

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
des Universitätsklinikums Münster
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein -

Somnographische Befunde von Patienten mit Clusterkopfschmerz

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Birke Luisa Barth
aus Münster
2004

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers

2. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Gudrun Schneider

Tag der mündlichen Prüfung: 09.09.2004

Meinen Eltern

Luisa und Freerk Barth

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
des Universitätsklinikums Münster
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein -
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. S. Evers
Koreferentin: Priv.-Doz. Dr. med. G. Schneider

ZUSAMMENFASSUNG

Somnographische Befunde von Patienten mit Clusterkopfschmerz

Barth, Birke Luisa

In mehreren Studien wurde Clusterkopfschmerz bereits in einen Zusammenhang mit Schlafstörungen, insbesondere dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom, gestellt. Vor diesem Hintergrund haben wir bei einem Kollektiv von Patienten mit Clusterkopfschmerz eine somnographische Untersuchung durchgeführt, bei der speziell die Sauerstoffentsättigungen und die nächtlichen Atemparameter auf das Vorliegen eines Schlafapnoe-Syndroms analysiert worden sind.

Zu diesem Zweck wurden 28 Patienten aus dem Universitätsklinikum Münster mit der Diagnose Clusterkopfschmerz in die Studie eingeschlossen. Die Diagnose eines Clusterkopfschmerzes wurde nach den Kriterien der International Headache Society gestellt. Zum Vergleich wurde eine Kontrollgruppe von 28 Probanden ohne Kopfschmerzkrankung untersucht, die nach dem Alter, dem Geschlecht und dem Body-Mass-Index gematcht war.

Die Schlafanalyse zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Patienten und den Kontrollen bezüglich des Apnoe-Hypopnoe-Indexes ($p < 0,002$), des Hypopnoe-Indexes ($p < 0,002$) und des Entsättigungs-Indexes ($p < 0,032$), die allesamt bei den Patienten mit Clusterkopfschmerz erhöht sind. Signifikant häufiger kam bei den Patienten mit Clusterkopfschmerz auch das obstruktive ($p < 0,036$) und als Trend auch das zentrale Schlafapnoe-Syndrom ($p < 0,075$) vor. Innerhalb des Kollektivs der Patienten mit Clusterkopfschmerz ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich der aktiven und der inaktiven Periode des Clusterkopfschmerzes, wobei in der inaktiven Periode keine Unterschiede zu den Kontrollen bestanden.

Die Daten lassen vermuten, dass ein Zusammenhang zwischen der aktiven Clusterperiode und den schlafbezogenen Atmungsstörungen besteht. Der probatorische Versuch einer Therapie der Schlafstörung zeigte in Einzelfällen auch die Besserung des Kopfschmerzes.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	GRUNDLAGEN	2
2.1	CLUSTERKOPFSCHMERZ	2
2.1.1	<i>Klinik</i>	2
2.1.2	<i>Epidemiologie</i>	6
2.1.3	<i>Genetik</i>	6
2.1.4	<i>Pathophysiologie</i>	7
2.1.5	<i>Therapie</i>	9
2.2	KOPFSCHMERZ UND SCHLAFSTÖRUNGEN	21
2.2.1	<i>Schlafgebundene Kopfschmerzen</i>	21
2.2.2	<i>Schlafstörungen durch Kopfschmerzen</i>	29
2.2.3	<i>Kopfschmerzen durch Schlafstörungen</i>	29
2.3	METHODEN DER SCHLAFEVALUATION.....	33
2.3.1	<i>Fragebögen, Schlaftagebücher, Schlafprotokolle</i>	33
2.3.2	<i>Ambulante Screening-Methoden zur Diagnostik von Schlafstörungen</i> ..	33
2.3.3	<i>Stationäre Polysomnographen</i>	34
3	METHODIK.....	37
3.1	PATIENTENREKRUTIERUNG UND PATIENTENEVALUATION.....	37
3.1.1	<i>Beschreibung der Patienten und der Probanden</i>	37
3.1.2	<i>Patientenrekrutierung und Erhebung der klinischen Daten</i>	37
3.1.3	<i>Ein- und Ausschlusskriterien der Studie</i>	38
3.2	VERFAHREN DER SCHLAFMESSUNG.....	38
3.2.1	<i>Fragebögen</i>	39
3.2.2	<i>Die verwendeten Apnoe-Screening-Geräte und Polysomnographen</i>	40
3.3	STATISTISCHE VERFAHREN	45
4	ERGEBNISSE.....	46
4.1	DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE CHARAKTERISIERUNG.....	47
4.2	SCHLAFDATEN.....	52

5	DISKUSSION	58
5.1	ZUSAMMENFASSENDER DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE	58
5.2	EINORDNUNG IN DIE WISSENSCHAFTLICHE LITERATUR	60
5.3	DISKUSSION DER PATHOPHYSIOLOGIE	67
5.4	IMPLIKATIONEN FÜR DIE THERAPIE UND FORSCHUNGS-AUSBLICK.....	71
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	72
7	LITERATURVERZEICHNIS	74
8	DANKSAGUNG.....	83
9	LEBENS-LAUF	84
10	ANHANG	I

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abb. 2.1: Elektrodenanordnung bei der Polysomnographie	36
Abb. 3.1: Lage der Sensoren beim Somnocheck [®] effort	43
Tab. 2.1: Definition des Clusterkopfschmerzes (IHS 1988)	3
Tab. 2.2: Medikamentöse Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes	14
Tab. 2.3: Messgrößen der Standard-Polysomnographie	35
Tab. 3.1: Die Epworth-Sleepiness-Scale	40
Tab. 3.2: Die verwendeten ambulanten und stationären Polysomnographen	41
Tab. 4.1: Demographische Daten der Patienten und Probanden (<i>Fälle - Kontrolle</i>)	47
Tab. 4.2: Demographische Daten der Patienten (<i>episodisch - chronisch</i>)	48
Tab. 4.3: Demographische Daten der Patienten (<i>aktiv - nichtaktiv</i>)	49
Tab. 4.4: Demographische Daten der Patienten und Probanden (<i>aktiv - Kontrolle</i>)	50
Tab. 4.5: Demographische Daten der Patienten (<i>Attacke - keine Attacke</i>)	51
Tab. 4.6: Daten der Schlafauswertung (<i>Fälle - Kontrolle</i>)	52
Tab. 4.7: Daten der Schlafauswertung (<i>episodisch - chronisch</i>)	54
Tab. 4.8: Daten der Schlafauswertung (<i>aktiv - nichtaktiv</i>)	55
Tab. 4.9: Daten der Schlafauswertung (<i>aktiv - Kontrolle</i>)	56
Tab. 4.10: Daten der Schlafauswertung (<i>Attacke - keine Attacke</i>)	57

1 Einleitung

Der Clusterkopfschmerz ist eine zwar seltene, aber sehr beeinträchtigende idiopathische Kopfschmerzerkrankung, die häufig auch nachts auftritt. Kennzeichnend ist das Aufwachen der Patienten mit einer heftigen Schmerzattacke, die zu einem fraktionierten Nachtschlaf und damit zu einer vermehrten Tagesmüdigkeit führt.

Es ist bis heute nicht vollständig geklärt, in welchen Schlafphasen die Attacken des Clusterkopfschmerzes auftreten und ob das Auftreten dieser Attacken mit der nächtlichen Sauerstoffsättigung in einem Zusammenhang steht.

Viele Patienten mit Clusterkopfschmerz sind übergewichtig und Raucher. Es stellt sich daher die Frage, ob Übergewicht und Nikotinkonsum einen ätiologischen Faktor bei dieser Erkrankung darstellen. Übergewicht kommt auch bei Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) signifikant gehäuft vor. Insofern interessiert uns, ob auch Patienten mit Clusterkopfschmerz ein OSAS oder eine andere Form von schlafgebundenen Atmungsstörungen aufweisen.

Daher haben wir in einem Kollektiv von Patienten mit Clusterkopfschmerz eine somnographische Untersuchung durchgeführt, bei der insbesondere die Sauerstoffentsättigung und das Vorliegen eines OSAS bzw. eines zentralen Schlafapnoe-Syndroms (ZSAS) analysiert worden sind.

Dieses ist auch für die weitere Therapie dieser Erkrankung von Bedeutung, da möglicherweise – bei einem nachgewiesenen Zusammenhang zwischen OSAS bzw. ZSAS und Clusterkopfschmerz – eine Behandlung der schlafgebundenen Atmungsstörung auch zu einer Verbesserung des Clusterkopfschmerzes beitragen kann.

2 Grundlagen

2.1 Clusterkopfschmerz

2.1.1 Klinik

Der Clusterkopfschmerz ist eine idiopathische Kopfschmerzerkrankung mit immer wiederkehrenden heftigen Schmerzattacken.

Das Schmerzareal ist streng einseitig supraorbital, orbital und/oder temporal gelegen.

Die Attacken treten mit einer Häufigkeit von einer Attacke alle 48 Stunden bis zu acht Attacken pro Tag auf und dauern 15 bis 180 Minuten an. Es kommen ein oder mehrere der folgenden autonomen Begleitsymptome vor: Konjunktivale Injektion, Lakrimation, Miosis, Ptosis, Rhinorrhoe, Kongestion der Nase, vermehrtes Schwitzen im Bereich der Stirn und des Gesichtes, Lidödem.

Die Attacken treten in Serien von Clustern (engl.: Haufen) auf, die einige Wochen bis Monate andauern. Zwischen diesen Clusterperioden liegen so genannte Remissionszeiten, die Wochen, Monate oder sogar Jahre anhalten können. Bei ca. 15% der Patienten ist der Verlauf chronisch [Dodick et al. 2000].

Nach den Kriterien der International Headache Society (IHS) wird dieser Kopfschmerz unter der Diagnosegruppe 2 geführt.

Die Definition des Kopfschmerzes wird in Tabelle 2.1 nochmals zusammengefasst dargestellt [Headache Classification Committee 1988].

A:	Mindestens fünf der Kriterien B - D	
B:	Schwere unilaterale orbitale, supraorbitale und/oder temporale Kopfschmerzen, die unbehandelt 15 bis 180 Minuten anhalten.	
C:	Mindestens eines der folgenden Begleitsymptome ipsilateral zum Kopfschmerz:	
	1. Konjunktivale Injektion	5. Schwitzen im Bereich der Stirn und des Gesichts
	2. Lakrimation	6. Miosis
	3. nasale Kongestion	7. Ptosis
	4. Rhinorrhoe	8. Lidödem
D:	Attackenfrequenz zwischen einer Attacke jeden 2. Tag und acht Attacken pro Tag	
E:	Anamnese, neurologische und klinische Untersuchung und apparative Zusatzuntersuchung schließen eine symptomatische Ursache aus.	

Tabelle 2.1: Definition des Clusterkopfschmerzes [Headache Classification Committee 1988].

Es wird zwischen dem **episodischen** und dem **chronischen** Clusterkopfschmerz unterschieden.

2.1.1.1 Episodischer Clusterkopfschmerz

Der episodische Clusterkopfschmerz ist durch den Wechsel von Clusterperioden und schmerzfreen Perioden geprägt. Gemäß der Definition der IHS [1988] ist der episodische Clusterkopfschmerz definiert als Kopfschmerz mit wenigstens zwei Kopfschmerzperioden mit einer Dauer von sieben Tagen bis zu einem Jahr bei unbehandelten Patienten. Remissionen von mindestens 14 Tagen sind zwischengeschaltet. Ca. 85% der Patienten mit Clusterkopfschmerz leiden an der episodischen Form [Rasmussen 1999, Dodick et al. 2000, Matharu & Goadsby 2001, Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) 2002].

2.1.1.2 Chronischer Clusterkopfschmerz

Nach den IHS-Kriterien dauern die Clusterperioden beim chronischen Clusterkopfschmerz länger als ein Jahr an, ohne dass es zur Remission kommt oder die Remissionsphasen sind kürzer als 14 Tage. Die chronische Form kann sich aus der episodischen Form entwickeln (*chronischer Clusterkopfschmerz nach primär episodischem Verlauf, sekundär chronischer Clusterkopfschmerz*) [Ekbom et al. 1971] oder er entsteht *de novo* als *chronischer Clusterkopfschmerz von Beginn an ohne Remissionen* (*primär chronischer Clusterkopfschmerz*).

Chronischer Clusterkopfschmerz tritt bei ca. 15% der an Clusterkopfschmerz leidenden Patienten auf; davon haben ungefähr 10% die primär chronische Form und 5% die sekundär chronische Form [Rasmussen 1999, Dodick et al. 2000].

2.1.1.3 Gemeinsamkeiten beider Clusterkopfschmerzformen

Während einer Clusterperiode oder bei Patienten mit der chronischen Form treten die Attacken regelmäßig auf und lassen sich durch Alkohol, Histamin und Nitroglyzerin provozieren [Ekbom 1968, Headache Classification Committee 1988, Göbel 1997, Wessely 1997, Matharu & Goadsby 2001, Finkel 2003].

Das Maximum des Schmerzes befindet sich im orbitalen, supraorbitalen und/oder temporalen Bereich, kann aber auch ausstrahlen. Während einer Clusterperiode wechselt der Schmerz praktisch nie auf die andere Gesichtshälfte. Der Clusterkopfschmerz gehört zu einer der schmerzhaftesten Kopfschmerzerkrankungen überhaupt [May 1998, Matharu & Goadsby 2001]. Goadsby [2002] berichtet, dass keiner seiner Patienten je einen vergleichbaren oder heftigeren Schmerz erlebt hat als die Clusterkopfschmerz-Attacken. Darunter waren Patienten, die Nierensteine oder multiple Beinbrüche erlitten hatten. Sogar der Geburtsschmerz erreicht nicht die gleiche Intensität. Dodick et al. [2000] berichten, dass dieser schmerzhafteste Kopfschmerz unter den primären Kopfschmerzerkrankungen auch mit dem Spitznamen „Selbstmord-Kopfschmerz“ tituiert wird, da Patienten sich teilweise aus Verzweiflung während oder aus Angst vor einer Attacke das Leben nehmen.

Die Attacken sind relativ kurz, aber von sehr qualvoller, extrem schwerer Intensität [Ekbohm und Hardebo 2002]. Er wird häufig als vernichtend erlebt. Im Mittel dauert eine Clusterkopfschmerz-Attacke 30 bis 45 Minuten. Charakteristisch ist, dass sich „der Schmerz (...) innerhalb weniger Minuten bis zur vollen Intensität entwickelt“ [Wessely 1997, S.1] und schon meist nach ca. zehn Minuten sein Maximum erreicht. Er wird als brennend, schneidend oder stechend beschrieben [Dodick et al. 2000]. Während einer Attacke können die Patienten typischerweise nicht still liegen oder sitzen, sondern haben einen starken Bewegungsdrang und laufen umher [Manzoni 1981, Russell 1981, Blau 1993, Wessely 1997]. Die Attackendauer ist zu Beginn und zum Ende der Clusterkopfschmerz-Episode seltener und kürzer als in der Mitte der Episode [Göbel 1997].

Viele Patienten stellen eine tageszeitliche Bindung ihrer Attacken fest. Die Attacken kommen zum Teil so genau zur gleichen Zeit, dass man die Uhr danach stellen könnte [Ekbohm 1999, Matharu & Goadsby 2001]. Am häufigsten kommen Attacken zwischen ein und zwei Uhr nachts vor. Sie treten aus dem Schlaf heraus auf [vgl. z.B. Bahra et al. 2002: „Most patients reported predictability of attack onset nocturnally (73%), waking them from sleep,...“] [Russell 1981, Manzoni 1983, Fogan 1985, Goadsby 2002]. In einer prospektiven Studie von Russell [1981] traten 39 der 77 spontanen Clusterkopfschmerz-Attacken aus dem Schlaf heraus auf.

Zusätzlich zur tageszeitlichen Bindung scheint es auch eine saisonale Bindung der Episoden zu geben [Kudrow 1987]. Im Frühjahr und im Herbst treten häufiger Attacken auf als im Sommer oder Winter [Wessely 1997, Bahra et al. 2002]. Die typische Dauer einer Episode beträgt im Mittel ein bis zwei Monate, die Dauer der Remissionsphasen zwischen 6 Monaten und zwei Jahren. [Göbel 1997, Bahra et al. 2002].

Nach Göbel [1997] gibt es noch weitere typische Charakteristika. So sind viele Patienten mit Clusterkopfschmerz übergewichtig und/oder starke Raucher [Kudrow 1974, Manzoni 1981, Manzoni 1983, Levi 1992, Swanson 1994, Italian Cooperative Study Group on the Epidemiology of Cluster Headache (ICECH) 1995, Hannerz 1997, Manzoni 1999a, Bahra 2002].

Diagnostiziert wird der Clusterkopfschmerz häufig anhand der Anamnese (Attackenhäufigkeit und -frequenz, die Lage und Charakterisierung des Schmerzes, etc.) und durch Ausschluss anderer neurologischer, internistischer oder ophthalmologischer Krankheiten. Auch HNO- und Zahnerkrankungen sollten ausgeschlossen werden.

2.1.2 Epidemiologie

Clusterkopfschmerz ist eine sehr seltene Erkrankung; sie betrifft ca. einen bis vier von 10.000 Menschen pro Jahr [Göbel 1997, DMKG 2002].

Die Lebenszeit-Prävalenz von Clusterkopfschmerz beträgt zwischen 0,07% und 0,14% in populationsbasierten Studien [Ekblom et al. 1978, D'Alessandro et al. 1986, Rasmussen et al. 1991, Swanson et al. 1994, Rasmussen 1999, Evers et al. 2002]. Allerdings ist es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung schwierig, Studien zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung durchzuführen [Finkel 2003].

Die ersten Attacken treten gewöhnlich erst nach dem 20. Lebensjahr auf, mit einer Häufung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr [Headache Classification Committee 1988]. Bei den meisten Patienten beginnen die Symptome um das 28. bis 30. Lebensjahr herum [Manzoni et al. 1991, Dodick & Capobianco 2001].

An Clusterkopfschmerz leiden fünf- bis sechsmal mehr Männer als Frauen [Wessely 1997, Manzoni 1998, Matharu & Goadsby 2001]. Allerdings hat Manzoni [1998, 1999b] festgestellt, dass sich das Verhältnis in den letzten Jahrzehnten immer mehr verschoben hat zugunsten eines 2 (Männer):1 (Frauen)-Verhältnisses.

2.1.3 Genetik

Vor 1990 wurde Clusterkopfschmerz nicht für eine erbliche Krankheit gehalten [May & Goadsby 2001]. Seit einiger Zeit berichten nun einige Studien über eine positive Familienanamnese von Patienten mit Clusterkopfschmerz [Russell 1999]. Ein Vorkommen der Erkrankung wurde bei monozygoten Zwillingen beobachtet [Couturier et al. 1991, Roberge et al. 1992, Sjaastad et al. 1993].

Des Weiteren gibt es einige Studien, die sich mit dem familiären Vorkommen der Erkrankung beschäftigt haben. Russell et al. [1995] befragten 370 Patienten mit Clusterkopfschmerz auf ein familiäres Vorkommen der Erkrankung. Sie fanden eine positive Familienanamnese bei 7% der Patienten mit Clusterkopfschmerz. Das würde ein 14-faches Risiko für Verwandte ersten und ein zweifaches Risiko für Verwandte zweiten Grades bedeuten. Kürzlich wurde in einem Kollektiv von 186 Index-Patienten und deren 624 Verwandten ersten Grades eine positive Familienanamnese für Clusterkopfschmerz bei 11% der Patienten nachgewiesen [El Amrani et al. 2002]. In einer weiteren Studie wurden die Familien von 220 italienischen Patienten mit Clusterkopfschmerz auf ein familiär gehäuftes Vorkommen von Clusterkopfschmerz untersucht [Leone et al. 2001a]. Eine positive Familienanamnese fand sich in 20% der Familien. Laut dieser Studie bedeutet das ein 39-faches Risiko für Verwandte ersten Grades und ein achtfaches Risiko für Verwandte zweiten Grades, an Clusterkopfschmerz zu erkranken.

Die unterschiedlichen Studienergebnisse bezüglich des familiären Risikos für Clusterkopfschmerz können wahrscheinlich auf die methodologischen Unterschiede der Studien zurückgeführt werden [May & Leone 2003].

Abschließend kann gesagt werden, dass das erhöhte familiäre Risiko, an Clusterkopfschmerz zu erkranken, die Hypothese unterstützt, dass Clusterkopfschmerz, zumindest in einigen Familien, eine genetische Komponente enthält [May & Leone 2003].

2.1.4 Pathophysiologie

Die Pathogenese des Clusterkopfschmerzes wurde bislang nur unvollständig erforscht. Insbesondere die Frage, ob die Ursache des Clusterkopfschmerzes vaskulär oder neurogen sei, ist nach wie vor ungeklärt. Hinsichtlich der Pathophysiologie wurden und werden verschiedene Theorien diskutiert.

Die drei wichtigsten Charakteristika des Clusterkopfschmerzes, auf die die Forschung ihr Augenmerk legt, sind die Ausbreitung des Schmerzes über den Nervus trigeminus, die autonome Begleitsymptomatik und die Periodizität der Attacken.

Im Rahmen des bisherigen Verständnisses von Clusterkopfschmerz als vaskulärem Kopfschmerz wurde ätiologisch lange „eine aseptische Entzündung im Sinus cavernosus und im Bereich der Vena ophthalmica superior mit Irritation sympathischer und trigeminaler Nervenfasern favorisiert“ [Happe et al. 2001, S.261].

