

Schmerz 2005 · 19:225–241
 DOI 10.1007/s00482-005-0397-8
 Online publiziert: 11. Mai 2005
 © Springer Medizin Verlag 2005

Redaktion

H. Göbel · Kiel
 T. Graf-Baumann · Teningen
 M. Zenz · Bochum

A. May¹ · S. Evers² · A. Straube³ · V. Pfaffenrath⁴ · H. C. Diener⁵

¹ Neurologische Universitätsklinik Regensburg · ² Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster · ³ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität München
⁴ Neurologe, München · ⁵ Neurologische Universitätsklinik Essen

Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerzen und anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen

Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

Zusammenfassung

Nach der neuen IHS-Klassifikation werden der episodische und chronische Cluster-Kopfschmerz, 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) zusammengefasst. Sie unterscheiden sich in Dauer, Frequenz, Rhythmik und Intensität der Schmerzattacken. Autonome Begleitsymptome wie Lakrimation, konjunktivale Injektion, Rhinorrhö, nasale 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, ähnlich wie die der Migräne, in eine Akuttherapie und eine medikamentöse Prophylaxe. Aufgrund der relativen Kürze der Attacken ist jegliche Medikation in Tablettenform nicht wirksam genug, das größte Augenmerk liegt auf der Prophylaxe. Die zeitintensive Betreuung der Patienten erfordert eine individuell zugeschnittene Kombination der verschiedenen Therapieoptionen. Obwohl ausreichend gute vergleichende Studien rar sind, kann in der Praxis in der großen Mehrzahl der Fälle eine positive Beeinflussung der Schmerzattacken erreicht werden. Die vorliegenden Therapieempfehlungen stützen sich auf Kriterien der „evidence based medicine“ (EBM).

Schlüsselwörter

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

Treatment and prophylaxis for cluster headaches and other trigeminal autonomic headaches. Revised recommendations of the German Migraine and Headache Society

Abstract

Following the new IHS classification, cluster headache, paroxysmal hemicrania, and short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT syndrome) are included in the classification as *trigeminal autonomic cephalgias* (TAC). 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 edema. Broadly the management of TAC comprises acute and prophylactic treatment. Some types of trigeminal 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.

Keywords

Trigeminal autonomic cephalgias · Cluster headache · Treatment · EBM criteria

► Leitlinien

Die Therapieempfehlungen orientieren sich formal an den Kriterien der „evidence-based medicine“

► Gemeinsamkeiten

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 2 Dinge gemeinsam: die meist kurz dauernden Schmerzattacken und die fakultativ vorhandenen autonomen Begleitsymptome [3]. Im Folgenden sollen der Cluster-Kopfschmerz (CK), die paroxysmale Hemikranie (CPH), und das SUNCT-Syndrom („short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing“) beschrieben werden. Differenzialdiagnostisch abgegrenzt hiervon werden speziell die Hemicrania continua (HC), die primär stechenden Kopfschmerzen („idiopathic stabbing headache“) und der Hypnic Headache, die aufgrund 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 sog. trigemino-autonomen Kopfschmerzen (TAK) zusammengefasst [2]. Alle Kopfschmerzsyndrome dieser Gruppe haben 2 Dinge ►**gemeinsam**: die meist kurz dauernden Schmerzattacken und die obligat vorhandenen autonomen Begleitsymptome [3]. Die autonomen Begleitsymptome wie Lakrimation, konjunktivale Injektion, Rhinorrhö, 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 Cluster-Kopfschmerz (CK),
- die episodische und chronische paroxysmale Hemikranie (CPH),
- das SUNCT-Syndrom („short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing“).

Nach der neuen IHS-Klassifikation nicht zu den trigemino-autonomen Kopfschmerzformen gehörend, aber mit ihnen in vielen klinischen Merkmalen überlappend sind [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, 9, 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 ► **Erythrosopalgie**, ► **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 (1- bis 8-mal täglich) auf, welche durch Triggerfaktoren wie Alkohol, Nitroglyzerin, 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. Cluster-Attacken 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, 12, 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 zu 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 min und treten häufig 1–2 h nach dem Einschlafen oder in den frühen Morgenstunden auf. Im Gegensatz zur Migräne empfinden Patienten mit Cluster-Kopfschmerzen während

Eine Untergruppe der trigemino-autonomen Kopfschmerzen spricht fast ausschließlich auf Indometacin an

- **Erythrosopalgie**
- **Histaminkopfschmerz**
- **Bing-Horton-Kopfschmerz**

- **Episodische Form**

- **Chronische Verlaufsform**

Die Kopfschmerzen sind streng einseitig und frontoorbital lokalisiert

Tabelle 1

IHS-Kriterien für den Cluster-Kopfschmerz [2]

