

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
-Direktor: Univ. Prof. Dr. med. E.B. Ringelstein-**

**Clusterkopfschmerz und Rechts-Links-Shunt.  
Beobachtung an Clusterkopfschmerzpatienten  
in einer Fall-Kontroll-Studie**

**INAUGURAL- DISSERTATION**

**zur**

**Erlangung des doctor medicinae**

**der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen- Universität Münster**

**vorgelegt von**

**Nicole Heinemann aus Paderborn**

**2010**

**Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.**

**Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz**

**1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers**

**2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Dipl. Psych. Ingrid Galow**

**Datum der mündlichen Prüfung: 30.09.2010**

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Neurologie**

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E.B. Ringelstein-

Referent: Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers

Koreferent: Prof. Dr. med. Dipl. Psych. Ingrid Gralow

**Zusammenfassung**

**Clusterkopfschmerz und Rechts-Links-Shunt.**

**Beobachtung an Clusterkopfschmerzpatienten in einer Fall-Kontroll-Studie.**

**Nicole Heinemann**

In dieser Arbeit wurde der Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen einem Rechts-Links-Shunt und dem Clusterkopfschmerz anhand einer Fall-Kontroll-Studie nachgegangen.

Aufgenommen in die Studie wurden 73 Clusterkopfschmerzpatienten, welche alle streng nach den Kriterien der International Headache Society von 2003 diagnostiziert wurden sowie 73 alters- und geschlechtsgleiche Kontrollen ohne Kopfschmerzerkrankungen.

Die Untersuchung erfolgte mittels einer transkraniellen Dopplersonographie und dem Kontrastmittel Echovist 300. Durch einen zusätzlichen Erhebungsbogen konnten weitere Daten zur Klinik des Clusterkopfschmerzes gewonnen werden.

Die Untersuchungsbefunde sowie die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 15.0 deskriptiv und analytisch ausgewertet und die statistische Signifikanz anhand der Irrtumswahrscheinlichkeit P errechnet.

Für die gesamte Fallgruppe konnte keine Assoziation zwischen einem Clusterkopfschmerz und dem Vorliegen eines Rechts-Links-Shunt erkannt werden, und die Untersuchungsergebnisse erwiesen sich mit  $p=0,897$  als statistisch nicht signifikant. Auch die Auswertung nach Untergruppen erbrachte keine signifikanten Ergebnisse, sodass sich keine geschlechts- oder clusterkopfschmerzformabhängige Beziehung zu einem Shunt erkennen lässt. Lediglich das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie bei Erstmanifestation zeigen eine statistisch signifikante Differenz bezüglich der Patienten mit Shunt bzw. jener ohne Shunt ( $p=0,009$  bzw.  $0,046$ ).

In Anbetracht dieser Ergebnisse stellen sowohl Diagnostik als auch Verschluss eines Shunts bei vorliegendem Clusterkopfschmerz keine sinnvollen Verfahren dar.

**Datum der mündlichen Prüfung: 30.09.2010**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Historischer Exkurs .....	1
1.1.1 Clusterkopfschmerz .....	1
1.1.2 Foramen ovale und Rechts- Links- Shunt .....	3
1.2 Fragestellung .....	4
<b>2. Theoretische Grundlagen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Clusterkopfschmerz .....	5
2.1.1 Definition der International Headache Society .....	5
2.1.2 Epidemiologie .....	6
2.1.3 Pathophysiologie .....	10
2.1.4 Trigger .....	12
2.1.5 Symptome .....	12
2.1.5.1 Clusterkopfschmerz und Aura .....	14
2.1.6 Therapie .....	14
2.1.6.1 Medikamentöse Therapien .....	14
2.1.6.2 Nicht medikamentöse Therapien .....	19
2.1.7 Sozioökonomische Beeinträchtigungen infolge von Clusterkopfschmerzen .....	20
2.2 Persistierendes Foramen ovale (PFO) und Rechts- Links- Shunt .....	21
2.2.1 Definition .....	21
2.2.2 Epidemiologie .....	22
2.2.3 Anatomie .....	22
2.2.4 Der Fetalkreislauf .....	24
2.2.5 Diagnostik .....	26
2.2.6 Therapie .....	29
2.2.6.1 Indikationen .....	30
2.2.6.2 Medikamentöse Behandlung .....	31
2.2.6.3 Chirurgischer Verschluss .....	31
2.2.6.4 Perkutaner PFO- Verschluss .....	32
2.2.6.5 Therapeutische Perspektiven .....	34
2.2.6.6 Vergleich der Interventionsmöglichkeiten .....	35
2.2.7 Migräne und PFO .....	36
2.2.7.1 Prävalenz .....	36
2.2.7.2 Pathophysiologie .....	38
2.2.7.3 Migräne und Shuntverschluss .....	38
<b>3. Methodik .....</b>	<b>41</b>
3.1. Datenerhebung .....	41
3.1.1 Rekrutierung der Fälle .....	41
3.1.2 Rekrutierung der Kontrollen .....	42
3.1.3 Datenerhebung .....	42
3.1.4 TCD- Untersuchung .....	43

3.1.4.1 Materialien.....	43
3.1.4.2 Durchführung .....	44
3.1.4.3 Auswertungen der Untersuchung .....	45
3.2 Statistische Methoden.....	46
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>47</b>
4.1. Beschreibung .....	47
4.1.1 Beschreibung der Fälle .....	47
4.1.2 Beschreibung der Kontrollen.....	49
4.2 Shunt und Clusterkopfschmerz.....	49
4.2.1 Vergleich von Fall- und Kontrollgruppe.....	50
4.2.2 Shuntart und Clusterkopfschmerz.....	51
4.3 Auswertung der Fälle nach Gruppen.....	52
4.3.1 Differenzierung nach vorliegendem bzw. nicht vorliegendem Shunt .....	52
4.3.2 Differenzierung nach Clusterkopfschmerzform .....	54
4.3.3 Differenzierung nach Geschlecht .....	55
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>56</b>
5.1. Beurteilung der Ergebnisse.....	56
5.1.1. Stellungnahme zur Hauptfrage .....	56
5.1.2 Weitere Beobachtungen.....	56
5.2 Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang.....	58
5.2.1 Vergleich mit Studien an Migränepatienten.....	58
5.2.2 Vergleich mit Studien an Clusterkopfschmerzpatienten .....	59
5.3 Kritische Diskussion.....	62
5.3.1 Sensitivität und Spezifität der TCD.....	62
5.3.2 MES durch Lungenshunt.....	64
5.4 Implikationen.....	64
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>66</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
<b>9. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
<b>10. Danksagung.....</b>	<b>79</b>
<b>11. Lebenslauf .....</b>	<b>80</b>

# **1. Einleitung**

## **1.1. Historischer Exkurs**

### **1.1.1 Clusterkopfschmerz**

Die ersten Beschreibungen des Clusterkopfschmerzes stammen bereits aus dem 17. Jahrhundert. Da diese frühen Aufzeichnungen sehr unpräzise sind, soll hier nur ein kleiner Exkurs über die Entwicklung im 20. Jahrhundert gegeben werden.

1913 beschrieb der Neurologe Robert Bing in seiner ersten Ausgabe seines Lehrbuches der Nervenkrankheiten einen Kopfschmerz, welcher durch eine einseitige Rötung und Schwellung, sowie brennende Schmerzen im Naseninnern mit Rhinorrhoe gekennzeichnet war (Bing 1913). Aufgrund der für ihn bestehenden Ähnlichkeit zur Erythromelalgie bezeichnete er seine Beobachtung als Erythroprosopalgie (Rot-Gesicht-Schmerz). Diese Beschreibung war sehr unvollständig und so fehlten trotz Ergänzungen 1930 und 1952 einige wesentliche Aspekte der Erkrankung (Bing 1930, Bing 1952).

Die erste präzise Beschreibung erfolgte 1926 durch den Londoner Neurologen Wilfred John Harris. Harris erbrachte in seinem Werk „Neuritis and Neuralgia“ (Harris 1926) unter dem Namen „migränöse Neuralgie“ eine genau beschriebene Symptomatik, Fallbeispiele und eine von ihm vorgenommene Abgrenzung zur Trigeminusneuralgie und zur Migräne. Diese Aspekte weisen eindeutig auf einen Clusterkopfschmerz hin.

Ätiologisch ordnete er dieses Leiden der Migräne zu und nahm vasomotorische Spasmen der vorderen und mittleren Meningealgefäße an, welche Schmerzen über die Gebiete der trigeminalen Gefäße verursachen. Das Fehlen einer visuellen Aura erklärte er sich mit spasmusfreien hinteren cerebralen Arterien.

Erste therapeutische Versuche erbrachte Harris mit einer Alkoholinjektion ins Ganglion trigeminale und erzielte hiermit eine Heilungsrate von 66 %. Weitere 17 % der Patienten verspürten eine eindeutige Besserung (Harris 1940). Er erklärte sich diesen

Effekt durch eine Blockade der meningealen trigeminalen Gefäße und somit des Weges der schmerzbehafteten Impulse (Harris 1936).

Zudem beschrieb er bereits 1937 in „The facial Neuralgias“ (Harris 1937) eine Gabe von 0,5 mg Ergotamin als schnell helfende Therapie einer akuten Attacke.

Trotz dieser weitgehenden Erkenntnisse erlangte die Erkrankung zu diesem Zeitpunkt noch keine allgemeine Bekanntheit.

Aus diesem Grund sah man zunächst Bayard T. Horton als Entdecker an, als er 1939 von 84 Patienten mit „Erythromelalgia of the head“ berichtete (Horton 1939).

Seine Beschreibung war recht umfassend, beinhaltete jedoch nicht die Klinik des Horner- Syndroms sowie die männliche Prädominanz. Beide Aspekte trug Horton in einer weiteren Veröffentlichung 13 Jahre später nach (Horton 1952). Weiterhin beschrieb er Behandlungsstrategien und die Effektivität von Sauerstoff, Ergotaminen, Dihydroergotamin und Corticosteroiden.

1952 führte er zudem die Bezeichnung „Histaminkopfschmerz“ ein, in der Annahme diese, für histaminsensibel gehaltene Erkrankung durch Histamindesensibilisierungen geheilt zu haben.

Als vermeintlicher Entdecker wurde später Horton zu Ehren der Begriff „Horton´s disease“ verwendet.

Karl-Axel Ekbom erkannte 1947, dass die von Horton beschriebene Erkrankung bereits von Harris entdeckt worden war, und bezweifelte stark, dass diese, von ihm genannte „Harris-Horton-disease“, in direktem Zusammenhang mit Histamin steht. Die von Horton erlangten Behandlungserfolge durch Histamindesensibilisierung führte er auf Spontanremissionen zurück (Ekbom 1947).

Dieser Auffassung war auch E. Charles Kunkle, als er 1952 von seinen 30 Patienten berichtete. Er führte mit seiner Veröffentlichung „Recurrent brief headache in cluster pattern“ den noch heute gebräuchlichen Begriff „Clusterkopfschmerz“ ein (Kunkle 1952).

### **1.1.2 Foramen ovale und Rechts- Links- Shunt**

Mit der Entdeckung des Blutkreislaufes durch Harvey wurde im Jahre 1628 der Grundstein weiterer Forschungen gelegt. Seine Beobachtungen legte er schriftlich nieder und so gehen auch die ersten veröffentlichten Schriften über den Embryonalkreislauf auf ihn zurück.

Über ein Jahrhundert später beschäftigte sich Sabatier 1778 expliziter mit dem fetalen Kreislauf und stellte erste Vermutungen bezüglich der Besonderheiten des vorgeburtlichen Kreislaufes an.

John Bell erklärte sich diese Besonderheiten anhand der Theorie eines single hearts, welche durch Jeffrays Niederschrift im Jahre 1835 widerlegt wurde. Zum ersten Mal wurden hier Entwicklungsschritte des fetalen Kreislaufs sowie die postnatale Entwicklung detailliert in Schrift und Bild beschrieben.

Pathologische Zusammenhänge mit einem persistierenden Foramen ovale wurden erst im 19. Jahrhundert durch postmortale Sektionen erkannt. Der Pathologe Julius Cohnheim war der Erste, der während einer Sektion eine paradoxe Embolie bei einem bestehenden Foramen ovale erkannte und beschrieb.

Heute ist die Erkundung solcher Zusammenhänge dank moderner Technik einfacher. Mit Hilfe von Angiographien, Sonographien oder Magnetresonanztomographien lässt sich ein Foramen ovale auch am Lebenden leicht diagnostizieren.

## 1.2 Fragestellung

In den letzten Jahren bestätigte sich durch zahlreiche Studien der Zusammenhang zwischen einem persistierenden Foramen ovale und der Migräne, besonders jener mit Aura.

In Anbetracht dieser Ergebnisse stellte sich die Frage, ob auch eine Assoziation mit einer anderen primären Kopfschmerzerkrankung, dem Clusterkopfschmerz, besteht.

Erste Studien hierzu wurden bereits 2004 durch Finocchi und 2005 durch Morelli gemacht (Finocchi 2004, Morelli 2005). Beide Untersuchungen beschrieben eine signifikant höhere Shuntprävalenz innerhalb der Patientengruppen mit 40 bzw. 30 Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p=0,029$  bzw.  $p=0,005$ ).

Auch in dieser Studie werden Patienten mit einer alters- und geschlechtsgleichen Kontrollgruppe verglichen. Allerdings wird mit 73 Patienten eine weit größere Fallgruppe erreicht.

Neben dem Vergleich und der Auswertung von Fall- und Kontrollgruppen, werden weitere Rechnungen innerhalb der Untergruppen vorgenommen, um Merkmale wie Alter, Geschlecht, Clusterkopfschmerzform, Shuntgröße und Shuntart zu berücksichtigen.

## **2. Theoretische Grundlagen**

### **2.1 Clusterkopfschmerz**

#### **2.1.1 Definition der International Headache Society**

##### **Clusterkopfschmerz (IHS 3.1)**

Der Clusterkopfschmerz wird neben weiteren trigemino- autonomen Kopfschmerzerkrankungen in der dritten Gruppe (3.1 IHS) innerhalb der Primären Kopfschmerzerkrankungen der Klassifikation der International Headache Society von 2003 klassifiziert.

Zur Diagnosestellung hat er laut dieser folgende Kriterien zu erfüllen:

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

Üblicherweise treten die Attacken in Serien auf, die über Wochen oder Monate andauern (so genannte Clusterperioden). Zwischengeschaltet sind Remissionszeiten, die meist Monate oder Jahre anhalten.

Bei etwa 10-15 % der Patienten ist der Verlauf jedoch chronisch, wodurch sich der Clusterkopfschmerz weiter in eine episodische (3.1.1) und eine chronische Verlaufsform (3.1.2) einteilen lässt.

### **Episodischer Clusterkopfschmerz (IHS 3.1.1)**

Zur Diagnose müssen die Attacken die Kriterien A-E (siehe 3.1 Clusterkopfschmerz) erfüllen, sowie aus wenigstens 2 Clusterperioden mit einer Dauer von 7 bis 365 Tagen bestehen, die durch Remissionsphasen von  $\geq$  einem Monat voneinander getrennt sind.

### **Chronischer Clusterkopfschmerz (IHS 3.1.2)**

Die Attacken erfüllen die Kriterien A-E (siehe 3.1 Clusterkopfschmerz) und haben Remissionsphasen von längstens 14 Tagen, d.h. eigentlich handelt es sich um eine kontinuierliche Form.

Es lässt sich ein de novo entstandener chronischer Clusterkopfschmerz (früher: primärer chronischer Clusterkopfschmerz) von einem sekundären, aus der episodischen Form übergegangenen, Clusterkopfschmerz abgrenzen.

Nur selten geht aus einem chronischen Clusterkopfschmerz ein episodischer hervor.

## **2.1.2 Epidemiologie**

Da der Clusterkopfschmerz nicht so verbreitet ist wie zum Beispiel Migräne oder Spannungskopfschmerzen, gibt es zu ihm auch noch weitaus weniger epidemiologische Studien. Erst in den letzten Jahren wurden vermehrt umfassende Studien zur Verbreitung der Clusterkopfschmerzen gemacht, die sich zum Einen mit der Prävalenz im Allgemeinen und zum Anderen teilweise auch mit weiteren Verteilungsmustern befassen. Hier sind besonders Merkmale wie Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Alter bei Erstmanifestation zu erwähnen.

Im Folgenden werden acht dieser Studien vorgestellt, die sich zeitlich wie auch geographisch voneinander abgrenzen (Tabelle 1).

Studie	Land	Ergebnisse
Evers et al. 2007	Deutschland	0,15% (Einjahresprävalenz)
Katsarava et al. 2007	Deutschland	0,12% (Einjahresprävalenz)
Ekbohm et al. 2006	Schweden	0,15% (Lebenszeitprävalenz)
Torelli et al. 2005	Italien	0,28% (Lebenszeitprävalenz)
Sjaastad et al. 2003	Norwegen	0,38% (Lebenszeitprävalenz)
Tonon et al. 2002	Italien/San Marino	0,056% (Lebenszeitprävalenz)
Swanson et al. 1994	USA/ Minnesota	0,15% (Lebenszeitprävalenz)
D`Alessandro et al. 1986	Italien/San Marino	0,069% (Lebenszeitprävalenz)

**Tabelle 1 Clusterkopfschmerzprävalenz innerhalb verschiedener Studien**

Aus den hier vorgestellten Studien ergibt sich somit eine Prävalenzrate von 0,069% bis 0,38% bzw. 56/100 000 bis 381/100 000 Einwohnern.

Differenzieren muss man innerhalb der genannten Studien zwischen der Einjahresprävalenz, welche die Erkrankungsrate innerhalb des letzten Jahres angibt, und der Lebenszeitprävalenz, die sich auf das ganze Leben bezieht.

Anhand der unterschiedlichen geographischen Herkünfte der Studien und der relativ ähnlichen Prävalenzraten kann man annehmen, dass dem Clusterkopfschmerz keine ethnische Ursache zugrunde liegt (näheres unter 2.1.3).

Das Durchschnittsalter der Patientengruppen liegt bei 42,43 Jahren (Minimum 26 Jahre, Maximum 58 Jahre) in der Vågå-Studie von Sjaastad et al. von 2003 und bei 41 Jahren (Minimum 35 Jahre, Maximum 57 Jahre) in der deutschen Studie von Katsarava et al. aus dem Erscheinungsjahr 2007.

Ein weiterer erfasster Parameter ist das Erstmanifestationsalter. Dieses liegt bei Sjaastad bei durchschnittlich 32,14 Jahren (Minimum 20 Jahre, Maximum 43 Jahre) und bei Katsarava im Durchschnitt bei 27,3 Jahren (Minimum 18 Jahre, Maximum 41 Jahre). Allgemein wird für das Erstmanifestationsalter eine Spannweite vom 20. bis 30. Lebensjahr in der Literatur angegeben (Bahra 2002). Spezifische Studien fanden jedoch unterschiedliche Extreme in beiden Richtungen heraus. Als Beispiel hierfür werden eine 89jährige Patientin mit Erstmanifestation im selbigen Jahr (Fischer 2005) und ein

neunjähriger Junge genannt, bei dem anhand eines Kopfschmerztagebuches dieser im vierten Lebensjahr ausgemacht werden konnte (Evers 2002). Man kann also sagen, dass trotz einer charakteristischen Verteilung des Erstmanifestationsalters des Clusterkopfschmerzes eine Spannweite über alle Lebensdekaden zu finden ist.

Dieser genaueren Verteilung, auch bezüglich der unterschiedlichen Verlaufsformen (chronisch versus episodisch) widmete Ekbom im Jahre 2002 eine Studie, in der er zusätzlich auf die unterschiedliche Verteilung innerhalb der beiden Geschlechter einging (Ekbom 2002). Er fand in einer 34 Jahre dauernden Langzeitstudie heraus, dass die männlichen Patienten mit episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzen ein durchschnittliches Erstmanifestationsalter vom 20. bis zum 29. Lebensjahr erreichten, wobei kein chronischer Clusterpatient über 60 Jahre gefunden wurde.