Bei der Durchführung von orbitalen Phlebogrammen während der akuten Clusterkopfschmerz-Attacke konnten Hannerz et al. [1987] Hinweise auf entzündliche Prozesse im Sinus cavernosus und im Bereich der Vena ophthalmica superior finden. Auch Hardebo [1994] schlug als Ursache für den Clusterkopfschmerz einen entzündlichen Prozess des Sinus cavernosus und der abführenden Venen vor. Die Entzündung soll den venösen Abfluss einer Seite behindern und die durch den Sinus cavernosus verlaufende Arteria carotis gegen den knöchernen Kanal drücken. Hierdurch würden die mit der Karotis ziehenden sympathischen Fasern beschädigt werden, was das häufig beim Clusterkopfschmerz auftretende Horner-Syndrom erklären könnte. Entsprechend dieser Theorie endet die aktive Periode des Clusterkopfschmerzes, wenn die Entzündung nachlässt und die sympathischen Fasern sich erholen [May 2003b]. Diese Theorie basierte hauptsächlich auf pathologischen Befunden der Phlebographie in Patienten mit Clusterkopfschmerz [Hannerz et al. 1987, Hannerz 1991] und darauf, dass Vasodilatoren wie z.B. Nitroglycerin akute Clusterkopfschmerz-Attacken auslösen können [Ekbohm 1968]. Allerdings wurden Veränderungen im cerebralen Blutfluss, insbesondere der Karotiden und des Sinus cavernosus, wie sie bei Clusterkopfschmerz vorkommen, auch in experimentell ausgelösten Kopfschmerzen, wie dem durch Capsaicin ausgelösten trigeminalen Schmerz in der Studie von May et al. [1998b], nachgewiesen. Aufgrund dieser neuen Erkenntnisse wird heute vermutet, dass die Region der Karotiden und des Sinus cavernosus zwar in den pathophysiologischen Ablauf trigeminal vermittelter Schmerzen involviert, aber nicht spezifisch für den Clusterkopfschmerz ist. May [2003] wertet die vaskulären Veränderungen der großen Gefäße als ein „Epiphänomen der Aktivierung des trigeminovaskulären Systems“ [May 2003, S.1074] und hält deshalb den Clusterkopfschmerz nicht für eine Erkrankung der Karotiden oder des Sinus cavernosus.

In einer Studie von May et al. [2000] wurden Patienten mit Clusterkopfschmerz einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und einer Magnetresonanztomographie (MRA) unterzogen. Dabei wurde der Blutfluss im Gehirn gemessen und das Verhalten der Blutgefäße (z.B. Vasodilatation) untersucht.

Die Daten, die während einer durch Nitroglyzerin ausgelösten Attacke erhoben wurden, wurden verglichen mit den Daten desselben Patienten ohne Attacke. Dabei wurden Aktivitäten in verschiedenen Hirnregionen wie der Insel, dem unteren frontalen Kortex, der Umgebung der wichtigsten basalen Blutgefäße und dem hypothalamischen Grau entdeckt. Außer der Region im Hypothalamus sind alle Regionen in die Schmerzentstehung und -verarbeitung der gängigen Kopfschmerzerkrankungen involviert. So liegt die Vermutung nahe, dass der Hypothalamus spezifisch an der Pathogenese des Clusterkopfschmerzes beteiligt ist.

Diese Theorie wird im Zusammenhang mit der Periodizität der Erkrankung im **Abschnitt 5.3** „*Diskussion der Pathophysiologie*“ im **Kapitel 5** näher erläutert.

2.1.5 Therapie

Bei der Therapie des Clusterkopfschmerzes unterscheidet man zwischen der Akuttherapie einer Clusterkopfschmerz-Attacke und der Anfallsprophylaxe.

2.1.5.1 Behandlung der akuten Schmerzattacke

Da Clusterkopfschmerz-Attacken plötzlich und schnell mit schwersten Schmerzen einsetzen, ist ein schneller Wirkungseintritt des zur Schmerzbekämpfung eingesetzten Medikaments erforderlich.

In verschiedenen Studien hat sich gezeigt, dass beim Clusterkopfschmerz die Verabreichung von 100%igem Sauerstoff und die subkutane Gabe von Sumatriptan die potentesten Arzneimittel sind. Dieses betrifft den besonders schnellen Wirkungseintritt, die Effektivität und die Zuverlässigkeit [Dodick & Capobianco 2001].

Des Weiteren ist auf eine einigermaßen gute Verträglichkeit des Medikaments zu achten, da die Häufigkeit der Attacken beim Clusterkopfschmerz mit bis zu acht Attacken am Tag sehr hoch ist.

2.1.5.1.1 Sauerstoff

Aufgrund der hohen Attackenanzahl pro Tag ist die Inhalation von 100%igem Sauerstoff zur Kupierung der akuten Clusterkopfschmerz-Attacke als Mittel der ersten Wahl anzusehen [Zakrzewska 2001]. Die Sauerstofftherapie hat auch bei häufiger Anwendung keine Nebenwirkungen [Ekbom 1999]. Da auch keine Wechselwirkungen mit anderen Substanzen auftreten, kann Sauerstoff problemlos zusammen mit einer prophylaktischen Therapie gegeben werden.

Bei dieser Therapieform inhaliert der Patient in leicht vornübergebeugter Haltung für ca. 15 Minuten lang sieben Liter reinen Sauerstoff pro Minute über eine Gesichts- oder Mundmaske ein.

Limitierung dieser Therapie ist die relative schlechte Verfügbarkeit [Ekbom 1999]. Nicht immer ist an jedem Ort auch ein Sauerstoffgerät zur Behandlung vorhanden. Es gibt zwar inzwischen portable Geräte, aber auch die Mitführung dieser stellt für die Patienten eine gewisse Unbequemlichkeit dar. Die Geräte sind recht unhandlich und sperrig.

70% der Patienten verspüren ein Nachlassen des Schmerzes innerhalb von 15 Minuten [Kudrow 1981, Fogan 1985, Dodick & Capobianco 2001]. Nach Göbel et al. [1998b, S.2766] kann „bei über zwei Drittel der Attacken (...) innerhalb von sieben Minuten eine Kopfschmerzbesserung erzielt werden. Bei den übrigen Attacken kann der Wirkeintritt innerhalb der nächsten 15 Minuten erwartet werden“.

Die Sauerstofftherapie zeichnet sich also durch eine besonders gute Verträglichkeit, eine schnelle Wirkung und eine recht gute Effektivität aus [Fogan 1985]. Daher ist die Sauerstofftherapie auch für Patienten geeignet, die wegen anderer Erkrankungen Sumatriptan und Ergotamin nicht anwenden dürfen. Die Wirkung wird wahrscheinlich durch einen „akuten, aktiven, vasokonstriktorischen Effekt erzielt“ [Göbel et al. 1998b, S.2766] [vergleiche auch Ekbom 1999].

In Einzelfällen wurde auch die prophylaktische hyperbare Gabe von Sauerstoff probiert und führte teils auch zum Erfolg [Pascual et al. 1995, Di Sabato 1993].

2.1.5.1.2 *Sumatriptan subkutan, intranasal, oral*

Sumatriptan gehört zur Gruppe der 5-HT₁-Serotonin-Agonisten und wirkt als solcher vasokonstriktorisch. Zusätzlich hemmen 5-HT₁-Serotonin-Agonisten eine perivaskuläre aseptische Entzündung im Bereich der Dura-Arterien [Karow & Lang 2000]. Laut Wörz [2001] wird auch eine neurogene Entzündung im Bereich des trigeminovaskulären Systems blockiert. Clusterkopfschmerz könnte als „primäre neurovaskuläre Kopfschmerzerkrankung (primary neurovascular headache)“ [Bahra et al. 2002] von beiden Wirkmechanismen profitieren.

Göbel [1997, S.529] zufolge kann Sumatriptan subkutan als „effektivste pharmakologische Maßnahme zur Kupierung einer akuten Clusterattacke (...) angesehen werden. Nach Gabe von 6 mg Sumatriptan kann innerhalb von 15 min bei über 74% der behandelten Attacken eine erfolgreiche Therapie beobachtet werden“ [vergleiche auch Diener 2001]. Dieses haben Ekblom und die Sumatriptan Cluster Headache Study Group [1991] in einer placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen. Die Gruppe, die das Placebo bekommen hat, fand nach einer viertel Stunde nur zu 26% Erleichterung. Ein großer Vorteil der Therapie ist, dass die Patienten sich das Medikament mittels eines Autoinjektors selbst applizieren können. Es ist daher überall sofort einsetzbar.

Wegen seines Nebenwirkungsprofils kann das Medikament aber nicht immer bedenkenlos verschrieben werden, insbesondere wenn Kontraindikationen seitens des kardiovaskulären Systems bestehen. Sumatriptan ist kontraindiziert bei Patienten, die an koronarer Herzerkrankung oder arterieller Hypertonie leiden. Ein Großteil der Patienten mit Clusterkopfschmerz befindet sich im entsprechenden Risikoalter für kardiovaskuläre Erkrankungen. Dazu besteht laut epidemiologischen Studien ein Nikotinabusus bei ca. 88% der Patienten [Manzoni 1999], was das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen enorm ansteigen lässt.

Bisher gilt als Therapieempfehlung, das Medikament höchstens zweimal am Tag einzusetzen [Göbel 1997]. Häufig haben Patienten mit Clusterkopfschmerz aber mehr als zwei Clusterkopfschmerz-Attacken pro 24 Stunden.

Trotz der Gabe von Sumatriptan über längere Zeiträume (tägliches Gebrauchen über Monate) gibt es keine Hinweise auf eine Tachyphylaxie, wie in Langzeitstudien erwiesen wurde [Ekbon et al. 1995, Göbel et al. 1998a]. In diesen Studien wurde eine Effektivität des Medikaments von 76% bis 100% innerhalb von 15 Minuten festgestellt. Laut der einjährigen Studie von Göbel et al. [1998a] mit Sumatriptan s.c. war in 88% aller Attacken die Therapie erfolgreich. Sumatriptan hat kein präventives Potential [Monstad et al. 1995] und ist deshalb lediglich zur Akuttherapie geeignet.

Gibt man Sumatriptan zusammen mit einer medikamentösen Prophylaxe, muss Folgendes beachtet werden:

Auf keinen Fall darf Sumatriptan zusammen mit Ergotamin oder Methysergid appliziert werden, während hingegen die zusätzliche prophylaktische Gabe von Kortikosteroiden, Lithium und Verapamil (Kalziumantagonist) problemlos möglich ist.

Auch die intranasale Gabe von Sumatriptan mittels eines Nasensprays wurde ausprobiert [Hardebo & Dahlöf 1998, van Vliet et al. 2001]. Die Effektivität dieser Methode reicht jedoch nicht annähernd an die subkutane Gabe von Sumatriptan heran (49 von 52 Injektionsbehandlungen erbrachten in 15 Minuten einen Schmerznachlass, hingegen half das intranasal applizierte Medikament nur in sieben von 52 Behandlungen) [Hardebo & Dahlöf 1998]. Van Vliet et al. [2001] behandelten in ihrer randomisierten placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie 154 Clusterkopfschmerz-Attacken. 77 Attacken wurden mit 20 mg intranasalem Sumatriptan und weitere 77 Attacken wurden mindestens 24 Stunden später mit einem Placebo behandelt. Dabei zeigte sich, dass 30 Minuten nach der Gabe von Sumatriptan 47% der Patienten schmerzfrei waren, hingegen nach Gabe des Placebos nur 18% der Patienten ($p=0,003$).

Bei der oralen Gabe von Sumatriptan in der Dosierung von 100 mg dreimal täglich gab es bisher keine Hinweise auf eine signifikante Reduktion der Häufigkeit oder Intensität der Attacke [Monstad et al. 1995].

2.1.5.1.3 Dihydroergotamine/Ergotalkaloide

Dihydroergotamin ist ein Mutterkornalkaloid und wirkt gefäßverengend. Die Substanz kann intramuskulär appliziert werden. Eine Injektionsmenge von 1 mg ist meist zum Durchbrechen der Schmerzattacke ausreichend. Häufig kommt es bei der intramuskulären Arzneimittelapplikation jedoch zu Übelkeit. Nachteilig ist auch, dass die Patienten sich das Medikament nicht selbst spritzen können und somit auf Hilfe angewiesen sind. Die Erfolgsraten liegen bei 60% bis 70% innerhalb von 30 Minuten [Göbel 1998b].

Ergotamin als Suppositorium eignet sich aufgrund des langsamen Wirkungseintritts nicht zur Akutbehandlung, sondern lediglich als kurzzeitige Prophylaxe.

2.1.5.1.4 Lidocain

Lidocain in das zum Schmerz ipsilaterale Nasenloch gegeben, kann als Therapie zusätzlich zu anderer Akutmedikation angewandt werden. Robbins stellte 1995 in seiner Studie fest, dass 4%iges Lidocain intranasal gegeben bei weniger als einem Drittel der Patienten den Clusterkopfschmerz auf ein mäßiges Schmerzlevel reduziert.

20 - 60 mg Lidocain – als Nasentropfen oder -spray gegeben – führen bei den meisten Patienten zu einem leichten bis mäßigen Nachlassen des Schmerzes. Allerdings erfahren nur ganz wenige Patienten nach der Behandlung Schmerzfreiheit [Ekbohm & Hardebo 2002].

2.1.5.1.5 Zolmitriptan

Der 5-HT₁-Serotonin-Rezeptor-Agonist Zolmitriptan (Ascotop[®]) bewirkt nach oraler Gabe von 5 - 10 mg bei den meisten Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz ein Nachlassen des Schmerzes innerhalb einer halben Stunde; beim chronischen Clusterkopfschmerz zeigt es keine signifikante Wirkung [Bahra et al. 2000]. Allerdings ist die Wirksamkeit von Zolmitriptan im Vergleich zu Sumatriptan s.c. nur mäßig und reicht nicht an die Effektivität und Geschwindigkeit der Schmerzreduktion von subkutanem Sumatriptan oder Sauerstoff heran [Bahra et al. 2000].

2.1.5.2 Medikamentöse Prophylaxe

Die Relevanz einer präventiven oder prophylaktischen Therapie sollte gerade beim Clusterkopfschmerz nicht unterschätzt werden. Aufgrund der hohen Attackenanzahl während einer Clusterperiode wird eine prophylaktische Therapie generell empfohlen [Göbel 1998b]. Dieses ist insbesondere wichtig, da eine Kupierung der Attacken mehrmals am Tag über längere Zeiträume aufgrund von Nebenwirkungen und Intoxikationserscheinungen, welche von Überschreitungen der täglichen Höchstdosen herrühren, nicht immer tragbar sind.

Bei der Auswahl der Prophylaxe muss zwischen dem episodischen und dem chronischen Clusterkopfschmerz unterschieden werden.

Tabelle 2.2 gibt eine Übersicht über die heutzutage eingesetzten Medikamente erster, zweiter und dritter Wahl.

	Episodischer Clusterkopfschmerz	Chronischer Clusterkopfschmerz
Medikament 1. Wahl	Verapamil oder Ergotamin	Verapamil oder Lithium
Medikament 2. Wahl	Methysergid, Kortikosteroide oder Lithium	Kortikosteroide
Medikament 3. Wahl	Valproinsäure	Methysergid oder Valproinsäure

Tabelle 2.2: Medikamentöse Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes. Einteilung der Substanzen unter Berücksichtigung von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Handhabbarkeit [Göbel 1998b].

2.1.5.2.1 Kurzzeitprophylaxe

2.1.5.2.1.1 Ergotaminderivate

Ergotamine (Ergotamintartrate) werden in oraler Form zur Clusterkopfschmerz-Prophylaxe schon seit vielen Jahren verwendet [Ekbom 1947]. Es ist als ein Medikament erster Wahl in der Prophylaxe des episodischen Clusterkopfschmerzes anzusehen [Göbel 1998b]. Die Substanz wird oral oder als Suppositorium in einer Dosierung von 3 - 4 mg pro Tag, auf zwei Dosen verteilt, verabreicht [Ekbom & Hardebo 2002]. Therapieerfolge werden laut Ekbom et al. [1981b] und Göbel [1998b] in bis zu 60% bis 70% verzeichnet.

Ergotamine eignen sich hervorragend als kurzzeitige Prophylaxe, bis eine andere prophylaktische Therapie greift [DMKG 2002]. Ihre präventive Wirkung setzt schon nach relativ kurzer Zeit ein. Für eine Langzeitanwendung sind Ergotamine wegen Langzeitwirkungen wie dem Ergotismus nicht geeignet. Sonstige Nebenwirkungen sind vor allem Übelkeit und Erbrechen.

Kontraindiziert sind Ergotamine in der Schwangerschaft, bei peripheren Gefäßerkrankungen, koronarer Herzerkrankung und arterieller Hypertension [Dodick et al. 2000, Ekbom & Hardebo 2002].

Vor allem ist Ergotamin für Patienten interessant, die relativ genau sagen können, zu welcher Uhrzeit die nächste Attacke auftritt. In diesem Fall sollten sie ca. eine halbe bis eine Stunde vor der erwarteten Attacke Ergotamin einnehmen, um die Attacke zu unterdrücken [Ekbom & Hardebo 2002, Göbel 1997].

Hilfreich sind Ergotamine auch bei Patienten mit nächtlichen Attacken. In dem Fall wird Ergotamin vor dem Einschlafen in oraler Form oder als Suppositorium verabreicht [Dodick & Capobianco 2001]. Meist ist für Patienten mit ausschließlich nächtlichen Attacken eine Dosierung von 2 mg pro Tag, vor dem Einschlafen angewandt, ausreichend.

Ergotamine dürfen aufgrund von Wechselwirkungen nicht gleichzeitig mit Sumatriptan angewandt werden.

In den letzten Jahren ist Ergotamin vielfach vom nebenwirkungsärmeren Kalziumantagonisten Verapamil abgelöst worden.

2.1.5.2.1.2 Kortikosteroide

Kortikosteroide sind potente Antiphlogistika. Kortikosteroide wie Prednisolon oder Dexamethason dürfen wegen der relativ hohen Nebenwirkungen nur für einen kurzen Zeitraum eingesetzt werden. Die Anwendung sollte 21 Tage nicht überschreiten. Sie sind somit beim Clusterkopfschmerz Medikamente der zweiten Wahl. Kortikosteroide werden in sehr schweren Fällen von Clusterkopfschmerz mit einer hohen täglichen Attackenanzahl eingesetzt [Bahra et al. 2002]. Die Substanz wirkt sehr schnell [Dodick et al. 2000] und wird deshalb übergangsweise gegeben, bis eine andere Prophylaxe greift. Bei den meisten Prophylaktika dauert es bis zu 14 Tagen, bis eine Attackenreduzierung erreicht wird [Dodick & Capobianco 2001]. Laut Kudrow [1980] erfahren mehr Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz (ca. 77%) als Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz (ca. 40%) Erleichterung durch die Therapie [vergleiche auch Göbel et al. 1998b und Ekbom & Hardebo 2002].

Kortison wird entweder nach einem genauen Schema oral (2 x 50 mg Prednison pro Tag über drei Tage, danach jeden vierten Tag Dosisreduktion um 10 mg) oder in hoher Dosis als Kortisonstoß (1000 mg Methylprednisolon/Tag) intravenös [Cianchetti 1998] verabreicht.

2.1.5.2.1.3 Methysergid

Methysergid gehört zur Gruppe der Serotonin-Antagonisten. Bei ca. 70% der Patienten stellt sich ein Therapieerfolg ein [Kudrow 1980, Göbel 1998b, Zakrzewska 2001, Dodick & Capobianco 2001]. Wegen der Gefahr der retroperitonealen oder pulmonalen Fibrose sollte Methysergid nur für Zeiträume bis zu drei (maximal sechs) Monaten am Stück eingenommen werden. Es ist daher eher für den Einsatz beim episodischen Clusterkopfschmerz geeignet und gehört zu den Medikamenten dritter Wahl in der Behandlung des Clusterkopfschmerzes.

Die Dosierung sollte langsam aufgebaut werden, bis sich ein ausreichender klinischer Erfolg einstellt. Man beginnt mit dreimal 1 mg Methysergid pro Tag und steigert bis maximal dreimal 2 mg pro Tag.

2.1.5.2.2 Langzeitprophylaxe

2.1.5.2.2.1 Verapamil

Verapamil gehört zur Gruppe der Kalziumantagonisten. Es zeichnet sich durch geringe Nebenwirkungen und eine besonders gute Verträglichkeit aus. Es ist daher sowohl für den Gebrauch beim episodischen als auch beim chronischen Clusterkopfschmerz geeignet [Dodick et al. 2000]. Da Verapamil auch problemlos mit Akuttherapeutika wie Sauerstoff, Sumatriptan oder Ergotaminen kombiniert werden kann, wird es häufig als Medikament der ersten Wahl angesehen [Göbel 1998b]. In einer offenen Studie wurde bei 69% der Patienten eine Verbesserung der Clusterkopfschmerz-Symptome von mehr als 75% erreicht [Gabai & Spierings 1989]. In einer Doppelblind-Studie verglichen Leone et al. [2000] die Prophylaxe mit Verapamil mit einem Placebo. 80% der Patienten der Verapamil-Gruppe reagierten mit einer Reduktion der Attackenanzahl pro Tag, während in der Placebo-Gruppe kein einziger Patient eine deutliche Besserung der Symptomatik zeigte. Eine Wirkung des Medikaments tritt beim episodischen Clusterkopfschmerz nach ca. zwei Wochen auf, beim chronischen Clusterkopfschmerz allerdings oft erst nach fünf Wochen [Gabai & Spierings 1989].

Die Dosierung beginnt mit dreimal 80 mg pro Tag. In Abhängigkeit vom Therapieerfolg kann die Dosierung bis auf 360 mg pro Tag erhöht werden. Es sollten dann aber immer ein EKG und Blutdruckkontrollen durchgeführt werden.

Die häufigste Nebenwirkung von Verapamil ist die Obstipation [Ekblom 1999]. Weitere Nebenwirkungen können Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit, Hypotension, Ödembildung oder Bradykardie sein.

2.1.5.2.2.2 *Lithium*

Lithium ist ein natürliches Element, welches in den inneren biologischen Rhythmus des Menschen eingreift; der genaue Wirkmechanismus beim Clusterkopfschmerz ist allerdings weitgehend unbekannt [Ekblom & Hardebo 2002, Bussone et al. 1990]. Unter einer Lithiumtherapie können Verbesserungsraten bis zu 70% erzielt werden [Göbel 1997]. Des Weiteren besteht laut Ekblom [1981a] bei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz die Möglichkeit einer Rückführung von der chronischen in die episodische Verlaufsform. Es wird zudem „angenommen, dass bei chronischem Clusterkopfschmerz eine bessere Wirksamkeit als bei episodischem Clusterkopfschmerz erzielt werden kann“ [Göbel 1997, S.525]. Dieses wird unter anderem von Ekblom [1981a] bestätigt. Er sieht die Lithiumtherapie als eine alternative Therapiemethode für schwerwiegende Fälle von chronischem Clusterkopfschmerz, bei denen andere Therapien versagen.

Da Lithium einen recht engen therapeutischen Bereich hat, muss der Serumspiegel regelmäßig kontrolliert werden. Der therapeutische Bereich liegt bei einem Serumspiegel zwischen 0,4 mmol/l und 1,2 mmol/l. Die meisten Patienten profitieren von einer Tagesdosis von 600 - 900 mg. Normalerweise beginnt man die ersten drei Tage eine Therapie mit der Gabe von einer Tablette zu 400 mg (retardiertes Lithium). Ab dem vierten Tag wird auf zweimal 400 mg pro Tag erhöht [Göbel et al. 1998b].