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

Tabelle 2

Diagnostik des Cluster-Kopfschmerzes [9]*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 knochenstruierender Prozesse)
- MRT des Cerebrums mit kraniozervikalem Übergang, ggf. MRT-Angiographie (Ausschluss mittelliniennahe zerebrale Pathologie, Ausschluss AVM)
- Ggf. Liquoruntersuchung (Ausschluss entzündliche Erkrankungen)

Stationäre Aufnahme erforderlich:

- Ersteinstellung auf Sauerstofftherapie
- Erstdiagnose eines atypischen Falles
- Versagen von 2 prophylaktischen Substanzen

Patienten mit Cluster-Kopfschmerzen empfinden während der Schmerzattacken einen ausgeprägten Bewegungsdrang

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. Darüber hinaus wurde in der Literatur über Patienten mit einer visuellen Aura vor den Attacken berichtet [15, 16]. Der Schmerz ist obligat von autonomen Symptomen wie Lakrimation, Chemosis, Rhinorrhö, 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 Cluster-Kopfschmerzes die Attacken weniger schwer sein und/oder kürzer oder länger andauern können. Eine tabellarische Übersicht der IHS-Kriterien für den Cluster-Kopfschmerz findet sich in [Tabelle 1](#).

Epidemiologie

Die **▶Prävalenz** des Cluster-Kopfschmerzes liegt zwischen 0,1 und 0,9% [17]. Das Verhältnis von Männer 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 Al-

ter [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 parasymphatischen oberen salivatorischen Kerngebiet stimuliert. Dies bewirkt eine Erhöhung der regionalen intra- und evtl. extrakraniellen zerebralen Durchblutung durch Änderung des Gefäßtonus, eine Steigerung der Tränensekretion, Rhinorrhö 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 zirkadianen Verteilung der Schmerzattacken [5, 22] gilt als weiterer Hinweis auf das Vorliegen einer **►biologischen Rhythmusstörung** die gehäufte Frequenz von Cluste-Episoden im Frühjahr und Herbst [5, 22] sowie Störungen der zirkadianen Ausschüttung vieler Hormone einschließlich Melatonin [23, 24, 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 trigeminoparasymphatischen Reflex 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 dem 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 **►kraniales Computertomogramm** der Schädelbasis (Knochenfenster) und eine **►zerebrale Kernspintomographie** mit Darstellung des kraniozervikalen Überganges durchgeführt werden [9] (■ **Tabelle 2**), da gerade beim Cluster-Kopfschmerz im höheren Lebensalter nicht selten symptomatische Ursachen vorliegen. In der Literatur werden diesbezüglich interessanterweise vor allem mittelliniennahe intrakranielle Raumforderungen genannt [32] (die frontal wie auch okzipital oder sogar im Kleinhirn liegen können). Zu diesen gehören u. a. Tumore, arteriovenöse Malformationen, aber auch Hirninfarkte oder entzündliche Plaques.

Für die typische Klinik wird die Aktivierung des kaudalen nozizeptiven trigeminalen Kernkomplexes im Hirnstamm verantwortlich gemacht

► Biologische Rhythmusstörung

► Strukturelle Veränderung

► Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung

► Kraniales Computertomogramm ► Zerebrale Kernspintomographie

Tabelle 3

Attackenmedikation des Cluster-Kopfschmerzes

Name	EBM-Kriterien	Wirkung/Bemerkungen	Dosierung
Sauerstoff	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> • Bei frühzeitiger Anwendung effektive und schnelle Maßnahme zur Attackenkupierung • Ist vorbeugend nicht wirksam • Wirkung zu Attackenbeginn am größten • Erfolg u. a. vom Alter des Patienten abhängig, insgesamt etwa 60% • Vorteil nicht vorhandener KI, besonders bei kardiovaskulären Risikofaktoren • Tragbarer Sauerstoff ist in Sanitätsfachgeschäften erhältlich 	>8 l 100%igen O ₂ über 15–20 min über Gesichtsmaske (!) in sitzender, vornüber geneigter Position
Lidocain	↑	<ul style="list-style-type: none"> • Erfolg etwa bei 25–30% ebenfalls innerhalb weniger Minuten • Ausschaltung der peripheren Endstrecke der CKS-Symptome durch Nervenblockade • Versuch vor allem für Patienten mit KI für Triptane 	1 ml 4%iger Lidocain-Lösung in das ipsilaterale Nasenloch bei 45° nach hinten rekliniertem und 30–40° zur ipsilateralen Seite geneigtem Kopf
Sumatriptan	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> • Medizinisches Mittel der 1. Wahl zur Attackenkupierung • Bei >75% der Patienten innerhalb von 5–20 min sicher Beschwerdefreiheit • Orale Medikationen wirken zu spät (meist erst nach der Attacke) • In Langzeitstudien keine nachlassende Wirksamkeit bei häufiger Gabe • Unproblematisch in Kombination mit Lithium, Kortikoiden oder Ca-Antagonisten 	6 mg s.c. mit Autoinjektor, bei Spritzenphobie oder starken Nebenwirkungen 20 mg als Nasenspray möglich
Zolmitriptan	↑	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Studie zur Wirksamkeit • Geeignet für Patienten mit moderaten, lang andauernden Attacken 	5 mg p.o.; besser 5 mg als Nasenspray