Von dieser schon bekannten Erkenntnis hob sich die enorme Varianz des Erstmanifestationsalters bei den Frauen ab. Im Gegensatz zu den Männern lag bei der chronisch erkrankten Frauengruppe eine Spannweite vom 10. bis zum 69. Lebensjahr vor, mit vermehrten Fällen nach dem 50. Lebensjahr. Der episodische Clusterkopfschmerz bei den Frauen erreichte neben dem 20. bis 29. Lebensjahr eine zweite Manifestationsspitze in den fünfziger Lebensjahren.

Die männliche Prädominanz der Erstmanifestationen war somit am höchsten innerhalb der früheren Lebensjahre. Nach dem 50. Lebensjahr ging sie durch die späte Erstmanifestation innerhalb des weiblichen Geschlechtes verloren.

Eine weitere Erkenntnis konnte Ekbom über den Verlauf der Verteilung des chronischen und des episodischen Clusterkopfschmerzes aus seiner Langzeitstudie erzielen: Innerhalb der 34 Jahre wurden keine Veränderungen im Verteilungsmuster festgestellt.

Eine auch für andere Studien repräsentative und vergleichbare Verteilung wird mit 79% für die episodische und 21% für die chronische Form gefunden. Die zuletzt genannte Gruppe lässt sich weiter in primär chronisch und sekundär chronisch untergliedern, in der ein Verhältnis von 1,63 zu 1 besteht (Bahra 2002). Neben der verminderten Prädominanz der Männer nach dem 50. Lebensjahr bezüglich des Erstmanifestationsalters wurde innerhalb der 34 Jahren anhaltenden Studie auch eine allgemein über die Zeit sich verringernde männliche Prädominanz der Erkrankung sichtbar.

Dieser Beobachtung ist bereits Manzoni vier Jahre zuvor nachgegangen (Manzoni 1998). Neben dem Ergebnis, dass sich das Muster des Erstmanifestationsalters im Laufe der letzten Dekaden nicht veränderte, fand er in seiner retrospektiven Studie eine stark veränderte Mann : Frau Verteilung. Während die Verteilung vor den 60er Jahren noch bei 6,2 zu 1 lag, glich sie sich in den 90ern mit 2,1 zu 1 annähernd aus. Diese Verteilung wurde durch andere Studien bestätigt, wie zum Beispiel von Bahra im Jahre 2002. Sie fand in einer Gruppe von 230 Patienten eine Mann zu Frau Verteilung von 2,5 zu 1. Anhand anderer Verteilungsmuster, die sich innerhalb derselben Dekaden änderten, versuchte Manzoni diesem Prozess im weiteren Verlauf seiner Studie eine Ursache zuzuschreiben (näheres unter 2.1.3 ).

Zu den weiteren Charakteristika des Clusterkopfschmerzes zählt die Verteilung der Symptomatik in Episoden und Attacken, welche ihm auch zu seinem Namen verholfen haben (englisch: Cluster = Haufen). Anhand dieser lässt sich zudem zwischen chronisch und episodisch differenzieren (siehe IHS). Viele Studien machen hierzu Angaben, wobei die Studie von Bahra (Bahra 2002) mit einer Fallzahl von 230 Patienten als repräsentativ anzusehen ist. Sie traf in ihrer Gruppe auf eine mittlere Episodendauer von 8,6 Wochen bei durchschnittlich einer Periode pro Jahr. Im Schnitt hatten die Patienten maximal 4,6 Attacken pro 24 Stunden, die minimal 72 Minuten und maximal 159 Minuten anhielten. Eine saisonale Verteilung gaben 43 % an, die sich meistens auf den Frühling und Herbst bezog. Eine weitere temporale Spitze zeigte sich innerhalb des Tagesrhythmus bei 73 % bevorzugt nachts.

Die längste von Bahra gefundene Remissionszeit betrug 20 Jahre. In anderen Studien traf man sogar auf Remissionszeiten von bis zu 51 Jahren (Evers 2002).

### 2.1.3 Pathophysiologie

Der Clusterkopfschmerz zählt neben der paroxysmalen Hemikranie und dem SUNCT-Syndrom zu der Gruppe der trigemino-autonomen Kopfschmerzen. Da die Symptomatik innerhalb dieser Gruppe sehr ähnlich ist und sich die einzelnen Formen weitgehend nur durch das Zeitmuster, die Schmerzintensität und das therapeutische Ansprechen unterscheiden, geht man von einer gemeinsamen Pathogenese aus. Die genaueren pathophysiologischen Zusammenhänge sind noch unklar. Einig ist man sich jedoch in der Pathophysiologie der „trigemino-autonomen Reflexschleife“, welche der Gruppe ihren Namen verliehen hat und ihre gemeinsame Symptomatik eindrücklich erklärt.

Man geht davon aus (Goadsby 2002), dass aktivierte Schmerzfasern des trigeminovaskulären Systems, welches durch das trigeminale Ganglion mit den Hirngefäßen und der Dura mater in Kontakt steht, den ophthalmologischen Ast des N. trigeminus durchlaufen. Nach einer synaptischen Umschaltung auf den Nucleus trigeminus caudalis im Hirnstamm wird über den Thalamus der Cortex erreicht, welcher den Schmerzreiz bewusst erfasst. Die nun folgende Reflexschleife aktiviert den Nucleus salivatorius superior des parasympathischen Systems, welcher sich wiederum über den Nervus intermedius, genauer über den Nervus petrosus major, auf das Ganglion pterygopalatinum verschaltet. Die resultierende gefäßdilatorische Reaktion verursacht unter anderem eine Kongestion der Nase durch Schleimhautschwellung sowie Rötung der Augen. Die Versorgung der Tränendrüse ruft die charakteristische Lakrimation hervor. Die zusätzliche Karotisschwellung führt zur funktionellen Läsion des sympathischen Nervens und verursacht so und durch den Defekt des perivaskulären sympathischen Systems ein partielles Horner-Syndrom. Anhand von Angiographien lassen sich zudem ipsilateral dilatierte intrakranielle Segmente der Arteria carotis interna und der davon abgehenden ophthalmischen Arterien bestätigen.

Die Entstehung dieser Reaktionsschleife lässt sich anhand von Bildgebungen an zentraler Stelle vermuten. Studien zeigten einen erhöhten Blutfluss (May 1998) sowie eine morphologische Veränderung (May 1999) während der Attacken in der hinteren hypothalamischen grauen Substanz. Die betroffene Seite des Hypothalamus ist bei den verschiedenen trigeminoautonomen Syndromen unterschiedlich (ipsilateral,

kontralateral und bilateral). Die vermutete Dysregulation des Hypothalamus als auslösender Faktor wird zudem durch funktionelle Veränderungen im Regulationszentrum des Hypothalamus gestützt (Waldenlind 2000). Es fallen insbesondere Änderungen im biologischen Rhythmus der Hormonsekretion von Kortisol, Prolactin und Melatonin auf (Waldenlind 1987). Letzteres könnte eine Erklärung für den zirkadianen Rhythmus und der gehäuften Episoden während der Frühjahrs- und Herbstmonate sein (siehe Epidemiologie). Zusätzlich konnte eine veränderte Testosteronsekretion eruiert werden. Diese Beobachtung und die deutliche Prädominanz der Männer (siehe 2.1.2) ließen in der Vergangenheit des Öfteren hormonelle Ursachen vermuten. Aufgrund der sehr uneinheitlichen Beobachtungen in weiblichen Patientengruppen bezüglich Beschwerden während oraler Kontrazeption, Schwangerschaft, Menses, Menopause oder auch Hormonsubstitution ist diese Vermutung immer mehr in den Hintergrund gerückt (Bahra 2002). Dennoch werden immer wieder einzelne Fälle beschrieben, in denen der Clusterkopfschmerz durch hormonelle Einflüsse entstanden ist, wie zum Beispiel durch eine hochdosierte Gestagengabe im Zuge einer In- Vitro- Fertilisation (Gaul 2007). Schwangerschaft hingegen scheint keinen Einfluss zu nehmen (Sjaastad 2003). Neben diesen Annahmen werden zunehmend hereditäre Ursachen in Betracht gezogen. Ältere Studien von Kudrow und Russel wiesen bereits 1994 bzw. 1995 eine vermehrte Prävalenz des Clusterkopfschmerzes innerhalb einer Familie nach, wenn ein Familienmitglied bereits an Clusterkopfschmerzen erkrankt war. Kudrow stieß in seiner Patientengruppe auf ein 14- 39fach erhöhtes Erkrankungsrisiko innerhalb der Verwandtschaft ersten Grades im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und machte bei den 990 Eltern eine ebenfalls erhöhte Prävalenz von 1- 8 % aus. Russel konnte innerhalb des ersten Verwandtschaftsgrades ein 14fach erhöhtes Risiko und innerhalb des zweiten Verwandtschaftsgrades ein 2fach gesteigertes Risiko ausfindig machen. Weiter verfolgt wurden diese Ergebnisse in jüngster Zeit durch die Suche nach möglichen ursächlichen Genen. Eine Beteiligung der zunächst vermuteten Calciumkanalgene (CACNA1A) wurde durch zwei Studien widerlegt (Haan 2001, Sjöstrand 2001). Aktuell machen zwei Studien auf eine signifikante Assoziation zwischen Clusterkopfschmerzen und dem G1246A Polymorphismus des Hypocretin Rezeptor 2 Gens aufmerksam (Rainero 2007).

## 2.1.4 Trigger

Während aktiven Perioden des Clusterkopfschmerzes werden besondere Sensitivitäten auf vasodilatatorische Substanzen beobachtet, welche eine Attacke herbeiführen bzw. triggern können. Hierzu zählen besonders Nitropräparate, Alkohol und Histamin. Aber auch andere Faktoren werden von Patienten angegeben, wie zum Beispiel Stress (40%), Temperaturverhältnisse (29%), Ermüdung (27%) und Nikotin (16%) (Donnet 2007). Trotz dieser relativ geringen Triggerung durch Nikotin fällt auf, dass fast alle Clusterpatienten rauchen. Besonders interessant scheint Nikotin zudem, wenn man es mit der Beobachtung von Manzoni (Manzoni 1998) vergleicht (siehe 2.1.2). Er stellte die schwindende männliche Prädominanz des Clusterkopfschmerzes den soziokulturellen Veränderungen während der gleichen Lebensdekaden gegenüber und konnte eine hohe Korrelation explorieren. Zu diesen soziokulturellen Veränderungen zählten unter anderem die wachsende Anzahl der arbeitenden, rauchenden und Alkohol trinkenden Frauen, so dass besonders die beiden zuletzt genannten Aspekte im Zuge der Pathophysiologie bedacht werden sollten.

## 2.1.5 Symptome

Der Clusterkopfschmerz wird immer wieder als eine der schmerzvollsten Erkrankungen des Menschen angegeben und teils als „Suizidkopfschmerz“ betitelt.

Die Hauptkriterien der Symptomatik deckt die IHS weitgehend ab. Hier sollen Besonderheiten und epidemiologische Verteilungsmuster anhand der Studie von Bahra aus dem Jahre 2002 betrachtet werden.

Diagnostisch entscheidend ist mitunter die Lokalisation des Schmerzes. Wie unter B in der IHS- Klassifikation aufgeführt, findet sich in der klinischen Studie bei 92 % ein retro-orbitaler und bei 70 % ein temporaler Schmerz. Die zweithäufigste Schmerzlokalisierung betrifft mit 50 % die obere Zahnreihe, was immer wieder den fraglichen Zusammenhang zu dentalen Problemen aufwirft und eine nicht selten primäre Konsultation des Zahnarztes erklärt. Absteigend festigt sich der Schmerz weiter

in Stirn (46%), Kiefer (45%), Wange (45%), untere Zahnreihe (32%), Nacken (31%), Nase (20%), Ohr (17%), Schulter (13%), Scheitel (7%), Hinterkopf (6%) und parietal (1%). Auch wenn es hinsichtlich der Symptomatik keine größeren Unterschiede zwischen chronischen und episodischen Clusterkopfschmerzen gibt, so weist der chronische Clusterkopfschmerz signifikant ( $p \leq 0,05$ ) höhere prozentuale Angaben bezüglich der Schmerzlokalisierung in der oberen Zahnreihe, dem Kiefer, der Wange, dem Ohr und der Schulter auf.

Auffällig ist, dass innerhalb von Bahras Patientengruppe von 230 Patienten kein Patient einen beidseitigen Befall vorweisen konnte, d.h. 100% der Patienten wiesen eine streng unilaterale Symptomatik vor. Dieses Ergebnis bestätigt sich auch innerhalb kleinerer Patientengruppen, in denen ebenfalls kein Individuum mit einem beidseitigen Befall gefunden werden konnte (Katsarava 2007, Sjaastad 2003). Diese Zahlen sind jedoch keine obligatorischen diagnostischen Kriterien. So findet man in einer anderen Studie zum Beispiel bei 7 % der chronischen Patienten eine beidseitige Schmerzlokalisierung während einer Attacke (Donnet 2007).

Bei Bahra kannten lediglich zwei Patienten eine Seitenänderung während einer Attacke. Seitenänderungen während einer Episode oder zwischen zwei Episoden waren mit je 18 % in der gesamten Clusterkopfschmerzgruppe häufiger anzutreffen. Bezüglich einer Seitenänderung während des Krankheitsverlaufes viel jedoch eine signifikante Differenz ( $p \leq 0,05$ ) zwischen der Gruppe mit episodischen Clusterkopfschmerz und jener mit chronischem Clusterkopfschmerz auf (14% zu 33%).

Eine unterschiedliche Gewichtung auf die Gesichtsseiten teilte sich mit 60 % zu 38 % zu Gunsten der rechten Seite auf. Zwei Prozent hatten gleichermaßen rechts oder links die Symptomatik. Eine gleichsinnige rechts - links Verteilung kam bei Sjaastad mit 57 % zu 43 % zum Vorschein.

Die unter C (IHS) genannten autonomen Begleitmerkmale verteilen sich zwischen der episodischen und der chronischen Gruppe fast einheitlich. Lakrimation und konjunktivale Injektion zeigen sich in der Gesamtgruppe in 91% bzw. 77% am häufigsten. Nasale Kongestion, Ptosis, geschwollene Augenlider und Rhinorrhoe unterschritten ebenfalls nicht die 70% Marke. 93% der gesamten Patientengruppe litten zudem unter einer charakteristischen Ruhelosigkeit.

### **2.1.5.1 Clusterkopfschmerz und Aura**

Clusterkopfschmerz mit Aura gilt als sehr selten und wird aus diesem Grund in vielen Studien nicht mit exploriert. Innerhalb der übrigen Studien stößt man jedoch auf Prävalenzzahlen von knapp 6%, 14% und 20% (Silberstein 2000, Bahra 2002, Donnet 2007).

Donnet erzielte mit 20% innerhalb einer Gruppe von 113 chronischen Clusterkopfschmerzpatienten die höchste Prävalenzrate. Die Angaben von Bahra mit 14 % und Silberstein mit 5,94% beziehen sich auf gemischte Clusterpatienten mit einer Gruppengröße von 230 beziehungsweise 101 Personen. In allen drei Studien fokussieren sich die Aurasymptome besonders auf visuelle und parästhetische Störungen. Bahra konnte zudem bei 36% ihrer Patienten eine Migräne in der eigenen Vorgeschichte ausmachen, welche bei 40 % von einer Aura begleitet wurde. Bei den Patienten ohne eigene Migräneanamnese stieß sie bei 15% auf eine Migräneanamnese innerhalb der nahen Verwandtschaft.

## **2.1.6 Therapie**

### **2.1.6.1 Medikamentöse Therapien**

Die medikamentöse Therapieform sollte stets die erste Wahl zur Behandlung des Clusterkopfschmerzes darstellen und erst nach Ausschöpfung aller medikamentöser Optionen zu Gunsten nicht medikamentöser Möglichkeiten (siehe 2.1.6.2) aufgegeben werden.

Grundsätzlich lässt sich die medikamentöse Therapie in eine akute und eine prophylaktische Therapie unterteilen. Im Folgenden werden die aktuellen Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, ergänzt durch eine Übersicht von May et al. (2006), dargestellt.

Name	Effekt	Dosierung
<b>Sauerstoff</b>	60 % Effektivität	7-10 l 100%igen O <sub>2</sub> über Gesichtsmaske in sitzender, vornüber gebeugter Position.
<b>Sumatriptan</b>	> 75 % Effektivität innerhalb von 5 – 20 Minuten	6 mg s.c. mit Autoinjektor, Auch 20mg als Nasenspray.
Lidocain	25- 30 % Effektivität	1 ml 4 % iger Lidocain- Lsg. in das ipsilaterale Nasenloch bei 45° nach hinten rekliniertem und 30-40° zur ipsilateralen Seite geneigtem Kopf
Zolmitriptan		5 mg p.o.; Besser: 5- 10 mg als Nasenspray
Ergotamin	75 % Effektivität innerhalb von 30 Minuten	Aerosol- Spray, 2- 3 Stöße (à 0,35mg) zu Attackenbeginn, nur über internationale Apotheke
	Kurzprophylaxe	Suppositorien, 1 oder 2 mg, nur über internationale Apotheke
Dihydroergotamin		1-2 mg i.m. , nur über internationale Apotheke

**Tabelle 2 Medikamentöse Akuttherapie**

Die Gabe von 100% igem Sauerstoff zählt zur Therapie der ersten Wahl. Indiziert sind 7-10 Liter über eine Gesichtsmaske für 15-20 Minuten. Besonders effektiv ist die Sauerstoffinhalation bei frühzeitiger Anwendung. Da weder Kontraindikationen noch Nebenwirkungen bestehen, stellt diese Therapieform eine attraktive Option dar.

Sumatriptan subkutan zählt aufgrund seiner hohen Erfolgsrate von über 75% ebenfalls zur Therapie der ersten Wahl. Empfohlen werden 6 mg, wobei ausreichende Effekte auch schon unter 3 mg beobachtet wurden.

Neben der subkutanen Sumatriptaninjektion, gibt es zudem auch Sumatriptannasenspray. Dieses bietet sich bei starken Nebenwirkungen auf subkutane Injektionen an. Eine orale Sumatriptanbehandlung ist aufgrund der späten Bioverfügbarkeit und der relativen Kürze der Attacken nicht sinnvoll. Neben dem zur prophylaktischen Therapie verwendeten Lithium zählt Sumatriptan zu den einzigen in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Medikamenten zur Behandlung des Clusterkopfschmerzes.

In Tablettenform kann man dennoch Zolmitriptan 5 mg anwenden. Aber auch hier sollte aufgrund von höherer Effektivität die Behandlung mit 5-10 mg Nasenspray bevorzugt werden (Cittadini 2006).

Lidocain wird als Mittel der zweiten Wahl bevorzugt bei Patienten mit Kontraindikationen für Triptane angewendet. Der Grund hierfür ist die geringe systemische Wirksamkeit bei relativ guter topischer Wirksamkeit. Es wird als Lösung in das ipsilaterale Nasenloch eingefügt und ist mit einer Effektivität von 25-30% nicht so wirksam wie Sauerstoff und Sumatriptan.

Die meisten Ergotaminpräparate wurden in Deutschland vom Markt genommen, sollen aber aufgrund ihrer Erfolgsrate und dem möglichen Erwerbungswege über die internationale Apotheke dennoch erwähnt werden.

Besonders hohe Effektivität erzielte der Ergotamin Medihaler mit 75%iger Wirksamkeit. Ergotamin-Suppositorien scheitern in der Akuttherapie aufgrund ihres langsamen Wirkungseintritts. Anwendung finden sie jedoch in der Kurzprophylaxe zum Beispiel bei nächtlichen Attacken. Dosierte werden sie mit 1 oder 2 mg.

