anderen TAK und dass die phasenweise Verschlimmerung der HC länger anhält als die Paroxysmen der anderen TAK (24). Dies ist vor allem wichtig in der Differenzialdiagnose der HC von der PH.

## Epidemiologie

Das Syndrom wurde erstmals 1984 beschrieben (63). Die Prävalenz ist unbekannt, die Erkrankung wird jedoch wahrscheinlich unterdiagnostiziert. Im Gegensatz zum CK überwiegen wie auch bei der PH 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: 3x50 mg täglich, beginnend mit 3x25 mg unter Magenschutz und sukzessive Aufdosierung, ggf. erhöhen auf 200

bis max. 300 mg. Auch diese Kopfschmerzen sind wie die paroxysmalen Hemikranie Indometacin-sensibel. Das Ansprechen auf Indometacin ist spezifisch (auch in den IHS-Kriterien genannt) und meist prompt innerhalb 30 Minuten bis zu 48 Stunden. In der Literatur existieren darüber hinaus Fallberichte über eine positive Wirksamkeit von Naproxen, Koffein, Coxiben oder Kortikoiden. Wie bei den übrigen TAKs kann auch eine okzipitale Nervenblockade versucht werden.

## Hypnic Headache (primär schlafgebundener Kopfschmerz) (IHS 4.9)

### Klinik

Der primär schlafgebundene Kopfschmerz gehört gemäß der aktuellen Internationalen Kopfschmerzklassifikation nicht zu den trigemino-autonomen Kopfschmerzen, denn er weist nicht die typischen autonomen Begleitsymptome auf und ist nicht streng einseitig (14). 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 differenzialdiagnostische Abgrenzung zu den klassischen TAKs erforderlich ist (14, 21, 28).

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 häufig aus den REM-Schlafphasen heraus. Selten berichten die Patienten auch über Attacken aus dem Mittagsschlaf. Unterschiedlich ist dagegen das erwähnte Fehlen autonomer Symptome, die mittlere Intensität und die häufig bifrontale Lokalisation der Schmerzen. Die Dauer der Episoden liegt bei 30 bis 120 Minuten (14). Auch das sichere Ansprechen auf Indometacin findet sich beim primär schlafgebundenen Kopfschmerz nicht. Aus all diesen Gründen wird der primär schlafgebundene Kopfschmerz in der

IHS-Klassifikation (1) 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 primär schlafgebundenen Kopfschmerz vor allem ältere Menschen betroffen sind (40–70 Jahre). Inwieweit verminderter Sauerstoffpartialdruck oder REM-Schlaf 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 in der Therapie hat sich das Trinken von starkem Kaffee/Espresso in der Schmerzattacke oder präventiv vor dem Schlafengehen erwiesen. 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 und entspricht damit der Wirksamkeit eines Placebos.

- Kaffee/Koffein: in der akuten Schmerzattacke 1 oder 2 Tassen in der Regel ausreichend, eventuell prophylaktischer Effekt spät abends vor dem Zubettgehen (Koffeintabletten)
- Lithium in retardierter Form zur Nacht (meist reicht 1 Tablette pro Tag)

Therapie der zweiten Wahl:

- Verapamil (Isoptin®): häufig bereits 40–80 mg als Einmaldosis hilfreich, sonst bis 3x80 mg täglich
- Indometacin 50–150 mg/die (zur Nacht)

## Primär stechende Kopfschmerzen (IHS 4.7)

### Klinik

Ebenfalls abzugrenzen von den TAK, jedoch differenzialdiagnostisch wichtig, sind





**Tab. 3** Übereinstimmungen und Unterschiede in der Klinik und Therapie für die trigemino-autonomen und verwandte Kopfschmerzarten.