Lithium ist in der Behandlung des Clusterkopfschmerzes als Mittel der zweiten Wahl anzusehen [Göbel et al. 1998b]. Im Vergleich zu Verapamil besitzt Lithium eine ähnliche Effektivität, jedoch ein viel engeres therapeutisches Fenster und ungleich höhere Nebenwirkungen [Bussone et al. 1990]. Darüber hinaus tritt bei Verapamil die Wirkung schneller ein.

Nachteil der Lithiumtherapie sind die Nebenwirkungen (Übelkeit, Tremor, Diarrhoe, Polyurie, Muskelschwäche), die Schäden bei Langzeittherapie (Nierenschäden, Gewichtszunahme, EKG-Veränderungen) [Göbel 1997] und die ständig notwendige Kontrolle des Lithiumserumspiegels, um eventuelle Schäden möglichst gering zu halten.

2.1.5.2.2.3 Valproinsäure

Auch das Antiepileptikum Valproinsäure gehört zu den Medikamenten dritter Wahl. In Studien [Hering & Kuritzky 1989] wurde festgestellt, dass es ein gewisses prophylaktisches Potential in der Behandlung des Clusterkopfschmerzes hat. Es gibt jedoch gegenüber den bewährten Mitteln wie Verapamil, Ergotamin, Lithium, etc. keine Hinweise auf Überlegenheit und sollte daher erst bei Versagen aller anderen Substanzen probiert werden [Göbel 1997].

Bei der Gabe von Valproinsäure sollte man die Dosierung einschleichen. Die Initialdosis beträgt dabei in der Regel 5 - 10 mg/kg Körpergewicht und wird alle vier bis sieben Tage um etwa 5 mg/kg erhöht. Die mittlere Tagesdosis beträgt für Erwachsene im allgemeinen 20 mg/kg Körpergewicht, sodass meist Tagesdosen um die 1200 mg, auf drei Einzelgaben verteilt, gegeben werden. Es sollten regelmäßig klinisch-neurologische Kontrolluntersuchungen – einschließlich der Laborparameter – durchgeführt werden [Göbel 1998b].

2.1.5.2.2.4 Topiramamat

Das Antiepileptikum Topiramamat (Topamax[®]) wurde erst kürzlich in einer offenen Studie [Wheeler & Carrazana 1999] mit einer schnellen Verbesserung des Clusterkopfschmerzes bei zehn Patienten assoziiert. Eine Remission der Symptome trat bei neun Patienten innerhalb von ein bis drei Wochen auf. Eine Verkürzung der Clusterkopfschmerz-Periode zeigte sich bei allen Patienten. Auch Förderreuther et al. [2002] berichten von Therapieerfahrungen mit Topiramamat in der Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes. Drei von fünf Patienten profitierten von der Behandlung. Dabei wurden Tagesdosen zwischen 75 und 150 mg pro Tag verwendet. Prophylaktische Wirkungen wurden frühestens nach zwei Tagen Behandlung beobachtet. Nebenwirkungen der Therapie sind eine erhöhte Tagesmüdigkeit, Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit, Nervosität, Benommenheit und Ataxie [Dodick et al. 2000, Förderreuther et al. 2002].

2.1.5.2.2.5 *Melatonin*

Das Serum-Melatonin ist bei Patienten mit Clusterkopfschmerz besonders während der Clusterkopfschmerz-Periode reduziert [Leone et al. 1995, Peres & Rozen 2001].

Leone et al. [1996] haben in ihrer Studie festgestellt, dass Melatonin nur bei den Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz prophylaktisch wirksam ist. In ihrer placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie haben 50% der Patienten mit der episodischen Form nach drei bis fünf Tagen mit einer Reduktion der Attackenfrequenz reagiert. Sie nahmen eine Dosis von 10 mg pro Tag per os am Abend ein. Die Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz zeigten keine Reaktion. Peres und Rozen [2001] berichten hingegen von Fällen, in denen auch Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz mit der Gabe von Melatonin geholfen wurde.

2.1.5.2.2.6 *Capsaicin*

Capsaicin wird aus dem Chilipfeffer gewonnen. Es ist daher ein pflanzliches Analgetikum. Die Substanz wird in Form einer Suspension in die ipsilaterale Nasenöffnung oder beide Nasenöffnungen gegeben und erbringt in ca. 65% bis 67% der Patienten eine deutliche Besserung [Göbel 1997, Fusco et al. 1994a]. Die Substanz ist bei wiederholter nasaler Applikation sowohl bei der episodischen als auch bei der chronischen Form präventiv wirksam [Fusco et al. 1994a, Fusco et al. 1994b]. Eine Effektivität des Medikaments in Bezug auf eine Reduktion der Attackenfrequenz und -intensität wurde durch Marks et al. [1993] nachgewiesen. Bei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz hält die Phase der Besserung der Symptome allerdings höchstens 40 Tage lang an [Fusco et al. 1994b].

2.2 Kopfschmerz und Schlafstörungen

Unspezifische Kopfschmerzen treten häufig im Zusammenhang mit Schlafstörungen auf. Dabei gibt es Schlafstörungen, die durch den veränderten Schlaf-Wach-Rhythmus und den chronischen Schlafmangel Kopfschmerzen auslösen und Kopfschmerzsyndrome, die durch Schmerzzustände zu Schlafentzug, einem fraktionierten Nachtschlaf oder sogar, durch die Angst des Betroffenen vor Schmerzen, zu einer Schlaf-Vermeidungsstrategie führen. Außerdem gibt es Kopfschmerzformen, deren Auftreten in einem unmittelbaren Zusammenhang mit bestimmten Schlafphasen und bestimmten zirkadianen Rhythmen stehen. Das sind die so genannten schlafgebundenen Kopfschmerzen.

2.2.1 Schlafgebundene Kopfschmerzen

Zu den schlafgebundenen Kopfschmerzen gehören laut der „International Classification of Sleep Disorders (ICSD)“ [Thorpy & the Diagnostic Classification Steering Committee 1990] der Clusterkopfschmerz, die Migräne, die Chronische Paroxysmale Hemikranie und das Hypnic Headache Syndrom.

Es handelt sich um meist einseitige, kurz dauernde Kopfschmerzformen. Hinsichtlich der Kopfschmerzdauer stellt die Migräne hierbei eine Ausnahme dar. Migräneschmerzen können über viele Stunden andauern. Der Clusterkopfschmerz und die Chronische Paroxysmale Hemikranie gehen zudem mit einer Beteiligung des autonomen Nervensystems einher.

Folgende ICSD-Kriterien sollten nach Happe et al. [2001] für die Diagnose Schlafbezogener Kopfschmerz erfüllt sein:

- die Beschwerden bestehen in Kopfschmerzen während des Schlafes
- mehr als 75% der Kopfschmerzepisoden ereignen sich aus dem Schlaf heraus
- die Beschwerden stehen in Zusammenhang mit der Diagnose eines der oben genannten Kopfschmerztypen
- die Polysomnographie zeigt ein Erwachen in Zusammenhang mit dem Auftreten von Kopfschmerzen und den Beginn der Kopfschmerzen im Schlaf, typischerweise im REM-Schlaf.

2.2.1.1 Clusterkopfschmerz

Auf die Definition, die Ätiologie, die Pathophysiologie, die Epidemiologie und die Therapie des Clusterkopfschmerzes wurde in **Kapitel 2.1** schon ausführlich eingegangen. Im Folgenden soll der Zusammenhang von Clusterkopfschmerz und Schlaf genauer beleuchtet werden.

Bei vielen Patienten mit Clusterkopfschmerz treten die Attacken bevorzugt nachts oder sogar nur nachts auf [Göbel 1998b, Kudrow 1984, Nath et al. 1998]. Laut Happe et al. [2000] erleiden 60% der meist männlichen Patienten überwiegend und 8% ausschließlich nächtliche Attacken. Göbel [1997] zufolge erfolgen 50% aller Attacken aus dem Schlaf heraus. Am häufigsten treten die Attacken zwischen ein und drei Uhr nachts auf [Göbel 1998b, Manzoni et al. 1981, Happe et al. 2001, Russell 1981]. In verschiedenen Studien [Manzoni et al. 1981, Kudrow et al. 1984] hat sich gezeigt, dass die Clusterkopfschmerz-Attacken häufig aus dem REM-Schlaf heraus auftreten. Sie ereignen sich aber auch aus dem Non-REM-Schlaf heraus [Pfaffenrath et al. 1986]. Die Frequenz und Länge der REM-Perioden sind reduziert [Pfaffenrath et al. 1986, Happe et al. 2001] und es kommt so zu einer verringerten Schlafeffizienz und einer erhöhten Wachzeit [Kudrow et al. 1984]. Das Schlafprofil der Patienten mit Clusterkopfschmerz ist fragmentiert.

Es gibt Hinweise darauf, dass das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom chronische Kopfschmerzen verschlimmern könnte. Im Speziellen sind das die Kopfschmerzen, die gehäuft nachts auftreten [Paiva et al. 1997].

Kudrow et al. konnten in ihrer Studie von 1984 zeigen, dass ein erhöhtes Vorkommen des Schlafapnoe-Syndroms bei Patienten mit Clusterkopfschmerz vorhanden ist. Vier von insgesamt zehn Patienten (*episodischer Clusterkopfschmerz: N=5, chronischer Clusterkopfschmerz: N=5*) litten unter zentralen Apnoen und zwei unter obstruktiven Apnoen. 60% der Patienten waren also von einem Schlafapnoe-Syndrom betroffen. Darunter waren alle fünf Patienten mit der episodischen und einer von den fünf Patienten mit der chronischen Form des Clusterkopfschmerzes.

In Kudrows Studie entstanden die meisten Clusterkopfschmerz-Attacken aus dem REM-Schlaf heraus. Wiederum 60% dieser Attacken folgten einer Sauerstoffdesaturation. Kudrow geht davon aus, dass sowohl der REM-Schlaf als auch die Sauerstoffentsättigungen als Triggerfaktoren angesehen werden müssen.

Auch Chervin et al. [2000a] und Lüdemann et al. [2001] fanden Hinweise auf eine vermehrte Koinzidenz von obstruktiver Schlafapnoe und Clusterkopfschmerz.

In Chervins Patientenkollektiv (n=25) waren schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) in Form des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms zu 80% präsent. Im Vergleich mit einer Studie, welche sich mit der Prävalenz des Schlafapnoe-Syndroms von 30 bis 60 Jahre alten Männern beschäftigt hat, scheint die Prävalenz bei Patienten mit Clusterkopfschmerz sehr deutlich von den dort ermittelten 24% abzuweichen [Young et al.1993]. An Chervins polysomnographischer Studie nahmen 23 Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz und zwei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz teil. Acht Patienten befanden sich in einer aktiven Clusterkopfschmerz-Periode. Es werden allerdings keine Aussagen darüber gemacht, ob die Patienten während der Ableitung auch unter einer oder mehreren Attacken litten. Chervin und Mitarbeiter konnten bei den Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz – aktive Clusterkopfschmerz-Periode im Vergleich zur Remissionsphase – keine signifikanten Unterschiede in den Apnoe-Indizes, dem negativen ösophagealen Druck oder der minimalen O₂-Sättigung feststellen.

Es gibt Hinweise darauf, dass eine Besserung des Clusterkopfschmerzes bei diesen Patienten durch eine effektive Therapie des OSAS durch CPAP eintritt [Kudrow et al. 1984, Chervin et al. 2000a, Buckle et al. 1993, Nath Zallek & Chervin 2000, Lüdemann et al. 2001, Loh et al. 1999].

Dem Fallbericht von Buckle et al. [1993] zufolge stellte sich bei einem Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz eine komplette Schmerzlosigkeit nach der Behandlung eines OSAS ein.

Nath Zallek und Chervin [2000] beschrieben einen Fall, in dem ein Patient mit einem episodischen Clusterkopfschmerz, der sich bislang auf keine Behandlung besserte, auf

die Behandlung des gleichzeitig bestehenden OSAS gut ansprach. Es wurde eine Besserung seiner Clusterkopfschmerz-Symptome in Bezug auf die Intensität, die Frequenz pro Tag und die Dauer einer Clusterkopfschmerz-Episode festgestellt.

Auch Lüdemann et al. [2001] stellten bei einem Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz die Besserung der Symptome durch eine CPAP- Behandlung und die zusätzliche Sauerstoffgabe von 4 l/min, um auch zentrale Apnoen auszumerzen, fest.

Loh et al. [1999] ermittelten in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse. Nach der Behandlung mit einer CPAP-Therapie besserten sich 80% der Patienten mit morgendlichem Kopfschmerz oder Clusterkopfschmerz. Dass bei den Patienten, die an Migräne, Spannungskopfschmerz oder cervicogenem Kopfschmerz litten, keine Besserung der Symptome durch die CPAP-Therapie auftrat, lässt vermuten, dass das OSAS und der Clusterkopfschmerz in einem engen pathologischen Zusammenhang stehen.

Unter der Hypothese, dass das OSAS als Triggerfaktor für den Clusterkopfschmerz anzusehen sei, untersuchte Chervin [2000b] die Assoziation von Symptomen des OSAS (wie z.B. Schnarchen, nächtliche Atemstillstände) mit nächtlichen Mustern des Clusterkopfschmerzes (N=36). 92% der Probanden berichteten von nächtlichen Clusterkopfschmerz-Attacken, 86% von üblicherweise schlafassoziierten Clusterkopfschmerzen. In der Studie konnte die Hypothese allerdings nicht als statistisch signifikant bestätigt werden.

Bislang ist die Ätiologie des vermehrten Auftretens des Clusterkopfschmerzes während des Schlafes noch nicht eindeutig geklärt.

2.2.1.2 Migräne

Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzformen. Etwa 6% bis 8% aller Männer und 12-14% aller Frauen leiden unter Migräne [Rasmussen 1995]. Die höchste Inzidenz der Migräneattacken tritt zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr auf [Diener et al. 2000].

Bei der Migräne kommt es attackenweise zu heftigen, meist einseitigen pochend pulsierenden Kopfschmerzen mit vegetativen Begleiterscheinungen. Die Migräneattacken gehen fast immer mit Appetitlosigkeit (95%), Übelkeit (80-90%),

Erbrechen (50%), Phono-, Photophobie und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen einher [Diener et al. 2000]. Die Patienten haben ein ausgeprägtes Ruhebedürfnis, da körperliche Betätigung die Intensität der Attacke noch verstärkt. Die Kopfschmerzseite kann innerhalb einer Attacke oder von Attacke zu Attacke wechseln. Gelegentlich tritt die Migräne auch holozephal auf. Die Dauer der einzelnen Attacke beträgt unbehandelt zwischen vier und 72 Stunden [Headache Classification Committee 1988]. Bei ungefähr 10% bis 15% der Patienten geht der eigentlichen Kopfschmerzphase eine Phase mit neurologischen Reiz- und Ausfallerscheinungen voraus. Dieses wird als Migräne-Aura bezeichnet und tritt unmittelbar vor der Migräne-Attacke für weniger als 60 Minuten Dauer auf. Man unterscheidet demnach eine Migräneform mit Aura von einer ohne Aura. Am häufigsten kommt es zu Sehstörungen in Form von Gesichtsfeldausfällen und Wahrnehmungen von Lichtblitzen. Daneben kann es aber auch zu Sprech- und Sprachausfällen, Sensibilitätsausfällen, Schwindel und Paresen kommen.

Die Diagnose wird anhand der typischen Anamnese und der Klinik gestellt [Headache Classification Committee 1988].

Pathophysiologisch ist man sich heutzutage darüber einig, dass es durch eine efferente Aktivität sensorischer Neurone zu einer Freisetzung von vasodilatierenden Neuropeptiden mit nachfolgender steriler neurogener Entzündung kommt [Göbel 1997, Wessely 1997, Happe et al. 2001].

Migräne-Attacken können durch eine Menge unterschiedlicher Einflussfaktoren getriggert werden. Neben verschiedenen hormonelle Einflüssen, Stress, diversen Nahrungsmitteln und Medikamenten gehören zu den Auslösefaktoren einer Migräne auch Entspannungsphasen.

In verschiedenen Studien konnte ein Zusammenhang von Migräne und Schlaf festgestellt werden. Migräneattacken treten gehäuft aus dem REM-Schlaf heraus auf [Dexter 1988, Sahota & Dexter 1990, Happe et al. 2001, Poceta 2002]. Auch aus den tiefen Schlafphasen heraus können Attacken auftreten [Sahota & Dexter 1990]. Außerdem können Migräneattacken durch Schlafphasen während des Tages [Rasmussen 1993], durch veränderte Schlafgewohnheiten, den verlängerten Schlaf an

Wochenenden und im Urlaub oder nach Stressphasen getriggert werden [Dexter 1988, Sahota & Dexter 1990, Happe et al. 2001]. Migräneattacken, die aus dem Schlaf heraus auftreten, finden sich vor allem bei Patienten, die an Migräne ohne Aura leiden [Wessely 1997, Happe et al. 2000]. Eine Besserung der Symptome wird dagegen häufig mit dem Einschlafen erreicht [Headache Classification Committee 1988].

2.2.1.3 Chronische Paroxysmale Hemikranie (CPH)

Die chronische paroxysmale Hemikranie hat im Wesentlichen eine ähnliche Charakteristik wie der Clusterkopfschmerz. Allerdings sind die Attacken von kürzerer Dauer und häufiger in der Frequenz. Die CPH tritt im Gegensatz zum Clusterkopfschmerz überwiegend bei Frauen (70%) auf und zeigt ähnliche autonome Begleiterscheinungen wie der Clusterkopfschmerz, jedoch in geringerer Ausprägung [Sturm & Clarenbach 1997, Steinberg et al. 2000, Happe et al. 2001].

Die CPH ist definiert durch schwere, streng einseitige Kopfschmerz-Attacken (durchschnittlich fünf bis zehn Attacken pro Tag) mit Schwerpunkt orbital, supraorbital und/oder temporal und einer Dauer von zwei bis 45 Minuten [Happe et al. 2001]. Zu den Kriterien der IHS [Headache Classification Committee 1988] gehört außerdem das Auftreten mindestens eines der beim Clusterkopfschmerz aufgeführten autonomen Symptome (siehe **Tabelle 2.1** im **Abschnitt 2: Grundlagen**), sowie eine absolut zuverlässige therapeutische Wirkung von Indometacin. So hat der Einsatz von Indometacin bei der CPH auch einen hohen diagnostischen Stellenwert [Wessely 1997, Sturm & Clarenbach 1997, Diener 2004]. Die initial zu empfehlende Maximaldosis beträgt 150 mg. Häufig ist jedoch eine Dosis von 25 mg dreimal täglich ausreichend [Headache Classification Committee 1988, Goadsby & Lipton 1997, Happe et al. 2001]. Als Medikamente der zweiten Wahl können Acetylsalicylsäure und Verapamil, welches man auch prophylaktisch einsetzen kann, betrachtet werden [Evers & Husstedt 1996]. Allerdings wirken diese Medikamente oft nur partiell. Andere Therapiemaßnahmen, die z.B. auch zur Behandlung des Clusterkopfschmerzes eingesetzt werden, zeigen bei der CPH keinen therapeutischen Nutzen. Bei der CPH ist fast ausnahmslos Indometacin wirksam [Wessely 1997].

Die Diagnose CPH wird bei Vorliegen der IHS-Kriterien nach Ausschluss sekundärer Ursachen anamnestisch gestellt [Goadsby & Lipton 1997].

Patienten mit CPH zeigen häufig eine Fragmentation der Schlafarchitektur [Sahota & Dexter 1990, Happe et al. 2000]. Ihre Gesamtschlafzeit ist ebenso wie der REM-Schlaf vermindert. Während der REM-Schlafzeit kommt es zu einer Zunahme der Arousals [Kayed et al. 1978]. Die Attacken beginnen zu 75% aus dem Schlaf heraus. Üblicherweise sind sie an den REM-Schlaf oder an die unmittelbare Post-REM-Zeit gebunden. Manchmal scheinen die Attacken direkt in den REM-Schlaf eingebunden („REM-locked“) zu sein [Kayed et al. 1978].

Die genaue Pathophysiologie der CPH ist weitestgehend ungeklärt. Das könnte zum einen an der Seltenheit der Erkrankung (Prävalenz etwa 0,5-1/100.000) [Diener & Eikermann 2004] liegen, zum anderen gestaltet es die kurze Dauer der einzelnen Attacke schwierig, die Erkrankung näher zu erforschen. Bisherige Untersuchungen zeigen jedoch Ähnlichkeiten zu der Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes [Göbel 1997, Goadsby & Lipton 1997], weshalb die beiden Erkrankungen zusammen klassifiziert werden [Headache Classification Committee 1988]. Dieses ist auch in der zweiten Edition der Kopfschmerz-Klassifikation der IHS [Headache Classification Committee 2004] so geblieben.

2.2.1.4 Hypnic Headache Syndrom

Beim Hypnic Headache Syndrom handelt es sich um ein sehr seltenes primäres Kopfschmerzsyndrom des älteren Menschen, welches erstmalig 1988 von Raskin beschrieben wurde [Raskin 1988]. In der Kopfschmerz-Klassifikation von 1988 war es deshalb bislang nicht aufgenommen. Seit diesem Jahr wird es allerdings in der neuen Klassifikation der IHS [Headache Classification Committee 2004] unter 4.5 aufgeführt.

Definiert (IHS) ist das Hypnic Headache Syndrom, welches auch „alarm clock headache“ genannt wird, als diffuser, dumpfer Kopfschmerz, dessen Attacken nur aus dem Schlaf heraus auftreten und den Patienten dadurch erwecken. Der Schmerz tritt über 15 mal im Monat auf und dauert mindestens 15 Minuten an, nachdem der Patient durch den Schmerz erwacht ist. Das Hypnic Headache Syndrom tritt erst in

der Altersklasse über 50 Lebensjahren auf. Der Kopfschmerz hat normalerweise keine autonome Begleitsymptomatik. Allerdings treten gelegentlich Übelkeit sowie Licht- oder Lärmempfindlichkeit begleitend auf [Happe et al. 2001], jedoch höchstens eines dieser drei Merkmale. Andere Kopfschmerzarten sowie intrakranielle Krankheitsprozesse müssen vor der Diagnosestellung ausgeschlossen werden.