Eine intramuskuläre Injektion von Dihydroergotamin zielt wiederum auf eine akute Bekämpfung der Schmerzattacke ab.

Nicht selten werden verschiedene Medikamente versucht, bis die bestmögliche Therapie für den Einzelnen gefunden wird. Man sollte primär zumindest versuchen bei topischen Applikationsformen und Medikamenten zu bleiben, um systemische Nebenwirkungen zu vermeiden. Dieses gilt besonders bei einer hohen Attackenfrequenz binnen 24 Stunden.

Name	Effekt	Dosierung
<b>Verapamil</b>	Effektivität nach suffizienter Aufdosierung erst nach 14- 21 Tagen, dann 70 % Effektivität	240-360 mg/d. Aufdosierung in 80mg- Schritten alle 3-4 Tage
Kortikoide (Prednisolon)	Effektivität > 80 %, beim chronischem Verlauf nur ca. 40 %	60-100 mg/d für 5 Tage, dann alle 4 Tage um 10 mg reduzieren. Schwellendosis von 10-20 mg nicht unterschreiten!
Lithium	Effektivität zwischen 20-73 %, Ergebnisse umstritten	600-1500 mg retard oral (initial 400 mg), Plasma- spiegelkontrolle! Optimaler Spiegel: 0,6-0,8 mmol/l
Ergotamintartrat	Effektivität ca. 70 %	2-4 mg/ d oral oder supp., bei nächtlichen Attacken 2 mg oral zur Nacht. Nicht länger als 3-4 Monate!
Pizotifen	Effektivität fraglich	1,5-3 mg p.o./ d, Versuchsweise über 5 Wochen
Valproinsäure	Effektivität fraglich, Wirkungseintritt nach 4 Wochen	Initial 5-10 mg/kg Körpergewicht, max. 20 mg/kg Körpergewicht
Methysergid	Effektivität 20-73%. Wirkungseintritt nach 3-7 Tagen	Nicht retardierte Form über die internationale Apotheke: initial 1 mg/d, Aufdosierung bis 9 mg/d, Nicht länger als 3 Monate! Mind. 1 Monat pausieren!
Topiramamat	Effektivität >50%	Bis zu 1200 mg/d, langsame Aufdosierung (25 mg/Woche)

**Tabelle 3 Medikamentöse prophylaktische Therapie**

Bei der Manifestation eines chronischen Clusterkopfschmerzes, Perioden von langer Dauer und wiederkehrenden Perioden mit nur kurzer Remissionszeit, ist die prophylaktische Therapie indiziert. Zum Einen schützt sie den Patienten vor unerträglichen Schmerzen und zum Anderen verringert sie das Risiko der übermäßigen und toxischen Medikation durch Bekämpfung der einzelnen Attacken. Dass letzteres nicht unwesentlich ist, zeigt eine Studie, welche bei 8 von 17 Clusterkopfschmerzpatienten einen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch vorfand (Paemeleire 2006).

Verapamil ist das prophylaktische Mittel der ersten Wahl bei episodischem und chronischem Clusterkopfschmerz. Es zeichnet sich durch hohe Effektivität aus und wird aufgrund seiner guten Verträglichkeit als Dauermedikation verabreicht. Die Aufdosierung verläuft in 80 mg- Schritten und kann bis zur erwünschten Wirkung und unter kardiologischer Kontrolle auch über 720 mg hoch dosiert werden. Aufgrund dieser zeitintensiven Aufdosierung zur individuell benötigten Dosis, kann der Erfolg 2- 3 Wochen auf sich warten lassen. Blutbild- und EKG-kontrollen sind bei der Verapamilbehandlung unumgänglich.

Kortikosteroide sollten primär nicht zur Dauermedikation eingesetzt werden. Vielmehr eignen sie sich gut zur Überbrückung, wie zum Beispiel während der Verapamilaufdosierung. Initial beginnt man mit 60-100 mg für fünf Tage und reduziert dann alle 4 Tage um 10 mg. Die initialen Dosen können auch mit 250-500 mg i.v. verabreicht werden. Die Effektivität liegt mit ca. 80% sehr hoch, kann jedoch beim Unterschreiten der Schwellendosis, meist zwischen 10-20 mg, verloren gehen, so dass dann die Dosis zunächst erst wieder erhöht werden muss.

Die tatsächliche Wirksamkeit von Lithium ist noch umstritten. Zudem müssen aufgrund von Nebenwirkungen zu Beginn die Nieren- und Schilddrüsenfunktionen überprüft und eine EKG- und Elektrolytkontrolle gewährleistet werden. Aus diesen Gründen ist Lithium bevorzugt bei sonst therapieresistentem chronischen Clusterkopfschmerz indiziert. Das enge therapeutische Fenster mit einem Serumspiegel von 0,3 bis 1,2 mmol/l sollte eingehalten werden und bei einer optimalen Einstellung von 0,6 bis 0,8 mmol/l kann innerhalb einer Woche eine Wirkung eintreten. Lithium ist die einzige Substanz, die offiziell zur prophylaktischen Behandlung von Clusterkopfschmerzen zugelassen ist.

Ergotamintartrat wird wie die Kortikosteroide bevorzugt zur Überbrückung von nicht effektiv behandelten Intervallen verwendet. Hierzu zählt insbesondere die Zeit der Aufdosierung von Verapamil. Als Kurzprophylaxe kann es zudem bei nächtlichen Attacken mit 2 mg oral oder als Suppositorium effektiv wirken. Selten können mit Ergotamin auch kurze Perioden von 1-2 Monaten Dauer überbrückt werden.

Pizotifen stellt aufgrund seiner nicht belegten Effektivität nur ein Mittel der dritten Wahl dar und wird nur bei sonstigem Therapiemisserfolg für fünf Wochen Therapiedauer getestet. In Deutschland ist es nicht mehr zugelassen.

Bei Versagen aller anderen Therapieoptionen kann ein Versuch mit Valproinsäure mit initial 5-10 mg/kg Körpergewicht begonnen werden, in dem die Dosis alle 4 Tage um 5 mg/kg gesteigert wird, bis maximal eine Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht vorliegt.

Methysergid ist sinnvoll bei episodischem Clusterkopfschmerzpatienten mit kurzen Episoden, da es aufgrund von Nebenwirkungen nicht länger als drei Monate am Stück genommen werden darf.

Topiramate konnte seine Effektivität noch nicht beweisen, da noch größere Studien fehlen. Bei langsamer Aufdosierung um 25 mg/Woche könnte jedoch eine gute Verträglichkeit und Effektivität erfasst werden.

### **2.1.6.2 Nicht medikamentöse Therapien**

Nur bei medikamentös austherapierten, gut ausgewählten Patienten sollte an operative Maßnahmen gedacht werden, da sie wie alle invasiven Eingriffe mit einem gewissen Risiko verbunden sind und bisweilen noch keine umfassenden Langzeitergebnisse der einzelnen Interventionen bestehen.

Basierend auf der Beobachtung morphologischer und funktioneller Veränderungen im Hypothalamus (siehe 2.1.3) wird in jüngster Zeit bei therapierefraktären, ausgewählten Fällen eine stereotaktische Stimulation der ipsilateralen posterioren Hypothalamusregion angewendet. Umfassende Langzeitstudien stehen noch aus. Einzelne Fallberichte beschreiben jedoch eine deutliche Besserung der Symptomatik

bezüglich Frequenz und Intensität innerhalb der ersten Monate postoperativ, welche jedoch nach einigen Monaten vergehen kann. Zudem wurden Nebenwirkungen wie Übelkeit, Panikattacken etc. bei Stimulation genannt (Leone 2001, Rasche 2008).

Eine weniger invasive Methode stellt die Stimulation des okzipitalen Hirnnervens, auf der vom Schmerz befallenen Seite, dar. Studien zufolge ist diese Methode eine sichere und zudem effektive Alternative. Allerdings fehlen auch hier noch Daten über den Langzeitverlauf (Burns 2007, Magis 2007).

Der Versuch eine Besserung durch die Blockade des okzipitalen Hirnnervens zu erzielen scheiterte, da hier nur wenig bis gar keine Besserung der Symptomatik erzielt werden konnte (Busch 2007).

Eine weitere Methode, die Blockade des Ganglion sphenopalatinum, zählt zu einer der vielen destruierenden Techniken. Grundgedanke bei dieser Methode ist die Unterbrechung der parasympathischen Schleife (siehe 2.3.1). Bei 55% der behandelten Patienten wurde eine temporäre Besserung beobachtet, so dass auch diese Methode zunächst der invasiven Hypothalamusstimulation vorzuziehen ist.

Eine Botulinumtoxin Typ A Therapie wurde bei wenigen chronischen Clusterpatienten als effektiv beschrieben (Sostak 2007).

Alles in allem stecken die nicht medikamentösen Therapieformen noch in den Anfängen und sind zum Teil experimentell. Die Indikation ist eng zu stellen und bei ihrer Anwendung sollte stets Nutzen und Risiko gegeneinander aufgewogen werden, da keine Langzeitstudien vorliegen und eine längere Effizienz nicht versichert werden kann.

### **2.1.7 Sozioökonomische Beeinträchtigungen infolge von Clusterkopfschmerzen**

Aufgrund der hohen Schmerzintensität und der immer wiederkehrenden periodischen bzw. bleibenden chronischen Symptomatik geht der Clusterkopfschmerz mit Einschränkungen in vielen Lebensbereichen einher. Jensen explorierte 2007 anhand einer Befragung von 85 dänischen Patienten das Ausmaß der sozioökonomischen Folgen genauer.

Aus der Patientengruppe gaben 78% eine allgemeine Einschränkung im alltäglichen Leben an, 13% auch außerhalb der Perioden. Weitere 25 % verzeichneten eine reduzierte Fähigkeit, sozialen Aktivitäten oder dem Familienleben nachzugehen.

Bei 96% veränderten sich die Lebensgewohnheiten. Besonders bezüglich des Schlafrhythmus und des Alkoholgebrauchs. 30% der Patientengruppe vs. 12% der Vergleichsgruppe verzichteten gänzlich auf Alkohol und circa ein Drittel fühlte sich während der Perioden abhängig von Freunden und Verwandten.

Die bei 82% der Patienten angegebene abnehmende Arbeitsfähigkeit während der Perioden, beweist den negativen Einfluss auf die Arbeit. 38 % beurteilen ihre eigene Effizienz in dieser Zeit weit unter ihrer gewohnten Leistung. Auch Veränderungen des Arbeitsumfeldes und Einschränkungen der Karrierelaufbahn wurden genannt. Dieses könnte unter anderem auch daran liegen, dass in der Patientengruppe ein 2,4fach erhöhter Arbeitsausfall im Vergleich zur Kontrollgruppe erkennbar war.

Ein weiterer Unterschied zur Normalbevölkerung liegt in der Inanspruchnahme medizinischer Dienste. Die Kontaktierung des Hausarztes innerhalb des letzten Jahres liegt mit 43,5% weit über der Kontrollgruppe (9.2%). Die Differenz vergrößert sich um 43,5% vs. 3.3% bezüglich der Konsultierung eines Facharztes.

44,7% der befragten Patienten waren aufgrund ihres Clusterkopfschmerzes schon einmal im Krankenhaus.

## **2.2 Persistierendes Foramen ovale (PFO) und Rechts- Links- Shunt**

### **2.2.1 Definition**

Das Foramen ovale ist eine ovale Öffnung der Vorhofscheidewand am Herzen, die sich normalerweise durch Verklebung der kulissenartigen Ränder nach der Geburt schließt.

Ein Shunt ist die Bezeichnung für eine Kurzschlussverbindung zwischen arteriellen und venösen Blutgefäßen beziehungsweise Gefäßsystemen.

### **2.2.2 Epidemiologie**

Der Literatur zufolge liegt ein persistierendes Foramen ovale (PFO) bei etwa 25% der allgemeinen Bevölkerung vor.

Bekräftigt wird diese Angabe durch Autopsiestudien. Kerut et al. fasste 2001 zwei solcher Studien mit folgendem Ergebnis zusammen:

In der ersten Studie konnte innerhalb einer Bevölkerungsgruppe von 965 Personen eine Prävalenzrate von 27,3% eruiert werden. Die Größe der Foramina nahmen Ausmaße von 0,1 cm bis 1,9 cm an. In einer zweiten Studie mit einer Fallzahl von 1100 Personen wurden in 29 % der Fälle Foramina in der Größe zwischen 0,2 cm bis 0,5 cm gefunden. In 6 % wurde ein größeres Loch von über 0,5 cm entdeckt.

Zudem fällt eine Assoziation des PFO mit einem Vorhofseptumaneurysma und einem Chiari-Netzwerk auf. So wurde ein PFO in 56% der Patienten mit einem solchen Aneurysma gefunden und in 83% der PFO- Fälle lag ein Chiari-Netzwerk vor.

Die Geschlechterverteilung ist einheitlich.

Andere Autoren bemerkten, dass die Prävalenz mit jeder zunehmenden Lebensdekade leicht absteigt und im 80. Lebensjahr bei etwa 20% liegt (Hagen 1984).

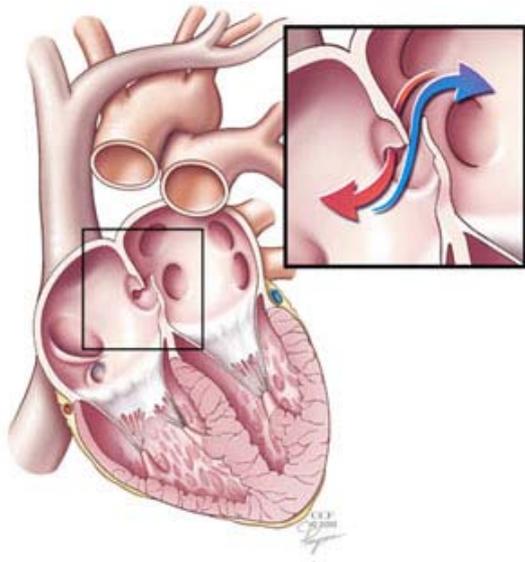
### **2.2.3 Anatomie**

Die Anatomie des Foramen ovale lässt sich am Besten anhand seiner Entstehung während der Embryonalzeit erklären. Zu dieser Zeit stellt es einen physiologischen Shunt zur Funktion des vorgeburtlichen Kreislaufes dar.

Gebildet wird das Foramen ovale ab dem 30. Tag mit der Septierung der Vorhöfe. Zunächst wächst das Septum primum von dorsal oben herab. Das vorerst sehr große Foramen primum unterhalb des Septum primum wird mit dem Wachstum der Endokardkissen zunehmend verschlossen. Kurz vor dem Verschluss perforiert das Septum primum am kranialen Ende und bildet das Foramen secundum. Am Ende des zweiten Monats bildet sich rechts oben vom Septum primum als zweite Struktur das

Septum secundum. Es bedeckt das Foramen secundum weitgehend und überlässt nur an seiner Unterseite eine kleine Öffnung, das Foramen ovale. Da das Septum secundum zum Teil auf dem Septum primum aufliegt, hat es in gewisser Weise eine Ventilfunktion und lässt das Blut nur von rechts nach links hindurch.

Dieser Rechts- Links- Shunt ist zur Aufrechterhaltung des Fetalkreislaufes dringend erforderlich.



**Abbildung 1: Persistierendes Foramen ovale (Universitätsklinikum Köln, Herzzentrum)**

## 2.2.4 Der Fetalkreislauf

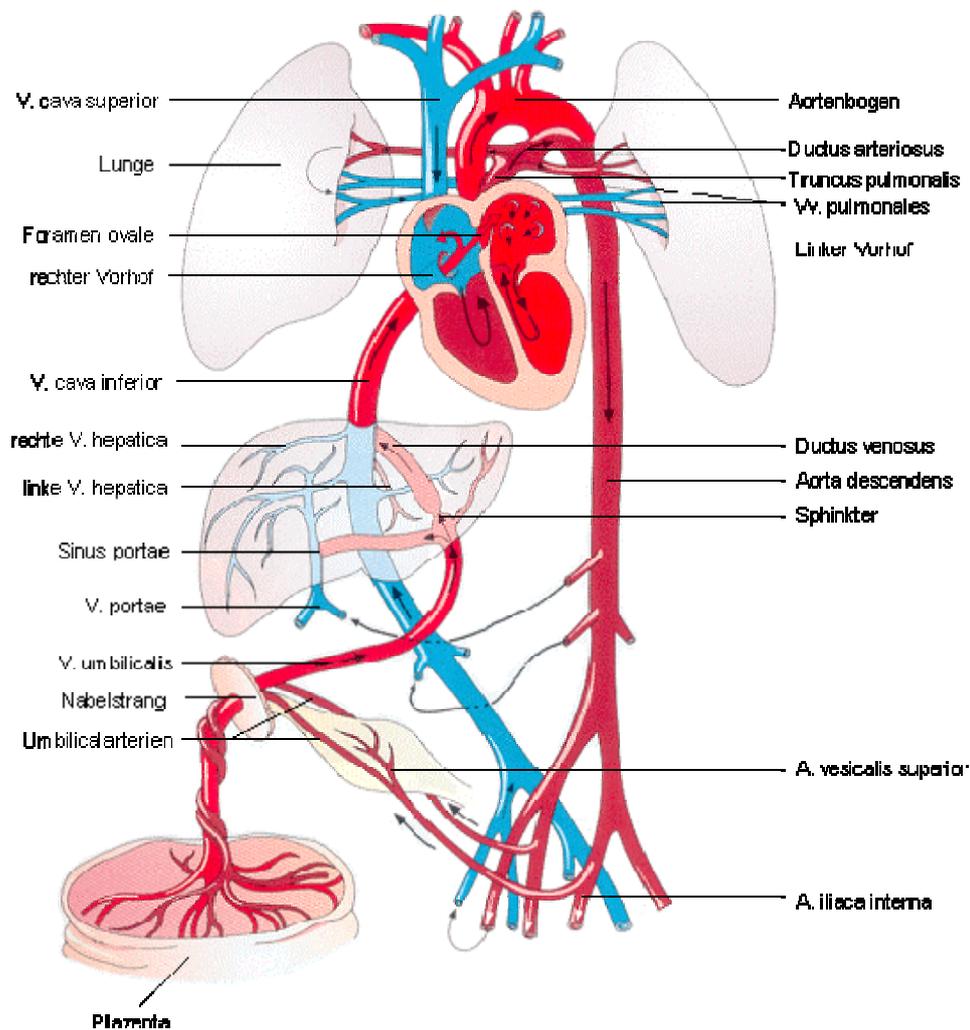


Abbildung 2: Fetalkreislauf (Universitätsklinikum Köln Herzzentrum)

Da die Lunge des Fötus noch nicht am Gasaustausch beteiligt ist, gelangt das sauerstoffreiche Blut der Mutter aus der Plazenta über die Vena umbilicalis in den Körper des Ungeborenen. Dieses wird zu gleichen Teilen zum einen direkt über den Ductus venosus an die Vena cava inferior und zum anderen über die Leber an die Vena cava inferior verteilt.

Anschließend erreicht das Blut den rechten Vorhof, wo es durch die Valva venae cavae umgehend über den ersten Shunt, dem Foramen ovale, in den linken Vorhof geleitet wird. Da angekommen versorgt es über die Aorta den großen Kreislauf. Nach der Versorgung aller nötigen Strukturen gelangt das nun deoxygenierte Blut in die Vena cava superior und mündet wiederum in den rechten Vorhof. Da es aus dieser Richtung nicht von der Valva venae cava gelenkt wird, fließt es durch die Trikuspidalklappe weiter in die rechte Kammer. Von dort wird es in den Truncus pulmonalis ausgeworfen. Mit Hilfe des zweiten Kurzschlusses, dem Ductus arteriosus Botalli, verlässt es diesen noch vorzeitig und tritt in den Aortenbogen über. Über die Aorta descendens gelangt das Blut nun über die Aa. iliacae internae zu den Aa. umbilicales, welche das Blut in die Plazenta zurück bringen und somit den Kreislauf schließen.