► **Chronisch paroxysmale Hemikranie**

► **Trigeminusneuralgie**

► **Cluster-Migräne**

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch 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 24 h), eine kürzere Attackendauer (5–30 min) 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 Cluster-Kopfschmerzes als auch die einer ► **Trigeminusneuralgie** aufwiesen [33, 34, 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 sog. ► **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 Cluster-Kopfschmerz-Attacke aufweisen wie ipsilaterale Miosis, orbitale Schwellung und Lakrimation, evtl. sogar ein zyklisches Verhalten zeigen. Die Therapie richtet sich nach der jeweils vorherrschenden

Tabelle 4

Prophylaktische Medikation des Cluster-Kopfschmerzes

Name	EBM-Kriterien	Wirkungsweise	Dosierung
Verapamil	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> • Mittel der 1. Wahl bei episodischem und chronischem CKS zur Prophylaxe • Wirkungseintritt abhängig von der Dosis nach ca. 2–3 Wochen • Oft kein komplettes Sistieren der Anfälle • Zur Überbrückung bis Wirkeintritt Prednison oder Ergotamintartrat (1–2 mg als Supp. abends) 	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg oral (1–1–1) täglich, zunächst Zieldosis bis 360 mg/Tag • Unter Ausschluss von KI bis 720 mg/Tag und in Einzelfällen höher möglich (BB- und EKG-Kontrolle)
Lithium	↑	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit wahrscheinlich überschätzt; einige Studien geben eine dem Verapamil vergleichbare Wirkung von 70% an • Daher und aufgrund zahlreicher NW bevorzugt bei chronischen CKS, bei denen andere Optionen versagen • Wirkungseintritt bereits innerhalb 1 Woche 	<ul style="list-style-type: none"> • 600–1500 mg retard oral (Beginn mit 400 mg, entspricht 2-mal 10,8 mmol) • Nach 4 Tagen steigern auf 2-mal 400 mg usw. • Regelmäßige Spiegelkontrollen morgens nüchtern nach 12 h Karenz • 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
Ergotamintartrat	↑	<ul style="list-style-type: none"> • Erfolgsraten bei ca. 70% • Ausschließlich bei episodischem CKS • Ggf. begleitend Antiemetika • Ebenfalls gut geeignet als Kurzzeitprophylaxe zur Überbrückung 5 Tage vor Beginn der Wirksamkeitsentfaltung von Verapamil • Auch bei Patienten mit nächtlichen Attacken vor dem Schlafengehen • Behandlungszeitraum nach Möglichkeit auf maximal 4 Wochen begrenzen 	<ul style="list-style-type: none"> • 2–4mg/Tag • Am besten 2 mg 1–0–1 • Bei Auftreten der Attacken in der Nacht: 2 mg oral zum Schlafbeginn
Kortikoide	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> • Additiv zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt von Verapamil • Erfolg bei ca. 70–80% der Fälle zu erwarten, beim chronischen CKS nur ca. 40% • Begleitend Magenschutz geben 	<ul style="list-style-type: none"> • Initial morgens 250 oder 500 mg i.v. oder 60–100 mg p.o. über 5 Tage, dann alle 4 Tage um 10 mg reduzieren • Schwellendosis von 10–20 mg/Tag
Pizotifen	↔	<ul style="list-style-type: none"> • Kein wesentlicher Erfolg • Versuchsweise bei Versagen der konventionellen Therapie möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,5–3 mg oral pro Tag • Versuchsweise über 5 Wochen
Valproinsäure	↑	<ul style="list-style-type: none"> • Erst eine einzige Studie zeigte effektive Wirksamkeit der Substanz in der Prophylaxe • Versuchsweise bei Versagen anderer Therapieoptionen indiziert (jedoch immer Mittel 3. Wahl) • Konnte im Tierversuch zirkadiane Rhythmen beeinflussen; außerdem GABAerge Dämpfung • Wirkungseintritt evtl. erst nach 4 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> • Initial 5–10 mg/kg KG • Dann alle 4 Tage um 5 mg erhöhen (bis 20 mg/kg KG) • Bei Erwachsenen etwa 1200 mg (3-mal 400 mg) täglich
Methysergid	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> • Mittel 2. Wahl beim episodischen, 3. Wahl beim chronischen CKS (wegen der Gefahr der Retro- und Pulmonalfibrosen bei Langzeiteinnahme) • Wirkungseintritt nach 3–7 Tagen • Mindestens 1 Monat Pausierung nach Verwendung 	<ul style="list-style-type: none"> • Initial 1 mg/Tag • Dann erhöhen auf 8–12 mg/Tag (1–0–1 oder 1–1–1) • Nur über die internationale Apotheke!
Topiramate	↔	<ul style="list-style-type: none"> • Keine valide Studien, jedoch positive offene Fallserien • Wirkungseintritt nach 2–3 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> • Langsame Aufdosierung mit 25 mg/Woche bis zum Erreichen der Wirksamkeit oder NW-Grenze