Der Schmerz des Hypnic Headache Syndroms ist gewöhnlich leicht bis mittelmäßig stark, jedoch werden stärkste Schmerzen bei ungefähr 20% der Patienten beschrieben. In zwei Dritteln der Fälle ist der Schmerz bilateral [Evers & Goadsby 2003b, Headache Classification Committee 2004]. Eine Attacke dauert gewöhnlich 15 bis 180 Minuten. Als therapeutisch wirksam haben sich Lithium-Carbonat [Goadsby & Lipton 1997, Dodick et al. 1998, Evers & Goadsby 2003b, Headache Classification Committee 2004] und Koffein [Dodick et al. 1998, Headache Classification Committee 2004] erwiesen.

Die Attacken treten ca. ein- bis zweimal pro 24 Stunden nachts auf [Biondi 2001]. Bei den meisten Patienten treten die Attacken ca. drei Stunden nach dem Einschlafen und zwischen ein und drei Uhr nachts auf [Evers & Goadsby 2003b]. Einige Patienten berichten von lebhaften Träumen, wenn sie mit den Kopfschmerzen erwachen [Raskin 1988, Evers & Goadsby 2003b]. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass das Hypnic Headache Syndrom mit dem REM-Schlaf assoziiert ist. Polysomnographien wurden bisher an einigen wenigen Patienten durchgeführt [Dodick 2000, Molina Arjona et al. 2000, Evers et al. 2003a]. Evers und Goadsby [2003b] fassen die polysomnographischen Ergebnisse dieser drei Veröffentlichungen zusammen: Bei sieben Patienten wurde bislang eine Polysomnographie durchgeführt. Bei drei Patienten traten die Attacken immer während des REM-Schlafes auf, bei einem Patienten in Schlafphase III. Die übrigen Patienten hatten keine Attacke in den abgeleiteten Nächten. Bei allen drei Patienten mit REM-assoziiertem Hypnic Headache trat die Attacke in der ersten REM-Schlaf-Phase auf. Bei einem Patienten traten während mehrerer REM-Schlaf-Phasen Attacken auf, sodass von einer REM-Schlaf-Gebundenheit gesprochen werden kann.

Die Pathophysiologie der Erkrankung ist weitgehend ungeklärt, jedoch lassen die Periodizität und die Beeinträchtigung biologischer Rhythmen, wie dem Schlaf-Wach-Rhythmus, eine dem Clusterkopfschmerz ähnliche Pathogenese vermuten.

2.2.2 Schlafstörungen durch Kopfschmerzen

Natürlich können Kopfschmerzen, wie auch andere Schmerzzustände, zu Schlafstörungen führen. Chronische Schmerzen können eine Störung des normalen Schlafmusters und der physiologischen Schlafarchitektur hervorrufen [Biondi 2001]. Dieses ist aber immer unspezifisch und im Wesentlichen schmerzbedingt. Die genauen Effekte von Kopfschmerzen auf den Schlaf sind noch nicht ausreichend erforscht worden. Die Verbindung von Kopfschmerz und Schlafstörung scheint durchaus sehr komplex zu sein.

Schlafstörungen stellen eines der wichtigsten Symptome dar, die den Patienten in der Lebensqualität beeinträchtigen. So sollte ein wichtiges Ziel der Schmerztherapie die Verbesserung des Schlafes und damit der Lebensqualität des Patienten sein.

2.2.3 Kopfschmerzen durch Schlafstörungen

Es gibt auch Schlafstörungen, die Kopfschmerzen hervorrufen können. Im Folgenden werden einige gängige Schlafstörungen aufgeführt, die eine solche Kopfschmerzsymptomatik auslösen können.

2.2.3.1 *Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)*

Schlafbezogene Atmungsstörungen beinhalten ein Spektrum von Erkrankungen zu denen auch das Schlafapnoe-Syndrom gehört. Man unterscheidet ein obstruktives, ein zentrales und ein gemischtes Schlafapnoe-Syndrom, wobei das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom am häufigsten vorkommt [Biondi 2001]. Epidemiologische Studien nehmen an, dass 1% bis 4% der Erwachsenen an einem OSAS leiden [Steinberg et al. 2000, Walther & Bardenheuer 2001].

Es ist gekennzeichnet durch wiederholte Episoden von Obstruktionen der oberen Atemwege, die während des Schlafes auftreten und gewöhnlich mit Sauerstoffentsättigungen des Blutes und terminierenden Weckreaktionen (Arousals)

einhergehen. Laut Definition müssen zur Diagnose eines Schlafapnoe-Syndroms mehr als fünf solcher Obstruktionen pro Stunde Schlaf auftreten. Sie müssen jeweils mindestens zehn Sekunden andauern und sind assoziiert mit einem Absinken des Blutsauerstoffgehalts um mindestens 4%. Leitsymptom des OSAS ist das nächtliche Schnarchen. Allerdings leiden die Patienten auch häufig unter einem Leistungsabfall, exzessiver Tagesmüdigkeit, morgendlicher Mundtrockenheit und morgendlichen Kopfschmerzen [Walther & Bardenheuer 2001], auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Des Weiteren wird das OSAS in Verbindung gebracht mit einer Reihe von Begleitumständen und Begleiterkrankungen, die teilweise zur Erkrankung beitragen oder für diese ursächlich sind. Hier soll jedoch nicht weiter ins Detail gegangen werden.

Diese morgendlichen Kopfschmerzen werden relativ häufig von den Patienten, die an einem OSAS leiden, beklagt [Paiva et al. 1995, Ulfberg et al. 1996, Loh et al. 1999, Neau et al. 2002]. Häufig führt das Symptom Kopfschmerz die Patienten überhaupt erst in ärztliche Behandlung.

Die morgendlichen Kopfschmerzen sind typischerweise diffus, von schwacher bis mittlerer Intensität und ohne assoziierte zusätzliche Symptome [Biondi 2001, Rains & Penzien 2002, Dodick et al. 2003, Poceta 2003]. Meist sind sie nur von kurzer Dauer [Loh et al. 1999] und verschwinden spätestens 30 bis 60 Minuten nach dem Erwachen [Biondi 2001].

Allerdings gibt es kontroverse Studienergebnisse im Hinblick auf die Assoziation von morgendlichen Kopfschmerzen und obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom. Einige Studien beschrieben morgendliche Kopfschmerzen als ein häufiges Symptom des OSAS mit einer Inzidenz von ungefähr 20% bis 50% [Paiva et al. 1995, Ulfberg et al. 1996, Loh et al. 1999], andere Studien hingegen fanden heraus, dass morgendliche Kopfschmerzen bei Patienten mit OSAS nicht häufiger vorkommen als bei anderen Schlafstörungen auch, jedoch häufiger als bei Gesunden [Aldrich & Chauncey 1990, Poceta & Dalessio 1995, Neau et al. 2002].

Loh et al. [1999] konnten eine signifikante Korrelation zwischen der Schwere des OSAS und der Stärke und Häufigkeit morgendlicher Kopfschmerzen nachweisen.

Neben dem Schlafentzug, der per se schon Kopfschmerzen verursachen kann [Blau 1990], werden die Schlafragmentierung, die nächtliche Hypoxie/Hyperkapnie, Veränderungen des intrakraniellen Druckes und des zerebrovaskulären Tonus mit zerebraler Vasodilatation als Ursachen der morgendlichen Kopfschmerzen beim OSAS angesehen [Poceta & Dalessio 1995, Sahota & Dexter 1990].

Nach Behandlung des OSAS verschwinden häufig auch die morgendlichen Kopfschmerzen [Poceta & Dalessio 1995, Paiva et al. 1995, Paiva et al. 1997, Biondi 2001, Poceta 2002]. Der genaue pathophysiologische Mechanismus ist bislang allerdings nicht bekannt.

2.2.3.2 *Bruxismus*

Bruxismus gehört mit einer Prävalenz von ungefähr 8% zu einer der häufigen Parasomnien [Lavigne et al. 1999, Lavigne et al. 2003]. Es verursacht bei 65% der Patienten regelmäßige morgendliche Kopf-, Gesichts- und Nackenschmerzen und geht mit Schmerzen der Kaumuskulatur einher [Bader 1997].

Auch 85% bis 90% der Bevölkerung zeigt gelegentlich dieses Symptom [Sturm & Clarenbach 1997, Steinberg et al. 2000]. Es ist aber nur in einigen Fällen therapiebedürftig.

Therapeutisch werden speziell beim Kieferorthopäden angefertigte Aufbiss-Schienen verwendet. Bei zusätzlicher Notwendigkeit können Biofeedback-Methoden und psychotherapeutische Interventionen angeboten werden. Kurzfristig können gegebenenfalls auch Benzodiazepine, Muskelrelaxanzien, trizyklische Antidepressiva und Beta-Rezeptorenblocker eingesetzt werden [Sturm & Clarenbach 1997, Lavigne et al. 1999].

2.2.3.3 *Periodische Beinbewegungen (Restless Legs Syndrom)*

Auch Periodische Beinbewegungen und das Restless Legs Syndrom können zu morgendlichen Kopfschmerzen führen.

Das Restless Legs Syndrom (RLS) zählt mit einer altersabhängigen Prävalenz von 1% bis 10% der Bevölkerung zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen

[Sturm & Clarenbach 1997, AWMF online 2002]. Es ist charakterisiert durch unangenehme, oft quälende Dys- und Parästhesien der Beine und seltener auch der Arme. Diese aufsteigenden Dys- und Parästhesien treten in Ruhesituationen auf, meist besonders ausgeprägt in den Abend- und Nachtstunden vor dem Einschlafen. Sie gehen einher mit einem intensiven Bewegungszwang, der sich nur durch Bewegung oder Berührung aufheben oder lindern lässt und in Ruhe rasch wiederkehrt. Diese sensiblen Störungen können einseitig, beidseitig oder alternierend auftreten [Sturm & Clarenbach 1997, AWMF online 2002]. Der Verlauf des RLS ist in der Regel chronisch-progredient. Er kann jedoch von wochen- bis monatelangen weitestgehend symptomfreien Intervallen unterbrochen sein. Der durchschnittliche Beginn der Erkrankung liegt häufig schon vor dem 30. Lebensjahr. Eine Therapiebedürftigkeit besteht allerdings häufig erst zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr [AWMF online 2002].

Periodische Bewegungen von Beinen und/oder Armen im Schlaf (PLMS: periodic limb movement in sleep) können auch ohne die typische RLS-Symptomatik beobachtet werden. Sie stellen ein zwar sehr häufig mit der RLS-Symptomatik assoziiertes, insgesamt jedoch unspezifisches Phänomen dar [AWMF online 2002].

Inwieweit PLMS und RLS pathoätiologisch zusammenhängen, ist bislang noch ungeklärt. Die Therapiebedürftigkeit bei PLMS und RLS wird ausschließlich über die Stärke der klinischen Beschwerden bestimmt [AWMF online 2002].

Periodische Beinbewegungen können in etwa einem Viertel der Fälle zu morgendlichen Kopfschmerzen führen [Poceta & Dalessio 1995].

Bei vielen Patienten tritt eine Besserung der Kopfschmerzen auf, wenn das PLMS behandelt wird [Paiva et al. 1995, Biondi 2001].

Inwieweit allerdings das PLMS oder das RLS spezifisch an der Ätiologie morgendlicher Kopfschmerzen beteiligt sind oder inwiefern der gestörte Schlaf an sich Kopfschmerzen verursacht, bleibt weiterhin im Ungewissen.

2.3 Methoden der Schlafevaluation

Es gibt verschiedene Möglichkeiten zur Diagnostik von Schlafstörungen. Während einige Verfahrensweisen eher subjektiv belastet sind (Fragebögen, Schlafprotokolle, Schlaftagebücher), gibt es heutzutage die Möglichkeit, mit Screening-Geräten und Polysomnographen Schlafstörungen relativ objektiv zu diagnostizieren.

2.3.1 Fragebögen, Schlaftagebücher, Schlafprotokolle

Die Schlafanamnese steht am Anfang der Diagnostik von Schlafstörungen. Dieses geschieht zuerst in einer offenen allgemeinen Form. Dabei können auch strukturierte Schlaftagebücher hilfreich sein. Diese werden von den Patienten selbst am Abend vor dem Schlafengehen und am Morgen nach dem Aufstehen zur Erfassung ihrer subjektiven Schlafqualität und zur Erhebung von schlafstörenden Verhaltensweisen ausgefüllt.

Auch von den Patienten angelegte Schlafprotokolle können helfen, die Schlafstörung näher zu charakterisieren.

Standardisierte Fragebögen zu spezifischen Symptomen und Folgezuständen von schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) stellen ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel dar, da ihre Ergebnisse vom Untersucher weitestgehend unabhängig sind.

2.3.2 Ambulante Screening-Methoden zur Diagnostik von Schlafstörungen

Außerhalb von Schlaflaboren können SBAS mittels Screening-Untersuchungen vordiagnostiziert werden.

Ein großer Vorteil der ambulanten Screening-Geräte ist, dass die Patienten in einer ganz normalen Nacht zu Hause, also in gewohnter Umgebung, abgeleitet werden können.

Nachteil ist die größere Ungenauigkeit der Geräte im Vergleich zu stationären Systemen. Außerdem besteht nicht wie im Schlaflabor die Möglichkeit einer medizinischen Intervention während der Registrierung. Während der Aufzeichnung können z.B. keine Korrekturen von verrutschten Sensoren vorgenommen werden.

Die ambulanten Geräte registrieren kontinuierlich die für schlafbezogene Atmungsstörungen relevanten Biosignale, wie z.B. die Atmungsparameter, die Sauerstoffsättigung, die Herzfrequenz und einige weitere, je nach Gerät divergierende Parameter. Zielgröße der Untersuchung sind die Beschreibung der Atmung während des Schlafes und der damit einhergehenden Sauerstoffdesaturationen und repetitiven Anstiege der Herzfrequenz [Steinberg et al. 2000].

Nach der Erfassung der Parameter werden diese im Anschluss an die Untersuchung mittels computergestützter Analyse ausgewertet.

Eine nähere Beschreibung der in der Studie verwendeten Geräte erfolgt unter **Abschnitt 3.2** in der Methodik im **Kapitel 3**.

2.3.3 Stationäre Polysomnographen

Bei der Polysomnographie werden zusätzlich zu den auch bei den Screening-Geräten gemessenen Biosignalen weitere Parameter abgeleitet und ausgewertet, die es ermöglichen, den Schlaf und seine pathologischen Veränderungen weitestgehend objektiv zu messen.

Standardmäßig gibt es bei der Polysomnographie mindestens zwei Ableitungen eines Elektroenzephalogramms (EEG), zwei Ableitungen eines Elektroofokulogramms (EOG) und ein Elektromyogramm (EMG) der submentalen Muskulatur. Weiterhin werden ein Elektrokardiogramm (EKG) angelegt und periodische Bewegungsstörungen der Extremitäten mit zwei EMG-Ableitungen der Beine erfasst. Zusätzlich wird die Nacht echtzeitsynchron auf Video aufgenommen. Bei speziellen Fragestellungen besteht die Möglichkeit, über zusätzliche Kanäle weitere Parameter zu erfassen.

Tabelle 2.3 fasst die Messgrößen einer Standard-Polysomnographie noch einmal zusammen.

- 2 EEG
 - C₃-A₂; C₄-A₁
 - Optional für eine bessere Arousaldetektion und die Erkennung von K-Komplexen und Schlafspindeln: F₃-A₂; F₄-A₁; O₁-A₂; O₂-A₁ oder O_z-A₁/A₂
- 2 EOG (linker und rechter Orbitarand)
- 1 EMG (M. mentalis/M. submentalis)
- Schnarchmikrofon
- Körperlagesensor
- Oro-nasaler Luftfluss, Mund - Nase getrennt
- Thorakale Atemexkursionen
- Abdominelle Atemexkursionen
- 2 EMG, Mm. tibiales anteriores re./li.
- 1 EKG, mindestens einkanalig
- Pulsoximetrie, HbO₂-Sättigung am Finger
- Videometrie

Tabelle 2.3: Messgrößen der Standard-Polysomnographie [Steinberg 2000].

Die folgende Abbildung zeigt die Anordnung der Elektroden bei einer Standard-Polysomnographie.

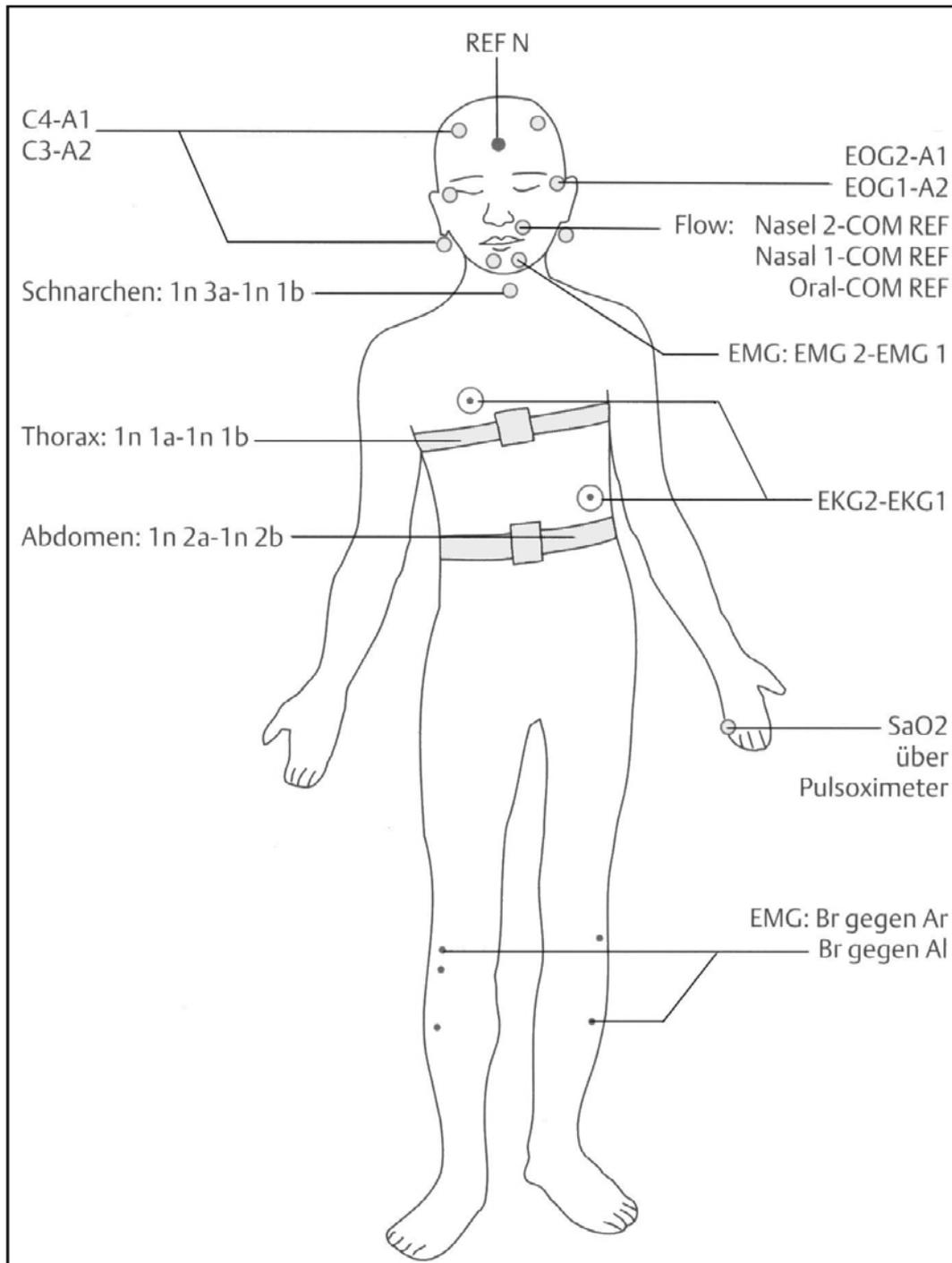


Abbildung 2.1: Elektrodenanordnung bei der Polysomnographie.

3 Methodik

3.1 Patientenrekrutierung und Patientenevaluation

Im Folgenden wird näher auf die Patienten und Probanden der Studie sowie die Verfahrensweise bei der Rekrutierung der Patienten und der Erhebung der Daten eingegangen.

3.1.1 Beschreibung der Patienten und der Probanden

Im Zeitraum Februar 1999 bis September 2002 wurden insgesamt 28 Patienten der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster mit folgenden Kopfschmerzdiagnosen nach den Kriterien der International Headache Society (IHS) [Headache Classification Committee 1988] in die Studie eingeschlossen:

- a) episodischer Clusterkopfschmerz (N=17)
 - in der Episode (N=9)
 - außerhalb der Episode (N=8)
- b) chronischer Clusterkopfschmerz (N=11).

Als Kontrollgruppe wurden 28 Probanden ohne Anhaltspunkte für einen Clusterkopfschmerz oder eine andere Kopfschmerzerkrankung gematcht nach dem Alter, dem Geschlecht und dem BMI in die Studie aufgenommen.

Bei den gesunden Probanden handelt es sich hauptsächlich um Angehörige, Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Neurologie und ambulante Patienten der Klinik, die nicht an einer Kopfschmerzerkrankung leiden.

3.1.2 Patientenrekrutierung und Erhebung der klinischen Daten

Es wurden Patienten, die in den letzten fünf Jahren wegen eines Clusterkopfschmerzes in der Kopfschmerzambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie in Behandlung waren, angeschrieben und im Anschluss telefonisch näher über die Studie informiert.

Die Compliance war bei den Patienten sehr gut, sodass die Mehrzahl der kontaktierten Patienten an der Studie teilnahm.

Nach Absprache kamen die Patienten entweder ins Schlaflabor der Universitätsklinik oder wurden bei sich zu Hause mit dem Apnoe-Screening-Gerät verkabelt.

Außerdem wurden ein Fragebogen zum Clusterkopfschmerz und die Epworth-Sleepiness-Scale ausgefüllt.

Zusätzlich wurden die Daten von Patienten und Probanden ausgewertet, die im Zeitraum der Studie durch das Schlaflabor eine stationäre Polysomnographie oder ein ambulantes Schlafapnoe-Screening bekamen.

Die erforderlichen anamnestischen und klinischen Daten wurden den Patientenakten entnommen und gegebenenfalls durch ein Telefonat vervollständigt.

3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterium für die Patienten der Studie war die Diagnose Clusterkopfschmerz, die streng nach der Definition der IHS gestellt wurde. Siehe auch **Tabelle 2.1** im **Kapitel 2**.

Es nahmen nur Probanden an der Studie teil, die sicher nicht an Clusterkopfschmerz erkrankt waren.