Mit der Geburt wird der Plazentakreislauf unterbrochen, und es kommt zur Entfaltung der Lunge. Dadurch fällt der Druck im rechten Vorhof ab. Das Blut verlässt nun durch die Trikuspidalklappe den rechten Vorhof und passiert über die rechte Kammer die Lunge. Der Gasaustausch findet von nun an dort statt. Das neu oxygenierte Blut durchfließt über die Venae pulmonalis den linken Vorhof sowie die linke Kammer, um dann mit der Aorta in den großen Kreislauf verteilt zu werden.

Durch diese veränderte Hämodynamik verschließen sich die noch zuvor notwendigen Kurzschlüsse Ductus arteriosus Botalli, Foramen ovale und Ductus venosus.

Der Verschluss des Foramen ovale ist zunächst nur funktionell, da das Septum primum von der linken Seite gegen das Septum secundum gedrückt wird (siehe Abbildung 1). Innerhalb einiger Wochen bis Monate verkleben die beiden Septen miteinander, woraus ein anatomischer Schluss entsteht. Übrig bleibt die Fossa ovalis mit einem vorspringendem Rand (Limbus fossae ovalis) zurück.

Nicht immer verschließt sich das Foramen ovale vollständig. Dieses so genannte persistierende Foramen ovale ist an sich nicht pathologisch und hat für den Einzelnen meistens keine Konsequenzen. Erst wenn ein messbarer Rechts- Links- Shunt vorliegt, spricht man von einem Vorhofseptumdefekt, der unter bestimmten Umständen eine Therapie indiziert (siehe 2.2.6).

### 2.2.5 Diagnostik

Zur Aufdeckung eines persistierenden Foramen ovale sind derzeit zwei Methoden gebräuchlich, die jeweils Vor- und Nachteile in sich bergen und zusammen einen optimalen diagnostischen Wert bilden.

Beide Methoden, die transösophageale Echokardiographie (TEE) und die transkranielle Dopplersonographie (TCD), sollen an dieser Stelle kurz vorgestellt und ihre Effizienz miteinander verglichen werden.

Bei der transösophagealen Echokardiographie wird ein endoskopartiger Schallkopf dorsal der Herzbasis platziert. Durch die räumliche Nähe und dem Wegfall anatomischer Hindernisse wie Rippen oder Lungengewebe ist eine bessere Darstellung möglich als bei der transthorakalen Echokardiographie. Besonders gut geeignet ist dieses diagnostische Verfahren zur Darstellung der Vorhöfe und des Klappenapparates. Es handelt sich hierbei allerdings um eine invasive Methode, die für den Patienten nicht so angenehm ist und eine Sedierung erfordert.

Weitaus weniger invasiv und aufwendig hingegen ist die transkranielle Dopplersonographie. Sie gewann zur Diagnostik eines Rechts- Links- Shunts in den letzten Jahren vermehrt an Bedeutung. Hierbei wird nach Kontrastmittelinjektion in die Kubitalvene die A. cerebri media sondiert. Die empfangenen mikroembolischen Signale (MES), auch Bubbles genannt, werden innerhalb eines definierten Zeitraumes ausgezählt.

Um verwertbare Ergebnisse zu erlangen, ist es besonders wichtig, ein standardisiertes Verfahren zu vereinbaren. Dieses richtet sich nach der anhand von Studien ermittelten bestmöglichen Sensitivität.

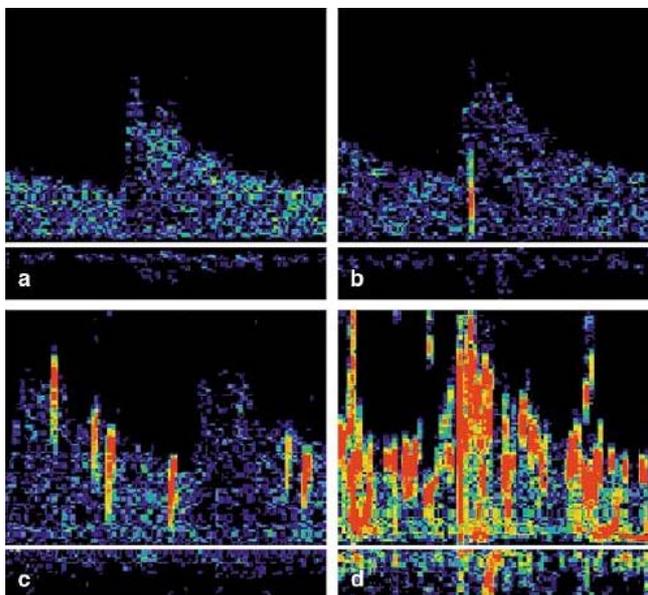
So wurde beobachtet, dass der Gebrauch des auf Galaktose basierenden Kontrastmittels Echovist 300 dem einer Salzlösung überlegen ist (Droste 2002). Hiermit konnte wiederum im Vergleich die höchste Anzahl an MES während des Valsalvamanövers erzielt werden (Droste 1999 I). Bezüglich des zeitlichen Ablaufes wird ein fünfsekündiges Valsalvamanöver, beginnend fünf Sekunden nach Kontrastmittelinjektion, empfohlen. Als Zeitfenster erwies sich eine Spanne von 40 Sekunden als geeignet (Droste 2000).

In einer umfassenden Studie mit einer Gruppe von 222 Patienten konnte ermittelt werden, dass 12% mehr MES in der rechten A. cerebri media während des Valsalvamanövers auftraten. Ohne Valsalvamanöver trat dieses Phänomen jedoch nicht auf (Droste 2004). Klinisch wertvoll ist die Größenbestimmung des persistierenden Foramen ovale, die anhand der Auszählung der MES erfolgt.

Keine MES	Kein Shunt	Grad 0
1-5 MES	Kleiner Shunt	Grad 1
6- 20 MES	Mittelgroßer Shunt	Grad 2
> 20 MES	Großer Shunt	Grad 3

**Tabelle 4: MES und Shuntgröße**

Die Summe der Mikroemboliesignale bezieht sich auf einen Zeitraum von 40 Sekunden ab Beginn der Kontrastmittelinjektion. Bei der Durchführung der transkraniellen Dopplersonographie sieht das ganze folgendermaßen aus:



**Abbildung 3: MES in der TCD**

- a) keine Mikroemboliesignale
- b) 1 bis 20 Mikroemboliesignale
- c) >20 Mikroemboliesignale aber noch kein Schauer
- d) Schauer; die einzelnen Signale können nicht mehr voneinander abgegrenzt werden

Beide Methoden, die transösophageale Echokardiographie und die transkranielle Dopplersonographie, wurden immer wieder bezüglich ihrer Sensitivität und Spezifität miteinander verglichen. Deutlich wird in all diesen Studien die im Vergleich zur TEE erhöhte Sensitivität der TCD, die unter den oben genannten Empfehlungen an die 100% erreicht (Droste 2002). Sie deckt Rechts- Links- Shunts auf, die unter der TEE nicht erkannt werden. Andersherum ist dieses nur äußerst selten der Fall.

Abstriche macht die TCD jedoch bezüglich ihrer Spezifität. Diese beträgt nur etwa 65% von der Spezifität einer TEE (Droste 1999 I) Der Grund hierfür besteht darin, dass MES nicht immer zwangsweise durch ein PFO in den arteriellen Kreislauf gelangen müssen, sondern dieses auch durch einen sogenannten Lungenshunt geschehen kann. Der Lungenshunt kann als solcher nicht erkannt werden und täuscht so fälschlicherweise ein PFO vor (siehe Diskussion 5.3.2).

In jüngster Zeit wurde vermehrt nach Alternativen zur TCD geforscht. Dieses ist nicht nur von wissenschaftlichem, sondern vielmehr von praktischem Interesse und zwar aus zweierlei Gründen: Zum Einen ist bekannt, das 10-20% der Schlaganfallpatienten ein nicht durchgängiges transkranielles Schallfenster haben (Seidel 1995) und zum anderen fehlt es vielen kleinen Krankenhäusern an Erfahrung einer fachgerechten Untersuchung (Ruland 2002.).

Draganski stellte bereits 2005 eine einfachere durchzuführende Methode vor. Nach der Injektion von 5 ml Kontrastmittel (Echovist) ermittelte er anhand einer Doppler-Sonographie mikroembolische Signale in der A. carotis communis. Diese Signale stimmten mit Signalen der A. cerebri media überein. Bisher konnte sich diese Methode jedoch nicht im klinischen Alltag durchsetzen.

Als weitere Alternative gilt die Aufzeichnung der A. vertebrobasilaris. Hier konnten in einer Studie mit 183 Patienten Werte von 100% iger Spezifität und 83,72% iger

Sensitivität ermittelt werden. Bei mittelgroßen und großen Löchern erzielten beide Größen sogar einen Wert von 100% (Sette 2007).

Indiziert ist die Diagnostik des PFO besonders bei Verdacht auf eine paradoxe Embolie, welcher bei jungen Schlaganfallpatienten ohne anderweitig ermittelte Ätiologie gegeben ist.

Auch die refraktäre Hypoxämie sollte auf einen Rechts- Links- Shunt untersucht werden, sobald sie nicht auf Sauerstoffgabe reagiert.

Migräne mit Aura, obstruktives Apnoesyndrom und Clusterkopfschmerzen sind laut Studien gehäuft mit einem persistierenden Foramen ovale assoziiert. Noch gilt die Behandlung der Shunts bei diesen Erkrankungen als experimentell, so dass auch die Diagnostik hier zurzeit noch einen wissenschaftlichen Charakter hat.

## **2.2.6 Therapie**

In den meisten Fällen ist ein offenes Foramen ovale asymptomatisch. Somit sollte eine Therapie auch erst in Betracht gezogen werden, wenn der Verdacht auf paradoxe Embolien, einer Dekompressionskrankheit, einer refraktären Hypoxämie oder Migräne mit Aura besteht, die mit dem PFO in Zusammenhang zu bringen sind.

Die therapeutischen Interventionsmöglichkeiten lassen sich in eine medikamentöse Behandlung, einen endovaskulären/ perkutanen PFO- Verschluss und einen offenen PFO- Verschluss unterteilen.

Trotz zunehmender Inanspruchnahme dieser Möglichkeiten in den letzten Jahren, sind repräsentative Langzeitergebnisse der einzelnen Methoden noch selten.

### 2.2.6.1 Indikationen

Die Indikation zur Behandlung des PFO wird heute noch überwiegend aus kardialen Gründen gestellt.

Bezüglich dieser Indikationsstellung konnte anhand von Studien ermittelt werden, dass besonders PFO-Patienten mit vorangegangenen multiplen cerebrovaskulären Ereignissen ein größeres Reinfarktisiko haben, als solche mit einem bisher einmaligen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA). In Zahlen ermittelt betrug ihr Jahresrisiko 9,9% vs. 5,5% (Nedeltchev 2002).

Ein weiterer Risikofaktor eines Reinfarktes stellt die Existenz eines PFO in Kombination mit einem Vorhofseptumaneurysma (ASA) dar, wie Mas in einer Studie von 2001 belegen konnte.

In seiner Patientengruppe von 581 Patienten, welche er in einem Zeitraum von 4 Jahren beobachtete, stellte er fest, dass 15,2% der Patienten mit PFO und ASA einen Reinfarkt bekamen. Patienten mit alleinigem PFO lagen mit 2,3% deutlich unter dieser Rate und diejenigen, die singular ein Vorhofseptumaneurysma hatten, wiesen innerhalb des Beobachtungszeitraumes kein einziges Ereignis auf.

Erstaunlich war zudem, dass diejenigen Patienten die keinerlei Herzanomalien vorwiesen, ein Risiko des Reinfarktes von 4,2% lieferten. Hieraus lässt sich also schlussfolgern, dass ein persistierendes Foramen ovale allein noch keine Indikation zur Therapie darstellt.

Zur relativen Indikation zählen Dekompressionsprobleme bei Tauchern. Bei ihnen wurde bei Vorliegen eines PFO eine erhöhte Prävalenz von intracerebralen Läsionen gefunden (Schwerzmann 2001).

Auch die vermehrt belegte Assoziation von Migräne (siehe 2.2.7), besonders jene mit Aura, und einem Rechts- Links- Shunt, wird als mögliche Indikation für einen PFO-Verschluss diskutiert.

Zusammenfassend ist somit zu sagen, dass ein Verschluss des persistierenden Foramen bei folgenden Gegebenheiten indiziert ist:

- multiple Infarkte oder mehrere transitorische ischämische Anämien in der Vorgeschichte
- PFO in Kombination mit einem Vorhofsseptumaneurysma
- Dekompressionskrankheit bei Tauchern (relative Indikation)

### **2.2.6.2 Medikamentöse Behandlung**

Die medikamentösen Interventionsmöglichkeiten beschränken sich auf eine vorübergehende oder dauerhafte Behandlung mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern.

Angemessen ist ein INR (international normalized ratio) von 2,0-3,0 bei Behandlung mit einem Kumarinderivat (zum Beispiel Coumadin).

Die Dosierung eines Thrombozytenaggregationshemmers ist für Acetylsalicylsäure mit etwa 100 mg pro Tag und für Clopidogrel mit 75 mg pro Tag angebracht.

### **2.2.6.3 Chirurgischer Verschluss**

Erst im Jahre 1954 wurde erstmals ein Vorhofseptumdefekt chirurgisch verschlossen, und noch viele Jahre darauf war der Verschluss des offenen Foramen ovale nur chirurgisch möglich.

Mit wachsender Technik entwickelten sich neue Möglichkeiten, so dass der offene chirurgische Eingriff weitgehend von dem weniger invasiven Verschluss im Zuge einer Herzkatheteruntersuchung (siehe 2.2.6.5) abgelöst wurde. Sehr große Defekte müssen

aber auch heute noch operiert werden, und so bleibt dem chirurgischen Verschluss trotz der invasiven und somit komplikationsanfälligeren Technik im Vergleich zur perkutanen Technik ein gewisser Vorteil.

Dieser liegt vor allem in der hohen Effizienz eines morphologisch vollständigen Verschlusses, die in der Studie von Dearani bei 100% lag (Dearani 1999). Dieses Ergebnis erklärt den hohen therapeutischen Effekt, der in Harrers Studie von 2006 dem Verschluss per Herzkatheter überlegen war. Hier lag das Einjahresrisiko bezüglich eines cerebral ischämischen Ereignisses nach perkutanem Verschluss bei 2,9%, bei dem offenen chirurgischen Verschluss hingegen bei 0%.

Dass der offene Eingriff dennoch in den Hintergrund gerückt ist, liegt unter anderem an der im Vergleich zum perkutanen Verschluss höheren Komplikationsrate. So wurden Komplikationen wie Vorhofflimmern (12%), Perikardergüsse (4%), Blutungen (3%) und Wundinfektionen (1%) beobachtet (Dearani 1999).

#### **2.2.6.4 Perkutaner PFO- Verschluss**

Der Verschluss des Foramen ovale im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung ist heute die Therapie der ersten Wahl. Sie ist weniger invasiv als die offene chirurgische Intervention, geht mit einem deutlich kürzeren Krankenhausaufenthalt einher und weist eine hohe Erfolgsrate auf. Der Eingriff selbst nimmt rund 20- 30 Minuten in Anspruch.

Ablauf:

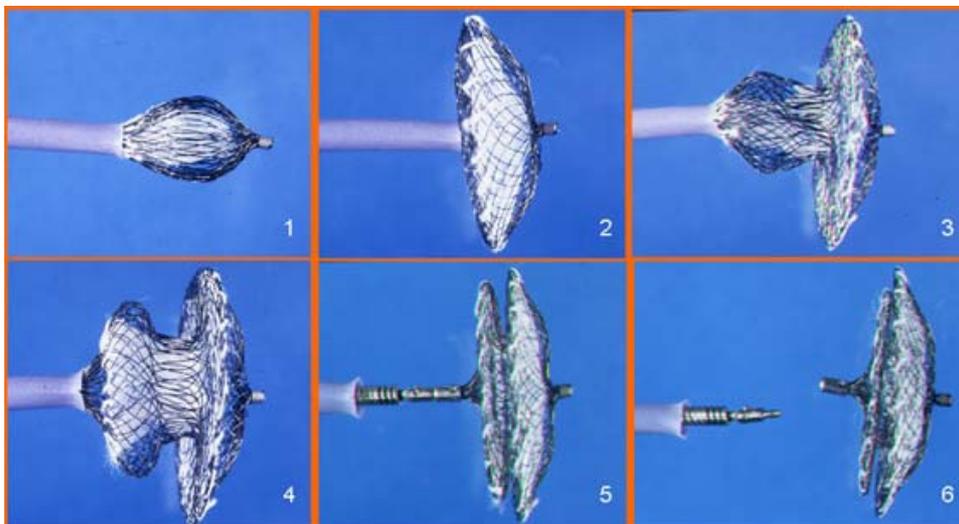
Zunächst wird vor der Untersuchung Aspirin und Clopidogrel verabreicht. Einige Zentren geben zudem periinterventionell eine Endokarditisprophylaxe, die bei den neuen Implantaten allerdings nicht mehr unbedingt indiziert ist. Während des Eingriffes wird der Patient zusätzlich mit Heparin antikoaguliert.

Unter Lokalanästhesie wird über die Leistenvene (V. femoralis) zunächst eine Führungsschiene in Richtung des Herzens gelegt. Bevor nun ein Okklusionssystem eingeführt werden kann, wird anhand eines elastischen Ballonkatheters der Durchmesser des Foramens gemessen und dann eine Prothese zum Verschluss gewählt.

Unter den vielen verschiedenen Systemen ist der Amplatzer Okkluder (siehe Abbildung) derjenige, der am häufigsten verwendet wird. Er besteht aus einem Metallgeflecht von 18- 35 mm, das an zwei miteinander verbundene Schirme erinnert. Zur Abdichtung befindet sich zwischen den Metallmaschen ein Kunststoffgewebe.

Unter transthorakaler Echokardiographie und Durchleuchtung wird der Amplatzer über die Führungsschiene bis in den linken Vorhof vorgeschoben. Dort wird der linksatriale Schirm entfaltet und an das Septum zurückgezogen. Nachdem das Foramen passiert wurde entfaltet sich auch der Schirm auf der rechtsatrialen Seite und das Loch ist verschlossen.

Postinterventionell wächst das Metallgeflecht innerhalb einiger Wochen ein.



**Abbildung 4: Freisetzung eines Amplatzer Okkluders aus der Einführungsschleuse (Deutsches Herzzentrum Berlin)**

Meist kann der Patient nach einer Nacht Krankenhausaufenthalt schon wieder gehen, muss jedoch noch für 3-6 Monate Aspirin oder Clopidogrel nehmen, bis das Implantat von einer Gewebeschicht überwachsen ist. Dieses ist nötig, da thrombotische Ablagerungen, besonders an alten Verschlussystemen, eine der Komplikationen darstellen. Bei immungeschwächten Patienten kann auch eine Endokarditisprophylaxe

über 12 Monate in Betracht gezogen werden. Regelmäßige Lagekontrollen nach Einsetzen des Implantates sind essentiell.

Die Effizienz der Intervention lässt sich anhand von zahlreichen Studien eruieren:

Wahl erfasste in seiner Studie von 2001 132 Patienten, die mit verschiedenen Verschlussystemen behandelt wurden. Der Verschluss war bei 98% (130 Patienten) erfolgreich. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Lamm 2007. Von 33 Patienten wurden 31 (94%) erfolgreich mit einem Amplatz-Okkluder therapiert. Bei den übrigen zwei Patienten konnte noch ein kleines zurückgebliebenes Loch sondiert werden.