Im Zweifelsfall führt eine probatorische Therapie zur Klärung

Die Inhalation von Sauerstoff ist eine nebenwirkungsfreie und effiziente Attackenkupierung

► **Mund- oder Gesichtsmaske**

Die nasale Instillation von Lidocain führt bei etwa 25–30% der Patienten innerhalb weniger Minuten zu einer Attackenkupierung

Sumatriptan führt in einer Dosis von 6 mg s.c. appliziert bei ca. 75% der Patienten zur Beschwerdefreiheit

► **Nasenspray**

► **Aerosol-Spray**

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 (■ **Tabelle 3**) und der Prophylaxe (■ **Tabelle 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 l 100% Sauerstoff/min (in Einzelfällen mehr als 10 l/min) bis zu einer Dauer von 20 min in sitzender, vornüber gebeugter Haltung stellt eine nebenwirkungsfreie und bei frühzeitiger Anwendung effiziente Attackenkupierung da [39]. Insbesondere bestehen keine Kontraindikationen seitens des kardiovaskulären Systems, sodass 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 <http://www.dmk.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-Kopfschmerztyp 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 1 ml 4%iger Lidocain-Lösung bei um 45° rekliniertem und um ca. 30–40° zur betroffenen Seite rotiertem Kopf führt bei etwa 25–30% der Patienten ebenfalls innerhalb weniger Minuten zu einer Attackenkupierung [43, 44, 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 ausprobiert haben, da bei Wirksamkeit systemische Nebenwirkungen vermieden werden. Dies ist umso wichtiger, als die Attackenfrequenz 8–12 Attacken pro 24 h umfassen kann.

Sumatriptan. Der Serotoninagonist Sumatriptan führt in einer Dosis von 6 mg subkutan appliziert bei etwa 75% der Patienten innerhalb von 5–20 min zur Beschwerdefreiheit [46, 47, 48] und ist, wenn die Kontraindikationen beachtet werden, sehr sicher [49, 50]. Darüber hinaus sind Sumatriptan (Imigran® s.c.) in der Akutbehandlung und Lithium (Quilolum®) für die präventive Behandlung in Deutschland die einzigen für die Indikation Cluster-Kopfschmerz zugelassenen Substanzen. Nach Erfahrung der Autoren wirken bei vielen Patienten schon 3 mg 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 6 mg s.c. jedoch Mittel der 1. Wahl in der akuten Attacke. Der Grund liegt in der schnellen Bioverfügbarkeit der parenteral zugeführten Medikation. Da die eigentliche Attacke nur 30–120 min 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 insge-

samt 2- bis 3-mal je 1 Aerosolstoß (à 0,35 mg) bei gleichzeitiger tiefer Inhalation verwendet. Hierunter sind etwa 75% der Patienten innerhalb von 30 min 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 Kurzprophylaxe (d. h. 1 oder 2 mg 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 1 mg eine rasche Kupierung der Attacke herbeiführen, ist aber häufig von Übelkeit begleitet.

Prioritäten der Akutbehandlung. Mittel der 1. 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 24 h umfassen kann. Handlicher für den Patienten ist ein Ergotamin-Aerosol, dieses ist aber nur über die internationale Apotheke zu erlangen.