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten und Probanden mit anderen Kopfschmerzerkrankungen.

3.2 Verfahren der Schlafmessung

Zuerst wurde eine genaue Anamnese durchgeführt. Unter Umständen war es auch sinnvoll eine Fremdanamnese vom Bettpartner des Patienten hinzuzuziehen. Um den Schlaf objektiver beurteilen zu können, wurden dann somnographische Messungen durchgeführt.

3.2.1 Fragebögen

In der vorliegenden Studie füllten die Patienten einen Daten-Erhebungsbogen zum Clusterkopfschmerz aus (siehe **Anhang**).

Des Weiteren wurde von den Patienten und den Probanden die Epworth-Sleepiness-Scale ausgefüllt. Sie wird im Verlauf des folgenden **Abschnitts (3.2.1.2)** näher beschrieben.

3.2.1.1 Fragebogen zum Clusterkopfschmerz (siehe Anhang)

Der in der Studie verwendete Daten-Erhebungsbogen zum Clusterkopfschmerz beinhaltet Fragen zur Form des Clusterkopfschmerzes, zum Alter des Patienten bei Beginn der Erkrankung und nähere Angaben zu den einzelnen Attacken und Episoden.

Zusätzlich werden durch ihn die Vormedikation, die Wirksamkeit der einzelnen Medikamente in Bezug auf den Clusterkopfschmerz, die Vorerkrankungen des Patienten und eine mögliche Familienanamnese bezüglich des Clusterkopfschmerzes erfasst.

3.2.1.2 Epworth-Sleepiness-Scale

„Die Epworth-Schläfrigkeits-Skala (ESS) stellt ein einfaches Verfahren zur Quantifizierung der Einschlafneigung in Alltagssituationen dar“ [Steinberg 2000, S.162]. Die Skala enthält Fragen, die es möglich machen – unabhängig von der Aktivität eines Individuums und seines aktuellen Schlaf-Wach-Rhythmus – eine Selbstbeurteilung der Schläfrigkeitsneigung durchzuführen [Mayer 1997].

Es werden acht Situationen erfragt, die mit null bis drei Punkten bewertet werden. Es gibt so die Auswahl zwischen vier Wahrscheinlichkeiten einzuschlafen (niemals, gering, mäßig, hoch). Die Einzelergebnisse werden zu einem Gesamtergebnis zwischen null und 24 summiert. Ab einem Gesamtpunktwert von mehr als neun Punkten wird die Schläfrigkeitsneigung als erhöht angesehen. Man sollte dann somnographisch eine mögliche Pathologie des Schlafes abklären.

Die folgende Tabelle zeigt die Epworth-Skala, die den Patienten ausgehändigt wurde.

Epworth-Sleepiness-Scale				
Situation	Wahrscheinlichkeit des Einnickens			
	Nie 0	Gering 1	Mittel 2	Hoch 3
Im Sitzen lesen				
Fernsehen				
Ruhiges Sitzen an einem öffentlichen Ort (z.B. Theater oder Versammlung)				
Als Mitfahrer in einem Auto, während einer Stunde Fahrt ohne Unterbrechung				
Sich nachmittags zum Ausruhen hinlegen, wenn es die Umstände erlauben				
Mit jemandem zusammensitzen und sich unterhalten				
Ruhiges Sitzen nach dem Mittagessen ohne Alkohol				
In einem Auto, während man für wenige Minuten im Verkehr anhält				

Tabelle 3.1: Die Epworth-Sleepiness-Scale.

3.2.2 Die verwendeten Apnoe-Screening-Geräte und Polysomnographen

Die Untersuchung der Schlafparameter erfolgte mit verschiedenen Polysomnographen:

-SOMNOCHECK® EFFORT

(Schlaf-Apnoe-Screening-Gerät, WM 94200, Fa. Weinmann, Hamburg, Deutschland)

-MERLIN®

(Schlaf-Apnoe-Screening-Gerät, Fa. Heinen und Löwenstein Medizin-Elektronik GmbH, Bad Ems, Deutschland)

-MESAM 4®

(Schlaf-Apnoe-Screening-Gerät, Fa. MAP Medizin-Technologie GmbH, Martinsried, Deutschland)

-POLY-MESAM®

(Schlaf-Apnoe-Screening-Gerät, Fa. MAP Medizin-Technologie GmbH, Martinsried, Deutschland)

-BRAINLAB®

(stationärer Polysomnograph, Fa. Schwarzer GmbH, Messgeräte für die Medizin, München, Deutschland)

-MAP-LAB®

(stationärer Polysomnograph, Fa. MAP Medizin-Technologie GmbH, Martinsried, Deutschland)

Tabelle 3.2 gibt eine genaue Übersicht über die jeweilige Sensoren-Ausstattung der einzelnen Geräte.

Biosignale	Geräte					
	SOMNO-CHECK	MERLIN	MESAM 4	POLY-MESAM	BRAIN-LAB	MAP-LAP
Atmung/Kreislauf-Parameter						
Atemfluss	X	X		X	X	X
Atmungsanstrengung	X	X		X	X	X
Schnarchgeräusche	X	X	X	X	X	X
Sauerstoffentsättigung	X	X	X	X	X	X
Herzfrequenz	X	X	X	X	X	X
EKG			(X)	X	X	X
Schlaf-/Wachparameter						
EEG					X	X
EOG					X	X
EMG					X	X
Bewegung/Körperlage	X	X	X	X	X	X
Sonstiges						
CPAP-Druck	(X)	(X)		X	X	X
Ereignismarker		X				

Tabelle 3.2: Die verwendeten ambulanten und stationären Polysomnographen.

Bei den ersten vier Geräten handelt es sich um ambulant einsetzbare Screening-Geräte, die in der Lage sind, über verschiedene Messfühler und Kanäle Informationen über den Schlaf des Patienten festzuhalten.

Die Geräte BRAINLAB[®] und MAP-LAP[®] sind stationäre Polysomnographen, wie sie in Schlaflaboren verwendet werden.

3.2.2.1 Beschreibung eines ambulanten Apnoe-Screening-Gerätes am Beispiel des Somnocheck[®] effort

Insbesondere werden folgende Parameter ausgewertet:

Der erste Aufzeichnungsparameter ist der oronasale Atemfluss (flow), der über einen Thermistor aufgezeichnet wird. Thermistoren erfassen den Atemfluss über die Temperatur der ein- und ausgeatmeten Luft.

Von der Software wird als Hypopnoe eine Reduktion des Luftflusses auf unter 50%, als Apnoe eine Reduktion des Luftflusses auf unter 20% der vorhergehenden Amplitude erkannt. Die Atemparameter müssen anschließend noch manuell nachvalidiert werden.

Der Atemfluss-Sensor ist im Falle des Somnocheck[®] effort kombiniert mit einem Schnarch-Sensor. Dieser besteht aus einem Mikrofon, welches die Geräusche registriert, die während der Schlafableitung im Rachen entstehen. Diese Geräusche können später im Zusammenhang mit den Aufzeichnungen der anderen Sensoren mit Apnoen oder Hypopnoen in Verbindung gebracht und so als Schnarchen diagnostiziert werden. Der Atemfluss-Schnarch-Sensor wird auf der Oberlippe des Patienten befestigt.

Der Thorax- und der Abdomensensor dienen der Erfassung der thorakalen und abdominalen Atembewegungen. Die Atembewegungen übertragen über die Befestigungsgurte wechselnde Druck- bzw. Zugspannungen auf die Messaufnehmer, welche die Bewegungsänderungen in elektrische Signale umwandeln. Diese Sensoren messen die Atemanstrengung. Die Sensorinformationen sind wichtig für die Unterscheidung einer obstruktiven von einer zentralen Apnoe. Ist eine Reduktion des oronasalen Luftflusses verbunden mit einer Atemanstrengung, so handelt es sich um eine obstruktive Apnoe. Bei einer zentralen Apnoe sistieren sowohl der Luftfluss aus Mund und Nase als auch die Brustwand- und Bauchbewegungen.

Das Pulsoximeter besteht aus einem Fingerclip, der zwei Leuchtdioden und eine Empfängerdiode enthält. Dort werden für jede Pulswelle mehrere SpO_2 -Werte bestimmt (Split-Pulswave-Algorithmus). Der Fingerclip wird an einem Finger außer dem Daumen oder dem kleinen Finger angebracht und übermittelt die Pulsfrequenz und die Sauerstoffsättigung an den Computer. Eine Entsättigung ist dann gegeben, wenn das O_2 -Niveau um mindestens vier Prozentpunkte absinkt.

Letztendlich gibt es auch noch einen im Gerät integrierten Lagesensor, welcher registriert, wann der Patient sich auf dem Rücken, dem Bauch, auf der rechten oder linken Körperseite oder in aufrechter Haltung befindet. Das Gerät wird mit dem Brustgurt der thorakalen Atemmessung vor das Sternum geschnallt.

Zur besseren Veranschaulichung der Lage der Sensoren am Patienten vergleiche auch Abbildung 3.1.



Abbildung 3.1: Lage der Sensoren beim Somnocheck[®] effort.

Das Somnocheck[®] effort kann, wie die anderen Screening-Geräte auch, seine Aufzeichnungen computergestützt selbst analysieren. Allerdings war es nötig, die Apnoen, Hypopnoen und Sauerstoffentsättigungen visuell zu kontrollieren.

Als Hypopnoe wurde eine inkomplette Unterbrechung des nasalen und oralen Luftstroms für mehr als zehn Sekunden, verbunden mit einer Reduktion des Tidalvolumens um mehr als 50%, gewertet.

Eine Apnoe ist eine Unterbrechung oder eine Reduktion des Tidalvolumens um mehr als 20% des nasalen und oralen Luftstroms für mehr als zehn Sekunden, verbunden mit einem Abfall der Sauerstoffentsättigung von mindestens 4%.

Ein Schlafapnoe-Syndrom wurde diagnostiziert bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index über fünf ($AHI > 5/h$). Dabei wurde unterschieden zwischen einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) und einem zentralen Schlafapnoe-Syndrom (ZSAS).

Das OSAS ist gekennzeichnet durch periodisch wiederkehrende Obstruktionen der oberen Atemwege, die während des Schlafes auftreten und mit einem Absinken des Blutsauerstoffgehalts einhergehen. Während dieser Episoden ist an Mund und Nase kein Luftfluss nachweisbar, während thorakale und diaphragmale Atemexkursionen weiterhin nachweisbar sind. Mindestens fünf solcher Episoden pro Stunde Schlaf, jeweils von zehn Sekunden Dauer, sind Voraussetzung für die Stellung der Diagnose.

Beim ZSAS kommt es ebenfalls zu Atemstillständen, die jedoch durch ein Ausbleiben des zentralen Atemantriebs verursacht werden. Dementsprechend sieht man in der Polysomnographie ein simultanes Sistieren der thorakalen und abdominalen Atemexkursionen sowie des nasalen und oralen Luftflusses. Auch hier sind mindestens fünf solcher Episoden pro Stunde Schlaf, jeweils von zehn Sekunden Dauer, Voraussetzung für die Stellung der Diagnose.

Nach der visuellen Nachvalidierung wurde ein Bericht ausgedruckt, der die Ergebnisse der abgeleiteten Nacht zusammenfasste. Hierzu gehörten der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), der Apnoe-Index (AI), der Hypopnoe-Index (HI), der Entsättigungs-Index (OHI), die Anzahl der Entsättigungen insgesamt sowie die durchschnittliche und die minimale Sättigung, die Herzfrequenz, der Herzfrequenzvariations-Index, gegebenenfalls der Schnarch-Index als auch die Zeit, in der die Sauerstoffsättigung unter 90% (Ct_{90}) lag. Dabei wurden die obstruktiven und die zentralen Apnoen einzeln aufgeführt.

3.3 Statistische Verfahren

Die statistische Berechnung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS, Version 11.0 für Windows durchgeführt. Die Daten wurden primär in dieser elektronischen Datenbank erfasst.

Die Darstellung der Daten erfolgt als arithmetischer Mittelwert mit einfacher Standardabweichung oder als relativer Anteil in Prozent.

Für die statistische Analyse wurden nichtparametrische Testverfahren herangezogen. Zum Vergleich der Mittelwerte quantitativer Daten wurde zur Analyse von zwei Stichproben der Mann-Whitney-U-Test, zur Analyse von drei Stichproben die Kruskal-Wallis-Analyse durchgeführt. Unterschiede qualitativer Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert. Das Signifikanzniveau wurde bei $p=0,05$ festgesetzt.

4 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden zunächst unter Abschnitt 4.1 die demographischen und klinischen Daten der Patienten und Probanden dargestellt. Unter Abschnitt 4.2 werden dann im Anschluss die Ergebnisse der Somnographie aufgeführt. In beiden Kapiteln sind die Mittelwerte und Standardabweichungen als auch die Signifikanzen verschiedener Untergruppen vergleichend zusammengestellt. In den Tabellen 4.1 und 4.6 werden die Patienten mit Clusterkopfschmerz (Fälle) mit den gesunden Probanden (Kontrolle) verglichen. Nachfolgend werden die drei Clusterkopfschmerz-Gruppen:

- episodischer Clusterkopfschmerz innerhalb der Episode
- episodischer Clusterkopfschmerz außerhalb der Episode
- chronischer Clusterkopfschmerz

einzelnen aufgeschlüsselt und miteinander verglichen (Tabellen 4.2 und 4.7).

In den Tabellen 4.3 und 4.8 werden die Daten der Patienten in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes mit den Patienten in der nichtaktiven Periode verglichen.

Außerdem werden die Patienten, die sich in der aktiven Periode befinden, den gesunden Probanden gegenüber gestellt (Tabellen 4.4 und 4.9). Zum Abschluss geben die Tabellen 4.5 und 4.10 Auskunft darüber, welche Unterschiede sich zwischen den abgeleiteten Nächten der Patienten mit einer Clusterkopfschmerz-Attacke und den Patienten ohne Attacke ergeben.

4.1 Demographische und klinische Charakterisierung

Tabelle 4.1 zeigt die Verteilung der demographischen und klinischen Daten der insgesamt 56 Patienten und Probanden.

	Fälle N=28	Kontrollen N=28	Signifikanz (2-seitig)	
Alter [Jahre]	45,1 +/- 9,0	45,6 +/- 10,0	p<0,700	
Body-Mass-Index [kg/m²]	25,8 +/- 3,5	26,2 +/- 3,7	p<0,566	
Alter bei Beginn [Jahre]	33,0 +/- 11,4	-	-	
Anzahl der Clusterkopfschmerz- Anfälle pro Tag	2,7 +/- 1,6	-	-	
Packyears	34,3 +/- 24,4	11,5 +/- 15,0	p<0,019	
Nikotin	ja nein	18 2	7 5	p<0,036
Geschlecht	männlich weiblich	27 1	25 3	p<0,299

Tabelle 4.1: Demographische Daten der Patienten und Probanden. Statistischer Vergleich der Fälle mit den Kontrollen mit dem Mann-Whitney-U-Test und dem Chi-Quadrat-Test.

Es handelt sich um 28 Patienten mit Clusterkopfschmerz (davon eine Frau) mit einem durchschnittlichen Alter von 45,1 Jahren und einem mittleren Body-Mass-Index (BMI) von 25,8 kg/m². Die Kontrollgruppe der Studie wurde gematcht nach dem Alter, dem Geschlecht und dem BMI in die Studie aufgenommen. Es gibt demnach keine signifikanten Unterschiede zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe im Hinblick auf die drei Parameter.

Auffällig sind die signifikanten Unterschiede im Rauchverhalten der Patienten und der Probanden. Es rauchen signifikant mehr Patienten als Probanden (p<0,036). 90% der Patienten mit Clusterkopfschmerz sind Raucher, hingegen rauchen nur ca. 70% der Probanden. Auch die Packyears der Patienten liegen im Mittel bei 34,3, während die Kontrollgruppe nur 11,5 Packyears im Mittel aufweist (p<0,019).

In Tabelle 4.2 werden die demographischen Daten der drei Clusterkopfschmerz-Gruppen dargestellt.

	Cluster innerhalb Episode N=9	Cluster außerhalb Episode N=8	Cluster chronisch N=11	Signifikanz (2-seitig)	
Alter [Jahre]	42,9 +/- 5,4	43,6 +/- 8,2	47,9 +/- 11,5	p<0,596	
Body-Mass-Index [kg/m²]	25,1 +/- 3,0	25,5 +/- 1,8	26,6 +/- 4,6	p<0,791	
Alter bei Beginn [Jahre]	30,7 +/- 9,3	30,9 +/- 10,3	36,4 +/- 13,6	p<0,541	
Anzahl der Clusterkopfschmerz-Attacken pro Tag (wenn aktiv)	3,1 +/- 2,1		3,0 +/- 1,3	p<0,107	
Packyears	31,0 +/- 15,6	24,0 +/- 14,4	58,3 +/- 20,8	p<0,193	
Nikotin	ja nein	7 1	3 1	8 0	p <0,378

Tabelle 4.2: Demographische Daten der Patienten. Statistischer Vergleich der Patienten mit episodischem und chronischem Clusterkopfschmerz mit der Kruskal-Wallis-Analyse und dem Chi-Quadrat-Test.

Auffällig ist, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Clusterkopfschmerz-Formen bezüglich des Alters, des BMI, des Alters der Patienten bei Beginn der Erkrankung, der durchschnittlichen Anzahl der Clusterkopfschmerz-Attacken pro Tag, der Packyears als auch des Nikotinkonsums gibt. Vergleicht man allerdings die Mittelwerte, zeigt sich der höhere Nikotinkonsum bei den Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz (58,3 Packyears im Vergleich zu 27,7 Packyears beim episodischen Clusterkopfschmerz).

Tabelle 4.3 zeigt den Vergleich der demographischen Daten der Patienten in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes (*episodischer Clusterkopfschmerz innerhalb der Episode und chronischer Clusterkopfschmerz*) mit den Daten der Patienten in der nichtaktiven Periode des Clusterkopfschmerzes (*episodischer Clusterkopfschmerz außerhalb der Episode*).

	Aktive Periode N=20	Inaktive Periode N=8	Signifikanz (2-seitig)
Alter [Jahre]	45,7 +/- 9,4	43,6 +/- 8,2	p<0,901
Body-Mass-Index [kg/m²]	25,9 +/- 4,0	25,5 +/- 1,8	p<0,672
Alter bei Beginn [Jahre]	33,8 +/- 12,0	30,9 +/- 10,3	-
Anzahl der Clusterkopfschmerz- Attacken pro Tag	3,0 +/- 1,7	1,6 +/- 0,6	-
Packyears	47,4 +/- 22,4	24,0 +/- 14,4	p<0,381
Nikotin			p<0,264
ja	15	3	
nein	1	1	

Tabelle 4.3: Demographische Daten der Patienten. Statistischer Vergleich der Patienten in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes mit den Patienten in der nichtaktiven Periode des Clusterkopfschmerzes mit dem Mann-Whitney-U-Test und dem Chi-Quadrat-Test.

Es bestehen zwischen den Patienten, welche sich in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes befinden und denjenigen, die außerhalb der Clusterkopfschmerz-Episode sind, hinsichtlich des Alters, des BMI und des Rauchverhaltens keine signifikanten Unterschiede.

In Tabelle 4.4 werden die Patienten, welche sich in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes befinden, mit den gesunden Kontrollpersonen verglichen.

	Aktive Periode N=20	Kontrollen N=28	Signifikanz (2-seitig)
Alter [Jahre]	45,7 +/- 9,4	45,6 +/- 10,0	p<0,745
Body-Mass-Index [kg/m²]	25,9 +/- 4,0	26,2 +/- 3,7	p<0,638
Alter bei Beginn [Jahre]	33,8 +/-12,0	-	-
Anzahl der Clusterkopfschmerz- Attacken pro Tag	3,0 +/- 1,7	-	-
Packyears	47,4 +/- 22,4	11,5 +/- 15,0	p<0,036
Nikotin			
ja	15	7	p<0,024
nein	1	5	

Tabelle 4.4: Demographische Daten der Patienten und Probanden. Statistischer Vergleich der Patienten, die sich in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes befinden, mit den Kontrollen mit dem Mann-Whitney-U-Test und dem Chi-Quadrat-Test.

Vergleicht man Patienten mit aktivem Clusterkopfschmerz mit Gesunden, fallen die signifikanten Unterschiede im Nikotinkonsum auf. Die Packyears sind signifikant höher bei den Patienten mit Clusterkopfschmerz (p<0,036). Auch rauchen mehr Patienten mit Clusterkopfschmerz, die sich in der aktiven Periode befinden, als Probanden (p<0,024).

Tabelle 4.5 zeigt den statistischen Vergleich der Patienten mit einer Clusterkopfschmerz-Attacke in der somnographisch abgeleiteten Nacht mit den Patienten ohne Attacke in der abgeleiteten Nacht.

	mit Attacke in der abgeleiteten Nacht N=6	ohne Attacke in der abgeleiteten Nacht N=22	Signifikanz (2-seitig)
Alter [Jahre]	42,8 +/- 5,7	45,7 +/- 9,7	p<0,604
Body-Mass-Index [kg/m²]	25,6 +/- 2,6	25,8 +/- 3,7	p<0,892
Alter bei Beginn [Jahre]	33,7 +/- 8,8	32,8 +/- 12,2	-
Anzahl der Clusterkopfschmerz- Attacken pro Tag	3,3 +/- 1,8	2,5 +/- 1,6	-

Tabelle 4.5: Demographische Daten der Patienten. Statistischer Vergleich der Patienten mit einer Clusterkopfschmerz-Attacke während der Schlafableitung mit den Patienten ohne Attacke in der abgeleiteten Nacht. Analyse unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Test.

Die Daten zeigen, dass kein signifikanter Unterschied in Bezug darauf besteht, ob die Patienten in der abgeleiteten Nacht eine Attacke gehabt haben oder nicht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die Patienten mit Clusterkopfschmerz im Hinblick auf die demographischen Daten in dieser Studie lediglich durch den stärkeren und häufigeren Nikotinkonsum von den gesunden Probanden unterscheiden. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Clusterkopfschmerz-Formen (*episodisch-chronisch*), zwischen aktiver und inaktiver Periode und bei Vorkommen oder Nicht-Vorkommen einer Attacke.

4.2 Schlafdaten

In den folgenden Tabellen sind die somnographischen Befunde der Patienten und Probanden dargestellt.

Tabelle 4.6 zeigt den statistischen Vergleich der Fall- und der Kontrollgruppe.