	Cluster-Kopfschmerz	Paroxysmale Hemikranie	SUNA/SUNCT-Syndrom	Hemicrania continua	Primär schlafgebundener Kopfschmerz	Idiopathisch stechender Kopfschmerz
<b>Epidemiologie</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männer:Frauen</li> <li>• Prävalenz</li> <li>• Alter (Jahre)</li> </ul>	3:1 0,1–0,9% 28–30	1:3 0,02% 20–40	17:1 extrem selten 20–50	1:7 sehr selten 20–30	1,8:1 sehr selten 40–70	ca. 1:1 2%, wahrsch. höher jedes Alter
<b>Schmerz</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakter</li> <li>• Intensität</li> <li>• Lokalisation</li> <li>• Attackendauer</li> <li>• Attackenfrequenz</li> </ul>	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, ausstrahlend andauernd 5–12/d	bohrend, drückend mäßig bifrontal, median 30–120 min 1–2/d	neuralgiform mäßig bis stark 1. trigemin. Ast sek. bis wenige min 1/Jahr bis 100/d
<ul style="list-style-type: none"> <li>• autonome Symptome</li> </ul>	++	++	+	(+)	–	–
<b>Therapie</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittel der Wahl</li> </ul>	akut: Sauerstoff, Sumatriptan s.c. und Zolmitriptan nasal, Lidocain nasal  prophylaktisch: Verapamil, Kortikoide, Lithium, Methysergid	Indometacin	Lamotrigin	Indometacin	Kaffee Koffein Tabl. Lithium	Indometacin
<ul style="list-style-type: none"> <li>• andere therapeutische Optionen und Einzelfallbeschreibungen</li> </ul>	Topiramate, Valproinsäure, Ergotamin, Celecoxib, Frovatriptan, Intra-nasales Capsaicin, okzipitale Nervenblockaden	Verapamil, Acetazolamid, Celecoxib, ASS, Piroxicam, Topiramate	Carbamazepin, Gabapentin, Topiramate	Naproxen/Coxibe, Koffein, Kortikoide	Indometacin, Verapamil	in der Regel nicht notwendig, bei tgl. Paroxysmen Gabapentin

die primär stechenden Kopfschmerzen (primary 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 (56). 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/Tag auf und wiederholt sich in unregelmäßigen Zeitabständen. Einzelne Schmerzattacken dauern Sekunden bis wenige Minuten. Gehäuft treten diese Schmerzen bei Patienten

mit einem zugrunde liegenden 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, lancierende Schmerzen im Augwinkel) 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 prophylaktisch mit zum Teil ausgezeichnetem Erfolg eingesetzt werden.

### Epidemiologie

Der Kopfschmerz wird häufig bei Patienten mit einem schon präexistenten Kopfschmerz wie Migräne, Spannungskopfschmerz oder Cluster diagnostiziert. Hier liegt die Prävalenz bei ca. 2–35%. 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 (65). Symptomatische Fälle im Rahmen von chronisch entzündlichen



ZNS-Erkrankungen (z. B. MS) sind wiederholt beschrieben worden.

## 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: meist sind 2x25 mg bis 2x50 mg täglich ausreichend, Magenschutz ist bei längerer Anwendung immer indiziert.

## Wahrscheinliche trigemino-autonome Kopfschmerzen (IHS 3.5)

Generell gilt für alle Diagnosen der IHS-Klassifikation die unter die primären Kopfschmerzen fallen, dass der klinische und vor allem neurologische Befund unauffällig ist. Ein obligates Kriterium ist dabei der Satz „sofern die Klinik nicht besser ein anderes Kopfschmerzsyndrom erklärt“. Seit 2004 wird bei primären Kopfschmerzen immer auch eine wahrscheinliche Form definiert. Damit ist gemeint, dass es selbstverständlich Patienten gibt, bei denen das Gesamtbild für eine bestimmte Kopfschmerzform spricht, aber einzelne Kriterien nicht erfüllt werden, oder zusätzliche, nicht zum Krankheitsbild gehörende Symptome bestehen. Eine weitere Möglichkeit, warum Patienten unter IHS 3.5 (wahrscheinliche Kopfschmerzen vom trigemino-autonomen Typ) fallen ist die erste Episode eines TAK, bei der ja naturgemäß noch nicht klar ist, ob es sich um einen episodischen oder chronischen Typ handelt, und ob es morphologische Ursachen gibt (also vor Ausschlussdiagnostik) (► Tab. 3).