Prophylaxe

Verapamil. Verapamil ist in der Dosierung von 3- bis 4-mal täglich 80 mg das Mittel der 1. Wahl bei episodischem und chronischem Cluster-Kopfschmerz [31, 37]. In Abhängigkeit vom Therapieerfolg muss manchmal von erfahrenen Spezialisten unter kardialer Kontrolle auch höher (>720 mg) dosiert werden [37, 55]. Ein EKG und Blutbildkontrollen vor Therapiebeginn müssen veranlasst werden. Aufdosiert wird in 80 mg Schritten alle 3–4 Tage. Ab 480 mg Tagesdosis sind alle 160 mg EKG-Kontrollen und ggf. ein Herzecho zu veranlassen, bevor erneut in 80-mg-Schritten erhöht wird. Verapamil eignet sich aufgrund 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. unten) oder Ergotaminatrat (2 mg oral oder supp.) bei vorwiegend nachts auftretenden Attacken (s. oben) eingesetzt werden. Sehr selten wird Ergotamin auch als Dauermedikation (1–2 Monate beim episodischen Cluster und kurzen „bouts“) eingesetzt.

Kortikosteroide. Kortikosteroide werden meist nur noch additiv, z. B. im Sinne einer überbrückenden Therapie bei langsamem 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 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-Attacken kommen, in diesem Fall muss die Dosis wieder erhöht werden. Eine Wirkung ist etwa bei 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. Lithiumkarbonat wird in Dosen zwischen 600 und 1500 mg eingesetzt. Es ist die einzige in Deutschland für diese Indikation (Prophylaxe der Cluster-Kopf-

► Internationale Apotheke

Ergotamin-Suppositorien wirken in der Kurzprophylaxe

Mittel der 1. Wahl ist Sumatriptan als s.c.-Injektion

Verapamil eignet sich aufgrund seiner relativ guten Verträglichkeit als Dauertherapie

Kortikosteroide werden meist nur noch additiv eingesetzt

► Dosierungsschema

Vor Therapiebeginn muss eine Überprüfung der Elektrolyte, der Nierenwerte, der Schilddrüsenfunktion und des EKG erfolgen

Pizotifen ist in Deutschland nicht mehr für die Indikation Kopfschmerz zugelassen

Methysergid ist nur noch in der nicht retardierten Form über die internationale Apotheke zu beziehen

Operative Verfahren sind nur in absoluten Ausnahmefällen zu erwägen

schmerzen) 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 1 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. Pizotifen in einer Dosierung von 1,5–3 mg/Tag 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, 62, 63]. 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.

Methysergid. Methysergid war in der retardierten Form in Deutschland bislang beim episodischen Cluster-Kopfschmerz Mittel der 2. Wahl. Allerdings ist Methysergid nur noch in der nicht retardierten Form über die internationale Apotheke zu beziehen. Die Dosierung beginnt mit 1 mg/Tag und sukzessiver Aufdosierung bis auf 9 mg/Tag in 2–3 Einzeldosen pro Tag [56, 57, 64, 65, 66]. Die Wirkung wird durchschnittlich nach 3–7 Tagen erzielt. Wegen der Gefahr retroperitonealer und pulmonaler Fibrosen (Inzidenz etwa 1:20.000) 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 kurz dauernden 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. Topiramate hat in einigen offenen Fallstudien eine signifikant besseren Erfolg als Placebo gezeigt [68, 69, 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 (25 mg/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 Glyzerol oder Lokalanästhetika in die Cisterna trigeminalis bzw. des Ganglion Gasseri [71], durch Hochfrequenz-Rhizotomien des Ganglion 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,

78, 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 Erfolg versprechende Methode ist die Applikation eines permanenten Okzipitalisstimulators bei chronischen Kopfschmerzen, dies könnte auch beim Cluster-Kopfschmerz Erfolg versprechend sein [81].

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

Prioritäten der prophylaktischen Behandlung

Zusammenfassend sollten Patienten mit chronischen und relativ lang dauernden episodischen Cluster-Kopfschmerzphasen primär mit Verapamil behandelt werden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintrittes können zur Überbrückung vorübergehend Prednison oder Ergotamin zum Einsatz kommen. Bei relativ kurz dauernden Cluster-Episoden (<2 Monate) ist Methysergid oder Prednisolon Mittel der 1. 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.

Off-Label-Problematik

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

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

Klinik

Das plötzliche Auftreten von attackenartigen Schmerzepisoden (paroxysmal), der Schmerzcharakter (messerstichartig-schneidend oder pulsierend), die Intensität (vernichtend) und die Lokalisation (frontoorbital oder hemikraniell) sind bei der chronisch paroxysmalen Hemikranie dem Cluster-Kopfschmerz sehr ähnlich [84] (► **Tabelle 5**). Ebenso lassen sich einzelne Schmerzepisoden nicht selten durch ► **Triggerfaktoren** wie Alkohol auslösen und werden von Lakrimation oder Injektion der Konjunktiva begleitet [85].