	Fälle N=28	Kontrollen N=28	Signifikanz (2-seitig)
Apnoe-Hypopnoe-Index [/Std]	6,7 +/- 16,0	3,4 +/- 2,1	p<0,002
Apnoe-Index [/Std]	2,4 +/- 6,0	0,6 +/- 0,9	p<0,088
Hypopnoe-Index [/Std]	4,6 +/- 11,7	3,0 +/- 2,1	p<0,002
Entsättigungsindex [/Std]	6,0 +/- 11,1	1,2 +/- 1,3	p<0,032
durchschnittliche Sättigung [%]	94,5 +/- 2,1	95,2 +/- 1,0	p<0,357
Gesamtanzahl der Entsättigungen [Stück]	46,1 +/- 88,5	8,5 +/- 9,5	p<0,015
Minimale Sättigung [%]	86,9 +/- 3,8	86,0 +/- 7,2	p<0,987
Ct₉₀ [%] (O₂-Sättigung unter 90 %)	8,1 +/- 20,6	1,3 +/- 2,5	p<0,514
durchschnittliche Herzfrequenz [bpm]	66,3 +/- 8,1	67,3 +/- 14,7	p<0,799
Epworth Score	6,6 +/- 3,3	4,9 +/- 3,5	p<0,273
OSAS	ja 8	ja 2	p<0,036
	nein 20	nein 26	
Zentrales SAS (ZSAS)	ja 3	ja 0	p<0,075
	nein 25	nein 28	
Nachweis zentraler Apnoen	ja 6	ja 0	p<0,009
	nein 21	nein 27	

Tabelle 4.6: Daten der Schlafauswertung durch die Polysomnographen und die Epworth-Sleepiness-Scale. Statistischer Vergleich der Fälle mit den Kontrollen mit dem Mann-Whitney-U-Test und dem Chi-Quadrat-Test. Beim Nachweis zentraler Apnoen fehlten die Daten von einem Patienten.

Vergleicht man die somnographischen Daten der Patienten mit Clusterkopfschmerz mit den Schlafdaten der gesunden Probanden, zeigen sich einige signifikante Unterschiede:

Erst einmal fällt auf, dass der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) in der Fallgruppe signifikant größer ist als in der Kontrollgruppe ($p < 0,002$). Unterscheidet man die Apnoen von den Hypopnoen, zeigt sich, dass der erhöhte AHI eher auf dem ebenfalls signifikant größeren Hypopnoe-Index beruht ($p < 0,002$). Der Apnoe-Index ist bei den Patienten mit Clusterkopfschmerz mit 2,4 Apnoen/h ebenfalls größer als bei den Probanden mit 0,6 Apnoen/h, allerdings ist dieses nicht signifikant ($p < 0,088$).

Zusätzlich zeigen sich signifikante Unterschiede, wenn man die Sauerstoff-Sättigung betrachtet. Die Gesamtanzahl der Entsättigungen liegt mit durchschnittlich 46,1 Entsättigungen signifikant ($p < 0,015$) über der Gesamtzahl der Entsättigungen von 8,5 bei den Probanden. Ebenso ist der Entsättigungsindex bei den Patienten signifikant größer ($p < 0,032$).

Des Weiteren wurden die Patienten auf das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) (Definition: $AHI > 5$) und das Vorkommen eines zentralen Schlafapnoe-Syndroms (ZSAS) (Definition: > 5 zentrale Apnoen/h) untersucht.

Das OSAS kam signifikant häufiger ($p < 0,036$) bei den Patienten mit Clusterkopfschmerz vor, während das ZSAS einen Trend in die Richtung zeigte ($p < 0,075$). Der Nachweis von zentralen Apnoen war jedoch bei den Patienten mit Clusterkopfschmerz signifikant höher ($p < 0,009$).

In Tabelle 4.7 sind die verschiedenen Clusterkopfschmerz-Gruppen vergleichend dargestellt.

	Cluster in Episode N=9	Cluster außerhalb Episode N=8	Cluster chronisch N=11	Signifikanz (2-seitig)
Apnoe-Hypopnoe-Index [Std]	6,7 +/- 12,0	2,1 +/- 5,2	10,3 +/- 22,0	p<0,055
Apnoe-Index [Std]	3,5 +/- 8,6	0,0 +/- 0,0	3,0 +/- 5,3	p<0,166
Hypopnoe-Index [Std]	3,2 +/- 6,0	2,1 +/- 5,2	7,4 +/- 17,3	p<0,366
Entsättigungsindex [Std]	6,6 +/- 13,9	2,8 +/- 3,3	8,0 +/- 12,9	p<0,745
durchschnittliche Sättigung [%]	95,0 +/- 1,3	95,4 +/- 1,3	93,4 +/- 2,6	p<0,179
Gesamtanzahl der Entsättigungen [Stück]	60,3 +/-135,8	21,4 +/- 19,4	51,5 +/- 76,2	p<0,970
Minimale Sättigung [%]	87,2 +/- 2,8	89,4 +/- 2,1	84,9 +/- 4,5	p<0,047
Ct_90 [%] (O₂-Sättigung unter 90 %)	0,7 +/- 1,7	0,5 +/- 1,2	18,3 +/- 29,2	p<0,024
durchschnittliche Herzfrequenz [bpm]	66,5 +/- 9,2	64,7 +/- 8,6	67,2 +/- 7,6	p<0,751
Epworth Score	5,0 +/- 2,4	8,1 +/- 4,2	6,2 +/- 2,1	p<0,388

Tabelle 4.7: Daten der Schlafauswertung durch die Polysomnographen und die Epworth-Sleepiness-Scale. Statistischer Vergleich der drei Clusterkopfschmerz-Gruppen mit der Kruskal-Wallis-Analyse.

Vergleicht man die drei verschiedenen Gruppen mit Clusterkopfschmerz miteinander, lässt sich feststellen, dass es kaum signifikante Unterschiede gibt. Lediglich die Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz scheinen mit im Mittel 85% eine geringere minimale Sättigung zu haben. Auch die Zeit, in der die O₂-Sättigung unter 90% liegt (Ct₉₀), ist beim chronischen Clusterkopfschmerz mit 18,3% deutlich länger als beim episodischen Clusterkopfschmerz mit einer Ct₉₀ von 0,5% bis 0,7% (Signifikanz: p<0,024).

In Tabelle 4.8 werden die Schlafdaten der Patienten in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes mit den Patienten in der nichtaktiven Periode verglichen.

	Aktive Periode N=20	Inaktive Periode N=8	Signifikanz (2-seitig)
Apnoe-Hypopnoe-Index [/Std]	8,7 +/- 17,9	0,2 +/- 0,4	p<0,019
Apnoe-Index [/Std]	3,2 +/- 6,8	0,0 +/- 0,0	p<0,081
Hypopnoe-Index [/Std]	5,5 +/- 13,3	2,1 +/- 5,2	p<0,198
Entsättigungsindex [/Std]	7,4 +/- 13,0	2,8 +/- 3,3	p<0,515
durchschnittliche Sättigung [%]	94,1 +/- 2,2	95,4 +/- 1,3	p<0,163
Gesamtanzahl der Entsättigungen [Stück]	55,2 +/- 102,1	21,4 +/- 19,4	p<0,955
Minimale Sättigung [%]	86,0 +/- 3,9	89,4 +/- 2,1	p<0,025
Ct_90 [%] (O₂-Sättigung unter 90 %)	10,9 +/- 23,6	0,5 +/- 1,2	p<0,083
durchschnittliche Herzfrequenz [bpm]	66,9 +/- 8,1	64,7 +/- 8,6	p<0,461
Epworth Score	5,6 +/- 2,2	8,1 +/- 4,2	p<0,270

Tabelle 4.8: Daten der Schlaflauswertung durch die Polysomnographen und die Epworth-Sleepiness-Scale. Statistischer Vergleich der Patienten in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes (*innerhalb der Episode und chronisch*) mit den Patienten in der nichtaktiven Periode (*episodisch außerhalb*) mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Ein signifikanter Unterschied (p<0,019) zeigt sich hier beim AHI. Er liegt mit einem mittleren Wert von 8,7 in der aktiven Periode deutlich über dem AHI von 0,2 in der nichtaktiven Periode. Auch die minimale Sauerstoffsättigung ist in der aktiven Clusterkopfschmerz-Periode signifikant niedriger als in der nichtaktiven Periode (p<0,025).

In Tabelle 4.9 werden die Patienten in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes mit den gesunden Kontrollen verglichen.

	Aktive Periode N=20	Kontrollen N=28	Signifikanz (2-seitig)
Apnoe-Hypopnoe-Index [/Std]	8,7 +/- 17,9	3,4 +/- 2,1	p<0,052
Apnoe-Index [/Std]	3,2 +/- 6,8	0,6 +/- 0,9	p<0,538
Hypopnoe-Index [/Std]	5,5 +/- 13,3	3,0 +/- 2,1	p<0,011
Entsättigungsindex [/Std]	7,4 +/- 13,0	1,2 +/- 1,3	p<0,023
durchschnittliche Sättigung [%]	94,1 +/- 2,2	95,2 +/- 1,0	p<0,096
Gesamtanzahl der Entsättigungen [Stück]	55,2 +/- 102,1	8,5 +/- 9,5	p<0,020
Minimale Sättigung [%]	86,0 +/- 3,9	86,0 +/- 7,2	p<0,393
Ct_90 [%] (O₂-Sättigung unter 90 %)	10,9 +/- 23,6	1,3 +/- 2,5	p<0,742
durchschnittliche Herzfrequenz [bpm]	66,9 +/- 8,1	67,3 +/- 14,7	p<0,627
Epworth Score	5,6 +/- 2,2	4,9 +/- 3,5	p<0,590

Tabelle 4.9: Daten der Schlafauswertung durch die Polysomnographen und die Epworth-Sleepiness-Scale. Statistischer Vergleich der Patienten in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes (*innerhalb der Episode und chronisch*) mit den Probanden (*Kontrollen*) mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Auch hier zeigen sich ähnliche Werte wie beim Vergleich aktive – nichtaktive Periode. Der AHI zeigt allerdings nur einen Trend (p<0,052), wohingegen hier der Hypopnoe-Index bei den Patienten signifikant erhöht ist (p<0,011). Signifikante Unterschiede zeigen außerdem der Entsättigungsindex (p<0,023) und die Gesamtanzahl der Entsättigungen (p<0,020). Der Entsättigungsindex ist in der Periode mit aktivem Clusterkopfschmerz (Entsättigungsindex: 7,4) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (Entsättigungsindex: 1,2) deutlich erhöht. Die Patienten in der aktiven Periode haben im Mittel 55,2 Entsättigungen im Verlauf der Schlafableitung, die Gesunden durchschnittlich nur 8,5 Entsättigungen pro abgeleiteter Nacht.

In Tabelle 4.10 werden die somnographischen Daten der Patienten, die in der Nacht eine Clusterkopfschmerz-Attacke bekamen, mit denen verglichen, die keine Attacke hatten.

	mit Attacke in der abgeleiteten Nacht N=6	ohne Attacke in der abgeleiteten Nacht N=22	Signifikanz (2-seitig)
Apnoe-Hypopnoe-Index [/Std]	9,6 +/- 14,2	5,9 +/- 17,2	p<0,219
Apnoe-Index [/Std]	4,9 +/- 10,5	1,7 +/- 4,0	p<0,842
Hypopnoe-Index [/Std]	4,7 +/- 7,0	4,6 +/- 12,9	p<0,140
Entsättigungsindex [/Std]	9,8 +/- 17,5	5,2 +/- 9,6	p<0,447
durchschnittliche Sättigung [%]	94,8 +/- 0,8	94,4 +/- 2,3	p<0,880
Gesamtanzahl der Entsättigungen [Stück]	91,6 +/- 170,2	35,3 +/- 57,9	p<0,374
Minimale Sättigung [%]	86,5 +/- 2,8	87,0 +/- 4,1	p<0,530
Ct₉₀ [%] (O₂-Sättigung unter 90 %)	1,8 +/- 2,3	9,6 +/- 22,7	p<0,705
durchschnittliche Herzfrequenz [bpm]	70,6 +/- 7,7	65,3 +/- 8,1	p<0,178
Epworth Score	5,6 +/- 2,2	7,0 +/- 3,7	p<0,506

Tabelle 4.10: Daten der Schlafauswertung durch die Polysomnographen und die Epworth-Sleepiness-Scale. Statistischer Vergleich der Patienten, die in der abgeleiteten Nacht eine Attacke hatten, mit den Patienten ohne Attacke in der abgeleiteten Nacht mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Aus dem vorangehenden Ergebnisteil können folgende Resultate zusammengefasst werden:

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen zu erreichen, wurde die Kontrollgruppe nach dem Alter, dem Geschlecht und dem BMI gematcht in die Studie aufgenommen. Demnach gibt es, wie zu erwarten, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Clusterkopfschmerz und den gesunden Probanden bezüglich dieser drei Parameter.

Auch beim Vergleich der drei Clusterkopfschmerz-Gruppen (*episodisch innerhalb der Episode, episodisch außerhalb der Episode, chronisch*), der Patienten in der *aktiven* und in der *nichtaktiven* Periode des Clusterkopfschmerzes und den Patienten *mit Attacke* in der Nacht und den Patienten *ohne Attacke* in der Nacht gibt es keine demographischen und klinischen Unterschiede bezüglich des Alters, des BMI, des Geschlechts, der Anzahl der Attacken pro Tag und des Alters zu Beginn der Erkrankung.

Signifikante Unterschiede fallen lediglich im stärkeren und häufigeren Nikotinkonsum der Patienten mit Clusterkopfschmerz im Vergleich zu den gesunden Probanden auf [Nikotinkonsum (Signifikanz: $p < 0,036$), Packyears (Signifikanz: $p < 0,019$)].

Die Schlafanalyse zeigt, dass es signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit Clusterkopfschmerz und den gesunden Kontrollen gibt.

Vergleicht man die Fälle mit den Kontrollen, fällt auf, dass der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) in der Fallgruppe signifikant größer ist ($p < 0,002$). Unterscheidet man die Apnoen von den Hypopnoen, zeigt sich, dass der erhöhte AHI eher auf dem ebenfalls signifikant größeren Hypopnoe-Index beruht ($p < 0,002$). Einen Trend in diese Richtung zeigt auch der Apnoe-Index ($p < 0,088$).

Beobachtet man die Sauerstoffsättigung, zeigen sich auch hier signifikante Unterschiede. Der Entsättigungsindex ist bei den Patienten mit Clusterkopfschmerz

signifikant größer als bei den Probanden ($p < 0,032$). Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich auch bei der Gesamtzahl der Enttächtigungen ($p < 0,015$). Die Patienten entsättigen mit durchschnittlich 46,1 Enttächtigungen pro Nacht wesentlich häufiger als die Probanden mit 8,5 Enttächtigungen pro Nacht.

Zusätzlich wurden die Patienten auf das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) und das Vorkommen eines zentralen Schlafapnoe-Syndroms (ZSAS) untersucht.

Das OSAS ($p < 0,036$) kam signifikant häufiger bei den Patienten mit Clusterkopfschmerz vor. Das ZSAS zeigt einen Trend zur Signifikanz ($p < 0,075$), jedoch wurden bei Patienten mit Clusterkopfschmerz signifikant häufiger zentrale Apnoen nachgewiesen ($p < 0,009$).

Bei genauerer Betrachtung der verschiedenen Clusterkopfschmerz-Gruppen fällt auf, dass der **einzige** signifikante Unterschied, der sich in den somnographischen Ableitungen zeigt, darin begründet liegt, ob sich der Patient in der **aktiven Periode** des Clusterkopfschmerzes befindet oder in der **inaktiven Periode**.

Hingegen scheint es **keine** Rolle zu spielen, an welcher Form des Clusterkopfschmerzes (*episodisch-chronisch*) der Patient leidet oder ob der Patient in der abgeleiteten Nacht überhaupt eine Clusterkopfschmerz-Attacke hatte oder nicht.

5.2 Einordnung in die wissenschaftliche Literatur

Die Polysomnographie bei Patienten mit Clusterkopfschmerz kam bislang in mehreren Studien zum Einsatz.

Die Hypothese, dass es einen Zusammenhang von Clusterkopfschmerz und schlafbezogenen Atmungsstörungen gibt, lässt sich in der Literatur seit über 20 Jahren immer wieder finden. Zum einen treten Clusterkopfschmerz-Attacken häufig aus dem Schlaf heraus auf [Russell 1981, Fogan 1985, Göbel 1997, Bahra et al. 2002], zum anderen zeigt sich eine Therapie mit 100%igem Sauerstoff zur Kupierung einer Attacke bei ca. 70% der Patienten mit Clusterkopfschmerz erfolgreich [Kudrow 1981, Fogan 1985, Göbel et al. 1998b, Dodick & Capobianco 2001], sodass davon ausgegangen wird, dass ein Triggerfaktor für die Clusterkopfschmerz-Attacke möglicherweise Sauerstoff-Entsättigungen direkt vor der Clusterkopfschmerz-Attacke sind [Kudrow et al. 1984, Buckle et al 1993, Nobre et al. 2003].

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der wichtigsten somnographischen Studien [Kudrow et al. 1984, Chervin et al. 2000a, Nobre et al. 2003] mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie verglichen werden:

Kudrow et al. [1984] untersuchten zehn Patienten mit Clusterkopfschmerz während einer Nacht polysomnographisch. Fünf Patienten hatten chronischen Clusterkopfschmerz, weitere fünf Patienten hatten die episodische Form des Clusterkopfschmerzes und befanden sich in der aktiven Periode.

Eine Apnoe wurde definiert als Atemstillstand länger als zehn Sekunden. Die Diagnose Schlaf-Apnoe-Syndrom (SAS) wurde gestellt bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) größer 5/h. Demnach hatten alle Patienten mit episodischem und ein Patient mit chronischem Clusterkopfschmerz, also 60% der Patienten insgesamt, ein Schlaf-Apnoe-Syndrom. Kudrow differenziert in seiner Studie zwischen zentraler und obstruktiver Apnoe. Vier der sechs Patienten litten an einem zentralen SAS und zwei an einem obstruktiven SAS. Allerdings beinhaltet seine Studie lediglich Patienten in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes, also keine Patienten mit episodischem

Clusterkopfschmerz außerhalb der Episode und auch keine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden.

In der hier vorliegenden Studie wurden jedoch gerade beim Vergleich der Patienten in der aktiven Periode mit den Patienten in der nichtaktiven Periode oder mit den Probanden signifikante Unterschiede bezüglich der Schlafparameter festgestellt. Keine signifikanten Unterschiede waren zwischen den Clusterkopfschmerz-Formen (*episodisch-chronisch*) festzustellen.

Kudrows Studie weist mit insgesamt zehn Patienten nur eine sehr geringe Fallzahl auf, die einen Bias bezüglich der Unterschiede in den Clusterkopfschmerz-Formen erklären könnte.

In der Studie von Chervin et al. [2000] wurden 25 Patienten mit Clusterkopfschmerz polysomnographisch untersucht. Darunter waren 22 Männer und drei Frauen. 23 Patienten hatten die episodische, zwei die chronische Form des Clusterkopfschmerzes nach den Kriterien der International Headache Society [Headache Classification Committee 1988].

Acht von den Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Polysomnographie in der aktiven Periode und 17 Patienten in der inaktiven Periode des Clusterkopfschmerzes.

Genau wie in der vorliegenden Studie wurde eine Hypopnoe als eine mindestens zehn Sekunden andauernde Reduktion des Atemflusses und eine Apnoe als ein mindestens zehn Sekunden andauernder Atemflusstopp definiert, welcher zu einer Sauerstoffentsättigung des Blutes von mindestens 4% gegenüber der Baseline führt. Voraussetzung für die Definition eines OSAS war ein AHI von 5/h oder mehr.

Legt man diese Definition als Maßstab an, trifft die Diagnose OSAS auf 20 der 25 Patienten, also 80% der Patienten, zu. Fasst man die Diagnosekriterien etwas enger ($AHI > 10/h$), trifft die Diagnose noch auf 11 Patienten (44%) zu.

Chervin et al. [2000] verglichen in ihrer Studie auch die Patienten in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes mit den Patienten in der nichtaktiven Periode. Er fand allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen in Bezug auf den AHI ($p < 0,29$), den AHI während des REM-Schlafes ($p < 0,819$), die minimale

Sauerstoffsättigung in Prozent ($p < 0,23$) und den negativsten Ösophagusdruck in der ösophagealen Manometrie ($p < 0,45$). Den einzigen signifikanten Unterschied stellte das maximale end-tidale CO_2 dar ($p < 0,0007$).

Im Vergleich mit der hier vorliegenden Studie fällt die in Chervins Studie mit acht Patienten in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes geringere Fallzahl auf. In der vorliegenden Studie gibt es 20 Patienten in der aktiven Periode, die sowohl mit den acht Patienten in der nichtaktiven Periode, als auch mit den 28 gesunden Probanden statistisch verglichen werden.

Dabei zeigt sich im Gegensatz zu Chervins Studie ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten in der aktiven und der nichtaktiven Periode des Clusterkopfschmerzes bezüglich des AHI ($p < 0,019$). Auch beim Vergleich der Patienten in der aktiven Periode mit den gesunden Probanden zeigt sich in Bezug auf den AHI ein Trend zur Signifikanz ($p < 0,052$). Deutlich signifikant sind der Hypopnoe-Index ($p < 0,011$) und der Entsättigungsindex ($p < 0,023$). Der Ösophagusdruck und das end-tidale CO_2 wurden jedoch in der vorliegenden Studie nicht untersucht.

Im Gegensatz zur vorliegenden Studie untersuchte Chervin weder die verschiedenen Clusterkopfschmerz-Formen (*episodisch-chronisch*) untereinander noch verglich er die Daten mit einer Kontrollgruppe von gesunden Probanden, welche unter den selben Bedingungen (*gleiche Geräte, gleiche Untersucher*) wie die Patienten eine Polysomnographie erhielten. Chervin verglich seine Daten bezüglich des Vorkommens von OSAS bei Patienten mit Clusterkopfschmerz mit einer Studie von Young et al. [1993], in der dieser Erwachsene zwischen 30 und 60 Jahren auf das Vorkommen des Schlafapnoe-Syndroms untersuchte.

Ein weiterer Punkt, der einen Bias der Daten im Vergleich zu den Daten mit anderen Studien erzeugen könnte, ist, dass Chervin et al. in ihrer Studie nicht den BMI der Patienten untersucht haben. Mit einem Anteil von 80% an Patienten mit einem Schlafapnoe-Syndrom hat er ein sehr hohes Vorkommen der Erkrankung in seinem Kollektiv. Wenn allerdings viele Patienten mit einem überdurchschnittlich hohen BMI an der Studie teilgenommen hätten, würden sich diese Zahlen sehr schnell relativieren,

da das Schlafapnoe-Syndrom bei einem erhöhten BMI bzw. bei Adipositas vermehrt auftritt [Walther et al. 2001, Netzer et al. 2003].