Eine frühere Studie erbrachte bei 28 von 36 Patienten einen kompletten Verschluss (82,4%) (Bridges 1992).

### **2.2.6.5 Therapeutische Perspektiven**

Die therapeutischen Möglichkeiten zum Verschluss eines offenen Foramen ovales scheinen noch nicht ausgeschöpft zu sein.

So wird in jüngsten Studien die Effizienz von radiofrequenter Energie exploriert, die eine Verschmelzung beider Septen (Septum primum und Septum sekundum) bewirken soll.

Die Erfolgsrate beschreibt Sievert in seiner Studie von 2007. Er behandelte 28 Patienten, von denen 13 bereits nach der ersten Behandlung keinen Rechts- Links-Shunt mehr hatten. Acht der erfolglos behandelten Patienten entschieden sich für eine zweite Intervention. Sechs konnten so im zweiten Versuch ebenfalls erfolgreich behandelt werden, womit sich eine Gesamterfolgsrate von 68 % ergibt.

Die experimentelle Untersuchung dieser Methode an Schweinen ergab eine Effizienz von 92,3% (Hara 2007). In dieser Studie wurde die Wirkung der radiofrequenten Energie genauer untersucht. Anhand von 13 Hausschweinen, die eine Stunde, sieben Tage oder 28 Tage nach der Behandlung getötet wurden, schenkte man den histologischen Folgen der Strahlenexposition besondere Aufmerksamkeit. Nach akuten

Ödemen, Blutungen und Nekrosen, konnte in den nach 28 Tagen getöteten 5 Schweinen eine gute und komplette Narbenbildung beobachtet werden.

Somit erwies sich diese Methode auf der Basis der genannten Studien als durchführbar, sicher und effektiv, jedoch mit Einschränkung aufgrund nicht bekannter langzeitiger Folgen.

### **2.2.6.6 Vergleich der Interventionsmöglichkeiten**

Zum Vergleich der genannten Interventionsmöglichkeiten gibt es diverse Studien. Die Evidenz wird hier meist anhand der Reinfarktsraten beurteilt. Dieses liegt daran, dass kardiale Gründe noch immer die häufigsten Interventionsindikationen darstellen (siehe 2.2.6.1). Da sich in der Praxis meist die Frage nach medikamentöser oder perkutaner Therapie stellt und die chirurgische Intervention eher im Hintergrund steht, sollen diese hier anhand ihrer Erfolgsraten miteinander verglichen werden.

Harrer eruierte 2006 die Therapieerfolge anhand von 124 Personen mit PFO, die sich unterschiedlichen Therapien unterzogen. 83 Patienten dieser Gruppe wurden medikamentös behandelt, 34 bekamen einen perkutanen PFO- Verschluss und 7 wurden offen chirurgisch verschlossen. Das Ergebnis dieser Untersuchung ergab ein annähernd ähnliches Einjahres-Reinfarktsrisiko innerhalb der Medikamentengruppe und der perkutan verschlossenen Patienten (2,1% vs. 2,9%). Erstaunlich war, dass die elf Patienten der Medikamentengruppe, die die Behandlung vorzeitig stoppten, ebenfalls „nur“ ein Reinfarktsrisiko von 2,2% aufwiesen. Die offen chirurgisch operierten Patienten hatten keinen cerebralen Insult innerhalb ihrer Gruppe.

Hiermit kam auch Harrer zu der Vermutung, dass das Risiko eines wiederholten Infarktes abhängig ist von der Shuntgröße und vor allem von vorangegangenen Ereignissen.

Diese Annahme deckt sich mit dem Ergebnis einer Studie von Windecker 2 Jahre zuvor (Windecker 2004). Hier wurden Reinfarktsraten einer 158-köpfigen medikamentös behandelten Patientengruppe über 4 Jahre mit einer 150-köpfigen perkutan verschlossenen Gruppe verglichen. Bezüglich Tod, Schlaganfall und transitorisch

ischämische Attacke (TIA) lag die Rate innerhalb der medikamentös behandelten Gruppe stets über jener mit perkutanem Verschluss. Ein signifikanter Wert ( $p=0,05$ ) wurde jedoch nur bei Patienten mit kompletten Verschluss oder mehreren vorangegangenen Ereignissen erzielt. Hier lag das Reinfarktisiko der Medikamentengruppe bei 33,2% und der perkutan behandelten Gruppe bei 7,3%.

## 2.2.7 Migräne und PFO

### 2.2.7.1 Prävalenz

Immer mehr Studien belegen den Zusammenhang zwischen einem offenen Foramen ovale und einer bestehenden Migräne. Besonders die Prävalenz des Rechts- Links-Shunts innerhalb der Migränepatienten mit Aura hebt sich deutlich von der allgemeinen Bevölkerung, mit einer Shuntprävalenz von etwa 25% ab.

Anschließend soll anhand einiger Studien aus den letzten Jahren dieser Zusammenhang demonstriert werden.

Die Prozentangaben in Tabelle 5 beziehen sich auf die Häufigkeit eines persistierenden Foramen ovale innerhalb der angegebenen Gruppe.

Studie	MA+	MA-	Kontrollen
Del Sette 1998	41%	-	20%
Anzola 1999	48%	23%	20%
Dalla 2005	62%	16%	
Schwerzmann 2005	47%	-	17%
Domitrz 2007	54%	25%	25%
Carod-Artal 2005	51,7 %	33,7 %	-
Tembl 2007	38,9 %	6,5 %	-

**Tabelle 5: Rechts-Links-Shunt und Migräne**

MA+ = Migräne mit Aura  
MA- = Migräne ohne Aura  
Kontrollen = keine Migräne diagnostiziert

Wie man der Tabelle entnehmen kann, besteht bei 38,9%-62% der Migränepatienten mit Aura ein Defekt in der Vorhofscheidewand. Innerhalb der Migränepatienten ohne Aura liegt diese Prävalenz nur bei 6,5%-33,7%.

Einige Studien differenzierten weitere Untergruppen der Migränepatienten mit Aura, um eventuelle Gemeinsamkeiten der PFO- Träger zu eruieren. Aber sowohl Domitrz, wie auch Dalla erkannten keinen Zusammenhang zwischen dem Phänotyp der Aura und der Prävalenz eines Shunts.

Dalla untersuchte zudem die individuelle Migränetriggerung durch ein Valsalvamanöver genauer. 15 Patienten gaben an, mindestens einmal eine Attacke durch ein Pressmanöver bekommen zu haben. Nur einer dieser 15 Patienten wies letztendlich einen Shunt im Herzen auf. Daher schloss Dalla einen ätiologischen Zusammenhang der Migräne mit paradoxen Embolien aus (siehe 2.2.6.7.2).

Tembl hingegen erfasste 45,8% innerhalb der Migränepatienten mit Aura, die angaben mindestens einmal durch ein Valsalvamanöver getriggert worden zu sein. Er errechnete eine Odds Ratio bezüglich eines Shunts und der Triggerung durch Valsalva von 2,7 bei den Migränepatienten mit Aura und von 2,5 in der gesamten Migränegruppe.

### **2.2.7.2 Pathophysiologie**

Eine sichere Erklärung gibt es für die oben genannte Assoziation noch nicht. Zurzeit werden zwei Hypothesen in der Literatur diskutiert (Post 2007).

Die eine besagt, dass kleine paradoxe Embolien durch das persistierende Foramen ovale in das Gehirn geschwemmt werden und so Mikroischämien verursachen, die wiederum eine Migräneattacke auslösen. Diese Vermutung wird von der Beobachtung unterstützt, dass Migränepatienten, besonders jene mit Aura, eine höhere Lebenszeitprävalenz für ein zerebral ischämisches Ereignis haben als die Allgemeinbevölkerung (Etmann 2005).

Die andere Hypothese vermutet auslösende, vasoaktive Substanzen im venösen System, die in der Regel in dem Lungenkreislauf zu einer inaktiven Form abgebaut werden. Umgehen diese Substanzen die Lunge durch einen Rechts- Links- Shunt, so gelangen sie ohne Inaktivierung in den arteriellen Kreislauf und mit ihm in das Gehirn. Welche Substanzen das sein könnten, kann noch nicht sicher gesagt werden.

### **2.2.7.3 Migräne und Shuntverschluss**

Aufgrund der vorliegenden Assoziation eines PFO und Migräne entstanden in den letzten Jahren vermehrt Studien, welche die Auswirkungen eines Shuntverschlusses auf den Verlauf der Migräne beobachteten. Die Effektivität der Intervention lässt sich beim Vergleich verschiedener Studien herausarbeiten. Dies soll mit Hilfe folgender Tabelle geschehen.

Zum Einen wird die Prävalenz aller Migräneerkrankungen und zum Anderen lediglich die Prävalenz der Migräne mit Aura vor und nach dem perkutanen Verschluss genannt. Grundlage der Studien und somit der prozentualen Angaben sind Patienten mit einem PFO.

Studie	Migräne			Migräne mit Aura		
	Vorher (%)	Nachher (%)	Reduktion (%)	Vorher (%)	Nachher (%)	Reduktion (%)
Wilmshurst 2000	57	30	47	43	24	44
Post 2004	39	16	59	18	5	72
Reismann 2005	35	15,4	56	24	11	54
Azarbal 2005	45	17	63	30	8	75
Morandi 2003	100	71	29	47	12	74
Schwerzmann 2004	22	20	9	17	15	12
Anzola 2006	100	64	36	66	44	33
Mortelmans 2005	29	27	7	11	15	36

**Tabelle 6: Migräne vor und nach Shuntverschluss**

Schon bei direktem Blick auf die Reduktionszahlen ist eine Effektivität des Verschlusses bezüglich der Migräneprävalenz ersichtlich. Als zweites fällt auf, dass in fünf der acht Studien die Reduktion innerhalb der Migränepatienten mit Aura höher ist als die in der Gruppe aller Patienten.

In der Studie von Schwerzmann entwickelte sich nach der Intervention kein signifikanter Abfall der Migräneprävalenz innerhalb seiner 215 Patienten (Schwerzmann 2004). Dennoch wurde eine signifikante Reduktion der Attackenfrequenz deutlich. Diese lag bei den Patienten mit Aura bei 54% und bei denen ohne Aura bei 62%.

Wilmshurst verzeichnete bei 10 seiner 21 eruierten Migränepatienten ein Verschwinden der Migräne nach dem Verschluss (Wilmshurst 2000). Davon hatten 7 zuvor eine Aura. Zudem konnte aber auch eine zusätzliche signifikante Besserung der Symptomatik in 8 weiteren Patienten mit Aura ausgemacht werden, so dass im Endeffekt 18 von 21 Patienten (86%) von dem Eingriff profitierten.

Ebenso machten Reismann und Azarbal Angaben zu den nicht völlig geheilten, dennoch signifikant gebesserten Patienten an. Diese betragen bei Reismann 14% und bei Azarbal 17% (Reismann 2005, Azarbal 2005).

In der direkten Nachsorge seiner intervenierten Patienten beobachtete Wilmshurst zunächst eine gesteigerte Symptomatik bei 11 Individuen (52%). Dieses Phänomen lässt sich womöglich anhand der postinterventionellen Thrombenbildung auf dem Verschlusssystem und der Hypothese der Migräne verursachenden paradoxen Embolien erklären (siehe 2.2.6.4 und 2.2.6.7.2).

## **3. Methodik**

### **3.1. Datenerhebung**

Im Folgenden wird der Ablauf der Rekrutierung der Patienten- und Kontrollgruppen erklärt. Zudem wird der genaue Inhalt der Datenerhebung, des Untersuchungsablaufes sowie der statistischen Auswertungen vorgestellt.

#### **3.1.1 Rekrutierung der Fälle**

Anhand alter Arztbriefe der letzten 20 Jahre wurden Clusterkopfschmerzpatienten herausgesucht, die ehemals aufgrund des Clusterkopfschmerzes in der Neurologie des Universitätsklinikums Münster aufgenommen und auf den Grundlagen der IHS diagnostiziert wurden.

Zunächst erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme. Viele der gesuchten Patienten konnten entweder aufgrund von Tod oder Umzug nicht erreicht werden oder erklärten sich für eine Teilnahme an der Studie nicht bereit. Dennoch brachte dieses Procedere den ersten Teil der Patientengruppe hervor. Diese kamen meist aus näherer Umgebung, bemühten sich aber teilweise auch aus Hamburg oder Stuttgart her, so dass ein etwas breiteres geographisches Umfeld abgedeckt werden konnte.

Zur Vergrößerung der Fallgruppe wurde die Studie im Internet auf der „offiziellen Homepage des Bundesverbandes der Selbsthilfegruppen für an Clusterkopfschmerz Erkrankte und deren Angehörigen“ vorgestellt. Auch hier konnte die Gruppe um einige Patienten erweitert werden. Zudem knüpfte ich Kontakt zu dem Herausgeber der „CSG aktuell“ (Magazin der Clusterkopfschmerz-Selbsthilfe-Gruppe), sodass in der ersten Ausgabe von 2007 ein einseitiger Artikel zur Vorstellung der Studie abgedruckt wurde. Auch hierdurch konnten einige Fälle gewonnen werden.

Weiterhin wurden zudem die von Dezember 2006 bis Oktober 2007 ambulant oder stationär behandelten Clusterkopfschmerzpatienten der Poliklinik Neurologie bzw. der neurologischen Stationen des Universitätsklinikums Münster in die Studie mit einbezogen.

### **3.1.2 Rekrutierung der Kontrollen**

Dreizehn Kontrollen konnten aus dem Freundes- und Bekanntenkreis und dem ärztlichen und nichtärztlichen Personal der neurologischen Poliklinik des UKM erlangt werden.

Die restlichen Kontrollen wurden aus dem Pool einer ehemals durchgeführten Studie von Henrike Möller- Wiese zur Verfügung gestellt. Diese Studie explorierte den Zusammenhang von Migräne und einem Rechts- Links- Shunt auf Vorhofebene. Die Kontrollen waren frei von Migräne und anderen neurologischen Erkrankungen. Ansonsten wurden sie dem Alter des Untersuchungszeitpunktes und dem Geschlecht entsprechend mit der Fallgruppe gematched.

### **3.1.3 Datenerhebung**

Von jedem Clusterkopfschmerzpatienten wurden die für die Studie relevanten Daten erhoben. Dieses geschah mithilfe eines schriftlichen Erhebungsbogens, welcher unter anderem folgende Angaben erfragte:

- Geschlecht
- Alter
- Größe
- Gewicht
- Verlaufsform der Erkrankung (chronisch vs. episodisch)
- Seitenlokalisierung
- Seitenänderung
- Erstmanifestationsalter
- Dauer der Attacken
- Frequenz der Attacken
- Dauer der Episoden
- Frequenz der Episoden
- Lokalisation des Schmerzes

- Begleitende Symptome
- Triggerfaktoren
- Aurasymptomatik
- Clusterkopfschmerz in der Verwandtschaft
- Nikotinkonsum
- Alkoholkonsum

Bei Patienten die diesen Fragebogen aus diversen Gründen im Klinikalltag nicht erhielten, konnten alle wichtigen Informationen aus der Datenbank erhoben werden.

### **3.1.4 TCD- Untersuchung**

#### **3.1.4.1 Materialien**

Die Untersuchung der Patienten sowie der Kontrollen auf ein PFO wurde anhand eines dopplersonographischen Gerätes durchgeführt. Hierzu wurde das Gerät „Multi- Dop Pro“ der Firma dwl- Compumedics Germany GmbH aus Singen verwendet.

Zur Untersuchung wurde der 2 MHz Dopplerkopf genutzt.



**Abbildung 5: Multi-Dop Pro (dwl- Compumedics Germany GmbH)**

Als weiteres diagnostisches Material diente das Kontrastmittel Echovist 300 von Bayer Schering Pharma aus Berlin.

Echovist ist ein Kontrastmittel basierend auf Galaktose und wird getrennt in zwei Ampullen mit 3 g Galaktosegranulat bzw. 8,5 ml Lösungsmittel geliefert. Beide Ampullen werden kurz vor der Untersuchung miteinander vermengt.

### **3.1.4.2 Durchführung**

Vor Beginn der Untersuchung wurden die Patienten nochmals über die Studie informiert. Zudem erfolgte eine Aufklärung bezüglich des Kontrastmittels Echovist. Hierbei musste eine Galaktosämie, diverse Herzerkrankungen innerhalb der letzten Wochen bzw. eine bestehende höhergradige Herzinsuffizienz und Atemerkkrankungen ausgeschlossen werden. Eine Unterschrift zur Einverständniserklärung der Benutzung des Kontrastmittels vor der Durchführung war essentiell.

Bezüglich der Durchführung wurde auf Einheitlichkeit geachtet. So wurde bei 69 der 73 Patienten das Kontrastmittel in die rechte Kubitalvene injiziert. Bei den anderen 4 Patienten war dies aufgrund von verschiedenen Gründen nicht möglich. Der Großteil der Patientengruppe (53 Patienten) wurde an der A. cerebri media der linken Seite beschallt. Die restlichen 20 Patienten wurden, meist aufgrund eines besseren Schallfensters, auf der rechten Seite untersucht. Bei der näheren Durchführung der transkraniellen Dopplersonographie wurde den Empfehlungen von Droste (siehe 2.2.5) nachgegangen. Bei Beginn der Untersuchung legte sich der Patient auf die Untersuchungsfläche. Zunächst wurde anhand des 2 MHz- Schallkopfes ein Knochenfenster an der Schläfe gesucht. War dieses gefunden, galt es anhand der Tiefeneinstellung die Pulswelle der A. cerebri media aufzufinden.

1. Durchgang:

Zu Beginn wurden 5 ml Echovist in die Kubitalvene appliziert und mit Hilfe eines Dreiwegehahns etwas NaCl-Lösung nachgespült.

Anschließend wurde unter Ruhebedingungen 60 Sekunden auf ein mögliches akustisches und bildgebendes MES gewartet.

Die MES wurden anhand der dopplersonographischen Bilder und der akustischen Signale ausgezählt.

2. Durchgang:

Im zweiten Durchlauf wurde die Untersuchung unter der Bedingung eines Valsalvamanövers durchgeführt.

Nachdem dieses zuvor einmal mit dem Patienten der Verständlichkeit wegen geübt wurde, applizierte man erneut 5 ml Echovist in die Kubitalvene sowie ein wenig NaCl-Lösung. Nach 5 Sekunden wurde der Patient aufgefordert das Pressmanöver zu beginnen, welches weitere 5 Sekunden andauerte. Anschließend wurde für 45 Sekunden auf MES gewartet.

Die Auszählung erfolge erneut anhand der Aufzeichnungen sowie der akustischen Signale.

Gegebenenfalls wurde der zweite Durchlauf wiederholt. Dieses war der Fall, wenn das Valsalvamanöver nicht korrekt durchgeführt wurde oder andere Unsicherheiten bezüglich des Ergebnisses bestanden.

### **3.1.4.3 Auswertungen der Untersuchung**

Wie bereits unter 2.2.5 erläutert, wurde anhand der Auszählungen auf die Größe des Shunts geschlossen. Hierbei galten 1-5 MES als kleiner Shunt, 6-20 als mittelgroßer und über 20 als großer Shunt. Weiter wurde differenziert zwischen einem spontan- und einem ventiloffenem Shunt.

Ein spontan offener Shunt lag der Definition nach vor, wenn Signale in Ruhe ausgemacht werden konnten. Wurden im Gegensatz hierzu ausschließlich unter Valsalva MES detektiert, so handelte es sich um ein ventiloffenes Foramen ovale.

### **3.2 Statistische Methoden**

Anhand des Statistikprogramms SPSS 15.0 wurden die erhobenen Daten der Fall- sowie der Kontrollgruppe geordnet und ausgewertet.