Wichtige Unterschiede zum Cluster-Kopfschmerz sind dagegen die kürzere Dauer einzelner Attacken (2–45 min) und die höhere Häufigkeit (5–40, 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 Cluster-Patienten so typische Unterteilung in aktive und inaktive Phasen findet sich auch bei der paroxysmalen Hemikranie [2]. Ein letztes, aber entscheidendes Unterscheidungsmerkmal zum Cluster-Kopfschmerz ist die ► **Behandelbarkeit mit Indometacin** [86]. Das sichere Ansprechen der Patienten auf diese Substanz ist diagnostisch

Die unspezifische Blockade des N. occipitalis major ist vor einer operativen Therapie zu versuchen

► Tiefenhirnstimulation

► Regressforderungen

► Publikationslisten

► Triggerfaktoren

Wichtige Unterschiede zum Cluster-Kopfschmerz sind die kürzere Dauer einzelner Attacken und die höhere Häufigkeit

► Behandelbarkeit mit Indometacin

Tabelle 5

Wichtige Charakteristika trigemino-autonomer Kopfschmerzen

	Cluster-Kopfschmerz	Paroxysmale Hemikranie	SUNCT-Syndrom	Hemicrania continua	Hypnischer Kopfschmerz	Idiopathisch stechender Kopfschmerz
<i>Epidemiologie</i>						
• Geschlechterverteilung Männer:Frauen	3:1	1:3	17:1	1:1,8	1,8:1	ca. 1:1
• Prävalenz	0,1–0,9%	0,02%	Extrem selten	Sehr selten	Sehr selten	2%, wahrscheinlich höher
• Alter	28–30	20–40	20–50	20–30	40–70	Jedes Alter
<i>Schmerz</i>						
• Charakter	Bohrend, stechend	Stechend	Stechend	Ständig	Bohrend, drückend	Neuralgiform
• Intensität	Extrem hoch	Sehr hoch	Mäßig bis hoch	Mäßig	Mäßig	Leicht bis mäßig
• Lokalisation	Periorbital	Orbital, temporal	Orbital, temporal	Einseitig, ausstrahlend, andauernd	Bifrontal, median	1. trigeminaler Ast
• Attackendauer	30–120 min	2–45 min	5–250 s		30–120 min	Sekunden bis wenige Minuten
• Attackenfrequenz	1–8/Tag	1–40/Tag	1/Tag bis 30/h	5–12/Tag	1–2/Tag	1/Jahr bis 100/Tag
• Autonome Symptome	++	++	+	(+)	–	–
<i>Therapie</i>						
• 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
• Andere therapeutische Optionen und Einzelfallbeschreibungen	• Valproinsäure • Ergotamin • Pizotifen	Verapamil Acetazolamid Celecoxib Rofecoxib	Lamotrigin Gabapentin Valproinsäure Topiramate	Beta-Cyclodextrin Naproxen Coffein Kortikoide	Flunarizin Atenolol Indometacin	In der Regel nicht notwendig

wegweisend für die CPH oder die Hemicrania continua [87]. Bereits nach 1 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 Cluster-Kopfschmerz 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®): 3-mal 50 mg täglich, ggf. erhöhen auf 200 mg, evtl. unter Magenschutz.

Indometacin wird auf 3 Tagesdosen, nach den Mahlzeiten eingenommen, verteilt. Selten benötigen einige Patienten höhere Dosierungen bis zu 300 mg/Tag (wegen der kurzen Halbwertszeit von 4 h 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 NSAIDs, z. B. Naproxen oder Diclofenac [89] versucht werden, In der Literatur existieren darüber hinaus Berichte über die vereinzelt 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 kurz dauernde (15 s bis 2 min), einschließende Attacken neuralgiformen Schmerzcharakters heftigster und nicht selten vernichtender Intensität [93]. Die Attacken treten durchschnittlich bis zu 60-mal täglich auf (gelegentlich sogar bis zu 200-mal täglich) und sind streng einseitig periorbital. Wie alle TAKs geht das SUNCT mit autonomen Begleitsymptomen einher, jedoch beschränken sie sich im Allgemeinen auf die konjunktivale Injektion und die obligatorisch ausgeprägte Lakrimation [84]. Auch beim SUNCT-Syndrom gibt es eine episodische und eine chronische Verlaufsform.

Der Unterschied zum Cluster-Kopfschmerz ist die wesentlich höhere Attackenfrequenz, die kürzere Dauer einzelner Schmerzattacken und der neuralgiforme Charakter der Schmerzen. Bei der klassischen ►**Trigeminusneuralgie**, die differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden muss, ist die Attackenfrequenz der ebenfalls elektrisierend einschließenden Schmerzepisoden in der Regel noch höher (bis zu mehreren 100-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 2. und 3. 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], sodass ein Therapieversuch mit dieser Substanz viel versprechend erscheint. Operative Verfahren sind berichtet worden, ohne dass eine abschließende Beurteilung möglich ist [99].