Auch Nobre et al. [2003] beschäftigten sich in ihrer Studie mit dem Zusammenhang von Clusterkopfschmerz und Schlafapnoe-Syndrom. In seiner Studie wurde ein Kollektiv von 16 Patienten und 29 gesunden Probanden untersucht.

Die Patienten litten alle an der episodischen Form des Clusterkopfschmerzes, die nach den Kriterien der International Headache Society [Headache Classification Committee 1988] diagnostiziert wurde. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der polysomnographischen Untersuchung in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes. Unter ihnen gab es 14 Männer und zwei Frauen.

Die Kontrollgruppe bestand aus 29 Probanden, die an keiner Kopfschmerzerkrankung litten und in Bezug auf das Alter, das Geschlecht und den BMI in etwa vergleichbar mit den Patienten waren.

Die Schlafparameter Apnoe, Hypopnoe und Enttäufung wurden in der Studie von Nobre et al. genauso wie in der vorliegenden Studie definiert. Ebenso war für die Diagnose Schlafapnoe-Syndrom (SAS) ein $AHI > 5/h$ Voraussetzung.

Legt man diese Diagnosekriterien zugrunde, litten fünf der 16 Patienten (31,3%) mit Clusterkopfschmerz aus Nobres Studie an einem OSAS. Dagegen ließ sich das OSAS nur bei 10,3% seiner Probanden nachweisen. Im statistischen Vergleich stellt das in seiner Studie einen signifikanten Unterschied dar ($p < 0,08$). Legt man allerdings das Signifikanzniveau ($p = 0,05$) der vorliegenden Studie zur Grundlage, zeigt Nobres Ergebnis lediglich einen Trend in diese Richtung.

Des Weiteren vergleicht er das Ergebnis seiner Studie mit dem Vorkommen des Schlafapnoe-Syndroms in der allgemeinen Bevölkerung (laut Nobre 2% bis 4% in der Weltliteratur). Allerdings wird der Leser im Unwissen gelassen, aus welcher Quelle er diese Zahlen bezieht. Die Zahlen für das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom variieren zwischen verschiedenen Quellen. Die Prävalenz liegt z.B. bei 1% bis 4% bei Walther und Bardenheuer [2001], bei 2% bis 3% bei Sturm & Clarenbach [1997] und bei

mindestens 2% bei erwachsenen Frauen bzw. mindestens 4% bei erwachsenen Männern in den AWMF-Leitlinien [AWMF-online 2001].

Nobres Studie beinhaltet keine Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz, sodass er keine Vergleiche zwischen den verschiedenen Clusterkopfschmerz-Formen ziehen konnte. Des Weiteren geht er nicht darauf ein, ob es einen Unterschied zwischen den Patienten in der aktiven Periode und den Patienten in der nichtaktiven Periode des Clusterkopfschmerzes gibt. Auch macht er keine statistischen Aussagen darüber, inwieweit eine nächtliche Clusterkopfschmerz-Attacke sich auf die Schlafparameter auswirkt, wie es in der vorliegenden Studie geschehen ist.

Zwei seiner Patienten hatten jeweils zwei Attacken in der abgeleiteten Nacht. Diese zwei Patienten gehörten zu der Gruppe von den fünf Patienten, bei denen ein OSAS diagnostiziert wurde. Bei der näheren Betrachtung der Polysomnographie zeigte sich, dass die Attacken alle während des REM-Schlafes stattfanden und während eines Sauerstoffsättigungsabfalls auftraten. Beide Patienten wurden mit CPAP behandelt. Unter dieser Therapie trat eine vollständige Besserung der Schmerzsymptomatik ein. Bei beiden Fällen schien sich die Therapie verlängernd auf die Remissionszeit zwischen den Episoden auszuwirken.

In der Literatur lassen sich ähnliche Fallbeispiele finden:

Buckle et al. [1993] berichten von einem 49-jährigen Mann mit chronischem Clusterkopfschmerz. Durch eine polysomnographische Untersuchung wurde bei ihm ein OSAS mit assoziierten Sauerstoffentsättigungen während des REM-Schlafes diagnostiziert. In einer dieser Apnoe-Episoden erwachte der Patient mit einer typischen Clusterkopfschmerz-Attacke. Daraufhin wurde er mit CPAP behandelt, woraufhin das OSAS und die Entsättigungen verschwanden. Sein Clusterkopfschmerz besserte sich ebenfalls weitestgehend. Daraufhin entwickelte der Patient verstärkt zentrale Apnoen, die unter Behandlung mit BIPAP zusammen mit den Kopfschmerzen verschwanden. In der zweijährigen Nachbehandlungsphase blieb der Patient kopfschmerzfrei.

Nath Zallek et al. [2000] berichten von einem 60-jährigen Mann mit episodischem Clusterkopfschmerz. Durch eine ambulante Somnographie wurde bei ihm ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom festgestellt. Daraufhin ist er mit CPAP behandelt

worden. Unter dieser Therapie gingen die nächtlichen Clusterkopfschmerz-Attacken fast vollständig zurück und die Attacken während des Tages verloren deutlich an Intensität und Frequenz. In der vierjährigen Nachbehandlungsphase blieb der Patient, der sonst ungefähr alle sechs Monate für sechs bis acht Wochen seine Clusterkopfschmerz-Episoden hatte, unter der CPAP-Behandlung für 16 Wochen kopfschmerzfrei. In der übrigen Zeit entwickelte er drei weitere Clusterkopfschmerz-Episoden, was aber immer noch seltener war als zu der Zeit, wo er noch nicht die CPAP-Behandlung bekam. Die Clusterkopfschmerz-Attacken waren von der Intensität und Frequenz weiterhin deutlich geringer als vor der Behandlung. Die meisten Attacken traten nun im Gegensatz zu früher tagsüber auf.

Lüdemann et al. [2001] berichten von einem 48-jährigen Mann (BMI 28,7 kg/m²) mit episodischem Clusterkopfschmerz. Seine Attacken traten ausschließlich nachts auf. Meist hatte er mindestens zwei Attacken pro Nacht. Polysomnographisch wurde bei ihm ein Apnoe-Index (AI) von 40/h festgestellt. Es handelte sich hauptsächlich um gemischte Apnoen. Nach Einleitung einer CPAP-Therapie traten keine obstruktiven Apnoen mehr auf, während die zentralen Apnoen persistierten (AI>30/h). Während der Nacht unter CPAP-Behandlung kam es nur noch zu einer Attacke. Während der folgenden Nacht wurde zusätzlich zur CPAP-Behandlung kontinuierlich Sauerstoff zugeführt. Unter Sauerstoff (4 l/min) normalisierte sich der Apnoe-Index. Es gab keine Clusterkopfschmerz-Attacke in dieser Nacht. Auch in den folgenden vier Monaten kam es bei dem Patienten nur in den Nächten, in denen er keine CPAP-Therapie mit zusätzlichem Sauerstoff bekam, zu Clusterkopfschmerz-Attacken.

Auch in der vorliegenden Studie wurden vier Patienten, bei denen ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom diagnostiziert wurde, mit CPAP behandelt. Bei drei von den vier Patienten wurde zusätzlich ein zentrales Schlafapnoe-Syndrom diagnostiziert, welches entweder simultan von Anfang an bestand oder sich erst unter CPAP-Therapie, wie im vorbeschriebenen Fall, entwickelte. In allen Fällen ließen sich die zentralen Apnoen entweder durch die CPAP-Therapie oder durch die Kombination von CPAP-Therapie und zusätzlicher Sauerstoffgabe auslösen.

Ob die Behandlung kausal für eine Besserung der Schmerzsymptomatik des Clusterkopfschmerzes verantwortlich ist, kann nicht klar bewiesen werden.

Ein Patient mit episodischem Clusterkopfschmerz befand sich zum Zeitpunkt der Behandlung außerhalb der Clusterkopfschmerz-Episode. Ein weiterer Patient mit chronischem Clusterkopfschmerz wurde simultan mit einer Cortison-Stoßtherapie behandelt und bekam darunter keine Clusterkopfschmerz-Attacken. Noch ein anderer Patient mit chronischem Clusterkopfschmerz stand zum Zeitpunkt der Polysomnographie unter einer prophylaktischen Therapie mit Cortison und Verapamil, sodass es bei ihm in keiner der Ableitungen zu Clusterkopfschmerz-Attacken kam. Es bleibt der Patient mit dem episodischen Clusterkopfschmerz aus der Studie von Lüdemann et al. [2001], der sich auch im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie befindet und einen kausalen Zusammenhang zwischen der CPAP-Therapie und dem Sistieren der Clusterkopfschmerz-Attacken vermuten lässt.

Auf diese möglichen kausalen Zusammenhänge zwischen dem Schlafapnoe-Syndrom und dem Clusterkopfschmerz soll im nächsten Abschnitt, der Diskussion der Pathophysiologie, näher eingegangen werden.

5.3 Diskussion der Pathophysiologie

Obwohl in den letzten Jahren ausgedehnte Studien zum Clusterkopfschmerz durchgeführt wurden, bleibt die Pathophysiologie der Erkrankung weitestgehend unklar.

Eines der auffallendsten Charakteristika des Clusterkopfschmerzes ist der zirkadiane Rhythmus der Attacken und die Periodizität der aktiven Perioden.

Clusterkopfschmerz-Attacken treten ein- bis achtmal pro Tag, häufig mit einer uhrwerkartigen Regelmäßigkeit auf. Aktive Perioden des Clusterkopfschmerzes treten oft zur gleichen Zeit im Jahr auf, was auf eine jahreszeitliche Bindung der Attacken schließen lässt. Der Beginn der Clusterkopfschmerz-Perioden scheint mit der Änderung des Sonnenstandes bzw. mit den jahreszeitlichen Änderungen der Lichtintensität zusammenzuhängen. Im Juli und im Januar gibt es eine jahreszeitliche Häufung der aktiven Clusterkopfschmerz-Perioden, während eine Remission jeweils kurz nach der Uhrenumstellung im Frühling und im Herbst auftritt [Kudrow 1987]. Ungefähr 50% bis 60% der Attacken treten nachts aus dem Schlaf heraus auf [Ekblom 1970, Manzoni 1981, Russell 1981, Happe et al. 2001, Goadsby 2002].

Schon seit Jahren stellt sich die Frage, inwieweit ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Clusterkopfschmerz und dem Schlaf bzw. dem Schlaf-Wach-Rhythmus besteht.

Die zirkadiane Periodik als auch die Schlafgebundenheit des Clusterkopfschmerzes lässt eine Beteiligung zentraler Strukturen vermuten, die auch für die Chronobiologie des Menschen verantwortlich sind.

Bei der näheren Betrachtung der Schlafparameter hat sich in der vorliegenden Studie herauskristallisiert, dass bei Patienten mit Clusterkopfschmerz signifikant häufiger als bei gesunden Probanden schlafbezogene Atmungsstörungen vorliegen. Dieses gilt verstärkt für die Patienten, die sich in der aktiven Clusterkopfschmerz-Periode befinden, unabhängig von der Form des Clusterkopfschmerzes als auch unabhängig davon, ob es während der Nacht tatsächlich zu einer Attacke kommt oder nicht.

Es müsste demnach also einen Unterschied in der (Patho)physiologie des Schlafes zwischen Patienten mit aktivem und nichtaktivem Clusterkopfschmerz geben.

Diese Unterschiede zeigen sich in der vorliegenden Studie bei der Betrachtung der Atemparameter:

Die Apnoe-Hypopnoe-Indizes (hier gerade auch die Hypopnoen) sowie die Entsättigungsindizes sind bei den Patienten in der aktiven Periode im Vergleich zu den Patienten in der nichtaktiven Periode des Clusterkopfschmerzes als auch zu den gesunden Kontrollen signifikant erhöht. Dabei wurde bei 28,6% der Patienten ein OSAS und bei 10,7% ein ZSAS diagnostiziert. Hingegen wurde die Diagnose OSAS nur bei 7,1% der Kontrollpersonen und die Diagnose ZSAS überhaupt nicht bei den Kontrollpersonen gestellt.

Das Auftreten der zentralen Apnoen, die sich in den probatorisch mit CPAP behandelten Patienten mit OSAS teils auch erst verstärkt unter dieser Therapie zeigten, lässt eine Beteiligung zentraler Strukturen an der Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes vermuten.

Mittels der funktionellen Bildgebung mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) konnte eine spezifische Aktivierung von Hirnarealen während des Auftretens von Clusterkopfschmerz-Attacken gezeigt werden [May et al. 1998a]. Diese Aktivierung befindet sich im inferioren hypothalamischen Grau [Goadsby 1999] und tritt ausschließlich im Clusterkopfschmerz, nicht jedoch in anderen Schmerz- und vor allem Kopfschmerzarten auf. Das aktivierte Hirnareal liegt ipsilateral zur Seite des Clusterkopfschmerzes. Das gleiche Hirnareal des Hypothalamus scheint für zirkadiane und Schlaf-Wach-Rhythmen verantwortlich zu sein [Moore 1997].

Bisher wurde in der Forschung der primären Kopfschmerzarten davon ausgegangen, dass es sich um eine abnormale Funktion strukturell normalen Hirngewebes handelt. Die funktionellen Abweichungen von der Norm wurden durch die PET-Studien herausgestellt. May et al. [1999] gelang es erstmals mittels der voxel-basierten Morphometrie (VBM), die auf Magnetresonanztomographien (MRT) des Gehirns von Patienten mit Clusterkopfschmerz im Vergleich mit gesunden Probanden angewandt wurde, einen signifikanten strukturellen Unterschied in der Dichte des hypothalamischen Grau zwischen Patienten mit Clusterkopfschmerz und gesunden Probanden festzustellen. Das strukturell veränderte Hirnareal deckt sich mit dem, in den

PET-Studien gefundenen, hypothalamischen Hirnareal [May et al. 1998a, May & Leone 2003a].

Dieses veranlasste Leone et al. [2001b] zu dem Experiment, mittels der so genannten Tiefenhirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS) dieses Hirnareals, Clusterkopfschmerz-Attacken zu verhindern. Er erreichte bei einem Patienten mit einem unerträglichen, hartnäckigen Clusterkopfschmerz, der sich auf keine der üblichen Therapien besserte, eine komplette und lang andauernde Besserung der Symptomatik mittels der elektrischen DBS des ipsilateralen posterioren inferioren Hypothalamus [Leone et al. 2003]. Bislang ist von vier erfolgreich operierten Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz berichtet worden [May & Leone 2003a]. Wenn der Stimulator ausgeschaltet wird, bekommen die Patienten erneut Attacken, die wiederum verschwinden, wenn der Stimulator wieder eingeschaltet wird. Der genaue Mechanismus, der im Gehirn zur Unterdrückung der Attacken führt, bleibt nach wie vor unklar.

Im Zusammenhang mit der zirkadianen Periodizität des Clusterkopfschmerzes wurden auch endokrinologische Untersuchungen durchgeführt. Dabei fungiert vermutlich der Nucleus suprachiasmaticus im hypothalamischen Grau als Taktgeber der biologischen Uhr des Menschen [Dodick et al. 2003]. Die hypothalamische Regulation des endokrinen Systems beinhaltet die rhythmische und phasische Modulation der hypophysäalen Hormone [Leone & Bussone 1993] und des epiphysären Melatonins. Es ließen sich Änderungen in der zirkadianen periodischen Sekretion verschiedener hypophysäaler Hormone nachweisen [Dodick et al. 2000].

Melatonin wird in der Epiphyse (Glandula pinealis) produziert. Die Sekretionsrate des Melatonins unterliegt einem starken zirkadianen Rhythmus, der durch den Nucleus suprachiasmaticus reguliert wird [Moore 1997]. Nervenbahnen zwischen der Retina und dem Hypothalamus scheinen dem Hypothalamus Informationen über die Lichtintensität und Tageslichtdauer für den zirkadianen Rhythmus zu liefern. Der tageszeitliche Hell-Dunkel-Rhythmus fungiert als exogener und der Nucleus suprachiasmaticus als so genannter endogener Zeitgeber.

Der charakteristische nächtliche Melatonin-Peak ist während der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes abgeflacht. Die Melatonin-Sekretion erscheint bei Patienten mit Clusterkopfschmerz insgesamt vermindert [Waldenlind et al. 1987].

In der Prophylaxe von episodischem Clusterkopfschmerz wird Melatonin bei einigen Patienten erfolgreich eingesetzt [Leone 1996]. Peres und Rozen [2001] berichten von zwei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz, bei denen sich eine präventive Therapie mit Melatonin als hilfreich erwiesen hat.

Ein weiterer Zusammenhang zwischen Schlaf und Clusterkopfschmerz scheint das nächtliche Auftreten der Attacken aus dem Rapid-Eye-Movement-Schlaf (REM) zu sein [Dexter & Weitzman 1970, Dexter & Riley 1975, Kudrow 1984, Nobre et al. 2003]. Häufig tritt eine Attacke während oder kurz nach dem ersten REM-Schlaf, ca. eineinhalb Stunden nach dem Einschlafen, auf [Dexter & Riley 1975, Dexter 1988, Dodick et al. 2000; Peres & Rozen 2001].

Allerdings treten nicht alle nächtlichen Attacken aus dem REM-Schlaf heraus auf. In Kudrows Studie [1984] waren 53% aller Attacken mit dem REM-Schlaf assoziiert. Pfaffenrath et al. [1986] konnten diesen Zusammenhang zwischen REM-Schlaf und Clusterkopfschmerz allerdings nicht bei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz feststellen.

Die Verbindung von Clusterkopfschmerz und Schlaf scheint allerdings sehr komplex zu sein. So wird in weiteren, größer angelegten Studien noch bewiesen werden müssen, inwieweit es einen kausalen Zusammenhang zwischen Clusterkopfschmerz und den Veränderungen in der Physiologie des Schlafes bei Patienten mit Clusterkopfschmerz gibt.

5.4 Implikationen für die Therapie und Forschungsausblick

Nach den vorliegenden Ergebnissen scheint es einen Unterschied in den Schlafparametern zwischen Patienten in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes und Patienten in der Remissionsphase zu geben. Ob dieser Unterschied kausal mit der Pathologie des Clusterkopfschmerzes zusammenhängt, kann zum derzeitigen Zeitpunkt nicht bewiesen werden.

Jedoch gibt es Hinweise darauf, dass die Apnoen, Hypopnoen und Sauerstoffentsättigungen eventuell als Triggerfaktoren für die Clusterkopfschmerz-Attacken wirken [Kudrow 1984, Kudrow & Kudrow 1990, Buckle et al. 1993, Chervin et al. 2000a, Lüdemann et al. 2001, Nobre et al. 2003, vorliegende Studie]. Diese Hypothese wird unterstützt dadurch, dass Patienten mit Clusterkopfschmerz, die aufgrund von schlafbezogenen Atmungsstörungen probatorisch mit CPAP oder BIPAP behandelt wurden, unter dieser Therapie eine Besserung der Kopfschmerzsymptomatik feststellten. Allerdings ist diese Therapie immer nur an einigen wenigen Patienten durchgeführt worden, sodass sich hier ein möglicher Ansatz für kontrollierte klinische Studien mit einer größeren Fallzahl anbietet.

Kliniker, die Patienten mit Clusterkopfschmerz behandeln, sollten die Komorbidität von Clusterkopfschmerz und dem Schlafapnoe-Syndrom als Möglichkeit in Erwägung ziehen und Patienten, bei denen die herkömmlichen Therapieansätze nicht anschlagen, näher zum Schlaf befragen und gegebenenfalls einer Polysomnographie zuführen.

Darüber hinaus sollten ausgehend von den bisherigen Erkenntnissen weitere Untersuchungen erfolgen, in denen näher auf die Unterschiede von Patienten in der aktiven und in der nichtaktiven Periode im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eingegangen wird. Dieses könnte im Zusammenspiel der verschiedenen Studienansätze erfolgen, die sich mit der Periodizität des Clusterkopfschmerzes beschäftigen.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wird die Frage erörtert, inwiefern eine Assoziation zwischen dem Clusterkopfschmerz und einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom oder einer anderen schlafbezogenen Atmungsstörung besteht.

Ausgangspunkt für die Untersuchung war die in mehreren Studien aufgestellte These, dass bei Patienten mit Clusterkopfschmerz gehäuft ein OSAS auftritt. Allerdings wurde dieses bisher nur in Studien mit sehr geringen Fallzahlen herausgestellt [Kudrow et al. 1984, Chervin et al. 2000a, Nobre et al. 2003], sodass sich hier die Möglichkeit bot, in einer umfassenderen Studie diesen Zusammenhang von Clusterkopfschmerz und Schlafapnoe noch einmal näher zu untersuchen.

Dazu wurden somnographische Befunde von Patienten mit Clusterkopfschmerz (N=28) mit den Befunden von Probanden ohne Kopfschmerzerkrankung (N=28) verglichen. Auch nach Unterschieden zwischen den verschiedenen Formen von Clusterkopfschmerz (*episodisch innerhalb der Episode, episodisch außerhalb der Episode, chronisch*) und zwischen Patienten in der aktiven und in der inaktiven Periode des Clusterkopfschmerzes wurde geforscht.

Speziell wurde hierbei den Atemparametern und der Sauerstoffsättigung besondere Aufmerksamkeit geschenkt, da seit langem ein möglicher pathoätiologischer Zusammenhang von Clusterkopfschmerz und den schlafbezogenen Atmungsstörungen, insbesondere dem OSAS, im Raum steht.

Die Diagnose eines Clusterkopfschmerzes wurde strengstens nach den Kriterien der International Headache Society von 1988 gestellt. Zum Vergleich wurde eine Kontrollgruppe von Probanden ohne Kopfschmerzerkrankung untersucht, die nach dem Alter, dem Geschlecht und dem Body-Mass-Index gematcht war. Das Signifikanzniveau der Studie wurde bei $p=0,05$ festgesetzt.

Die Schlafanalyse zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Patienten und den Probanden bezüglich des Apnoe-Hypopnoe-Indexes ($p<0,002$), des Hypopnoe-Indexes ($p<0,002$) und des Entsättigungsindexes ($p<0,032$), die allesamt bei den Patienten mit Clusterkopfschmerz erhöht sind.