Mit Hilfe der deskriptiven Datenanalyse konnten die arithmetischen Mittelwerte, die Minima, die Maxima und die Standardabweichungen dargestellt werden. Genutzt wurde diese Funktion bei der Beschreibung von Fall- sowie Kontrollgruppe und der Darstellung von Ergebnissen.

Um die Untersuchungsergebnisse in ihrer Bedeutung zu überprüfen, wurde innerhalb der analytischen Statistik die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  errechnet. Der  $p$ - Wert gibt die statistische Relevanz eines Ergebnisses an und nimmt Werte zwischen 0 und 1 ein. Als statistisch signifikant werden nur Werte  $\leq 0,05$  bezeichnet. Es kamen nicht parametrische Testverfahren zur Anwendung (Mann- Whitney- U- Test,  $\chi^2$ - Test).

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung

Bevor die Ergebnisse vorgestellt werden, erfolgt eine rein deskriptive Darstellung der Fall- und Kontrollgruppen.

#### 4.1.1 Beschreibung der Fälle

<b>Alter (Jahre)</b>	48,0 +/- 12,6
<b>Erstmanifestationsalter (Jahre)</b>	35,2 +/- 13,8
<b>Geschlecht</b> Männlich Weiblich	64 (88%) 9 (12%)
<b>Clusterkopfschmerzform</b> Episodisch Chronisch Unbestimmt	48 (66%) 24 (33%) 1 (1%)
<b>Betroffene Seite</b> Rechts Links Unbestimmt	33 (45%) 34 (47%) 6 (8%)
<b>Attacken</b> Attackendauer (min.) Attackenfrequenz / Tag	94 +/- 70 2,9 +/- 1,8
<b>Episoden<sup>1</sup></b> Episodendauer (Wochen) Episodenfrequenz / Jahr	9,5 +/- 7,4 1,3 +/- 0,9

**Tabelle 7: Charakteristik der Fallgruppe**

---

<sup>1</sup> Nur bei episodischen Clusterkopfschmerz

Es wurden 73 Patienten mit einem, nach den Kriterien der IHS diagnostizierten, Clusterkopfschmerz in die Studie mit aufgenommen. Davon waren 64 (88%) männlich und 9 (12%) weiblich.

Das Alter lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei der Gesamtgruppe bei durchschnittlich 48 Jahren, mit einem Minimum von 15 Jahren, einem Maximum von 78 Jahren und einer Standardabweichung von 12,6.

Das Alter der Erstmanifestation konnte von 70 der 73 Patienten angegeben werden und ergab einen Mittelwert von 35,2 Jahren, mit einem Minimum bei 14 Jahren, einem Maximum bei 74 Jahren und einer Standardabweichung von 13,8.

Die gesamte Gruppe gliederte sich in 48 Patienten (66%) mit einer episodischen Clusterkopfschmerzform und 24 Patienten (33%) mit einem chronischen Clusterkopfschmerz. Bei einem Patienten war die Form noch unbestimmt.

Auf die Frage nach der bevorzugten Kopfschmerzlokalisierung gaben 33 (45%) aller Patienten die rechte Gesichtshälfte und 34 (47%) die linke Gesichtshälfte an. Sechs (8%) Patienten konnten aufgrund wechselnder Lokalisation hier keine Angaben machen. Sechs weitere Patienten beschrieben trotz bevorzugter Seitenlokalisierung eine Seitenänderung im Krankheitsverlauf, womit insgesamt 12 Patienten (16%) eine Seitenänderung vorwiesen.

Zur Erfassung der Schwere der Symptomatik wurden die Patienten zu der Attackendauer- und frequenz befragt. Die Attackendauer belief sich auf durchschnittlich 94 Minuten mit einem minimalen Wert von 15 Minuten, einem maximalen Wert von 360 Minuten und einer Standardabweichung von 70.

Bezüglich der Attackenfrequenz konnten durchschnittlich 2,9 Attacken pro Tag in der gesamten Gruppe ermittelt werden. Das Minimum lag bei 0,5 Attacken pro Tag, sprich eine Attacke alle 2 Tage und das Maximum bei 8 Attacken pro Tag. Die Standardabweichung betrug 1,8.

Die Patienten, die unter einem episodischen Clusterkopfschmerz litten, wurden zudem zu der Dauer und der Frequenz der einzelnen Episoden befragt. Eine Episode dauerte durchschnittlich 9,5 Wochen, mit einem Minimum von einer Woche, einem Maximum von 40 Wochen und einer Standardabweichung von 7,4.

Die Episodenfrequenz betrug unter allen Angaben durchschnittlich 1,3 Episoden pro Jahr. Der minimale Wert lag hier bei 0,3 Episoden pro Jahr, sprich eine Episode alle 4

Jahre, der maximale Wert bei 4,5 Episoden pro Jahr und die Standardabweichung bei 0,9.

Zusätzlich wurden bei einigen Patienten Daten zum Nikotinkonsum sowie zu Gewicht und Größe ermittelt. 68 Patienten machten Angaben zum Rauchverhalten. Von dieser Gruppe rauchten 47 (69%) der Patienten aktuell, 5 (7%) Patienten rauchten ehemals und 16 (24%) Patienten haben noch nicht geraucht und rauchten auch nicht aktuell. Zusammenfassend hatten somit 77% der Patienten eine Nikotinanamnese.

Anhand der Größe und dem Gewicht wurde bei 46 der 73 Patienten der Body-Maß-Index (BMI) errechnet. Der Durchschnittliche Wert lag bei 26,1 mit einem Minimum von 18,3 einem Maximum von 33,9 und einer Standardabweichung von 3,2.

#### **4.1.2 Beschreibung der Kontrollen**

Alle 73 Patienten wurden nach Alter und Geschlecht gematched. Hieraus resultierte eine Kontrollgruppe von 73 Personen, welche aus 64 Männern (88%) und 9 Frauen (12%) bestand.

Das Durchschnittsalter betrug innerhalb der Kontrollgruppe 48 Jahre, bei einem Minimum von 19 Jahren, einem Maximum von 77 Jahren und einer Standardabweichung von 12,4.

Definitionsgemäß hatte die Kontrollgruppe keine Migräne und keinen Clusterkopfschmerz. Weitere Angaben wurden von ihnen nicht erhoben.

#### **4.2 Shunt und Clusterkopfschmerz**

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der gesamten Clusterkopfschmerzgruppe (Fallgruppe) und der gesamten Kontrollgruppe bzgl. der PFO- Prävalenz dargestellt.

Der Vergleich beider Gruppen untereinander beantwortet die Grundfragestellung dieser Arbeit und wird anhand der Größe p in seiner statistischen Signifikanz getestet.

#### 4.2.1 Vergleich von Fall- und Kontrollgruppe

Shunt	Fallgruppe (n=73)	Kontrollgruppe (n=73)	Signifikanz
Kein PFO	47 (64 %)	43 (59 %)	<b>p= 0,897</b>
klein	13 (18 %)	16 (22 %)	
mittelgroß	9 (12 %)	9 (12 %)	
groß	4 (6%)	5 (7%)	

**Tabelle 8: Gegenüberstellung PFO: Fall- und Kontrollgruppe**

Von den insgesamt 73 Patienten konnte bei 26 (36%) Patienten ein PFO ermittelt werden. Die übrigen 47 (64%) Patienten wiesen keinen Shunt vor. Innerhalb der Kontrollgruppe tat sich mit 30 (41%) von 73 Personen ein ähnliches Bild auf. Die restlichen 43 (59%) Kontrollpersonen zeigten keinen Shunt.

Die hohe Prävalenz in der Kontrollgruppe lässt bereits erkennen, dass keine wesentliche Differenz aufgedeckt werden kann und erweist sich mit  $p=0,897$  als statistisch nicht signifikant.

Weiter wird die Größe des Shunts in beiden Gruppen miteinander verglichen. Auch hier bestätigen sich die annähernd selben Werte beider Gruppen. Die Shuntgrößen klein, mittelgroß und groß stehen in der Fallgruppe mit 18%, 12% und 6% und in der Kontrollgruppe mit 22%, 12% und 7% zueinander.

#### 4.2.2 Shuntart und Clusterkopfschmerz

Shunt	Fallgruppe (n=73)	Kontrollgruppe (n=8)
Kein PFO	47 (64%)	-
Spontanoffen	19 (26%)	4 (50%)
ventiloffen	7 (10%)	4 (50%)

**Tabelle 9: Gegenüberstellung Shuntart: Fall und Kontrollgruppe**

Weiterhin wurde die Shuntart ermittelt. Hierbei wird zwischen einem spontanoffenem- und einem ventiloffenem Shunt unterschieden.

In der Patientengruppe wurde bei allen 73 Personen die Verteilung der MES in der Ruhephase bzw. unter Valsalva ermittelt. Innerhalb der Kontrollgruppe geschah diese Auszählung jedoch nur bei 12 Personen. Unter dem Vorbehalt einer nicht repräsentativen Größe sollen die 8 shuntpositiven Befunde dieser 12 Kontrollpersonen dennoch bzgl. der Shuntart mit der Aufteilung in der Fallgruppe verglichen werden. Zur analytischen Auswertung ist diese Anzahl jedoch zu klein.

19 (26%) der 26 positiven Untersuchungen unter den Patienten bestanden aus einem spontanoffenen Shunt. Die übrigen 7 Patienten (10%) zeigten nur unter dem Pressmanöver MES. Die Aufteilung mit jeweils vier Probanden erbrachte in der Kontrollgruppe eine ausgeglichene Verteilung (50% vs. 50%).

### 4.3 Auswertung der Fälle nach Gruppen

Im Folgenden werden die Ergebnisse anhand einzelner Gruppen näher betrachtet.

#### 4.3.1 Differenzierung nach vorliegendem/nicht vorliegendem Shunt

	Shunt (n=26)	Kein Shunt (n=47)	Signifikanz
<b>Geschlecht</b>			-
männlich	22 (85%)	42 (90%)	
weiblich	4 (15%)	5 (11%)	
<b>Alter</b>	42,5 +/- 12,7	51,0 +/- 11,6	P=0,009
<b>Erstmanifestationsalter</b>	30,6 +/- 10,9	37,8 +/- 14,7	P=0,046
<b>Clusterkopfschmerzform</b>			P=0,744
Episodisch	17 (65%)	31 (66%)	
Chronisch	9 (35%)	15 (32%)	
Unbestimmt	0 (-)	1 (2%)	
<b>Betroffene Seite</b>			P=0,988
Rechts	12 (46%)	22 (47%)	
Links	12 (46%)	21 (45%)	
Unbestimmt	2 (8%)	4 (9%)	
<b>Attacken</b>			
Attackendauer (min.)	92 +/- 46	96 +/- 81	P=0,399
Attackenfrequenz /Tag	2,9 +/- 2,1	3,0 +/- 1,7	P=0,534
<b>Episoden<sup>2</sup></b>			
Episodendauer (Wochen)	10.6 +/- 9.4	8.8 +/- 6.1	P=0,758
Episodenfrequenz /Jahr	1.8 +/- 1.2	1.1 +/- 0.7	p=0,100

Tabelle 10: Gegenüberstellung von PFO bzw. nicht PFO- Trägern

<sup>2</sup> Nur bei episodischen Clusterkopfschmerz

Die Ergebnisse aller 73 Patienten wurden in „Shunt positiv“ und „Shunt negativ“ unterteilt. Der anschließende Vergleich bezüglich einzelner Merkmale erbrachte in fünf von sieben Merkmalen eine nicht signifikante Differenz. Hinsichtlich Geschlecht, Clusterkopfschmerzform und betroffener Seite ergaben sich p- Werte von bis zu 0,988. Die Gegenüberstellung beider Gruppen bezüglich Episodendauer bzw. Episodenfrequenz erweist sich mit p-Werten von 0,758 bzw. 0,1 als nicht signifikant. In beiden Fällen befinden sich die jeweils höheren Werte auf der Seite der Shunt positiven Gruppe. Wertet man die ebenfalls nicht signifikanten p-Werte von 0,399 und 0,534 für Attackendauer bzw. Attackenfrequenz aus, tut sich bezüglich der Gruppe ein umgekehrtes Bild auf. Hier liegen die höheren Werte auf der Seite der Shunt negativen Patienten.

Zwei Merkmale weisen mit  $p=0,009$  und  $p=0,046$  signifikante Differenzen auf. Diese Merkmale Alter bzw. Erstmanifestationsalter sind beide in der Shunt positiven Gruppe mit absoluten Differenzen von 8,5 bzw. 7,2 höher.

### 4.3.2 Differenzierung nach Clusterkopfschmerzform

	<b>Episodisch</b> N=48	<b>Chronisch</b> N=24	<b>Signifikanz</b>
<b>Shunt</b>			0,862
Ja	31 (65%)	15 (63%)	
Nein	17 (35%)	9 (38%)	
<b>Shuntgröße</b>			k.A.
Klein	9 (19%)	4 (17%)	
Mittelgroß	6 (13%)	3 (13%)	
Groß	2 (4%)	2 (8%)	
<b>Shuntart</b>			k.A.
Spontanoffen	12 (25%)	7 (29%)	
ventiloffen	5 (10%)	2 (8%)	
<b>Alter</b>	48 +/- 13	49 +/- 12	0,558
<b>Erstmanifestationsalter</b>	35 +/- 14	36 +/- 13	0,584

**Tabelle 11: Gegenüberstellung der Clusterkopfschmerzformen**

Vergleicht man die beiden Clusterkopfschmerzformen Episodisch und Chronisch miteinander, findet man keinen Anhalt dafür, dass eine der beiden Formen vermehrt mit einem Shunt assoziiert ist. Dieses spiegelt sich in dem  $p=0,862$  wieder. Ebenso liegt mit durchschnittlich 48 Jahren innerhalb der Episodiker und 49 bei den Chronikern kein signifikanter Unterschied im Alter zum Untersuchungszeitpunkt  $p=0,558$  vor. Bezüglich des Alters zum Zeitpunkt der Erstmanifestation zeigen sich ähnliche Verhältnisse mit durchschnittlich 35 bzw. 36 Jahren und  $p=0,584$ .

Die Merkmale Shuntgröße und Shuntart lassen sich anhand der beiden Clusterkopfschmerzformen nicht gegenüberstellen, da die Fallzahlen zu klein sind.

### 4.3.3 Differenzierung nach Geschlecht

	<b>Männer</b> (n= 64)	<b>Frauen</b> (n= 9)	<b>Signifikanz</b>
<b>Shunt</b>			0,712
Ja	42 (66%)	5 (56%)	
Nein	22 (34%)	4 (44%)	
<b>Shuntgröße</b>			k.A.
Klein	11 (17%)	2 (22%)	
Mittelgroß	8 (13%)	1 (11%)	
Groß	3 (5%)	1 (11%)	
<b>Shuntart</b>			k.A.
Spontanoffen	17 (27%)	2 (22%)	
ventiloffen	5 (8%)	2 (22%)	
<b>Alter</b>	48 +/- 13	51+/- 15	0,681
<b>Erstmanifestationsalter</b>	34 +/- 13	42 +/- 19	0,361

**Tabelle 12: Gegenüberstellung der Geschlechter**

Die Gegenüberstellung der männlichen und weiblichen Patienten ergeben folgende Werte: Mit einem p-Wert von 0,712 ist eine statistisch signifikante Differenz ausgeschlossen, und es besteht keine erhöhte Shuntprävalenz innerhalb eines Geschlechtes der Patientengruppe. Das durchschnittliche Alter zum Untersuchungszeitpunkt differiert um 3 Jahre, woraus sich ein statistischer Wert von  $p=0,681$  errechnen lässt.

Das Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation liegt bei den Frauen bei durchschnittlich 34 Jahren und bei den Männern bei durchschnittlich 42 Jahren. Statistisch ergibt dies mit  $p=0,361$  keine signifikante Differenz. Auch hier lassen sich Shuntgröße und Shuntart aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht gegenüberstellen.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Beurteilung der Ergebnisse**

#### **5.1.1. Stellungnahme zur Hauptfrage**

Die Hauptfrage dieser Studie bestand darin zu klären, ob ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten eines PFO bei Clusterkopfschmerzpatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vorliegt.

Anhand der Untersuchung konnte bei 26 (36%) der 73 Patienten ein Shunt nachgewiesen werden. Bei einzelner Betrachtung dieses relativen Ergebnisses, lässt sich zunächst eine erhöhte Prävalenz vermuten, wenn man sich auf die Angaben der Literatur bezieht, welche eine PFO- Prävalenz der allgemeinen Bevölkerung von 25 % angeben.

Bei Betrachtung der in dieser Studie nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe widerlegt sich diese Vermutung jedoch, da hier 30 (41%) von 73 Personen ebenfalls einen Shunt vorweisen. Die Prävalenz der Kontrollgruppe übersteigt somit sogar die der Fallgruppe.

Die insgesamt hohen Prävalenzzahlen sind dadurch zu erklären, dass die TCD-Methode nicht nur ein PFO erfasst, sondern auch pulmonale Shunts mit einbezieht (siehe 5.3.2).

Die geringe Differenz erbringt einen statistisch nicht signifikanten p=Wert von 0,897 und widerlegt damit die Hypothese der Hauptfrage.

#### **5.1.2 Weitere Beobachtungen**

Wertet man die Ergebnisse der Fallgruppe bezüglich verschiedener Parameter, gewinnt man einen weiteren Überblick. Die Unterteilung einzelner Merkmale bezüglich eines vorliegenden bzw. nicht vorliegenden Shunts wurde vorgenommen, um mögliche Zusammenhänge aufzudecken (4.3.1).

Die relativen Zahlen dieses Vergleiches zeigen jedoch weder in Geschlecht, Clusterkopfschmerzform, betroffener Seite, Attackencharakteristik noch in Episodencharakteristik eine statistisch signifikante Differenz und verteilen sich zu gleicher Maßen zu den negativen und positiven Untersuchungsbefunden. Lediglich die Gegenüberstellung der Altersangaben zeigt signifikante Werte. Bei einem durchschnittlich 8,5 höheren Alterdurchschnitt innerhalb der Shunt positiven Befunde errechnet sich ein p-Wert von 0,009.

Auch das Erstmanifestationsalter der Shunt positiven Gruppe liegt unterhalb der Shunt negativen Gruppe und weist bei einer Differenz von durchschnittlich 7,2 eine statistische Signifikanz von  $p=0,046$ . Dieses Ergebnis könnte eventuell auf eine genetische Komponente des Clusterkopfschmerzes hinweisen, die bei Vorliegen eines PFO früher zu tragen kommt, der Shunt jedoch zur Manifestation nicht obligatorisch ist. Es lassen sich aber nur Vermutungen anstellen. Ein Rückschluss ist nicht möglich.

Annahmen, Chroniker haben eine höhere PFO-Prävalenz, widerlegen sich in der Gegenüberstellung mit Episodikern durch  $p=0,862$ . Shuntgröße und Shuntart können in ihrer statistischen Signifikanz aufgrund von zu kleiner Fallzahlen nicht errechnet werden, aber bereits die relativen Zahlen zeigen schon, dass auch hier zwischen den chronisch und den episodisch Erkrankten kein relevanter Unterschied besteht, der Hinweise auf eine vermehrte Korrelation gibt.

Im Vergleich der Geschlechter werden solche Hinweise ebenfalls nicht erkannt und der Unterschied einer PFO-Prävalenz zwischen weiblichen und männlichen Clusterkopfschmerzpatienten ist mit  $p=0,712$  nicht relevant.

Um diese Ergebnisse angemessen beurteilen zu können, muss unter anderen die Repräsentativität der Fallgruppe gewährleistet sein. Hierzu vergleicht man die in dieser Studie vorliegende Patientengruppe mit epidemiologischen Daten. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ist die größte Spanne zu erkennen. Im Vergleich zu der Studie von Bahra aus dem Jahre 2002, die innerhalb einer Gruppe von 230 Patienten eine Mann zu Frau Verteilung von 2,1 zu 1 ermittelte, liegt der Männernanteil dieser Studie um bis zu 7-fach über den der Frauen (7,1: 1). Der Durchschnitt des hier vorliegenden Erstmanifestationsalters ähnelt mit 35,2 Jahren den Ermittlungen von Sjaastad (2003) von 32,14 Jahren.