► Erhaltungsdosis

Unterschiede zum Cluster-Kopfschmerz: höhere Attackenfrequenz, kürzere Dauer einzelner Schmerzattacken und neuralgiformer Schmerzcharakter

► Trigeminusneuralgie

Derzeit ist eine wirksame Therapie nicht bekannt

► Lamotrigen

Im Gegensatz zum Cluster-Kopfschmerz klagen Patienten mit einer Hemicrania continua über einen kontinuierlich vorhandenen Schmerz

Etwa 50% der Patienten beschreiben eine Zunahme der Schmerzen nachts

Ein Indometacin-Versuch ist das entscheidende diagnostische Kriterium und zugleich die einzig sicher wirksame Therapie

Das Ansprechen auf Indometacin ist spezifisch

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 Cluster-Kopfschmerz 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. Etwa 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 ein Indometacin-Versuch 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 Cluster-Kopfschmerz 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®) : 3-mal 50 mg täglich, ggf. erhöhen auf 200 mg, 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 30 min bis zu 48 h. Die Therapie sollte mit 75 mg Indometacin, auf 3 Tagesdosen verteilt, begonnen werden und bei Nichtansprechen jeden 3. Tag bis auf maximal 200 mg/Tag 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 strengerem 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 differenzialdiagnostische Abklärung zu den klassischen trigemino-autonomen Kopfschmerzkrankungen 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 Kopfschmerzes in Form von streng nächtlichem Auftreten der Attacken, oftmals zu einer bestimmten Uhrzeit oder aus den REM-Schlafphasen he-

raus [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 30–120 min [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 auf 1,8:1. Auffallend ist, dass 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 1. Wahl. Kontrollierte Studien existieren nicht. Indometacin ist nur bei 20–30% der Patienten wirksam.

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

Therapie der 2. Wahl:

- Verapamil (Isopstin®): häufig bereits 40–80 mg als Einmaldosis hilfreich, sonst bis 3-mal 80 mg täglich,
- Indomethacin 50–150 mg/Tag.

Primär stechende Kopfschmerzen (IHS 4.1)

Klinik

Ebenfalls abzugrenzen von den trigemino-autonomen Kopfschmerzen, jedoch differenzialdiagnostisch 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 eine Cent- oder 2-Euro-Münze. Vorzugsweise liegen sie im Versorgungsgebiet des 1. Trigeminusastes (frontal, orbital, parietal, temporal). Der Schmerzcharakter wird als stechend („stabbing“) und mit Bezug zur Intensität als leicht bis mittelgradig beschrieben. Er tritt 1-mal/Jahr bis 100-mal/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 Cluster-Kopfschmerz 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“** (Sekunden andauernde, lanzierende Schmerzen im Augenwinkel) subsumiert. Definitionsgemäß treten die Schmerzen ohne fassbare organische Grunderkrankung spontan auf. Autonome Begleitsymptome fehlen meist. Aufgrund der neuralgiformen Schmerzkomponente ist es nahe liegend, pathophysiologisch von paroxysmalen

► Ältere Menschen

- **Kaffee**
- **Lithium**
- **Verapamil**

Definitionsgemäß treten diese Schmerzen ohne fassbare organische Grunderkrankung spontan auf

- **„Jabs and Jolts Syndrom“**
- **„Icepick-like pains“**
- **„Ophthalmodynie“**

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 (Indometacin AL50[®]) indiziert. Meist sind 2-mal 25 mg bis 2-mal 50 mg täglich ausreichend, evtl. Magenschutz. Geklärt werden muss noch, ob möglicherweise Melantonin eine wirksame Alternative darstellt [106].

Korrespondierender Autor

PD Dr. A. May

Neurologische Universitätsklinik, Martinistraße 52, 20246 Hamburg
E-Mail: a.may@uke.uni-hamburg.de

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf eine Verbindung mit folgender Firma/Firmen hin:

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 wissenschaftlicher 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: selbstständig
- 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, 3 M Medica, Novartis, Pharmacia & Upjohn, Sanofi-Synthelabo, Schering, Allergan, Almirall, Schaper and Brümmer, Johnson & Johnson, La Roche, Servier, Abbott