Zusätzlich sind die Patienten auf das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) und eines zentralen Schlafapnoe-Syndroms (ZSAS) untersucht worden. Das OSAS kam signifikant häufiger bei den Patienten mit Clusterkopfschmerz vor ($p < 0,036$). Das ZSAS zeigt einen Trend zur Signifikanz ($p < 0,075$), jedoch wurden bei Patienten mit Clusterkopfschmerz signifikant häufiger zentrale Apnoen nachgewiesen ($p < 0,009$).

Bei genauerer Betrachtung der verschiedenen Clusterkopfschmerz-Gruppen fällt auf, dass der einzige signifikante Unterschied, der sich in den somnographischen Ableitungen zeigt, darin begründet liegt, ob sich der Patient in der aktiven Periode des Clusterkopfschmerzes befindet oder in der inaktiven Periode. Dagegen scheint es keine Rolle zu spielen, an welcher Form des Clusterkopfschmerzes (*episodisch-chronisch*) der Patient leidet und ob der Patient in der abgeleiteten Nacht überhaupt eine Clusterkopfschmerz-Attacke hatte oder nicht.

Bei der Analyse der demographischen Daten konnte lediglich ein signifikant stärkerer Nikotinkonsum der Patienten mit Clusterkopfschmerz im Gegensatz zu den Kontrollen festgestellt werden.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Daten legen nahe, dass es einen Zusammenhang zwischen der aktiven Clusterperiode und den schlafbezogenen Atmungsstörungen wie dem OSAS und dem ZSAS gibt. Unterstützend spricht dafür auch, dass der probatorische Versuch der Therapie der Schlafapnoe in Einzelfällen auch die Besserung der Kopfschmerzsymptomatik nach sich zog.

Über den genauen Pathomechanismus der Assoziation zwischen Clusterkopfschmerz und schlafbezogenen Atmungsstörungen können allerdings auf der Grundlage dieser Studie keine weiteren Aussagen gemacht werden.

Inwieweit die Zusammenhänge zwischen Clusterkopfschmerz und schlafbezogenen Atmungsstörungen von pathoätiologischer und vor allem therapeutischer Bedeutung sind, könnte und sollte durch weitere detaillierte Studien geklärt werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Aldrich MS, Chauncey JB. Are morning headaches part of obstructive sleep apnea syndrome? *Arch Intern Med* 1990; 150: 1265-1267
2. AWMF online - Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie: Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen beim Erwachsenen (SBAS). Register-Nr. 020/001 vom 9. April 2001; <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/ipneu001.htm>
3. AWMF online - Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Restless Legs Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD). Register-Nr. 030/081 vom 15. Mai 2002; <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/neur-081.htm>
4. Bader GG; Kampe T, Tagdae T, Karlsson S, Blomqvist M. Descriptive physiological data on sleep bruxism population. *Sleep* 1997; 20: 982-990
5. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000; 54: 1832-1839
6. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache. A prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002; 58: 354-361
7. Biondi DM. Headaches and their relationship to sleep. *Dent Clin North Am* 2001; 45: 685-700
8. Blau JN. Sleep deprivation headache. *Cephalalgia* 1990; 10:157-160
9. Blau JN. Behaviour during a cluster headache. *Lancet* 1993; 342: 723-725
10. Buckle P, Kerr P, Kryger M. Nocturnal cluster headache associated with sleep apnea. A case report. *Sleep* 1993; 16: 487-489
11. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990; 30: 411-417
12. Chervin RD, Zallek SN, Lin X, Hall JM, Sharma N, Hedger KM. Sleep disordered breathing in patients with cluster headache. *Neurology* 2000a; 54: 2302-2306
13. Chervin RD, Zallek SN, Lin X, Hall JM, Sharma N, Hedger KM. Timing patterns of cluster headaches and association with symptoms of obstructive sleep apnea. *Sleep research online* 2000b; 3: 107-112
14. Cianchetti C, Zuddas A, Marchei F. High dose intravenous methylprednisolone in cluster headache. [letter] *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 418
15. Couturier EG, Hering R, Steiner TJ. The first report of cluster headache in identical twins. *Neurology* 1991; 41: 761

16. D'Alessandro R, Gamberini G, Benassi G, Morganti G, Cortelli P, Lugaresi E. Cluster headache in the Republic of San Marino. *Cephalalgia* 1986; 6: 159-162
17. Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG). Clusterkopfschmerz. Informationen der Deutschen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft, 2002; <http://www.dmkg.de/patient/cluster.pdf>
18. Dexter JD, Weitzman ED. Relationship of nocturnal headaches to sleep stage patterns. *Neurology* 1970; 20: 513-518
19. Dexter JD, Riley TL. Studies in nocturnal migraine. *Headache* 1975; 15: 51-62
20. Dexter JD. Headache and sleep. *Headache* 1988; 28: 671-672
21. Diener HC, Kaube H, Limmroth V. Migräne. *Der Internist* 2000; 41: 390-398
22. Diener HC. Sumatriptan in the treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 2001; 21 [Suppl. 1]: 16-17
23. Diener HC, Eikermann A. Der Kopfschmerztyp weist den Weg für die Therapie. *MMW Fortschr Med* 2004; 146: 203-207
24. Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, Giacobuzzo M. Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain* 1993; 52: 243-245
25. Dodick DW, Rozen TD, Goadsby PJ, Silberstein SD. Cluster headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 787-803
26. Dodick DW. Polysomnography in Hypnic headache Syndrome. Case report. *Headache* 2000; 40: 748-752
27. Dodick DW, Capobianco DJ. Treatment and management of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5: 83-91.
28. Dodick DW, Eross EJ, Parish JM. Clinical, anatomical and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache* 2003; 43: 282-292.
29. Ekbom KA. Ergotamine tartrate orally in Horton's 'Histaminic cephalgia' (also called Harris's 'ciliary neuralgia') *Acta Psychiatr Scand* 1947; [Suppl. 46]: 106-113
30. Ekbom K. Nitroglycerin as a provocative agent in cluster headache. *Arch Neurol* 1968; 19: 487-493
31. Ekbom K, Olivarius B. Chronic migrainous neuralgia: diagnostic and therapeutic aspects. *Headache* 1971; 11: 97-101
32. Ekbom K, Ahlborg B, Schele R. Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18. *Headache* 1978; 18: 9-19
33. Ekbom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 1981a; 21: 132-139

34. Ekbom K, Paalzow L, Waldenlind E. Low availability of ergotamine tartrate after oral dosing in cluster headache. *Cephalalgia* 1981b; 1: 203-207
35. Ekbom K & The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with Sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325: 322-326
36. Ekbom K, Krabbe A, Micieli G, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous Sumatriptan (6 mg) (Sumatriptan Long-Term Study Group). *Cephalalgia* 1995; 15: 230-236
37. Ekbom K. Cluster headache: an overview. *Ital J Neurol Sci* 1999; 20: 1-3
38. Ekbom K, Hardebo JE. Cluster headache. Aetiology, diagnosis and management. *Drugs* 2002; 62: 61-69
39. El Amrani M, Docros A, Boulan P. Familial cluster headache: a series of 186 index patients. *Headache* 2002; 42: 974-977
40. Evers S, Husstedt IW. Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1996; 36: 429-432
41. Evers S, Frese A, Majewski A, Albrecht O, Husstedt IW. Age of onset in cluster headache: the clinical spectrum (three case reports). *Cephalalgia* 2002; 22: 160-162
42. Evers S, Rahmann A, Schwaag S, Lüdemann P, Husstedt IW. Hypnic headache – the first German cases including polysomnography. *Cephalalgia* 2003a; 23: 20-23
43. Evers S, Goadsby PJ. Hypnic headache: Clinical features, Pathophysiology and treatment. *Neurology* 2003b; 60: 905-909
44. Finkel AG. Epidemiology of Cluster Headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7: 144-149
45. Förderreuther S, Mayer M, Straube A. Treatment of cluster headache with topiramate: effects and side-effects in five patients. *Cephalalgia* 2002; 22: 186-189
46. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen versus air inhalation. *Arch Neurol* 1985; 42: 362-363
47. Fusco BM, Fiore G, Gallo F, Marteletti P, Giacobozzo M. “Capsaicin-sensitive” sensory neurons in cluster headache: pathophysiological aspects and therapeutic indication. *Headache* 1994a; 34: 132-137
48. Fusco BM, Marabini S, Maggi CA, Fiore G, Geppetti P. Preventative effect of repeated nasal applications of capsaicin in cluster headache. *Pain* 1994b; 59: 321-325
49. Gabai IJ, Spierings ELH. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989; 29: 167-168

50. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997; 120: 193-209
51. Goadsby PJ. Evidence for hypothalamic activation in cluster headache. *Ital J Neurol Sci* 1999; 20: 80-83
52. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 251-257
53. Göbel H. *Die Kopfschmerzen*. Springer, Berlin, 1997
54. Göbel H, Lindner V, Heinze A, Ribbat M, Deuschl G. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long term study. *Neurology* 1998a; 51: 908-911
55. Göbel H, Diener HC, Grotemeyer KH, Pfaffenrath V. Therapie des Clusterkopfschmerzes. *Deutsches Ärzteblatt* 1998b; 95: 2760-2769
56. Hannerz J, Ericson K, Bergstrand G. Orbital phlebography in patients with cluster headache. *Cephalalgia* 1987; 7: 207-211
57. Hannerz J. Symptoms and diseases and smoking habits in female episodic cluster headache and migraine patients. *Cephalalgia* 1997; 17: 499-500
58. Happe S, Zeitlhofer J, Evers S. Kopfschmerzen und Schlafstörungen. Koinzidenz und Kausalität. *Nervenheilkunde* 2000; 19: 447-453
59. Happe S, Zeitlhofer J, Evers S. Schlafgebundene Kopfschmerzen. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 259-265
60. Hardebo JE, Dahlöf C. Sumatriptan nasal spray (20 mg/dose) in the acute treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 1998; 18: 487-489
61. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 [Suppl. 7]: 1-92
62. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004; 24 [Suppl. 1]: 1-151
63. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia* 1989; 9: 195-198
64. Italian Cooperative Study Group on the Epidemiology of Cluster Headache (ICECH), Chairman: Giuseppe Nappi. Case-control study on the epidemiology of cluster headache I: Etiological factors and associated conditions. *Neuroepidemiology* 1995; 14: 123-127
65. Karow T, Lang R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Druckerei Hansen, Bergisch-Gladbach 2000

66. Kayed K, Godtlibsen OB, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania IV: "REM sleep locked" nocturnal headache attacks. *Sleep* 1978; 1: 91-95
67. Kudrow L. Physical and personality characteristics in cluster headache. *Headache* 1974; 13: 197-202
68. Kudrow L. *Cluster headache: Mechanisms and Management*. Oxford University Press, Oxford 1980
69. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981; 21: 1-4
70. Kudrow L, McGinty DJ, Phillips ER, Stevenson M. Sleep apnea in cluster headache. *Cephalalgia* 1984; 4: 33-38
71. Kudrow L. The cyclic relationship of natural illumination to cluster period frequency. *Cephalalgia* 1987; 7 [Suppl. 6]: 76-78
72. Kudrow L, Kudrow DB. Association of sustained oxyhemoglobin desaturation and onset of cluster headache attacks. *Headache* 1990, 30: 474-480
73. Lavigne GJ, Goulet JP, Zuconni M, Morisson F, Lobbezoo F. Sleep disorders and the dental patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod* 1999; 88: 257-272
74. Lavigne GJ, Kato T, Kolta A, Sessle BJ. Neurobiological mechanisms involved in sleep bruxism. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 30-46
75. Leone M, Bussone G. A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. *Cephalalgia* 1993; 13: 309-317
76. Leone M, Lucini V, D'Amico D, Moschiano F, Maltempo C, Fraschini F, Bussone G. Twenty-four hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache. *Cephalalgia* 1995; 15: 224-9
77. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996; 16: 494-496
78. Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A, Bussone G. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: A double blind study versus placebo. *Neurology* 2000; 54: 1382-1385
79. Leone M, Russell MB, Rigamonti A, Attanasio A, Grazi L, D'Amico D, Usai S, Bussone G. Increased familial risk of cluster headache. *Neurology* 2001a; 56: 1233-1236
80. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic grey matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 2001b; 345: 1428-1429

81. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: a 3-year follow-up. *Neurol Sci* 2003; 24 [Suppl. 2]: 143-145
82. Levi R, Edman GV, Ekbom K, Waldenlind E. Episodic cluster headache II: High tobacco and alcohol consumption in males. *Headache* 1992; 32: 184-187
83. Loh NK, Dinner DS, Foldvary N, Skobieranda F, Yew WW. Do patients with obstructive sleep apnea wake up with headaches? *Arch Intern Med* 1999; 159: 1765-1768
84. Lüdemann P, Frese A, Happe S, Evers S. Sleep disordered breathing in patients with cluster headache. [letter] *Neurology* 2001; 56: 984
85. Manzoni GC, Terzano MG, Moretti G, Cocci M. Clinical observations on 76 cluster headache cases. *Eur Neurol* 1981; 20: 88-94
86. Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, Micieli G, Martucci N, Nappi G. Cluster headache – clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia* 1983; 8: 21-30
87. Manzoni GC, Micieli G, Granella F, Tassorelli C, Zanferrari C, Cavallini A. Cluster headache – course over ten years in 189 patients. *Cephalalgia* 1991; 11: 169-174
88. Manzoni GC. Gender ratio of cluster headache over the years: possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia* 1998; 18: 138-142
89. Manzoni GC. Cluster headache and lifestyle: remarks on a population of 374 male patients. *Cephalalgia* 1999a; 19: 88-94
90. Manzoni GC. Epidemiological and clinical aspects of cluster headache: relation with the migrainous syndrome. *Ital J Neurol Sci* 1999b; 20: 4-6
91. Matharu M, Goadsby P. Cluster headache. *Practical Neurology* 2001; 1: 42-49
92. Marks DR, Rapoport A, Padla D, Weeks R, Rosum R, Sheftell F, Arrowsmith F. A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. *Cephalalgia* 1993; 13: 114-116
93. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998a; 352: 275-278
94. May A, Kaube H, Buechel C, Eichten C, Rijntjes M, Jüptner M, Weiller C, Diener HC. Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study. *Pain* 1998b; 74: 61-66
95. May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999; 5: 836-838

96. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology* 2000; 55: 1328-1335
97. May A, Goadsby PJ. Hypothalamic involvement and activation in cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001, 5: 60-66
98. May A, Leone M. Update on cluster headache. *Curr Opin Neurol* 2003a; 16: 333-340
99. May A. Das trigeminovaskuläre System des Menschen. *Nervenarzt* 2003b; 74: 1067-1077
100. Meyer G. Epworth Sleepiness Scale (ESS). In: *Kompendium Schlafmedizin*. DGSM, Schulz H (Hrsg). Ecomed-Verlagsgesellschaft, Landsberg/Lech, 1997: S.1, III – 2.3.7
101. Molina Arjona JA, Jiménez-Jiménez FJ, Vela-Bueno A, Tallón-Barranco A. Hypnic Headache associated with stage 3 slow wave sleep. *Headache* 2000; 40: 753-754
102. Monstad I, Krabbe A, Micieli G. Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. *Headache* 1995; 35: 607-613
103. Moore RY. Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. *Ann Rev Med* 1997; 48: 253-266
104. Nath ST, Hall JM, Sharma N, Chervin RD. Relationship of nocturnal Occurrence of cluster headaches to symptoms of obstructive sleep apnea. *Neurology* 1998; 50 [Suppl. 4]: A274-A275
105. Nath Zallek S, Chervin RD. Improvement in cluster headache after treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2000; 1: 135-138
106. Neau JP, Paquereau J, Bailbe M, Meurice JC, Ingrand P, Gil R. Relationship between sleep apnoea syndrome, snoring and headaches. *Cephalalgia* 2002; 22: 333-339
107. Netzer NC, Hoegel JJ, Loubé D, Netzer CM, Hay B, Alvarez-Sala R, Strohl KP. Sleep in Primary Care International Study Group. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in primary care. *Chest* 2003; 124: 1406-1414
108. Nobre ME, Filho PFM, Dominici M. Cluster headache associated with sleep apnoea. *Cephalalgia* 2003; 23: 276-279
109. Paiva T, Batista A, Martins P, Martins A. The relationship between headaches and sleep disturbances. *Headache* 1995; 35: 590-596
110. Paiva T, Farinha A, Martins A, Batista A, Guilleminault C. Chronic headaches and sleep disorders. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1701-1705

111. Pascual J, Peralta G, Sanchez U. Preventive effects of hyperbaric oxygen in cluster headache. *Headache* 1995; 35: 260-261
112. Peres MF, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 993-995
113. Pfaffenrath V, Pöllmann W, Rütther E, Lund R, Hajak G. Onset of nocturnal attacks of chronic cluster headache in relation to sleep stages. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 403-407
114. Poceta JS, Dalessio DJ. Identification and treatment of sleep apnea in patients with chronic headache. *Headache* 1995; 35: 586-589
115. Poceta JS. Sleep-related headache. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4: 121-128
116. Poceta JS. Sleep-related headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7: 281-287
117. Rains JC, Penzien DB. Chronic headache and sleep disturbance. *Curr Pain Headache Rep* 2002; 6: 498-504
118. Raskin NH. The hypnic headache syndrome. *Headache* 1988; 28: 534-536
119. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147-1157
120. Rasmussen BK. Migraine and tension headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep stage pattern and relation to lifestyle. *Pain* 1993; 53: 65-72
121. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995; 15: 44-68
122. Rasmussen BK. Epidemiology of cluster headache. In: Olesen J, Goadsby PJ (Hrsg.). *Cluster headache and related conditions*. Oxford University Press, Oxford, 1999: S.23-26
123. Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache* 1995; 35: 83-84
124. Roberge C, Bouchard JP, Simard D, Gagne R. Cluster headache in twins. *Neurology* 1992; 42: 1255-1256
125. Russell D. Cluster headache: Severity and temporal profiles of attacks and patient activity prior to and during attacks. *Cephalalgia* 1981; 1: 209-216
126. Russell MB. Current status of genetic discoveries in cluster headache. *Ital J Neurol Sci* 1999; 20: 7-9
127. Sahota PK, Dexter JD: Sleep and headache Syndromes. A clinical review. *Headache* 1990; 30: 80-84
128. Sjaastad O, Shen JM, Stovner LJ, Elsas T. Cluster headache in identical twins. *Headache* 1993; 33: 214-217

129. Steinberg R, Weeß HG, Landwehr R. *Schlafmedizin – Grundlagen und Praxis*. UNI-MED Science, Bremen, 2000
130. Sturm A, Clarenbach P. *Checkliste Schlafstörungen*. Thieme, Stuttgart, 1997
131. Swanson JW, Yanagihara T, Stang PE, O’Fallon WM, Beard CM, Melton 3rd LJ, Guess HA. Incidence of cluster headaches: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1994; 44: 433-437
132. Thorpy MJ and the Diagnostic Classification Steering Committee. *The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. American Sleep Disorders Association, Rochester, Minnesota, 1990
133. Ulfberg J, Carter N, Talback M, Edling C. Headache, snoring and sleep apnoea. *J Neurol* 1996; 243: 621-625
134. Van Vliet JA, Bahra A, Martin V et al. Intranasal sumatriptan is effective in the treatment of acute cluster headache – a double-blind placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia* 2001; 21: 270-271
135. Waldenlind E, Gustafson SA, Ekblom 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
136. Walther A, Bardenheuer HJ. Das Schlaf-Apnoe-Syndrom. *Anaesthesist* 2001; 50: 295-308
137. Wessely P. Schlafgebundene Kopfschmerzen. In: *Kompendium Schlafmedizin*. DGSM, Schulz H (Hrsg). Ecomed-Verlagsgesellschaft, Landsberg/Lech, 1997: S.1-6, IX - 1.2
138. Wheeler SD, Carrazana EJ. Topiramate-treated cluster headache. *Neurology* 1999; 53: 234-235
139. Wörz R. *Differenzierte medikamentöse Schmerztherapie*. Urban & Fischer Verlag, München, 2001, S.276
140. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Safwan B. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235
141. Zakrzewska JM. Cluster headache: review of the literature. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001; 39: 103-113

8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers für die sehr gute Betreuung meiner Promotionsarbeit bedanken. Durch seine stete Hilfsbereitschaft bei jeglichen Fragestellungen bezüglich der Arbeit hat er einen nicht unerheblichen Beitrag zum reibungslosen Gelingen der Arbeit geleistet.

Des Weiteren danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein für die Möglichkeit, die Studie in seiner Klinik durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt den Patienten und Probanden, durch deren Teilnahme diese Studie erst ermöglicht wurde.

Auf diesem Wege möchte ich mich ebenfalls bei der Firma Weinmann für die Bereitstellung des Apnoe-Screening-Gerätes Somnocheck[®] effort bedanken. Durch dieses zusätzliche Gerät konnte diese Studie weitestgehend unabhängig von der Belegung des Schlaflabors durchgeführt werden.

Besten Dank schulde ich Frau A. Okegwo und Frau Dr. med. Svenja Happe, die mir bei Fragestellungen zur Auswertung der Schlafdaten stets hilfreich zur Verfügung standen.

9 Lebenslauf

10 Anhang

Daten-Erhebungsbogen zum Clusterkopfschmerz (siehe **Abschnitt 3.2.1.1**).

Studie *Somnographische Befunde von Patienten mit Clusterkopfschmerz* (Daten-Erhebungsbogen)

Name: _____ Alter bei Untersuchung: _____ Geschlecht: _____
Größe: _____ Gewicht: _____ BMI: _____

Diagnose (nach IHS):
 episodischer Clusterkopfschmerz
 primär chronischer Clusterkopfschmerz
 sekundär chronischer Clusterkopfschmerz
 chronische paroxysmale Hemikranie

Alter bei Erkrankungsbeginn: _____
 Durchschnittliche Dauer einer Attacke: _____
 Durchschnittliche Zahl der Attacken pro Tag: _____
 Durchschnittliche Dauer einer Episode: _____
 Durchschnittliche Zahl der Episoden pro Jahr: _____

Therapie:	ausprobiert	gut wirksam	schlecht wirksam
Sumatriptan	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sauerstoff	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ergotamin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verapamil	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lithium	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cortison	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Valproat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Methysergid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Familienanamnese bezüglich Clusterkopfschmerz:
 positiv (Wer?)
 negativ
 nicht bekannt

Weitere Erkrankungen:
 Migräne
 Schlaganfall
 Lungenerkrankung
 Diabetes mellitus
 Hypertonie
 andere: _____