Die Clusterkopfschmerzformen weichen mit 66% Episodikern und 33% Chronikern von den in anderen Studien angegebenen Werten von 79% zu 21% (Bahra 2002) nicht wesentlich ab.

## **5.2 Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang**

### **5.2.1 Vergleich mit Studien an Migränepatienten**

Grundlage der Idee, die Prävalenzrate eines PFO innerhalb von Clusterkopfschmerzpatienten zu untersuchen und mit Kontrollgruppen zu vergleichen, stellen zahlreiche ähnliche Studien dar, welche diesen Vergleich mit Migränepatienten vornahmen. Anhand der vielen, im Wesentlichen übereinstimmenden Ergebnisse gilt eine erhöhte PFO- Prävalenz in diesen Patientengruppen bereits als erwiesen. Unter 2.2.6.7.1 sind einige dieser Studien aufgeführt, von denen sich zwei aufgrund der gegebenen Parameter und der Durchführung besonders gut mit dieser Studie vergleichen lassen.

Anzola untersuchte 1999 113 Migränepatienten mit Aura, 53 Migränepatienten ohne Aura und 25 Kontrollen anhand der transkraniellen Dopplersonographie auf das Vorliegen eines persistierenden Foramen ovale. Er fand innerhalb der Migränegruppe mit Aura eine Prävalenz von 48%. Die Patienten ohne Aurasymptomatik wiesen hingegen nur in 23% der Fälle ein PFO auf und die Kontrollen in 20% der Fälle. Auffällig ist die im Vergleich hohe Prävalenz in der Patientengruppe Migräne mit Aura. Diese Differenz spiegelt sich auch im p-Wert wieder, welcher bzgl. Migräne mit Aura vs. Migräne ohne Aura 0,002 und Migräne mit Aura vs. Kontrollen 0,01 beträgt. In beiden Fällen liegt somit eine statistisch signifikante Differenz vor. Anders ist dies im Vergleich der Migränepatienten ohne Aura vs. Kontrollen. Hier wird nur ein statistisch unsignifikanter p-Wert von 0,07 erreicht.

Die Studie von Domitrz 2007 erzielte innerhalb der 61 Migränepatienten mit Aura, der 60 Migränepatienten ohne Aura und der 65 Kontrollpersonen ähnliche Werte. Mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie stieß er auf ein zu 54% iges Vorliegen in der Patientengruppe mit Aura. Migränepatienten ohne Aura hatten mit 25% dieselbe

Prävalenzrate wie die Kontrollgruppe. Wie auch bei Anzola schufen die Differenzen zwischen der Migränegruppe mit Aura vs. jener ohne Aura sowie der Migränegruppe mit Aura vs. der Kontrollgruppe statistisch signifikante Werte.

## 5.2.2 Vergleich mit Studien an Clusterkopfschmerzpatienten

	Finocchi 2004	Morelli 2005	Heinemann 2007
<b><u>Patienten</u></b>			
Patientenanzahl	40	30	73
Episodiker	95%	90%	66,6%
Chroniker	5%	10%	33,3%
Mann : Frau	32 : 8	22 : 8	64 : 9
Mann : Frau prozentual	75 : 25	64 : 36	88:12
Durchschnittsalter	43	37	48
PFO	43%	37%	36%
Spontanoffen	47%	28%	73%
Ventiloffen	53%	72%	27%
<b><u>Kontrollen</u></b>			
Kontrollpersonen	40	40	73
Mann: Frau	32:8	22:8	64:9
Mann : Frau prozentual	75 : 25	64 : 36	88:12
Durchschnittsalter	40	42	48
PFO	17,5%	18%	41%
Spontanoffen	57 %	k.A.	k.A.
Ventiloffen	43%	k.A	k.A
Differenz zwischen Patienten und Kontrollen bzgl. PFO	<b>P=0,029</b>	<b>P&lt;0,005</b>	<b>P=0,897</b>

Tabelle 13: Vergleich der Studien bzgl. Clusterkopfschmerzpatienten und PFO- Prävalenz

Bisher haben sich erst zwei Studien mit der Prävalenz eines persistierenden Foramen ovale bei Patienten mit einem vorliegendem Clusterkopfschmerz befasst (Finocchi 2004, Morelli 2005). Wie auch in dieser Studie legen beide Studien das Vorliegen eines Clusterkopfschmerzes als Parameter für die Auswahl der Patienten zugrunde, so dass ein direkter Vergleich grundlegend möglich ist. Die Kontrollgruppen wurden ebenso wie in dieser Studie nach Alter und Geschlecht entsprechend der Patientengruppen gematched.

Bei Finocchi sowie in dieser Studie sind die Kontrollgruppen genauso groß wie die Patientengruppen. Bei Morelli hingegen ist diese um ein Viertel kleiner (40 vs. 30). Aufgrund der unterschiedlichen absoluten Werte ist es teilweise übersichtlicher und sinnvoller mit relativen Werten zu rechnen und diese miteinander zu vergleichen. Trotz des grundlegend gleichen Aufbaus und derselben Methodik unterscheidet sich diese Studie besonders in der Prävalenz von chronischen Clusterkopfschmerzpatienten. Diese ist mit 33% um bis zu 6,6-fach höher als in den anderen zwei Studien. Zudem liegt der prozentuale Frauenanteil in der Patientengruppe unterhalb des Frauenanteils in den Studien von Finocchi und Morelli. Diese Differenz ist jedoch zu vernachlässigen.

Finocchi untersuchte 2004 als Erster den Zusammenhang von einem PFO und dem Vorliegen eines Clusterkopfschmerzes. Anhand von 40 Patienten detektierte er mittels transkraneller Dopplersonographie einen Rechts- Links- Shunt. Seine Patientengruppe setzte sich aus 32 Männern (75%) und 8 Frauen (25%) zusammen und unterteilte sich mit 38 zu 2 in episodischer und chronischer Clusterkopfschmerzform (95% vs. 5%). Bei 17 der 40 Patienten (42,5%) wurde ein Rechts- Links- Shunt gefunden. In acht Fällen (47%) spontan- und in neun Fällen (53%) ventiloffen. In der Kontrollgruppe, welche mit der Patientengruppe bezüglich Alter und Geschlecht entsprechend gematched wurde, wiesen 7 Personen (17,5%) ein PFO auf. Hiervon waren vier (57,1%) spontan- und 3 (42,8%) ventiloffen.

Vergleicht man nun diese Studie mit den Ergebnissen von Finocchi fällt bei 26 positiven von insgesamt 73 (35,6%) TCDs eine geringere PFO Prävalenz innerhalb der Patientengruppe auf (35,6% vs. 4,5%). Viel wichtiger ist jedoch die unterschiedliche Signifikanz dieser Ergebnisse. Finocchi erlangte aufgrund seiner niedrigen PFO-

Prävalenz innerhalb der Kontrollgruppe einen statistisch signifikanten Wert von 0,029. Da in dieser Studie die PFO- Prävalenz in der Kontrollgruppe der Literatur zufolge ungewöhnlich hoch ist und mit 41% sogar den Wert der Fallgruppe übersteigt, konnte hier kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden ( $p=0,897$ ).

Ein großer Unterschied zwischen Finocchi und dieser Studie liegt zudem in der Art des Shuntes. Mit 19 spontan (73%) und 7 ventiloffenen (27%) PFOs übersteigt ersteres den Wert von Finocchi um das 1,5-fache. Bedenkt man hierbei die im Vergleich viel höhere Prävalenz von chronischen Clusterkopfschmerzpatienten könnte man zunächst einen möglichen Zusammenhang vermuten. Dieser Verdacht zerschlägt sich allerdings sobald man die Verteilung der Clusterkopfschmerzart innerhalb der Fälle mit spontan offenem Rechts-Links-Shunt betrachtet. Diese liegt mit 63,2% episodischer Clusterkopfschmerzpatienten und 36,8% chronischer Clusterkopfschmerzpatienten innerhalb der in dieser Studie gegebenen Verteilung von 66,7% vs. 33,3% zu Gunsten der episodischen Clusterkopfschmerzform. Die Clusterkopfschmerzform scheint somit von der Shuntart unabhängig zu sein.

Die Studie von Morelli 2005 schloss 30 Clusterkopfschmerzpatienten ein. Hierunter befanden sich 22 Männer (64%) und 6 Frauen (36%). Die Kopfschmerzform war mit 27 Patienten (90%) von der episodischen Art und mit drei Patienten (10%) von der chronischen Art untergliedert. Elf von den 30 Patienten (37%) zeigten einen Rechts-Links-Shunt, welcher zu 72% ventil- und zu 28% spontanoffen war. Ein erneuter Vergleich mit dieser Studie zeigt eine annähernd ähnliche PFO-Prävalenzrate (37% vs. 36%). Da auch Morelli durch eine niedrige Prävalenz in der Kontrollgruppe ein statistisch relevantes Ergebnis bekam ( $p<0,005$ ) steht das Ergebnis auch hier im Widerspruch mit dem Ergebnis dieser Studie. Beim Vergleich der Shuntart stellt sich ein noch gegensätzlicheres Bild als im vorherigen Vergleich ein. Morelli findet eine viel höhere Anzahl an ventiloffenen Shunts als an spontanoffenen (72% vs. 28%) und zeigt somit ein fast komplett umgekehrtes Verhältnis im Vergleich zu der Verteilung in dieser Studie (27% zu 73%).

## 5.3 Kritische Diskussion

### 5.3.1 Sensitivität und Spezifität der TCD

Die Parameter Sensitivität und Spezifität messen den diagnostischen Wert einer Untersuchung. Während die Sensitivität den Anteil der richtig positiv getesteten Personen, das heißt die wahren Erkrankten von allen positiv getesteten Personen bezeichnet, drückt die Spezifität den Anteil der richtig negativ getesteten Personen, das heißt allen wahren Gesunden von allen negativ getesteten Personen aus. Eine hohe Sensitivität büßt oftmals einen Verlust der Spezifität ein, und umgekehrt ist ein sehr spezifischer Test selten sehr sensitiv.

<b>Studie</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>
Droste 1999 (II)	95%	75%
Droste 1999 (I)	90%	81%
Droste 2000	86-100%	70-76%
Jauss 1994	93%	100%
Zanette 1996	79%	100%
Horner 1997	97%	70%
Heckmann 1999	85%	100%
Hamann 1998	75%-100%	100%

**Tabelle 14; Sensitivität und Spezifität der TCD im Vergleich**

Die Tabelle 14 zeigt verschiedene Studien die sich mit der Sensitivität und der Spezifität der TCD befassen. Der Tabelle ist zu entnehmen, dass beiden Parametern keine eindeutige Tendenz zu zuschreiben ist. Die Sensitivität nimmt Werte von 75%-

100% an, mit einem Mittelwert von 90%. Die Spezifität zeigt einen Mittelwert von 87%, bei einem minimalen Wert von 70% und einem maximalen Wert von 100%. Begründen könnten sich diese Uneinheitlichkeiten in kleinen Unterschieden der Methodik, die aufgrund verschiedener Meinungen bezüglich optimaler Messung und Verbesserung von Sensitivität und Spezifität bestehen. So waren bei den Studien von Droste, Jauss, Zanette und Horner die Kriterien eines PFO bereits bei einem MES erfüllt, während bei Heckmann mindestens 7 und bei Hamann mindesten 12 MES erforderlich waren.

Eine zusätzliche Rolle spielen die Zeitintervalle. Hierzu zählt das Zeitfenster, welches üblicherweise bei 25 oder 40 Sekunden lag. Hamann zählte sogar nur MES innerhalb der ersten 10 Sekunden aus.

Weitere Unterschiede bestanden bezüglich Beginn und Dauer des Valsalvamanövers. Hamann erkannte in seiner Studie weiter, dass der Injektionsort des Kontrastmittels von großer Bedeutung sein kann. Er erlangte bei einer femoralen Applikation signifikant zahlreichere MES, als bei antecubitaler Applikation (4,5% vs. 36% ohne VM; 13,6% vs. 50% mit VM). Diese erreichten zudem schneller die Hirnströme. Erklären lässt sich diese Beobachtung durch den direkten Zustrom der V. cava inferior auf das atriale Septum, wohingegen die V. cava superior auf die Trikuspidalklappe gerichtet ist.

Die Parameter Sensitivität und Spezifität dieser Studie lassen sich nicht ermitteln, da die Ergebnisse allein auf die TCD beruhen. Um diese zu ermitteln und sie zudem in ihrem Wert zu steigern, wäre eine zusätzliche TEE theoretisch von Nutzen gewesen (Droste 1999 I und II, Droste 2000). Aufgrund der invasiven Technik der TEE war dieses jedoch in diesem rein studiendiagnostischen Rahmen nicht vertretbar.

Anhand der tabellarischen Angaben lassen sich die Werte dieser Studie nicht ableiten. Dieses liegt zum Einen daran, dass die einzelnen Werte zu weit voneinander entfernt liegen und zum Anderen, weil keine dieser Studien exakt diesem Studienmodell und dieser Methodik gleicht. So ist zum Beispiel in alle Studien die MES- Detektion beider medialen cerebralen Hirnarterien erfolgt, wohingegen in dieser Studie nur an einer der Arterien die Messungen vorgenommen wurden. Da Droste 1999 (Droste 1999 II) aber bereits belegte, dass die Sensitivität bei der Aufnahme beider Arterien steigt, ist dieses Vorgehen hier kritisch zu bewerten.

### **5.3.2 MES durch Lungenshunt**

Die TCD- Untersuchung mit Echovist beruht auf dem Prinzip, dass die Lunge im Normalfall, das heißt ohne einen Rechts- Links- Shunt, wie ein Filter die MES auffängt und diese so den arteriellen Kreislauf nicht erreichen können. Diese Annahme entspricht jedoch nicht in allen Fällen der Praxis, sodass nicht alle MES der ACM zwangsläufig kardialen Ursprungs sein müssen und die Möglichkeit der Passage durch die Lunge, der so genannten Lungenshunt, bedacht werden muss.

Um diese Fehlerquelle zu minimieren, gibt es viele Diskussionen in der Literatur darüber, wie man solche Lungenshunts von den kardial bedingten Shunts unterscheiden kann. Einige Autoren gehen davon aus, dass eine große Anzahl von MES, welche zudem aufgrund eines kürzeren Passageweges früh auftreten, ein Hinweis für einen kardialen Ursprung sind. Umgekehrt weisen eine geringe und zudem spät auftretende Anzahl an Signalen eher auf eine extrakardiale Quelle hin (Jauss 1994). Geht man von dieser Annahme aus, wäre das Zählen der Latenzzeit bis zum ersten MES unverzichtbar. Da dies in dieser Studie nicht geschehen ist, könnte man hier den Ursprung der Embolie nicht erschließen und die Spezifität würde sinken.

Andere Autoren hingegen schreiben dieser Theorie keine Bedeutung zu. So erkannte Horner 1997 zwar, dass kardiale Shunts signifikant höhere Anzahlen an MES im Vergleich zu extrakardialen Shunts (32 vs. 13) haben, die Latenzzeit im Durchschnitt sich jedoch nicht signifikant unterscheidet (11 vs. 14 Sekunden) und sich daran keine Quellszuschreibung ableiten lässt.

## **5.4 Implikationen**

Im Folgenden soll eruiert werden, welche Bedeutungen und praktischen Konsequenzen aus den ermittelten Ergebnissen hervorgehen. Im Gegensatz zu den Studien von Morelli und Finocchi konnte hier mit einem p-Wert von 0,897 keine Assoziation zwischen einem PFO und dem Clusterkopfschmerz ermittelt werden.

Lediglich bezüglich des Alters zum Untersuchungszeitpunkt und zum Zeitpunkt der Erstmanifestation lassen sich in der Clusterkopfschmerzgruppe signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit PFO und denen ohne PFO feststellen. Dieses könnte auf eine genetische Ätiologie des Clusterkopfschmerzes zurück zu führen sein, welcher sich bei einem zusätzlich vorliegendem Rechts- Links- Shunt eher manifestiert. Praktische Konsequenzen lassen sich auf den Boden dieser Ergebnisse nicht ableiten, und da kein Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe bezüglich der PFO-Prävalenz zu sehen ist, macht eine routinemäßige PFO-Diagnostik bei Clusterkopfschmerzen keinen Sinn.

Entgegen der initialen Annahme gleichen die in dieser Studie erlangten Ergebnisse nicht den Erkenntnissen zahlreicher Migränestudien, welche bereits eine Assoziation zwischen Migräne, besonders jener mit Aura, und einem PFO belegen. Folglich können auch die durch diese Ergebnisse neu erlangten therapeutischen Optionen bei Migräne, wie der perkutane PFO-Verschluss nicht ohne weiteres auf die Therapie des Clusterkopfschmerzes übertragen werden.

Dieses gilt auch, wenn man an den signifikanten Ergebnissen von Morelli und Finocchi festhält, da diese zwei Studien mit ihren relativ geringen Fallzahlen nicht repräsentativ genug sind, um die Effizienz eines perkutanen PFO- Verschlusses zu untersuchen, so wie man es in der Migränetherapie bereits anwendet.

## 6. Zusammenfassung

Die hier vorliegende Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob eine Assoziation zwischen einem Rechts- Links- Shunt und dem Clusterkopfschmerz besteht. Um diese zu klären, wurden 73 Patienten in eine Fall- Kontroll- Studie eingeschlossen, die nach den Kriterien der Internationalen Headache Society 2003 diagnostiziert wurden. Die passenden 73 Kontrollen wurden der Fallgruppe entsprechend alters- und geschlechtsspezifisch gematched. Die Untersuchungen wurden anhand einer transkraniellen Dopplersonographie vorgenommen. Zusätzlich wurden mittels eines Erhebungsbogens weitere Daten von den Patienten erhoben.

Die Untersuchungsergebnisse ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Assoziation zwischen einem PFO und dem Clusterkopfschmerz. Mit 26 PFO-Trägern in der Fallgruppe und 30 PFO-Trägern in der Kontrollgruppe zeigte sich eher ein umgekehrtes Bild. Die Differenz erreichte jedoch nicht annähernd signifikante Werte ( $p=0,897$ ).

Weitere Auswertungen nach Gruppen erwiesen zusätzlich, dass die PFO-Prävalenz in der Fallgruppe geschlechter- und clusterkopfschmerzformunabhängig ist ( $p=0,712$  bzw.  $0,862$ ). Auch die Unterteilung nach positiv getesteten Patienten und negativ getesteten Patienten zeigte eine Unabhängigkeit der PFO- Prävalenz bezüglich betroffene Clusterkopfschmerzseite, Attackencharakteristik und Episodencharakteristik.

Lediglich aus den Altersangaben errechneten sich signifikante Werte. Die PFO- Träger waren zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie zum Zeitpunkt der Erstmanifestation signifikant jünger, als die Patienten bei denen kein PFO erkannt wurde ( $p=0,009$  bzw.  $0,046$ ).

Das Ergebnis dieser Studie widerspricht den bisher vorliegenden Studien von Finocchi und Morelli (Finocchi 2004, Morelli 2005). Mit Patientenzahlen von 40 bei Finocchi bzw. 30 bei Morelli ergaben ihre Untersuchungen eine statistisch signifikante Differenz bei gleichem Studienaufbau und weisen somit auf einen Zusammenhang zwischen einem PFO und dem Clusterkopfschmerz hin. Dass die Ergebnisse dieser Studie nicht im Einklang mit den Werten von Finocchi und Morelli stehen, liegt weniger an der geringen PFO- Prävalenz innerhalb der Fallgruppe (36%), als an der hohen PFO-

Prävalenz in der Kontrollgruppe. Diese liegt mit 41% unerwartet hoch und über den in der Literatur gemachten Angaben von 25%.