## Selbsthilfegruppen

<http://www.ck-wissen.de>  
<http://www.clusterkopfschmerzen.net>  
<http://www.clusterkopf.de>

## Interessenkonflikte

A. May: Bezahlung: Universitätsklinik Hamburg (UKE). Grant: DFG, BMBF, SFB936, FP7. Sponsoring in den letzten 5 Jahren: BayerHealthcare, Desitin, Pfizer, Allergan, ATI, Electrocore, TEVA. S. Evers: Bezahlung: Krankenhaus Lindenbrunn. Grant: DFG, BMBF. Sponsoring in den letzten 5 Jahren: Allergan, Eisai, Electrocore, GSK, Ipsen, Menarini, Merz, MSD, Mundipharma, Pfizer, UCB. T. Jürgens: Bezahlung: Regio Klinikum Pinneberg. Grant: MSD, DMKG; Sponsoring in den letzten 5 Jahren: Allergan, ATI, Hormosan Pharma, MSD, Pfizer. V. Malzacher: Bezahlung: Neurozentrum Reutlingen. Grant: keine. Sponsoring in den letzten 5 Jahren: Bayer, Biogen, Genzyme, MSD, Novartis, Teva. G. Brössner: Bezahlung: Medizinische Universität Innsbruck. Grant: MUI-Start, FP7. Sponsoring in den letzten 5 Jahren: Menarini Pharma, Pfizer, Allergan, St. Jude Medical. A. Gantenbein: Bezahlung: RehaClinic Bad Zurzach. Grant: keine. Sponsoring in den letzten 5 Jahren: Pfizer, Pro Farma, Allergan, Almirall, Sandoz, Astra Zeneca. A. Straube: Bezahlung: Land Bayer/Universität München. Grant: DFG GRK 1091; Fresenius; BMBF DSGZ. Sponsoring in den letzten 5 Jahren: Sponsoring und Advisory Boards: Pharm Allergan, Hormosan, Electrocore, Desitin; Carbomed

## Literatur

- Andersson PG, Jespersen LT. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. A double-blind trial versus placebo. *Cephalalgia* 1986; 6: 51–4.
- Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemiplegia (CPH): a review of the clinical manifestations. *Headache* 1989; 29: 648–56.
- Bahra A, Goadsby PJ. Diagnostic delays and mismanagement in cluster headache. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 175–9.
- Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: A prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002; 58: 354–61.
- Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD005219.
- Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet* 2007; 369: 1099–106.
- Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol* 2006; 63: 1537–42.
- Cohen A, Matharu M, Goadsby P. ECG abnormalities on verapamil in cluster headache. *Cephalalgia* 2005; 25: 1200.
- Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *Jama* 2009; 302: 2451–7.
- Ekblom K. Evaluation of clinical criteria for cluster headache with special reference to the classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1990; 10: 195–7.
- Ekblom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 1981; 21: 132–9.
- Ekblom K. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 322–326.
- Ekblom 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: 63–9.
- Evers S, Goadsby PJ. Hypnic headache: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurology* 2003; 60: 905–9.
- Favoni V, Grimaldi D, Pierangeli G, Cortelli P, Cevoli S. SUNCT/SUNA and neurovascular compression: new cases and critical literature review. *Cephalalgia Int J Headache* 2013; 33: 1337–1348.
- Fontaine D, Lanteri-Minet M, Ouchchane L, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Geraud G, Fabre N, Navez M, Lucas C, Dubois F, Sol JC, Paquis P, Lemaire JJ. Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache. *Brain* 2010; 133: 1214–23.
- Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Geraud G, Fabre N, Navez M, Lucas C, Dubois F, Gonfrier S, Paquis P, Lanteri-Minet M. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 2010; 11: 23–31.
- Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG. Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches. *J Am Osteopath Assoc* 2002; 102: 92–4.
- Gaul C, Christmann N, Schröder D, Weber R, Shanib H, Diener HC, Holle D. Differences in clinical characteristics and frequency of accompanying migraine features in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia Int J Headache* 2012; 32: 571–577.
- Gaul C, Diener H-C, Silver N, Magis D, Reuter U, Andersson A, Liebler EJ, Straube A, PREVA Study Group. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREVENTION and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia Int J Headache* 2015; epub ahead of print.
- Gaul C, Holle D, May A. (Update on trigeminal autonomic cephalalgia). *Nervenarzt* 2013; 84: 1451–1459.
- Gaul C, Jürgens T. Frovatriptan for Prophylactic Treatment of Cluster Headache. *Headache J Head Face Pain* 2011; 51: 1008–1009.
- Goadsby PJ. Lacrimation, conjunctival injection, nasal symptoms. cluster headache, migraine and cranial autonomic symptoms in primary headache