In der Regel ist dieser Art von Kopfschmerz nicht behandlungsbedürftig

Literatur

2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (2004) The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. Cephalalgia 24:1–160
3. Goadsby PJ (1999) Short-lasting primary headaches: focus on trigeminal autonomic cephalgias and indomethacin-sensitive headaches. Curr Opin Neurol 12(3):273–277
4. Göbel H, Diener H, Grottemeyer K, Pfaffenrath V (1998) Therapie des Clusterkopfschmerzes. Dtsch Arztebl 95(44):2760–2769
5. Sjaastad O (1992) Cluster headache syndrome. W.B. Saunders, London
6. Goadsby PJ, Lipton RB (1997) A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. Brain 120(Pt 1):193–209
8. May A, Goadsby PJ (1999) The trigeminovascular system in humans: pathophysiological implications for primary headache syndromes of the neural influences of the cerebral circulation. J Cereb Blood Flow Metab 19:115–127
9. May A, Evers S, Limmroth V, Straube A (2003) DGN-Leitlinien. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/awmf-frs.htm>
10. May A, Leone M (2003) Update on cluster headache. Curr Opin Neurol 16(3):333–340
17. Sjaastad O, Bakkeiteig LS (2003) Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. Cephalalgia 23(7):528–533
18. Bahra A, May A, Goadsby PJ (2002) Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. Neurology 58(3):354–361
25. Leone M, Attanasio A, Croci D et al. (1999) Neuroendocrinology of cluster headache. Ital J Neurol Sci 20(7):S18–S20
26. May A, Bahra A, Büchel C et al. (1998) Hypothalamic activation in cluster headache attacks. Lancet 352:275–278
27. May A, Bahra A, Büchel C et al. (2000) PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. Neurology 55:1328–1335
28. May A, Ashburner J, Buchel C et al. (1999) Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. Nat Med 5(7):836–838
31. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K (1999) The headaches. 2nd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
37. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ (2003) Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. Drugs 63(16):1637–1677
39. Fogan L (1985) Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. Arch Neurol 42(4):362–363
40. Ekbohm K (1995) Treatment of cluster headache: clinical trials, design and results. Cephalalgia 15:33–36
42. Nilsson Remahl AI, Ansjon R, Lind F, Waldenlind E (2002) Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. Cephalalgia 22(9):730–739
45. Markley HG (2003) Topical agents in the treatment of cluster headache. Curr Pain Headache Rep 7(2):139–143
46. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group (1991) Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. N Engl J Med 325(5):322–326
56. Dodick DW, Capobianco DJ (2001) Treatment and management of cluster headache. Curr Pain Headache Rep 5(1):83–91
58. Ekbohm K (1981) Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. Headache 21(4):132–139
60. Ekbohm K (1969) Prophylactic treatment of cluster headache with a new serotonin antagonist, BC 105. Acta Neurol Scand 45(5):601–610
61. Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG (2002) Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches. J Am Osteopath Assoc 102(2):92–94
68. McGeeney BE (2003) Topiramate in the treatment of cluster headache. Curr Pain Headache Rep 7(2):135–138
82. Leone M, Franzini A, Broggi G et al. (2004) Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. Brain 127(Pt 10):2259–2264
86. Antonaci F, Sjaastad O (1989) Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. Headache 29(10):648–656
92. Matharu MS, Cohen AS, Boes CJ, Goadsby PJ (2003) Short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing syndrome: a review. Curr Pain Headache Rep 7(4):308–318
101. Evers S, Goadsby PJ (2003) Hypnic headache: clinical features, pathophysiology, and treatment. Neurology 60(6):905–909

Das komplette Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der elektronischen Version unter DerSchmerz.de

Klinische Arzneimittelprüfungen

Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG

Mit der 12. AMG-Novelle vom 06.08.2004 wurde die europäische Richtlinie über die Anwendung der „Good Clinical Practice“ (GCP) bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln in Deutschland umgesetzt. Die Rahmenbedingungen für Arzneimittelstudien haben sich damit wesentlich geändert.



Die Springer-Fachzeitschrift „Bundesgesundheitsblatt“ hat eine Ausgabe (02/2005) zum Thema „Klinische Prüfungen: Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG“ zusammengestellt, die u. a. Beiträge zu den folgenden Themen enthält:

- 12. AMG-Novelle;
- GCP-Verordnung;
- Aufgaben der Ethik-Kommissionen;
- Prüfungen immunbiologischer Arzneimittel;
- Erfassung und Anzeigen von Nebenwirkungen;
- GCP-Inspektionen;
- Anforderungen an Prüfpräparate.

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 25,00 bei:

Springer Distribution Center
Kundenservice Zeitschriften
Haberstr. 7
69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221-345-4303
Fax.: +49 6221-345-4229
E-Mail: SDC-journals@springer-sbm.com

Bundesgesundheitsblatt.de