Diagnostische und therapeutische Konsequenzen ergeben sich aus diesen Ergebnissen nicht. Dies bedeutet, dass bei einem vorliegenden Clusterkopfschmerz eine routinemäßige Untersuchung auf ein PFO nicht indiziert ist. In therapeutischer Hinsicht ergeben sich ebenfalls keine Indikationen zur Behandlung eines PFO bei Clusterkopfschmerzpatienten, so dass anhand dieser Studie kein neuer Hinweis auf Ätiologie und Therapieoptionen erlangt werden konnte.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1) Anzola GP, Frisoni GB, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Shunt- associated migraine responds favourably to atrial septal repair: a case control study. *Stroke* 2006; 37: 430-434
- 2) Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla VG. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial doppler study. *Neurology* 1999; 1622-1625
- 3) Azarbal B, Tobis J, Suh W, Chan V, Dao C, Gaster R. Association of interatrial shunts and migraine headaches. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 489-492
- 4) Bahra A, May A, Goadsby P J. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002; 58: 354-361
- 5) Bing R. Histamin-Kopfschmerz oder Erythroprosopalgie? *J Nerv Ment Dis.* 1952; 116: 862-873
- 6) Bing R. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten.* Berlin. Urban & Schwarzenberg 1913; 481
- 7) Bing R. Über traumatische Erythromelalgie und Erythroprosopalgie. *Nervenarzt* 1930; 3: 506-512
- 8) Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, Filiano J, Newburger JW, Lock JE. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation* 1992; 86: 1902-1908
- 9) 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: 1063-1065
- 10) Busch V, Jakob W, Juergens T, Schulte- Mattler W, Kaube H, May A. Occipital nerve blockade in chronic cluster headache patients and functional connectivity between trigeminal and occipital nerves. *Cephalalgia* 2007; 27: 1206-1214
- 11) Carod- Artal FJ, Silveira Ribeiro L, Braga H, Kummer W, Mesquita HM, Vargas AP. Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients: a transcranial doppler study. *Cephalalgia* 2006; 26: 934-939

- 12) Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ. Effectiveness of intranasal Zolmitriptan in acute cluster headache. *Arch Neurol* 2006; 63: 1537-1542
- 13) D'Alessandro R, Gamerini G, Benassi G, Morganti G, Cortelli P, Lugaresi E. Cluster headache in the Republic of San Marino. *Cephalalgia* 1986; 6: 159-162
- 14) Dalla VG, Guindani M, Zavarise P, Griffini S, Pezzini A, Padovani A. Prevalence of patent foramen ovale in a large series of patients with migraine with aura, migraine without aura and cluster headache, and relationship with clinical phenotype. *J Headache Pain* 2005; 6: 328-330
- 15) Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, Daly RC, McGregor C, Mullany CJ, Puga FJ, Orszulak TA, Anderson BJ, Brown RD, Schaff HV. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 1999; 100 (Suppl II): II-171-II-175
- 16) Del Sette M, Angeli S, Leandri M, Ferriero G, Bruzzone GL, Finocchi C, Gandolfo C. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 327-330
- 17) Deutsches Herzzentrum Berlin: <http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/ewert-peter-2003-07-17/HTML/chapter1.html>
- 18) Devuyst G, Despland PA, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X. Complementarity of contrast transcranial doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur Neurol* 1997; 38: 21-25
- 19) Domitrz I, Mieszkowski J, Kamińska A. Relationship between migraine and patent foramen ovale: a study of 121 patients with migraine. *Headache* 2007; 47: 1311-1318
- 20) Donnet A, Lanteri-Minet M, Guegan-Massardier E, Mick G, Fabre N, Geraud G, Lucas C, Navez M, Valade D. Chronisch cluster headache: a french clinical descriptive study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1354-1358
- 21) Draganski B, Blersch W, Holmer S, Koch H, May A, Bogdahn U, Holscher T, Schlachetzki F. Detection of cardiac right-to-left shunts by contrast-enhanced harmonic carotid duplex sonography. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1071-1076

- 22) Droste DW, Kriete JU, Stypmann J, Castrucci M, Wichter M, Tietje R, Weltermann B, Young P, Ringelstein EB. Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 1999; 30: 1827-1832
- 23) Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, Stypmann J, Dittrich R, Ritter M, Moeller M, Freund M, Ringelstein EB. Optimizing the technique of contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 2002; 33: 2211-2216
- 24) Droste DW, Reisener M, Kemény V, Dittrich R, Schulte- Altedorneburg G, Stypmann J, Wichter T, Ringelstein EB. Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke* 1999; 30: 1014-1018
- 25) Droste DW, Schmidt- Rimpler C, Wichter T, Dittrich R, Ritter M, Stypmann J, Ringelstein EB. Right-to-left detected by transoesophageal echocardiography and transcranial doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17: 191-196
- 26) Droste DW, Silling K, Stypmann J, Grude M, Kemény V, Wichter T, Kühne K, Ringelstein EB. Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection off right- to -left shunts: time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke* 2000; 31: 1640-1645
- 27) dwl- Compumedics Germa y GmbH; <http://dwl.de/>; aufgerufen im Februar 2008
- 28) Ekbom K. Ergotamine tartrate orally in Horton's 'Histaminic cephalgia' (also called Harris's 'ciliary neuralgia'). *Acta Psychiatr Scand* 1947; 46: 106-113
- 29) Ekbom K, Hardebo JE. Cluster headache: aetiology, diagnosis and management. *Drugs* 2002; 62 : 61-69
- 30) Ekbom K, Svensson DA, Pedersen NL, Waldenlind E. Lifetime prevalence and concordance risk of cluster headache in the Swedish twin population. *Neurology* 2006; 67: 798-803
- 31) Ekbom K, Svensson DA, Träff H, Waldenlind E. Age of onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades. *Cephalalgia*, 2002; 22: 94-100
- 32) Evers S, Fischera M, May A, Berger K, Berger K. Prevalence of cluster headache in Germany: results of the epidemiological DMKG study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1289-1290

- 33) Evers S, Frese A, Majewski a, Albrecht O, Husstedt IW. Age of onset cluster headache: clinical spectrum (three cases reports). *Cephalalgia* 2002; 22:160-162
- 34) Felisati G, Arnone F, Lozza P, Leone M, Curone M, Bussone G. Sphenopalatine endoscopic ganglion block: a revision of a traditional technique for cluster headache. *Laryngoscope* 2006; 116: 1447-1450
- 35) Finocchi C, Del Sette M, Angeli S, Rizzi D, Gandolfo C. Cluster headache and right-to-left shunt on contrast transcranial Doppler: a case- control study. *Neurology* 2004; 63: 1309-1310
- 36) Fischera M, Anneken K, Evers S. Old age of onset in cluster-headache patients. *Headache* 2005; 45: 615
- 37) Gaul C, Stiller R, Erni S, Ettlin DA, Sándor PS. Cluster headache triggered by high- dose gestagens in the context of in vitro fertilization: a case report. *Cephalalgia* 2007; 27: 1418-1420
- 38) Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol* 2002; i : 251-257
- 39) Haan J, Vliet van JA, Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FL, Maagdenberg van den AM, Frants RR, Ferrari MD. No involvement of the calcium channel gene (CACNA1A) in a family with cluster headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 959-962
- 40) Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17-20
- 41) Hamann GF, Schätzer- Klotz D, Fröhlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G, Stopp M, Schimrigk K, Schieffer H. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology* 1998; 50: 1423-1428
- 42) Hara H, Jones TK, Ladich ER, Virmani R, Auth DC, Eichinger JE, Sommer RJ, Tassel RA, Schwartz RS. Patent foramen ovale closure by radiofrequency thermal Coaptation: first experience in the porcine model and healing mechanisms over time. *Circulation* 2007; 116: 648-653
- 43) Harrer JU, Wessels T, Franke A, Lucas S, Berlit P, Klötzsch C. Stroke recurrence and its prevention in patients with patent foramen ovale. *Can J Neurol Sci* 2006; 33: 39-47

- 44) Harris W. Alcohol injection of the gasserian ganglion for migrainous neuralgia. *Lancet* 1940; ii: 481-482
- 45) Harris W. Ciliary (migrainous) neuralgia and its treatment. *BMJ* 1936; i: 457-460
- 46) Harris W. Neuritis and neuralgia. London: Humphrey Milford, Oxford University Press, 1926
- 47) Harris W. The facial neuralgias. London: Humphrey Milford, Oxford University Press, 1937
- 48) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache disorders. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): 1-160
- 49) Heckmann JG, Niedermeier W, Brandt- Pohlmann M, Hilz MJ, Hecht M, Neundörfer B. Detection of patent foramen ovale: transesophageal echocardiography and transcranial doppler sonography with ultrasound contrast media are „supplementary, not competing, diagnostic methods“. *Med Klin* 1999; 94: 367-370
- 50) Horner S, Ni XS, Weih W, Harb S, Augustin M, Duft M, Niederkorn K. Simultaneous bilateral contrast transcranial doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *Can J Neurol Sci* 1997; 150: 49-57
- 51) Horton BT, MacLean AR, Craig WM. A new syndrome of vascular headache: results of treatment with histamine: preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clinic* 1939; 14: 257-260
- 52) Horton BT. Histaminic cephalgia. *Lancet* 1952; 72 : 92-98
- 53) Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 1994; 25: 1265-1267
- 54) Jensen RM, Lyngberg A, Jensen RH. Burden of cluster headache. *Cephalalgia* 2007; 27: 535-541
- 55) Katsarava Z, Obermann M, Yoon M-S, Kuznetsova J, Weimer C, Diener HC. Prevalence of cluster headache in a population-based sample in Germany. *Cephalalgia* 2007; 27: 1014-1019

- 56) Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 613-623
- 57) Kudrow L, Kudrow DB. Inheritance of cluster headache and its possible link to migraine. *Headache* 1994; 34: 400-407
- 58) Kunkle EC, Pfeiffer JB Jr, Wilhoit WM, Hamrick LW Jr.. Recurrent brief headache in cluster pattern. *Trans Am Neurol Assoc* 1952; 56: 240-243
- 59) Kurzlehrbuch Embryologie; 1. Auflage 2005, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 60) Lamm G, Auer J, Punzengruber C, Maurer E, Eber B. Persistierendes Foramen ovale; Ergebnisse nach Verschluss mit dem Amplatzer-Okkluder: ein Singlezentrum- Bericht. *J Kardiologie* 2007; 14: 218-223
- 61) Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *Massachusetts Medical Society* 2001; 345: 1428-1429
- 62) Magis D, Allena M, Bolla M, Pasqua Phy V, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug- resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 289-291
- 63) Manzoni GC. Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia* 1998; 18: 138-142
- 64) Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-1746
- 65) May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nature med* 1999; 5: 836- 838
- 66) May A, Bahra A, Buechel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998; 325: 275-278
- 67) May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener HC. Therapie und Prophylaxe von Cluster- Kopfschmerzen und anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen. *Schmerz* 2005; 19: 225-241
- 68) May A. Update on the diagnosis and management of trigemino- autonomic headaches. *J Neurol* 2006; 253: 1525-1532

- 69) Morandi E, Anzola GP, Angeli S, Melzi G, Onorato E. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment. *J Intervent Cardiol* 2003; 16: 39-42
- 70) Morelli N, Gori S, Cafforio G, Gallerini S, Baldacci F, Orlandi G, Murri L. Prevalence of right-to-left shunt in patients with cluster headache. *J Headache Pain* 2005; 6: 244-246
- 71) Mortelmans K, Post M, Thijs V, Herroelen L, Budts W. The influence of percutaneous atrial septal defect closure on the occurrence of migraine. *European Heart Journal* 2005; 26: 1533-1537
- 72) Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A, Sturzenegger M, Vella EE, Windecker S, Meier B, Mattle HP. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 347-350
- 73) Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ. Medication-overuse headaches in patients with cluster headache. *Neurology* 2006; 67: 109-113
- 74) Post MC, Luermans JGLM, Plokker HWM, Budts W. Patent foramen ovale and migraine. *Catheterization and cardiovascular interventions* 2007; 69: 9-14
- 75) Post MC, Thijs V, Herroelen L, Budts w. Closure of patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine. *Neurology* 2004; 62: 1439-1440
- 76) Rainero I, Rubino E, Valfré W, Gallone S, Martino P, Zampella E, Pinessi L. Association between the G1246A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene and cluster headache: a meta- analysis. *J Headache Pain* 2007; 8: 152-156
- 77) Rasche D, Klase D, Tronnier VM. Neuromodulation bei Clusterkopfschmerz. *Schmerz* 2008 (Suppl) 22: (afp)-(alp)
- 78) Reismann M, Christofferson RD, Jesurum J, Olsen JV, Spencer MP, Krabill KA, Diehl L, Aurora S, Gray WA. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 493-495
- 79) Ruland S, Gorelick PB, Schneck M, Kim D, Moore CG, Leurgans S. Acute stroke care in Illinois: a statewide assessment of diagnostic and treatment capabilities. *Stroke* 2002; 33: 1334-1339
- 80) Russell MB, Anderson PG, Thomsen LL. Familial occurrence of cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 341-343

- 81) Schürks M, Limmroth V, Geissler I, Tessmann T, Savidou I, Engelbergs J, Kurth T, Diener HC, Roskopf D. Association between migraine and the G1246A polymorphism in the hypocretin receptor 2 gene. *Headache* 2007; 47: 1195-1199
- 82) Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lagger F, Mattle HP, Windecker S, Meier B, Seiler C. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology* 2005; 65: 1415-1418
- 83) Schwerzmann M, Seiler C, Lipp E, Guzman E, Lovblad R, Kraus M, Kucher N. Relation between directly detected patent foramen ovale and ischemic brain lesions in sport divers. *Ann Intern Med* 2001; 134: 21-24
- 84) Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, Mattle HP, Wahl A, Seiler C, Meier B, Windecker S. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 2004; 62: 1399-1401
- 85) Seidel G, Kaps M, Gerriets T. Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients. *Stroke* 1995; 26: 2061-2066
- 86) Sette M, Dinia L, Rizzi D, Sugo A, Albano B, Gandolfo C. Diagnosis of right-to-left shunt with transcranial Doppler and vertebrbasilar recording. *Stroke* 2007; 38: 2254-2256
- 87) Sievert H, Fischer E, Heinisch C, Majunke N, Roemer A, Wunderlich N. Transcatheter closure of patent foramen ovale without an implant. Initial clinical experience. *Circulation* 2007; 116: 1701-1706
- 88) Silberstein SD, Niknam R, Rozen TD, Young WB. Cluster headache with aura. *Neurology* 2000; 54: 219-221
- 89) Sjaastad O, Bakketeig LS. Cluster headache prevalence. Vågå study epidemiology. *Cephalalgia* 2003; 23: 528-533
- 90) Sjöstrand C, Giedratis V, Ekbom K, Waldenlind E, Hillert J. CACNA1A gene polymorphisms in cluster headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 953-958
- 91) Sostak P, Krause P, Förderreuther S, Reinisch V, Straube A. Botulinum toxin type- A therapy in cluster headache: an open study. *J Headache Pain* 2007; 8: 236-241

- 92) Swanson JW, Yanagihara T, Stang PE, O'Fallon WM, Beard CH, Melton LJ 3rd, Guess HA. Incidence of cluster headaches: a population-based study in Olmsted Country, Minnesota. *Neurology* 1994; 44: 433-437
- 93) Tembl J, Lago A, Sevilla T, Solis P, Vilchez J. Migraine, patent foramen ovale and migraine triggers. *J Headache Pain* 2007; 8: 7-12
- 94) Tonon C, Guttmann S, Volpini M, Naccarato S, Cortelli P, D'Allesandro R. Prevalence and incidence of cluster headache in the Republic of San Marino. *Neurology* 2002; 58: 1407-1409
- 95) Torelli P, Beghi E, Manzoni G. Cluster headache prevalence in the Italian general population. *Neurology* 2005; 64: 469-474
- 96) Universitätsklinikum Köln, Herzzentrum; <http://www.medizin.uni-koeln.de/kliniken/innere3/html/pfo-asd.html>, aufgerufen im Februar 2008
- 97) Wahl A, Windecker S, Eberli FR, Seiler C, Meier B. Percutaneous closure of patent foramen ovale in symptomatic patients. *J Inerv Cardiol* 2001; 14: 203-209
- 98) Waldenlind E, Bussone G. Biochemistry, circannual and circadian rhythm, endocrinology, and immunology of cluster headache. In: Olesen J et a. (Eds). *The headaches*. Lippincott, New York 2000: 687-696
- 99) Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekbom K, Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 207-213
- 100) Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356: 1648-1651
- 101) Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann B, Seiler C, Mattle HP, Meier B. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 759-761
- 102) Zanette EM, Mancini G, Castro S, Solaro M, Cartoni D, Chiarotti F. Patent foramen ovale and transcranial Doppler. *Stroke* 1996; 27: 2251-2255

## 8. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1 Clusterkopfschmerzprävalenz innerhalb verschiedener Studien .....</b>	<b>7</b>
<b>Tabelle 2 Medikamentöse Akuttherapie .....</b>	<b>15</b>
<b>Tabelle 3 Medikamentöse prophylaktische Therapie .....</b>	<b>17</b>
<b>Tabelle 4: MES und Shuntgröße.....</b>	<b>27</b>
<b>Tabelle 5: Rechts-Links-Shunt und Migräne.....</b>	<b>36</b>
<b>Tabelle 6: Migräne vor und nach Shuntverschluss .....</b>	<b>39</b>
<b>Tabelle 7: Charakteristik der Fallgruppe .....</b>	<b>47</b>
<b>Tabelle 8: Gegenüberstellung PFO: Fall- und Kontrollgruppe .....</b>	<b>50</b>
<b>Tabelle 9: Gegenüberstellung Shuntart: Fall und Kontrollgruppe .....</b>	<b>51</b>
<b>Tabelle 10: Gegenüberstellung von PFO bzw. nicht PFO- Trägern.....</b>	<b>52</b>
<b>Tabelle 11: Gegenüberstellung der Clusterkopfschmerzformen .....</b>	<b>54</b>
<b>Tabelle 12: Gegenüberstellung der Geschlechter .....</b>	<b>55</b>
<b>Tabelle 13: Vergleich der Studien bzgl. Clusterkopfschmerzpatienten und PFO- Prävalenz .....</b>	<b>59</b>
<b>Tabelle 14: Sensitivität und Spezifität der TCD im Vergleich.....</b>	<b>62</b>

## **9. Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1: Persistierendes Foramen ovale (Universitätsklinikum Köln, Herzzentrum).....</b>	<b>23</b>
<b>Abbildung 2: Fetalkreislauf (Universitätsklinikum Köln Herzzentrum).....</b>	<b>24</b>
<b>Abbildung 3: MES in der TCD .....</b>	<b>27</b>
<b>Abbildung 4: Freisetzung eines Amplatzer Okkluders aus der Einführungsschleuse (Deutsches Herzzentrum Berlin).....</b>	<b>33</b>
<b>Abbildung 5: Multi-Dop Pro (dwl- Compumedics Gerday GmbH).....</b>	<b>43</b>

## **10. Danksagung**

Zum Abschluss möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers für die Bereitstellung der Doktorarbeit sowie für seine Unterstützung während der Arbeit bedanken.

Zudem bedanke ich mich bei PD Dr. med. Ralf Dittrich für die initiale Einweisung in die Untersuchungsmethode, sowie bei den medizinisch technischen Assistentinnen Frau Ellen Sauerbrei und Frau Bettina Bröker-Sobek für die Hilfe im Dopplerlabor.

Ein weiterer Dank gilt Frau Reinhard für die Koordination meiner Studienpatienten in der Poliklinik.

## **11. Lebenslauf**