- disorders – what's new? *J Neurol. Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1057–1058.
24. Goadsby PJ, Cittadini E, Burns B, Cohen AS. Trigeminal autonomic cephalalgias: diagnostic and therapeutic developments. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 323–30.
  25. 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: 193–209.
  26. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, Silberstein SD, Dodick D. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia* 2006; 26: 1168–70.
  27. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia Int J Headache* 2013; 33: 629–808.
  28. (Holle D, Naegel S, Obermann M. Hypnic headache. *Cephalalgia Int J Headache* 2013; 33: 1349–1357.
  29. Jürgens TP, Schoenen J, Rostgaard J, Hillerup S, Láinez MJ, Assaf AT, May A, Jensen RH. Stimulation of the sphenopalatine ganglion in intractable cluster headache: Expert consensus on patient selection and standards of care. *Cephalalgia Int J Headache* 2014; 34(13): 1100–10.
  30. Jürgens TP, Schulte LH, May A. Oxygen treatment is effective in migraine with autonomic symptoms. *Cephalalgia Int J Headache* 2013; 33: 65–67.
  31. Law S, Derry S, Moore RA. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD008042.
  32. Leone M, Attanasio A, Croci D, D'Amico D, Grazzi L, Ferraris A, Nespolo A, Bussone G. Neuroendocrinology of cluster headache. *Ital J Neurol Sci* 1999; 20: S18–S20.
  33. Leone M, Franzini A, Broggi G, May A, Bussone G. Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. *Brain* 2004; 127: 2259–64.
  34. Leone M, Franzini A, Cecchini AP, Mea E, Broggi G, Bussone G. Cluster headache: pharmacological treatment and neurostimulation. *Nat Clin Pr Neurol* 2009; 5: 153–62.
  35. Leroux E, Valade D, Taifas I, Vicaut E, Chagnon M, Roos C, Ducros A. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 891–897.
  36. Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 314–21.
  37. Manzoni GC, Maffezzoni M, Lambro G, Lana S, Latte L, Torelli P. Late-onset cluster headache: some considerations about 73 cases. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2012; 33 Suppl 1: S157–159.
  38. Markley HG. Topical agents in the treatment of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7: 139–43.
  39. Marmura MJ, Pello SJ, Young WB. Interictal pain in cluster headache. *Cephalalgia* 2010; 30: 1531–4.
  40. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, Arcioni R, Brighina F, de Tommaso M, Franzini A, Fontaine D, Heiland M, Jürgens TP, Leone M, Magis D, Paemeleire K, Palmisani S, Paulus W, May A. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2013; 14: 86.
  41. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs* 2003; 63: 1637–77.
  42. 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: 308–18.
  43. Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: Randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *Ann Neurol* 2004; 56: 488–494.
  44. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005; 366: 843–55.
  45. May A. Diagnosis and clinical features of trigemino-autonomic headaches. *Headache* 2013; 53: 1470–1478.
  46. May A. Pearls and pitfalls: Neuroimaging in headache. *Cephalalgia Int J Headache* 2013; 33: 554–565.
  47. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology* 2000; 55: 1328–35.
  48. May A, Dodick D. Headache research: A string of pearls. *Cephalalgia Int J Headache* 2013; 33: 505.
  49. May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener H. Therapie und Prophylaxe von Cluster Kopfschmerzen und anderen Trigemino-Autonomes Kopfschmerzen. Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Nervenheilkunde* 2004; 23: 478–490.
  50. May A, Straube A, Peikert A, Pfaffenrath V, Sandor P, Lampl C, Woeber C, Diener H. Diagnostik und apparative Zusatzuntersuchungen bei Kopfschmerzen. Stuttgart: Thieme 2008.
  51. McGeeney BE. Topiramate in the treatment of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7: 135–8.
  52. Nagy AJ, Gandhi S, Bhola R, Goadsby PJ. Intravenous dihydroergotamine for inpatient management of refractory primary headaches. *Neurology* 2011; 77: 1827–1832.
  53. Nesbitt AD, Marin JCA, Tompkins E, Rutledge MH, Goadsby PJ. Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology* 2015; 84: 1249–1253.
  54. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology* 2006; 67: 109–13.
  55. Pageler L, Katsarava Z, Lampl C, Straube A, Evers S, Diener HC, Limmroth V. Frovatriptan for prophylactic treatment of cluster headache: lessons for future trial design. *Headache* 2010; 51: 129–34.
  56. Pareja JA, Ruiz J, de Isla C, al-Sabbah H, Espejo J. Idiopathic stabbing headache (jabs and jolts syndrome). *Cephalalgia* 1996; 16: 93–6.
  57. Peres ME, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 993–5.
  58. Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, Hamel E, Aube M. Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: a pilot study. *Headache* 2002; 42: 787–92.
  59. Schoenen J, Jensen RH, Lantéri-Minet M, Láinez MJ, Gaul C, Goodman AM, Caparso A, May A. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia Int J Headache* 2013; 33(10): 816–30.
  60. Schurks M, Kurth T, de Jesus J, Jonjic M, Roskopf D, Diener HC. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache* 2006; 46: 1246–54.
  61. Schytz HW, Barlose M, Guo S, Selb J, Caparso A, Jensen R, Ashina M. Experimental activation of the sphenopalatine ganglion provokes cluster-like attacks in humans. *Cephalalgia Int J Headache* 2013; 33(10): 831–41.
  62. Silberstein SD, Schulman EA, Hopkins MM. Repetitive intravenous DHE in the treatment of refractory headache. *Headache* 1990; 30: 334–9.
  63. Sjaastad O. Cluster Headache Syndrome. London: W B Saunders Company Ltd 1992.
  64. Sjaastad O, Bakkeiteig LS. Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003; 23: 528–33.
  65. Sjaastad O, Pettersen H, Bakkeiteig LS. The Vaga study; epidemiology of headache I: the prevalence of ultrashort paroxysms. *Cephalalgia* 2001; 21: 207–15.
  66. Stochino ME, Deidda A, Asuni C, Cherchi A, Manchia M, Del Zompo M. Evaluation of lithium response in episodic cluster headache: a retrospective case series. *Headache* 2012; 52: 1171–1175.
  67. Tronvik E, Wienecke T, Monstad I, Dahløf C, Bøe MG, Tjensvoll AB, Salvesen R, Zwart JA, Jansson S-O, Stovner LJ. Randomised trial on episodic cluster headache with an angiotensin II receptor blocker. *Cephalalgia* 2013; 33: 1026–1034.
  68. Zhu S, McGeeney B. When indomethacin fails: additional treatment options for “indomethacin responsive headaches.” *Curr Pain Headache Rep* 2015; 19: 7.